

На правах рукописи

БЕРЕЗОВСКАЯ Марина Альбертовна

**ПАРАНОИДНАЯ ШИЗОФРЕНИЯ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ:
КЛИНИКО-ПАТОКИНЕТИЧЕСКИЕ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ
АСПЕКТЫ**

14.01.06 – Психиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Томск, 2013

Работа выполнена в ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук и ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России.

Научный консультант:

Доктор мед. наук, профессор *Семке Аркадий Валентинович*

Официальные оппоненты:

Доктор мед. наук, профессор *Рахмазова Любовь Демьяновна*
ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения РАМН

Доктор мед. наук, профессор *Салмина-Хвостова Ольга Ивановна*
ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России

Доктор мед. наук, профессор *Усов Григорий Михайлович*
ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России

Ведущее учреждение: ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Тюмень)

Защита состоится 14 июня 2013 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 001.030.01 при Учреждении Российской академии медицинских наук Научно-исследовательском институте психического здоровья СО РАМН по адресу: 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИПЗ СО РАМН.

Автореферат разослан _____ 2013 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 001.030.01 кандидат медицинских наук

О. Э. Перчаткина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Шизофрения занимает первое место среди психозов по распространенности, прогрессивности и тяжести социальных последствий [А. В. Семке, 1995; Н. Н. Иванец, 2006; С. А. Иванова, 2008; З. Ф. Мухаметшина, 2009; С. В. Кузнецов, 2009; А. С. Тиганов, 2010; Е. А. Мальцева, 2011; N. Tarrrier et al., 1998; M. D. Jibson, 2004; A. S. Bellack, 2006; K. Yamada, 2007; P. Kreczmanski et al, 2007]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность шизофрении в мире оценивается в пределах 0,8-1,0% [С. Дж. Кейт, 2005; Н. А. Тювина, 2006; В. Н. Краснов, 2007; Т. В. Дмитриева, 2009; И. А. Митихина, 2011; Л. Д. Рахмазова, 2011; Е. Г. Дмитриева, 2011; А. Б. Шмуклер, 2011; J. McGrath, 2004; S. Saha, 2005; V. A. Morgan, 2008; G. Kirov et al., 2009; B. Stubbs, 2009; Y. H. Chen, 2009]. В России ежегодно госпитализируется 50,6% всех больных шизофренией [И. Я. Гурович, 2000; Н. С. Lin, 2011]. Это наиболее трудные в лечебном и реабилитационном плане больные, как правило, с длительными сроками пребывания в стационаре [В. Ф. Лебедева, 2010; О. В. Агаркова, 2011].

Последние годы отмечается тенденция к увеличению среди больных шизофренией доли пациентов молодого возраста, течение с частыми обострениями, нарастающие изменения личности и высокий уровень инвалидизации [С. А. Долгов, 1994; С. Дж. Кейт, 2005; С. В. Кузнецов, 2009; А. В. Семке, 2011; Е. Г. Дмитриева, 2011; Н. Н. Петрова, 2011; J. M. Kane, 1998; R. E. Crowther et al., 2001; B. Stubbs, 2009].

Сопутствующие соматические заболевания [В. Ф. Лебедева, В. Я. Семке, 2007, 2010; С. Н. Мосолов, 2008; В. П. Волков, 2009, 2011, 2012; С. Н. Бельдиев, 2010; Т. А. Тюркина, 2010; А. Р. Халикова, 2012; Л. К. Мясникова, 2012; A. Breier et al., 1991; P. J. Harrison, 1999; D. R. Rhoades, 2000; A. Tretiakov, 2007; M. Rzewuska, 2007; M. B. Goldman, 2007; С. Н. Hennekens, 2007, 2008; J. Bobes, 2007, 2011; M. Maj, 2008; M. Bernardo, 2009; N. S. Weber, 2009; B. Stubbs, 2009; R. G. Holt, 2010; L. C. Bresee, 2010; L. Ferreira, 2010; J. M. Jerrell, 2010; M. De Hert, 2010, 2011; A. J. Mitchell, 2011; Н. Н. Shen, 2011; С. Y. Tang, 2011; K. Ribbe, 2011; С. Н. Liao, 2011], а также суицидальные тенденции (риск суицида составляет 9-13%) [В. Г. Остроглазов, 2000; Б. С. Положий, 2010; Е. А. Панченко, 2011; С. Н. Hennekens, 2005; G. Goldstein, 2006; S. Gautam, 2011] значительно сокращают продолжительность жизни больных шизофренией, которая в среднем на 9-12 лет меньше, чем в популяции [Л. М. Василенко, 2011; T. J. Lambert, 2003; S. Saha et al., 2007; R. M. Carasso, 2008; R. C. Bell, 2009; V. Jukic, 2009; J. W. Newcomer, 2009; a. M. Kilbourne, 2009; S. Brown, 2010; A. J. Mitchell, 2010; Н. J. Wildgust, 2010; S. Gautam, 2011]. Поэтому шизофрения описывается как «болезнь, сокращающая жизнь» [R. Tandor, 2008; S. Gautam, 2011; Н. С. Lin, 2011].

