

индивидуально-личностном и симптоматическом направлениях и осуществлять комплексную терапевтическую, коррекционную, воспитательную и социализирующую помощь детям и подросткам с различными психическими заболеваниями и аномалиями.

ПРЕДИКТОРЫ ОТКЛИКА НА ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЮ, УСТАНОВЛЕНИЯ РЕМИССИИ И ПРОГНОЗА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Янковская А.Г.

*Гродненский государственный медицинский университет
г. Гродно, Республика Беларусь*

Благодаря использованию достижений генетики, молекулярной биологии, нейрофизиологии и нейропсихологии, а также появлению методов нейровизуализации психиатрия стала использовать биологические методы для лечения пациентов с шизофренией в виде фармакологической терапии и методов электрической и магнитной стимуляции головного мозга. Несмотря на мультидисциплинарный подход к изучению шизофрении, до сих пор этиология этого заболевания остается неизвестной, а патогенез изучен недостаточно, что и ограничивает эффективность методов лечения, применяемых на современном этапе.

Поскольку эффективность антипсихотических препаратов у разных пациентов варьирует в широких пределах по скорости ответа на терапию, по редукции психопатологической симптоматики, по эффективной терапевтической дозе и выраженности побочных эффектов, важной проблемой является исследование предикторов отклика на психофармакотерапию и установление ремиссии как маркеров прогноза у пациентов с шизофренией. Сложность такого исследования состоит в многомерности факторов и их взаимовлияний, способных определять отклик пациента на психофармакотерапию. Тем не менее, научные работы в этой области позволили выявить несколько надежных факторов, связанных с долгосрочным прогнозом у пациентов с шизофренией. Предикторами

неблагоприятного прогноза при шизофрении являются: плохая адаптация в преморбидном периоде, мужской пол, раннее начало, длительный период заболевания без лечения, нарушение режима приема антипсихотических препаратов, коморбидность с психическими расстройствами вследствие употребления психоактивных веществ, отсутствие раннего отклика на фармакотерапию, отсутствие отклика на все нейролептики, кроме клозапина.

В исследованиях, посвященных предикторам ответа на фармакотерапию, установления ремиссии и прогноза при шизофрении, нет единого подхода к четкому определению самих изучаемых категорий «терапевтический отклик», «ремиссия». Авторы публикаций очерчивают свои критерии данных категорий, кроме того варьирует длительность расстройства в исследуемых выборках, что затрудняет объединение данных, полученных в разных исследованиях. Поэтому на сегодняшний день наиболее адекватными принято считать изучение предикторов во время первого эпизода шизофрении.

Анализ литературных данных показывает разный подход к оценке отклика на психофармакотерапию. Ответ на фармакологическое лечение определяют, как клинически значимое глобальное улучшение психопатологической картины независимо от того, сохраняются ли отдельные симптомы. В связи с отсутствием четких критериев терапевтического отклика, в клинических исследованиях порог отклика устанавливается произвольно и отличается у пациентов при остром состоянии, у длительно болеющих и резистентных к лечению пациентов.

По результатам более 50 исследований пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра были выделены следующие факторы, влияющим на отклик на фармакотерапию: возраст, пол, адаптация в преморбиде, положительный по психозу семейный анамнез, возраст начала заболевания, продолжительность периода без лечения, продолжительность заболевания, тяжесть позитивных и негативных симптомов, когнитивный дефицит, уровень общего функционирования, коморбидность по зависимости

от ПАВ и побочное действие нейролептиков в виде паркинсонизма. Очевидно, что отклик на психофармакотерапию в большой степени зависит от биологически заданных, трудно контролируемых предикторов, нуждающихся в дальнейшем изучении их механизмов на различных уровнях: от генетического до клинического.

Поскольку современные антипсихотики редуцируют как позитивную, так и негативную симптоматику, ответ на фармакотерапию является необходимым условием ремиссии и социальной адаптации при шизофрении. В 2005 году Рабочей группой по ремиссии при шизофрении (RSWG – The Remission in Schizophrenia Working Group) было разработано согласованное определение ремиссии при шизофрении и представлены критерии для ее оценки. RSWG определила ремиссию как уровень основных симптомов шизофрении, который не нарушает поведение человека и является ниже требуемого для диагностики в соответствии с DSM-IV. Симптоматический критерий включает семь диагностически важных элементов (бред, мысли необычного содержания, галлюцинации, формальные нарушения мышления, манерность, аффективное уплощение, асоциальность), специфицированных в DSM-IV и затем соотнесенных по критериям МКБ-10 и трем различным клиническим шкалам: Шкала позитивных и негативных синдромов (PANSS), Шкалы для оценки негативных (SANS) и позитивных (SAPS) симптомов и Шкала краткой психиатрической оценки. Временной критерий требует выполнения необходимого уровня симптоматического критерия минимум 6 месяцев.

Как показали исследование Karow A. (2011), существуют расхождения в понимании симптоматической ремиссии при шизофрении психиатрами, родственниками пациентов и пациентами. У 44% из 131 обследованных пациентов наблюдалась ремиссия в соответствии с критериями RSWG, при этом только 39% пациентов оценивали свое состояние как ремиссию, симптоматика 32% пациентов оценивались родственниками как ремиссия, в то время как психиатры констатировали ремиссию у 61% пациентов. Только

в 18% случаев понимание ремиссии пациентами, их родственниками и психиатрами совпадало. Данный факт подчеркивает важность учета субъективного благополучия и качества жизни пациентов с шизофренией при определении критериев ремиссии и отклика на фармакотерапию.

