https://doi.org/10.17116/jnevro201911903192

Применение электросудорожной терапии при резистентной шизофрении: биологические показатели эффективности и безопасности

М.В. ИВАНОВ, Д.С. ЗУБОВ*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Клинико-биологическая оценка эффективности и безопасности электросудорожной терапии (ЭСТ) у пациентов, страдающих терапевтически резистентной формой параноидной шизофрении. **Материал и методы**. Путем клинической оценки и определения биологических показателей, специфичных ЦНС (BDNF, NSE, S100B), а также биологических показателей воспаления и повреждения (IL-2, КФК, КФК-МВ) проведено их сравнение в двух группах пациентов: получающих комплексную терапию в виде ЭСТ, сочетавшуюся с антипсихотическими препаратами (66 больных), и только медикаментозное (антипсихотическое) лечение (32 пациента). **Результаты и заключение.** Установлено, что у пациентов, получающих комплексную терапию ЭСТ и антипсихотиками, редукция психотической симптоматики более выражена, чем у пациентов, получавших только психофармакотерапию. У пациентов, получавших ЭСТ, не было обнаружено повышения сывороточного уровня биологических показателей нейродеструкции и воспаления (NSE, S100B, КФК, КФК-МВ, IL-2). Уровень BDNF, способный характеризовать как эффективность, так и безопасность проводимой терапии, имел более выраженную тенденцию к повышению у пациентов, получавших сочетанную электросудорожную и лекарственную терапию, что может свидетельствовать о хорошей переносимости и высокой эффективности ЭСТ.

Ключевые слова: *электросудорожная терапия, антипсихотические средства, эффективность, безопасность, биологические показатели, BDNF, NSE, S100B, КФК, КФК-МВ, IL-2, нейропротекция, нейродеструкция, воспаление.*

Electroconvulsive therapy in treatment of resistant schizophrenia: biological markers of efficacy and safety

M.V. IVANOV, D.S. ZUBOV

Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russia

Objective. To evaluate clinical and biological efficacy and safety of electroconvulsive therapy (ECT) in patients with treatment-resistant paranoid schizophrenia. **Material and methods.** Determination of CNS specific biological markers (BDNF, NSE, S100B), together with markers of inflammation and CNS alteration (IL-2, CPK, CPK-MB), and clinical evaluation were performed in two groups of patients: the ECT + antipsychotic treatment group (*n*=66) and the antipsychotic treatment group (*n*=32). **Results and conclusion.** In the ECT + antipsychotic treatment group, the more pronounced reduction of psychotic symptoms has been revealed compared with subjects on antipsychotic treatment as monotherapy. Patients receiving ECT showed no increase in plasma levels of inflammation and CNS alteration biomarkers (NSE, S100B, CPK, CPK-MB, IL-2). The plasma level of BDNF, capable to characterize both the efficacy and safety of antipsychotic therapy, had a more pronounced upward trend in subjects with combined electroconvulsive and antipsychotic treatment, which may indicate good tolerability and high effectiveness of ECT.

Keywords: *ECT, antipsychotic treatment, efficacy, safety, biological markers, BDNF, NSE, S100B, CPK, CPK-MB, IL-2, neuroprotection, neurodegeneration, inflammation.*

Введение

Психические расстройства остаются одной из наиболее дезадаптирующих и инвалидизирующих групп заболеваний, затрагивая, по современным оценкам, примерно 38% европейской популяции [1]. По данным ВОЗ, на лечение шизофрении, распространенность которой составляет 0,6—0,8%, расходуется около 3% средств, выделяемых на здравоохранение, а количество лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (Disability-adjusted life year), достигает 1,1% [2].