Психофармакотерапия – доступный, широко применяемый и относительно безопасный метод лечения больных шизофренией [С. Дж. Кейт, 2005; В. Н. Краснов, 2007; С. В. Nemeroff, 1999; M. Stephen, 2002]. Основными целями фармакотерапии шизофрении являются снижение

психотических симптомов, уменьшение частоты рецидивов, максимальное улучшение функционирования пациентов и улучшение качества их жизни [С. Н. Мосолов и др., 2006; Ю. Г. Щигорева, 2011; W. Carpenter, 1990; M. I. Herz et al, 1991; E. B. Minkin et al., 1994; J. D. Hegarty et al., 1994; J. Q. Csernansky et al., 1998; P. D. Harvey et al., 1998; L. E. Hinsie, 1999; M. E. Lenior et al., 2005]. Антипсихотические препараты доказали эффективность в отношении позитивных симптомов шизофрении и в предотвращении обострений заболевания. Появление нового поколения антипсихотиков внесло существенный прогресс в лечение шизофрении благодаря лучшему профилю безопасности и более широкому спектру клинической активности по сравнению с классическими нейролептиками [С. Н. Мосолов, 2011]. Тем не менее, применение антипсихотиков, особенно на протяжении длительного времени, сочетается с рядом объективных трудностей [А. О. Бухановский и др., 1998; И. И. Кутько и др., 2005; А. Б. Шмуклер, 2011; S. Friis, T. K. Larsen, 2002; J. A. Lieberman et al., 2008]. Они обладают ограниченной эффективностью в отношении негативных, когнитивных и депрессивных симптомов шизофрении и часто плохо переносятся больными [О. А. Лобачева, 2008; D. R. Rhoades, 2000; D. Naber, 2001; A. L. Silver, 2003; С. Дж. Кейт, 2005; R. Tandor, 2008]. Наряду с этим, стала актуальной проблема отрицательного патоморфоза шизофрении, связанная с усилением прогрессивности данного заболевания, снижением эффективности терапии, [В. Д. Вид, 2001; И. Я. Гурович, 2003; Б. Д. Цыганков, 2005; А. В. Рудакова, 2005].

Отмечен неуклонный рост числа терапевтически резистентных больных с непрерывным течением процесса [Б. Д. Петраков, 1996; Д. Н. Костерин, 2007; О. А. Лобачева, 2008; W. S. Fenton, 1997], при лечении которых психофармакотерапия оказывается малоэффективной, что требует назначения новых препаратов, полипрагмазии и специальных противорезистентных мероприятий [Б. Д. Цыганков, 1980, 1981, 2005]. Дополнительное назначение психотропных препаратов увеличивает вероятность характерных для многих нейролептиков осложнений и побочных действий [В. К. Лепяхин, А. В. Астахова, 2008; G. L. Daumit, 2008; M. I. Hert, 2010]. Они же усугубляют проблему медикаментозного комплайенса [В. Д. Вид, 2001; С. Дж. Кейт, 2005], создавая основное препятствие для непрерывной антипсихотической терапии [S. Keith, 2003]. Диапазон несоблюдения терапии за полугодовой период составляет от 12 до 80 % [М. А. Морозова и др., 2007; J. Carman et al., 1984; J. L. Young et al, 1986].