В исследованиях, проведенных с учетом критериев ремиссии в соответствии с RSWG, были определены следующие предикторы ремиссии: возраст, пол, адаптация в преморбиде, уровень образования, семейное положение, наличие мягких неврологических знаков, возраст начала заболевания, продолжительность периода без лечения, продолжительность заболевания, тяжесть позитивных и негативных симптомов, инсайт на заболевание, уровень социального функционирования, зависимость от ПАВ и побочное действие нейролептиков в виде паркинсонизма и депрессии, наличие социальной поддержки. Вышеуказанные данные позволяют сделать вывод, что среди предикторов ремиссии заметную роль играют социально-психологические переменные, что и объясняет обоснованность и эффективность психотерапевтических методов, методов когнитивного и социального тренингов в лечении и реабилитации пациентов с шизофренией.

С помощью методов нейровизуализации, моделирования на трансгенных животных активно исследуются нейробиологические маркеры предикторов ответа на психофармакотерапию и отдаленного прогноза при шизофрении. К структурным нейробиологическим маркерам относят плотность нервной ткани лобной, лимбической областей, верхней височной и передней поясной извилины, объем гиппокампа и парагиппокампальной извилины, островка и мозжечка. Исследования методами нейроимиджинга подтверждают, что длительный период до начала лечения у пациентов с шизофренией является фактором более выраженной потери серого и белого вещества головного мозга в указанных структурах, что, предположительно, и препятствует отклику на фармакотерапию.

Важным биологическим предиктором как ответа на фармакотерапию, так и установления ремиссии при шизофрении является пол. Большинство

исследований подтверждает тот факт, что мужской пол является неблагоприятным фактором при шизофрении. Причина более благоприятного прогноза для женщин во многом не ясна, но очевидно, что важную роль в этом играют половые гормоны, в частности, эстрогены. С помощью методов молекулярной биологии рецепторы к эстрогенам были обнаружены во многих структурах головного мозга. На животных моделях было показано влияние эстрогенов на холинергическую систему базальных отделов переднего мозга и ствола головного мозга, серотонинергическую и дофаминергическую системы среднего мозга, катехоламинергическую систему гиппокампа и глиальные клетки. За счет этих эффектов эстрогены модулируют эмоциональное состояние, влияют на когнитивные функции и двигательную активность. Благодаря способности изменять чувствительность и количество дофаминовых рецепторов эстрогены могут оказывать действие, подобное антипсихотикам. Кроме того, эстрогены обладают нейропротективной функцией за счет улучшения мозгового кровообращения и метаболизма глюкозы, увеличения плотности и пластичности синапсов, антиоксидантного действия. Эти данные согласуются с эстрогенпротективной теорией шизофрении и теорией «гипоэстрогенизма», предполагающих существенную роль эстрогенов в патогенезе этого заболевания.

Клинические исследования роли гормонального фактора для патогенеза, течения и прогноза при шизофрении характеризуются неоднозначностью и неоднородностью результатов. Тем не менее, некоторые работы показали, что у пациенток с шизофренией менархе происходит значительно позже по сравнению со здоровыми женщинами, при физиологических состояниях, связанных с повышенным уровнем эстрогенов (периовуляторная фаза менструального цикла, беременность), у пациенток с шизофренией наблюдается клиническое улучшение. Напротив, при снижении эстрогенов описаны случаи предменструального и постабортного психозов, психозов, связанных с прекращением приема оральных контрацептивов или приемом

онтогонистов рецепторов эстрогенов (кломифен, тамоксифен). Клиническое применение эстрогенов в комплексном лечении шизофрении на небольшой выборке показало более быстрый ответ на фармакотерапию и меньшую выраженность побочных эффектов нейролептиков.

Влияние половых гормонов на течение шизофрении также актуально в контексте важности нормальной репродуктивной функции женщин для их социальной адаптации, которая, в свою очередь, является предиктором установления ремиссии. Большинство нейролептиков, блокирующих D2 рецепторы нейронов туберо-инфундибулярного пути, дозозависимо вызывают пролактинемия, что является ингибирующим фактором для синтеза эстрогенов. Поэтому лечение нейролептиками может усугублять уже имеющийся дефицит эстрогенов у женщин с шизофренией, тем самым негативно влиять на их репродуктивную функцию и таким образом ухудшать качество жизни и социальную адаптацию. Данный факт говорит о важности учета гормонального статуса женщин при назначении нейролептической терапии.

Сложная структура взаимодействия различных предикторов ответа на фармакотерапию, течения заболевания и ремиссии при шизофрении определяет необходимость дальнейших исследований в этой области. Лучшее понимание механизмов различных предикторов будет способствовать индивидуализированному подходу к терапии пациентов с шизофренией. В этом контексте перспективным представляется изучение особенностей психопатологических проявлений, ответа на терапию, формирования ремиссии, качества жизни и прогноза при шизофрении у женщин с учетом их гормонального статуса.