Значительный прогресс, достигнутый в области биологической психиатрии и психофармакологии на протяжении последних десятилетий, во многом нивелируется высокой распространенностью такого явления, как терапевтическая резистентность (ТР). Так, в 1966 г., всего через 10 лет после внедрения антипсихотиков в терапевтическую практику, доля пациентов, не реагировавших на про-

© М.В. Иванов, Д.С. Зубов, 2019

*e-mail: dszubov@yandex.ru

водимое лечение, достигала 30% [3]. По современным оценкам, число больных с терапевтически резистентной формой шизофрении колеблется от 30 до 60%, что является высоким показателем, имеющим отношение не только к повседневной терапевтической тактике, но и к социально-экономическим аспектам жизни общества [4—8].

«Золотым стандартом» среди методов, наиболее часто применяемых для преодоления ТР у больных шизофренией, как и в предыдущие десятилетия, по-прежнему остается использование клозапина в высоких и максимальных терапевтических дозах, доходящих до 1000 мг/сут [9—11]. Частота его использования достигает 40% среди всех случаев назначения атипичных антипсихотических средств [12]. Несмотря на широкое применение, эффективность данного терапевтического подхода невысока, так как число пациентов, не реагирующих на терапию клозапином, составляет 40—70% [13].

Другим широко распространенным методом терапии резистентных форм психических расстройств является так называемая аугментация, или одновременное назначение нескольких лекарственных средств из разных фармакологических групп. По данным некоторых авторов [12], около 70% пациентов получают антипсихотические средства в сочетании с другими психотропными препаратами. Несмотря на широкую распространенность в клинической практике подобного подхода к преодолению терапевтической резистентности, результаты метаанализов показали, что сочетанное использование психотропных препаратов из разных фармакологических групп не обнаруживает преимуществ по сравнению с монотерапией психотропными средствами [14]. Так, значимое улучшение психического состояния было отмечено лишь в 4 из 46 проанализированных работ [15]. В то же время одновременное назначение нескольких антипсихотических средств нередко приводит к развитию и потенцированию побочных эффектов, в особенности таких, как экстрапирамидные симптомы (ЭПС) и метаболические нарушения. При этом полипрагмазия в 6,5 раза более затратна экономически [16, 17]. Стоит учитывать также и то, что сочетанное применение лекарственных средств нередко оказывается эффективным лишь на короткий период [17].

Учитывая спорную клиническую эффективность и недостаточную безопасность известных медикаментозных противорезистентных тактик, все большую актуальность приобретает такой метод терапии резистентных состояний, как электросудорожная терапия (ЭСТ). Использование ЭСТ при расстройствах шизофренического спектра, по данным ряда авторов, способствует формированию ремиссионных состояний в 55—86% случаев [18, 19], а положительный ответ отсутствует только у 10% пациентов [20].

Несмотря на длительное использование ЭСТ в психиатрической практике, механизмы ее действия остаются до конца не изученными. Помимо традиционных гипотез, связанных с воздействием ЭСТ на нейромедиаторные системы (дофаминергическую, серотонинергическую, ГАМК-ергическую и др.), а также способность такой терапии приводить к значительным нейрогуморальным и эндокринным изменениям, большинство авторов связывают терапевтический эффект ЭСТ с влиянием на систему нейротрофинов — специфических белков, поддерживающих нормальное развитие, рост и функционирование нейронов. Нейротрофины обладают нейропротективными свойствами, регулируют процессы апоптоза и опосредованно участвуют в синаптической активности. Считается, что ЭСТ влияет на уровень наиболее исследуемого представителя этой группы — нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) — путем усиления его синтеза и высвобождения, что в последующем ведет к усилению нейротрансмиссии, активации нейротрофических и нейропротективных процессов в ЦНС [21, 22]. Имеются данные, что экспрессия генов, а также общий уровень BDNF у пациентов, страдающих шизофренией с выявленной терапевтической резистентностью, значительно ниже, чем у больных без этого осложнения [23, 24].

Использование ЭСТ до сегодняшнего дня остается активно обсуждаемой проблемой, вызывающей большое количество споров, неоднозначных мнений и откровенно негативных и стигматизирующих установок как в обществе в целом, так и в профессиональной медицинской среде. Согласно опросу, проведенному среди студентов-медиков в США и Великобритании, 30% опрошенных считали ЭСТ «вариантом наказания» и относились к ней негативно, а 40% отметили факт «злоупотребления ЭСТ психиатрами» [25]. В Российской Федерации каждый пятый врач считает ЭСТ морально устаревшим, болезненным методом лечения, а каждый второй уверен, что из-за своей опасности этот метод может вызвать повреждения головного мозга и привести к смерти пациента [26].