Осложнения и побочные действия выявляются при использовании не только классических нейролептиков, но и атипичных антипсихотиков [Л. Н. Горобец, 2007; М. Г. Янушко, 2008; А. Н. Чомский, 2008; R. Perez-Iglesias, 2007; J. M. Suvisaari, 2007; J. Bobes, 2007; J. W. Newcomer, 2007; L. C. Hwang, 2007; C. U. Correll, 2007; R. R. Wu, 2007; M. A. De Hert, 2008, 2009; J. M. Meyer, 2008; S. Rege, 2008; V. L. Ellingrod, 2008; C. U. Correll, 2008; M. Smith, 2008; S. Rege, 2008; W. A. Ray, 2009; S. Weinmann, 2009; M. C. Huang, 2009; C. K. Chen, 2009; D. W. Haupt, 2009; L. Shi, 2009; B. Stubbs, 2009; D. L. Kelly, 2010;

S. Gautam, 2011;]. Применение нового поколения нейролептиков (атипичных антипсихотиков) вывело метаболические расстройства на первый план среди ведущих побочных эффектов при проведении антипсихотической терапии у больных шизофренией [Д. И. Ястребов, 2005; В. С. Буланов, 2007; С. Н. Мосолов, 2008; И. А. Мартынихин, 2009; Л. М. Василенко, 2011; С. J. Bushe, 2008a, 2008b; R. G. Holt, 2008; R. C. Peveler, 2008]. Развивающиеся при нейролептической терапии экстрапирамидные нарушения более чем в 20% случаев оказываются малокурабельными [П. Б. Джонс, П. Ф. Бакли, 2008]. Общеизвестным осложнением психофармакотерапии является поздняя дискинезия, которая развивается у 20-30% больных шизофренией, регулярно принимающих любые нейролептики на протяжении более одного года [В. Е. Лернер, 1988; Н. Rittmannsberger, 1986; R. Asarnov, 1988]. Помимо собственных патологических проявлений, поздняя дискинезия приносит повышенный риск легочной и сердечно-сосудистой патологии [Н. Youssef, 1987]. Большинство психотропных препаратов опасно назначать в период беременности [J. Kulkarni, 2008; E. Nilsson, 2008; J. J. Newham, 2008; S. Gentile, 2008; A. Einarson, 2009; M. Galbally, 2010]. Как правило, изложенные в нормативных документах стандарты лечения можно применить для оказания помощи душевно больным только в специализированных лечебных учреждениях, однако большая доля пациентов с хроническими психическими заболеваниями обслуживается подразделениями общемедицинского профиля, и полноценная терапия для многих больных становится недоступной [В. Я. Семке, 1998; Р. Дженкинс и др., 2005; А. А. Царьков, 2009; Р. Mortensen, 2001; J. Van Os et al., 2001].

Социальная, трудовая и бытовая несостоятельность больных шизофренией – следствие не только самой болезни, но и недостаточной эффективности психофармакологических средств [В. Д. Вид, 2001], а также нежелательных действий терапии. Преобладание социальных потерь над медицинскими составляет пропорцию 9:1, что указывает на необходимость поиска и применения новых терапевтических стратегий [В. Н. Краснов, 2007; M. Herz, 1982; W. Carpenter, 1982, 1983]. Дальнейшее повышение эффективности и рентабельности терапии возможно лишь на основе комплексного подхода к лечебно-реабилитационным мероприятиям, где наряду со специфическими (в данном случае психофармакотерапией) используются неспецифические биологические методы, нормализующие разноуровневые звенья гомеостаза [М. А. Сайкин, 2002]. Поэтому важное место в оптимизации психофармакотерапии отводится дальнейшему расширению исследований, направленных на выявление биологических процессов, определяющих возникновение и развитие шизофрении [И. И. Кутько, 2006; Ю. С. Абросимова, 2009; Б. Г. Бутома, 2012].

В исследованиях последних лет доказано, что при многих формах хронических болезней имеется сходство патогенетических механизмов, родство факторов риска развития и прогрессирования заболеваний [В. Я. Семке и др., 1998; N. Dedeoglu, 1990; S. Leder, 1994; В. Claussen, J. F. Nygard, 1994]. Имеются данные, что при доминировании галлюцинаторно-бредовых расстройств при шизофрении, алкоголизме и других хронических психозах значимым является

измененный нейроорганический субстрат [Д. М. Менделевич, 1980; Н. Еу, 1961]. Не утратило актуальности мнение С. Г. Жислина [1965] о том, что формированию развернутого синдрома Кандинского-Клерамбо при шизофрении способствуют биологические вредности внутриутробного периода и первых лет жизни больного. Доказана роль структурной дефицитности ЦНС при развитии ряда психотических, особенно галлюцинаторных, расстройств у больных шизофренией [А. А. Сумароков, 2000; А. Ф. Изнак, 2008; Н. С. Коломеец, 2009]. В таких случаях в пораженном органе повышена вероятность нарушения сосудистого тонуса. Сосудистую дистонию обуславливают как структурная дефицитность в пораженном органе, так и клинически «немые» структурные отклонения в других органах и системах, а также повышенная «чувствительность» к психотравмирующим факторам, заложенная преимущественно в период раннего детства [В. Г. Трошин, 1992].

Ряд авторов [Я. П. Гирич, 1992; В. Я. Семке и др., 1998] указывают на эффективность использования при хронических неспецифических заболеваниях комплекса лечебных приемов, направленных на восстановление скорости кровотока в основных системах организма, что способствует уменьшению выраженности патологических изменений в пораженном органе.

Мы считаем возможным применение подобного подхода при разработке технологии немедикаментозного лечения для использования в комплексной терапии хронических психотических, в первую очередь галлюцинаторных, расстройств при параноидной шизофрении. Решение этой проблемы позволит с новых позиций подойти к лечению хронических психозов, а также к решению вопросов вторичной профилактики и реабилитации больных данного профиля.

Цель исследования: Изучить влияние патопластических факторов на клинику и течение параноидной шизофрении с церебральными гемодинамическими нарушениями и разработать лечебно-реабилитационные мероприятия для данной категории больных.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности церебральной гемодинамики у больных параноидной шизофренией с галлюцинаторным и бредовым вариантами течения.

2. Определить и систематизировать основные факторы риска развития церебральных гемодинамических нарушений у пациентов, страдающих параноидной шизофренией.

3. Разработать технологию лечебно-реабилитационного воздействия для использования в комплексной терапии больных параноидной шизофренией, направленную на нормализацию скорости кровотока в сосудах головного мозга.

4. Оценить эффективность использования данной технологии в комплексной терапии больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами.

5. Определить взаимосвязь скорости кровотока с дозой антипсихотических препаратов.

6. Определить прогностические критерии терапевтической эффективности разработанных мероприятий на динамику шизофренического процесса и социальную адаптацию больных.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных параноидной шизофренией выявлены изменения церебральных гемодинамических показателей, а именно, замедление скорости кровотока и повышение индекса периферического сосудистого сопротивления, в магистральных артериях головного мозга, более выраженные при галлюцинаторном варианте, по сравнению с бредовым; при эпизодическом с нарастающим дефектом течения заболевания, по сравнению с непрерывным.

2. Гемодинамические нарушения обусловлены биологическими вредностями периода раннего онтогенеза (гестоз первой половины беременности и простудные заболевания в первую половину беременности у матерей больных, осложнения периода родов), приводящими к развитию «церебральной недостаточности», и дополнительными внешними воздействиями, усложняющими клинику и течение эндогенного заболевания (сопутствующие соматические заболевания – гипертоническая болезнь, болезни почек, органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, а также злоупотребление алкоголем).

3. Использование в комплексной терапии больных с галлюцинаторным вариантом параноидной шизофрении немедикаментозных приемов, направленных на нормализацию скорости кровотока в сосудах головного мозга, позволяет повысить эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий у данных больных.

4. Эпизодическое течение параноидной шизофрении, при наличии у больных признаков церебральной сосудистой дистонии, проявляющихся рассеянной неврологической симптоматикой и нарушением скоростных показателей мозгового кровотока, является прогностическим критерием высокой терапевтической эффективности разработанных мероприятий на динамику шизофренического процесса и социальную адаптацию больных.

Научная новизна. Впервые у больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами определены факторы риска, приводящие к развитию церебральной сосудистой дистонии и гемодинамическим нарушениям в магистральных артериях головного мозга.