Вместе с тем несомненно заслуживают внимания полученные к настоящему времени данные, свидетельствующие о том, что ЭСТ не вызывает структурных повреждений головного мозга [27]. Результаты специально проведенных исследований свидетельствуют, что смертность при проведении ЭСТ составляет менее 0,001%, или 1 на 73 440 пациентов [28]. Поэтому, по мнению ряда авторов, ЭСТ может считаться одним из самых безопасных методов противорезистентной терапии, обладающих хорошей переносимостью и не имеющих абсолютных противопоказаний для применения [29]. Однако в силу высокой стигматизации и недостаточной осведомленности врачей-психиатров об эффективности и безопасности ЭСТ применение данной методики остается ограниченным. Так, в США лишь 8% психиатров используют этот метод в своей практике [30].

В связи с широкой распространенностью резистентных состояний, а также выраженной стигматизацией ЭСТ увеличивается количество исследований, направленных на объективизацию ее безопасности при помощи биологических показателей, способных отражать процессы повреждения и воспаления в тканях ЦНС. Специфичными биологическими показателями нейродеструкции и общими показателями воспалительного процесса, имеющими тропность как к нейрональной, так и к глиальной ткани, являются: креатинфосфокиназа (КФК) и ее изофермент КФК-МВ (включающий в состав мышечную и мозговую фракции) — 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 [31]; нейронспецифическая энолаза (NSE) — фермент, содержащийся в нейронах ЦНС, концентрация которого значительно повышается при любых травматических воздействиях на ткани головного мозга [32]; S100B — специфичный белок астроцитарной глии, уровень которого в крови имеет тенденцию к значительному увеличению при различных видах нейродегенерации и нейродеструкции [33]; интерлейкин — 2 (IL-2) — пептид, относящийся к семейству провоспалительных цитокинов.

Имеются данные, что уровень IL-2 в сыворотке крови у больных, страдающих параноидной шизофренией, осложненной терапевтической резистентностью, выше, чем у здоровых лиц и пациентов с шизофренией без данного осложнения. Это может свидетельствовать о реакции иммунного ответа или о хроническом воспалении в определенных областях головного мозга, что в свою очередь может приводить к нарушениям дифференциации D_2-рецепторного аппарата, являясь одной из причин терапевтической резистентности [34, 35].

Цель настоящего исследования — комплексная клинико-биологическая оценка эффективности и безопасности применения ЭСТ при терапии резистентных состояний у больных параноидной шизофренией.

Материал и методы

Клиническая выборка была составлена из числа больных отделения биологической терапии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева.

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

Основанием для диагностики терапевтической резистентности являлось: полное отсутствие редукции или незначительная редукция продуктивной психопатологической симптоматики после последовательных курсов терапии двумя антипсихотиками и более в течение 6—8 нед с их применением в средне- или максимально допустимых терапевтических дозах [36].

Выборку составили 98 пациентов, 64 мужчины и 34 женщины. Средний возраст пациентов составил 33,2±8,7 года, средняя длительность заболевания — 6,6±5,1 года. В соответствии с задачами исследования они были разделены на сопоставимые по демографическим параметрам группы. Основную группу составили пациенты, получавшие сочетанную электросудорожную и психофармакологическую терапию (ЭСТ + ПФТ), — 66 человек. Контрольная группа была представлена пациентами, получавшими только медикаментозную терапию психотропными средствами (ПФТ) — 32 человека.

В процессе терапии в обеих группах наблюдения наиболее часто применялись следующие антипсихотические препараты: типичного ряда — галоперидол (29,5±13,38 мг/сут) и клопиксол (47,22±41,62 мг/сут); из препаратов атипичного ряда у пациентов основной и контрольной групп — оланзапин (22,50±6,38 мг/сут), кветиапин 500±216 мг/сут), арипипразол (27,4±4,87 мг/сут), палиперидон (9,71±1,99 мг/сут), клозапин 212,92±192,43 мг/сут). У пациентов основной группы наблюдения лекарственную нагрузку на фоне проведения процедур ЭСТ согласно современным рекомендациям снижали.

ЭСТ назначали решением клинико-экспертной комиссии. Процедуру проводили с согласия пациента по современной модифицированной методике в присутствии врача-реаниматолога с предшествующей премедикацией в процедурном кабинете, оборудованном средствами для оказания реанимационной помощи. Пациент оставался под наблюдением врача-реаниматолога до стабилизации общего состояния. При процедуре ЭСТ использовали аппарат ЭСТЕР. Параметры стимуляции в каждом конкретном случае подбирали индивидуально. Частоту следования импульсов устанавливали в пределах 27—40 Гц; длительность импульсов — 1—1,5 мс при амплитуде 550—850 мА. При подборе «дозы тока» использовали принцип независимой настройки каждого параметра стимуляции, однако у большинства пациентов применяли референсные значения. Состоявшимся считали приступ, моторные проявления которого длились не менее 30 с.

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

Взятие биологических образцов (венозная кровь) проводили по стандартной методике, двукратно: на этапе включения в исследование и на этапе окончания процедур ЭСТ (через 4 нед), у пациентов группы контроля — в идентичные временные промежутки.

Полученные биологические образцы подвергали центрифугированию в течение 15 мин при 3000 оборотах в минуту с целью выделения сыворотки крови, выделенную сыворотку немедленно замораживали и хранили при температуре –80 °С не более 6 мес. Для определения концентрации биологических показателей в сыворотке крови использовали метод иммуноферментного анализа (ИФА) с применением ИФА-наборов (ELISA-kit) фирмы «R&D Systems» (США). При помощи ИФА-метода были исследованы: BNDF, КФК и КФК-MB, NSE, S100B, IL-2, при этом КФК и КФК-MB, NSE, S100B в силу специфичности, а также возможности определения клинической нормы исследованы только у 32 пациентов основной группы (ЭСТ + ПФТ), BDNF и IL-2 — у 98 пациентов обеих исследованных групп.

Для оценки клинического состояния пациентов применяли катамнестический и психометрический методы с использованием шкал PANSS и UKU [37, 38].

Обработку клинического материала проводили с использованием программного пакета Microsoft Excel 2013, статистических программ IBM SPSS Statistics версии 23.0, для выполнения статистического анализа и оценки достоверности полученных результатов применяли: *U*-критерий Манна—Уитни, *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Показатели клинической эффективности

На этапе включения в исследование пациенты обеих групп находились в остром психотическом состоянии, при этом значение общего балла по шкале PANSS у пациентов основной группы наблюдения было несколько выше и составило 116,04±18,76 балла для группы ЭСТ + ПФТ и 113,28±14,18 балла для группы пациентов, получавших только ПФТ **(табл. 1)**. Выраженность позитивной (П), негативной (Н) и общей психопатологической (О) симптоматики у пациентов контрольной группы при поступлении также была выше: позитивная симптоматика по шкале PANSS имела значения 26,25±5,94 и 25,93±4,67, негативная — 30,87±6,27 и 28,94±5,65, а общая психопатологиче-

Таблица 1. **Характеристика психического состояния пациентов исследованных групп по шкале PANSS, баллы**

Показатель	При включении в исследование		Через 4 нед терапии	
	ЭСТ + ПФТ	ПФТ	ЭСТ + ПФТ	ПФТ
Позитивная симптоматика (П)	26,25±5,94	25,93±4,67	14,98±4,6*	21,78±4,35*
Негативная симптоматика (Н)	30,87±6,27	28,94±5,65	20,72±5,09*	26,16±5*
Общая психопатологическая симптоматика (О)	58,92±10,46	58,41±7,42	35,85±9,06*	50,72±8,05*
Общий балл	116,04±18,76	113,28±14,18	71,55±16,71*	98,66±15,4*

Примечание. * — $p<0,001$.