Впервые показано, что признаки церебральной сосудистой дистонии более выражены при галлюцинаторном варианте, чем при бредовом, при эпизодическом с нарастающим дефектом течения параноидной шизофрении, по сравнению с непрерывным течением заболевания.

Разработана система лечебно-реабилитационных мероприятий для больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами, с проявлениями церебральной сосудистой дистонии, позволяющая увеличить

продолжительность ремиссий, улучшить социальную, трудовую и семейную адаптацию пациентов, уменьшить дозы психотропных препаратов,

Разработаны предикторы прогноза исходов лечения больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами.

Практическая значимость. Полученные новые данные о клинико-патопластических и клинико-динамических особенностях шизофрении могут быть использованы в практическом здравоохранении для повышения эффективности терапии больных шизофренией.

Создана система диагностики нарушений церебрального кровотока у больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами, которая может быть использована в качестве дополнительных параклинических методов обследования пациентов для прогноза эффективности терапии при поступлении больного в стационар, что позволит с первых дней госпитализации целенаправленно проводить дифференцированные терапевтические мероприятия (использовать комплексные терапевтические программы).

Разработана комплексная терапевтическая программа с включением немедикаментозных методов, направленных на устранение церебральной сосудистой дистонии, которые позволяют повысить чувствительность к психофармакотерапии, снизить побочные нейролептические осложнения, повысить эффективность лечения.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования представлены в учебно-методическом пособии «Унифицированная программа немедикаментозного лечения хронических вербальных галлюцинозов» (Красноярск, 2004) и учебно-методическом пособии для послевузовской подготовки врачей «Психотерапевтическая программа в комплексной терапии больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами» (Красноярск, 2011).

Основные положения диссертационного исследования используются в программе обучения врачей-интернов и ординаторов по специальности «Психиатрия» Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, а также включены в учебный процесс на кафедре психиатрии и наркологии с курсом ПО в институте последипломного образования КрасГМУ.

Результаты работы внедрены в клиническую практику и используются в стационаре Красноярского краевого психоневрологического диспансера №1, в филиалах №1 (г. Канск), №2 (г. Лесосибирск), №4 (п. Поймо-Тины), №5 (с. Овсянка – ранее Красноярской краевой психиатрической больницы №2), №7 (г. Ачинск); в психоневрологическом диспансере ФГБУЗ КБ №51 ФМБА России (г. Железногорск); в стационаре ГБУЗ Республики Хакасия «Клинический психоневрологический диспансер» (г. Абакан); в стационаре КГБУЗ ККПНД №5 (г. Норильск).

Апробация работы. Материалы диссертации представлены на Первом Сибирском конгрессе «Человек и лекарство» (г. Красноярск, 2003г.); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы

наркологии, психиатрии, психологии в республике Саха» (г. Якутск, 2004г.); Втором Сибирском конгрессе «Человек и лекарство» (г. Красноярск, 2004г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Психотерапия аддиктивных и эндогенных расстройств» (г. Новосибирск, 2004г.); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье в XXI веке» (г. Новосибирск, 2005г.); Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 70-летию организации психиатрической помощи в Иркутской области (г.Иркутск, 2005г.); Межрегиональной научно-практической конференции СФО с международным участием «Клинические и реабилитационные аспекты экзогенно-органической патологии головного мозга» (г. Кемерово, 2006г.); Научно-практической конференции, посвященной 25-летию психотерапевтической службы Читинской области и 5-летию Психотерапевтического центра (г. Чита, 2006г.); XIII отчетной научной сессии (с международным участием), посвященной 100-летию О. В. Кербикова (г. Томск, 2007г.); Российской конференции с международным участием «Современные социально-психологические проблемы психиатрии и наркологии» (г.Красноярск, 2008г.); Всероссийской конференции «Охрана психического здоровья работающего населения России» (г. Кемерово, 2009г.); Третьем Сибирском конгрессе с международным участием «Человек и лекарство» (г. Красноярск, 2009г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Резидуально-органическая патология головного мозга (онтогенетический аспект)» (г. Кемерово, 2011г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы психиатрии и наркологии» (г. Красноярск, 2012); Третьей всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии» (г. Томск, 2013).

Публикации: Основные материалы и положения диссертации изложены в 39 научных работах, в том числе 16 статьях в реферируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы, приложения. Основной текст изложен на 346 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 46 рисунками. Библиографический указатель включает 234 отечественных и 461 зарубежных источников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе стационара КГБУЗ «Красноярский краевой психоневрологический диспансер №1» и филиала №5 КГБУЗ ККПНД №1 (ранее Красноярская краевая психиатрическая больница № 2) с 1999 по 2010 год.

Для реализации цели исследования и решения поставленных задач были использованы следующие материалы: эпидемиологические сведения и данные статистического анализа распространенности шизофрении в г. Красноярске и Красноярском крае; данные клинико-психопатологического и нейрофизиологического исследований больных параноидной шизофренией, повторно госпитализированных в психиатрический стационар по поводу обострения психотической симптоматики; сведения, полученные из медицинской документации (историй болезни и амбулаторных карт) – анамнестические данные, результаты дополнительных методов обследования.

Пациенты выбраны из группы больных, находившихся на повторном стационарном лечении с диагнозами: «Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения» (F20.00) и «Параноидная шизофрения, эпизодический с нарастающим дефектом тип течения» (F20.01). Клиническая верификация диагноза проводилась с использованием данных стационарного обследования и наблюдения, архивной медицинской документации и научных документов. Осматривались лица в возрасте 20-50 лет с длительностью заболевания не менее двух лет. В исследование не включались больные, имеющие 1 группу инвалидности, недееспособные пациенты, а также госпитализированные в психиатрический стационар в недобровольном порядке. Из исследования исключены больные, у которых диагноз параноидной шизофрении был установлен до достижения ими 18-летнего возраста, а также пациенты со злокачественным или вялым течением заболевания. Критериями исключения явились также наличие у больных очаговой неврологической симптоматики и судорожные приступы в анамнезе заболевания. Таким образом, были установлены следующие критерии включения и исключения пациентов в исследование (табл. 1).

Всего в исследование было включено 480 пациентов (217 мужчин – 45,2%; 263 женщины – 54,8%). При работе с больными были соблюдены принципы информированного согласия (наличие подписанной формы информированного согласия пациента) Хельсинской декларации Всемирной Медицинской ассоциации.

**Перечень критериев
включения, невключения и исключения пациентов в исследование**

	Критерии
критерии включения	<ol style="list-style-type: none"> 1. Диагноз: Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения (F 20.00) Параноидная шизофрения, эпизодический с нарастающим дефектом тип течения (F 20.01); 2. Мужчины и женщины в возрасте 20-50 лет; 3. Наличие вербальных галлюцинаций; 4. Повторная госпитализация в стационар ККПНД; 5. Длительность заболевания не менее 2 лет.
критерии невключения	<ol style="list-style-type: none"> 1. Установление диагноза до 18-летнего возраста; 2. Злокачественное течение заболевания; 3. Вялое течение заболевания; 4. Наличие недееспособности; 5. Недобровольная госпитализация.
критерии исключения	<ol style="list-style-type: none"> 1. Судорожные приступы в анамнезе; 2. Наличие очаговой неврологической симптоматики.

Основную группу составили 196 больных (82 мужчины – 41,84%; 114 женщин – 58,16%) с галлюцинаторным вариантом параноидной шизофрении. 80 пациентов (40 мужчин – 50%, 40 женщин – 50%) с бредовым вариантом параноидной шизофрении составили первую группу сравнения, остальные 204 пациента, страдающие параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами, вошли во вторую группу сравнения (95 мужчин – 46,57%; 109 женщин – 53,43%). Пациенты I и II групп сравнения не отличались от больных основной группы по возрасту, полу и давности заболевания, у них отмечалась аналогичные показатели нетрудоспособности и трудоустройства.