Таблица 2. **Средний уровень КФК и КФК-МВ у пациентов, получавших ЭСТ + ПФТ, Ед/л**

Показатель	Референсные значения (*n*)	При включении в исследование	Через 4 нед терапии (после завершения ЭСТ)
КФК	29—200	65,62±44,77	54,77±54,30
КФК-МВ	0—24	14,77±10,27*	9,52±2,90*

Примечание. * — $p<0,05$.

ская —58,92±10,46 и 58,41±7,42 балла для группы ЭСТ + ПФТ и ПФТ соответственно, различия между группами статистически не были достоверны ($p>0,05$).

Через 4 нед терапии у пациентов обеих групп отмечена статистически достоверная положительная динамика психического состояния по основным психопатологическим показателям шкалы PANSS ($p<0,001$), однако более выраженная редукция позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики выявлена у пациентов основной группы. Различия между группами были статистически достоверны ($p<0,001$) и имели следующие значения: 14,98±4,6 и 21,78±4,35 балла (П), 20,72±5,09 и 26,16±5 балла (Н), 35,85±9,06 и 50,72±8,05 балла (О) соответственно. В целом в группе пациентов, получавших комбинированную терапию ЭСТ + ПФТ, был получен более выраженный положительный ответ на проводимое лечение, а общий балл по шкале PANSS на заключительном этапе исследования у пациентов основной группы составил 71,55±16,71 в отличие от группы контроля, у пациентов которой эти значения оставались довольно высокими — 98,66±15,4 балла ($p<0,001$). У пациентов, получавших ЭСТ + ПФТ, редукция позитивной симптоматики по шкале PANSS составила 42,93%, негативной — 32,77%, общей психопатологической — 39,15%, общего балла — 38,34%, в то время как аналогичные показатели для группы пациентов, получавших ПФТ, составляли 16, 9,6, 13,16 и 12,9% соответственно.

Биологические показатели

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF). Средний уровень BDNF на начальном этапе исследования у пациентов основной группы наблюдения (ЭСТ + ПФТ, $n=66$) был несколько выше, чем у пациентов группы контроля (ПФТ, $n=32$), и составлял 10,71±5,79 и 9,9±3,1 нг/мл соответственно, выявленные на начальном этапе различия между группами не имели статистической значимости ($p>0,05$). Концентрация BDNF в сыворотке крови у пациентов контрольной группы, получавших только ПФТ, в ходе наблюдения имела тенденцию к снижению и составляла 9,53±4,82 нг/мл через 4 нед терапии ($p>0,05$). В то же время пациенты основной группы, получавшие сочетанную электросудорожную и медикаментозную терапию, также на уровне тенденции ($p>0,05$) обнаруживали увеличение концентрации BDNF, сывороточный уровень которого составил 12,30±7,66 нг/мл. При анализе полученных результатов на заключительном этапе исследования статистически достоверных различий между группами пациентов выявлено не было (12,30±7,66 нг/мл — ЭСТ + ПФТ, 9,53±4,82 нг/мл — ПФТ) ($p>0,05$). Тем не менее у многих больных, получавших ЭСТ, отмечался рост концентрации сывороточного уровня BDNF, что позволяет говорить об общей тенденции к возможному увеличению его содержания в процессе проводимой ЭСТ в отличие от терапии исключительно лекарственными средствами и рассматривать данный белок как потенциальный биологический показатель, имеющий зависимость от характера проводимой противорезистентной терапии, однако выявленные тенденции требуют проведения дополнительного направленного исследования.

Общая креатинфосфокиназа (КФК), креатинфосфокиназа-мышечная и мозговая фракция (КФК-МВ). Средний показатель уровня активности общей КФК у пациентов основной группы наблюдения перед проведением ЭСТ составлял 65,62±44,77 Ед/л, не выходя за пределы нормальных значений (29—200 Ед/л) **(табл. 2)**. Существенное повышение концентрации КФК было зафиксировано только у 2 пациентов (675 и 2023 Ед/л соответственно). У первого пациента после окончания курса ЭСТ средний уровень КФК достиг нормальных значений — 114 Ед/л, у второго пациента снизился в 7 раз, до 289 Ед/л. В ходе исследования концентрация КФК оставалась близкой к первоначальному уровню (65,62±44,77 Ед/л) и не обнаруживала статистически значимой динамики ($p>0,05$). После завершения процедур ЭСТ уровень КФК в сыворотке крови составлял 54,77±54,30 Ед/л, что соответствовало границам нормальных значений и не демонстрировало активации общих воспалительных процессов.

Более специфичным индикатором повреждения тканей головного мозга является изофермент креатинфосфокиназы — КФК-МВ. На этапе включения в исследование средний уровень данного показателя составлял 14,77±10,27 Ед/л и не выходил за пределы референсных значений (0—24 Ед/л). В процессе наблюдения отмечено статистически значимое снижение концентрации КФК-МВ ($p<0,05$), уровень которого после окончания курса ЭСТ составлял 9,52±2,90 Ед/л и не выходил за пределы нормы, что может свидетельствовать об отсутствии воспалительных реакций в тканях ЦНС.

Интерлейкин 2 (IL-2). При изучении этого показателя воспаления в сыворотке крови у пациентов обеих групп (ЭСТ + ПФТ, ПФТ; $n=98$) его наличие было выявлено лишь у 6 из 98 пациентов. Обнаруженные изменения отме-

чены в разных временны́х точках и носили бессистемный характер, в связи с чем для получения достоверной интерпретации необходимы дополнительные исследования.

Белок S100B. Показатель среднего уровня белка S100B до начала курса ЭСТ не выходил за рамки нормальных значений (0—200 нг/л) и составлял 49,64±22,45 нг/л. Значимого изменения уровня белка S100B и выхода величины показателя за пределы нормальных значений в процессе наблюдения у пациентов, получавших ЭСТ, не отмечено (p>0,05). После окончания курса процедур уровень белка S100B составлял 44,02±21,08 нг/л, что может свидетельствовать об отсутствии активных нейродегенеративных и нейровоспалительных процессов.

Нейронспецифическая энолаза (NSE). Средний уровень NSE перед началом курса ЭСТ у пациентов основной группы был равен 9,63±4,40 нг/мл и не выходил за пределы нормы (0—20 нг/мл). Повышение концентрации NSE выше нормы (0—20 нг/мл) было обнаружено у 2 обследованных пациентов на этапе включения в исследование (24,76 нг/мл и 19,11 нг/мл) с последующим снижением концентрации через 4 нед терапии до 7,98 и 7,10 нг/мл соответственно. В процессе наблюдения значимой динамики изменения уровня NSE не выявлено. Средний уровень NSE после окончания процедур ЭСТ составлял 9,04±4,36 нг/мл, что практически не отличалось от значений данного показателя до начала курса ЭСТ (9,63±4,40 нг/мл, p>0,05). Полученные результаты также могут говорить об отсутствии текущего нейродеструктивного процесса.

Результаты данного исследования позволяют сделать следующие выводы.

Комбинированное применение ЭСТ и антипсихотической терапии приводит к достоверно более выраженной редукции (более 20% по шкале PANSS) психопатологической симптоматики (позитивной, негативной, общей психопатологической) по сравнению с результатами, полученными при использовании только психотропных лекарственных средств (менее 20% по шкале PANSS).

Уровень BDNF, отражающий процессы нормального функционирования и нейропротекции клеток ЦНС, в ходе проведения процедур ЭСТ имеет тенденцию к увеличению, что не наблюдается при терапии ПФТ. BDNF может выступать в качестве потенциального биологического показателя, отражающего эффективность и безопасность проводимой ЭСТ.

Средний уровень таких биологических показателей воспаления, нейродеструкции и нейродегенерации, как КФК, КФК-МВ, IL-2, NSE и S100B, в процессе проведения ЭСТ не выходит за пределы нормальных значений, что отражает отсутствие повреждающего воздействия ЭСТ на клетки ЦНС.

Таким образом, результаты настоящего исследования, основанные на изучении динамики клинических и биологических показателей, подтвердили эффективность и безопасность применения ЭСТ для преодоления терапевтической резистентности у пациентов с параноидной шизофренией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Svensson GAM, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen H-C. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(9):655-79. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018
2. Altamura C, Fagiolini A, Galderisi S, Rocca P, Rossi A. Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, course and models of care. *Journal of Psychopathology.* 2014;20:223-243.
3. Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993;19:287-230. https://doi.org/10.1093/schbul/19.2.287
4. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1997;23(4):663-674. https://doi.org/10.1093/schbul/23.4.663
5. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2002;4(4):132-136. [Mosolov SN. Rezistentnost' k psikhofarmakoterapii i metody ee preodoleniya. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya.* 2002;4(4):132-136. (In Russ.)].
6. Solanki RK, Singh P, Munshi D. Current perspectives in the treatment of resistant schizophrenia. *Indian J Psychiatry.* 2009;51(4):254-260. https://doi.org/10.4103/0019-5545.58289
7. Zervas IM, Theleritis C, Soldatos CR. Using ECT in schizophrenia: a review from a clinical perspective. *World J Biol Psychiatry.* 2012;13(2):96-105. https://doi.org/10.3109/15622975.2011.564653
8. Miyamoto S, Jarskog LF, Fleischhacker WW. Schizophrenia: when clozapine fails. *Curr Opin Psychiatry.* 2015;28(3):243-248. https://doi.org/10.1097/yco.0000000000000159
9. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H., the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:789-796. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001 https://doi.org/10.1007/bf00442561
10. Meltzer HY. Duration of a clozapine trial in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46:672. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810070098017
11. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, Fye C, Charney D. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med.* 1997;337:809-815. https://doi.org/10.1056/nejm199709183371202
12. Englisch S, Zink M. Treatment-resistant Schizophrenia: Evidence-based Strategies. *Mens Sana Monogr.* 2012;10(1):20-32. https://doi.org/10.4103/0973-1229.91588
13. Mossaheb N, Kaufmann RM. Role of aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012;8:235-244. https://doi.org/10.2147/ndt.s13830
14. Dold M, Leucht S. Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health.* 2014;17(2):33-37. https://doi.org/10.1136/eb-2014-101813
15. Siskind DJ, Lee M, Ravindran A, Zhang Q, Ma E, Motamarri B, Kisely S. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2018;1:4867418772351. https://doi.org/10.1177/0004867418772351
16. Combination and High-Dose Atypical Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenia: Systematic Review. *CADTH Technol Overv.* 2012;2(3).
17. Ortiz-Orendain J, Castiello-de Obeso S, Colunga-Lozano LE, Hu Y, Maayan N, Adams C. Antipsychotic combinations for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017. https://doi.org/10.1093/schbul/sbx153 https://doi.org/10.1002/14651858.cd009005.pub2
18. Fink M, Taylor MA. Electroconvulsive Therapy Evidence and Challenge. *JAMA.* 2007;298(3):330-332. https://doi.org/10.1001/jama.298.3.330
19. Greenhalgh J, Knight C, Hind D Beverley C, Walters S. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technol Assess.* 2005;9(9):1-156. https://doi.org/10.3310/hta9090
20. Dabrowski M, Parnowski T. Clinical analysis of safety and effectiveness of electroconvulsive therapy. *Psychiatr Pol.* 2012;46(3):345-360.

21. Shimizu E, Hashimoto K, Watanabe H, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Shinoda N, Sin-ichi Okada, Masaomi Iyo. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry.* 2003;54(1): 70-75. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00181-1

22. Li J, Ye F, Xiao W, Tang X, Sha W, Zhang X, Wang J. Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels following electroconvulsive therapy or antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2016; 36:23-28. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.03.005

23. Yamamori H, Hashimoto R, Ishima T, Kishi F, Yasuda Y, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Ito A, Hashimoto K, Takeda M. Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. *Neurosci Lett.* 2013;27;556:37-41. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.09.059

24. Bilgen AE, Bozkurt ZS, Zincir S, Özdemir B, Ak M, Aydemir E, Şener I. Effects of electroconvulsive therapy on serum levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in treatment resistant major depression. *Brain Res Bull.* 2014;104:82-87. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2014.04.005

25. McFarquhar TF, Thompson J. Knowledge and attitudes regarding electroconvulsive therapy among medical students and the general public. *The Journal of ECT.* 2008;24 (4):244-253. https://doi.org/10.1097/yct.0b013e318168be4a

26. Голенков А.В. Отношение разных групп населения к электросудорожной терапии. [Электронный ресурс]. *Медицинская психология в России: электронный научный журнал.* 2011;5. Дата обращения: 02.07.18. URL: http://medpsy.ru [Golenkov AV. Otnoshenie raznykh grupp naseleniya k elektrosudorozhnoi terapii. [Elektronnyi resurs]. *Meditsinskaya psikhologiya v Rossii: elektron. nauch. zhurn.* 2011;5. Data obrashcheniya: 02.07.18. URL: http://medpsy.ru (In Russ.)].

27. Baghai TC, Möller H-J. Electroconvulsive therapy and its different indications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(1):105-117.

28. Watts BV, Groft A, Bagian JP, Mills PD. An examination of mortality and other adverse events related to electroconvulsive therapy using a national adverse event report system. *JECT.* 2011;27(2):105-108. https://doi.org/10.1097/yct.0b013e3181f6d17f

29. Andrade C, Arumugham SS, Thirthalli J. Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. *Psychiatr Clin North Am.* 2016;39(3):513-530. https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.004

30. Payne N, Prudic J. Electroconvulsive Therapy Part I: A Perspective on the Evolution and Current Practice of ECT. *J Psychiatr Pract.* 2009;15(5):346-368. https://doi.org/10.1097/01.pra.0000361277.65468.ef

31. Hergenroeder GW, Redell JB, Moore AN, Dash PK. Biomarkers in the clinical diagnosis and management of traumatic brain injury. *Mol Diagn Ther.* 2008;12(6):345-358. https://doi.org/10.1007/bf03256301

32. Mrozek S, Dumurgier J, Citerio G, Mebazaa A, Geeraerts T. Biomarkers and acute brain injuries: interest and limits. *Crit Care.* 2014;18(2):220. Published online 2014 Apr 24. https://doi.org/10.1186/cc13841

33. Battista AP, Buonora JE, Rhind SG, Buonora JE, Yarnell AM, Lazarus RC, Mousseau M, Latour LL, Rizoli SB, Baker AJ, Rhind SG, Diaz-Arrastia R, Mueller GP. Multivariate analysis of traumatic brain injury: development of an assessment score. *Front Neurol.* 2015;6:68. https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00068

34. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011;70(7):663-671. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013

35. Annya MS, Stephen M. The Neuroimmunology of Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2013;70(7):663-671. https://doi.org/10.9758/cpn.2013.11.3.107

36. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2 suppl):1-56.

37. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 1987;13(2):261-276.

38. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K.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. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987;334:1-100.

Поступила 12.07.2018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Михаил Владимирович — д.м.н., проф., врач-психиатр, руководитель Отделения биологической терапии психически больных, «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; https://orcid.org/0000-0002-4825-3547

Ivanov M.V. — MD, PhD professor, Head of the Department; Department of Biological Psychiatry, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4825-3547

Зубов Дмитрий Сергеевич — врач-психиатр, младший научный сотрудник; Отделение биологической терапии психически больных «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; https://orcid.org/0000-0002-3532-8730

Zubov D.S. — MD, Junior research fellow; Department of Biological Psychiatry, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3532-8730