Больные основной группы в течение года лечения и динамического наблюдения получали комплексную терапию, включающую традиционную психофармакотерапию и методы немедикаментозного воздействия, предложенные Я. П. Гиричем в 1992 году. Данная методика способствует улучшению скорости кровотока в головном мозге и основных системах организма. Это обусловлено улучшением состояния тонуса сосудов головного мозга, других органов и систем при помощи миорелаксационных приемов на мышцы области головы, шеи, спины, поясницы пациентов, а также психотерапевтических техник, позволяющих проводить коррекцию эмоциональных нарушений, обусловленных преимущественно психотравмирующими ситуациями периода раннего детства. Сеансы немедикаментозного воздействия вводились в комплексную терапию на 6-10 день стационарного лечения, после купирования психомоторного возбуждения и проведенного обследования больных. Они продолжались в течение всего пребывания пациента в отделении и затем после выписки в течение года, с интервалами между сеансами в две недели. Всего в течение

года каждому пациенту было проведено 22-25 сеансов немедикаментозного лечения.

Больные II группы сравнения получали традиционное лечение психотропными препаратами, которое им рекомендовалось продолжить и после выписки из стационара.

Основные методы исследования: клиничко-психопатологический, клиничко-катамнестический, клиничко-динамический, статистический. В качестве дополнительных использовались сомато-неврологическое и другие исследования, необходимые для объективной оценки состояния больных в разные периоды заболевания. В обследовании пациентов принимали участие сотрудники кафедры нервных болезней, традиционной медицины с курсом ПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

В Центре нейрореабилитации Сибирского Клинического Центра ФМБА России 104 пациентам основной группы и 80 больным первой группы сравнения проведено транскраниальное доплерографическое исследование мозговой гемодинамики методом цветного дуплексного сканирования с использованием медицинского оборудования «Система ультразвуковая VIVID 3 PRO (H45011ES) (General Electric Medical Systems, США)» датчиком с частотой 2,25 МГц. При обследовании больных фиксировались пиковая систолическая, конечная диастолическая линейные скорости кровотока и индекс периферического сосудистого сопротивления в передних, средних и задних мозговых артериях. Указанные параметры регистрировались в покое в первые дни госпитализации (при наличии выраженных психотических расстройств) и через 4-6 месяцев после начала лечения. Нормативные данные (контроль) были взяты из работы В. П. Куликова [1997], посвященной изучению результатов цветного дуплексного сканирования в диагностике сосудистых заболеваний. При оценке скоростных параметров кровотока основное внимание уделялось значению пиковой систолической скорости, т. к. ее изменение является одним из самых чувствительных критериев нарушения кровотока.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 19.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных и порядковых признаков в виде процентных долей и их стандартных ошибок, для количественных – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ). Значения средних арифметических имеют вид $M \pm \sigma$. В случаях отсутствия нормального распределения переменных, в описательной статистике использовались медиана (Me) и перцентили (P_{25} , P_{75}). Значения средних величин отображались, в этом случае, как $Me (P_{25}; P_{75})$

Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилкса и Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормального распределения значений переменных в исследуемых группах проверку статистической значимости различий проводили при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки различий, полученных при изучении

динамики нормально распределенных переменных, использовался t-критерий для связанных выборок.

Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения проводили тестирование групп по непараметрическому критерию Манна-Уитни. При оценке динамики изменения аналогичных признаков в связанных группах применялся непараметрический критерий Вилкоксона.

Значимость различий качественных и порядковых признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Для оценки статистической значимости различий качественных признаков в динамике использовался критерий Мак-Немара. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при $p < 0,05$.

Для анализа корреляционной связи между исследуемыми признакам применялся коэффициент корреляции Пирсона (для нормально распределенных переменных) и коэффициент корреляции Спирмена (для оценки силы и направленности связи порядковых признаков и переменных, распределение которых отличалось от нормального).

Сила корреляционной связи между признаками оценивалась по коэффициенту r . согласно таблице 2.

Таблица 2

Распределение значений коэффициента корреляции

Характеристики связи	Прямая	Обратная
Связи нет	0	0
Слабая	от 0 до 0,3	от 0 до - 0,3
Средняя	от 0,3 до 0,7	от - 0,3 до - 0,7
Сильная	от 0,7 до 1	от - 0,7 до - 1
Полная (функциональная)	+ 1	- 1

Для прогнозирования эффективности лечения больных параноидной шизофренией использовался метод построения логистической регрессии. Применялся метод пошагового исключения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке квадрата Нейджелкерка (значения R^2 , показывающего долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной).

Уравнение логистической регрессии, в данном случае, представляет собой натуральный логарифм отношения вероятности эффективного лечения (p) к вероятности отсутствия эффекта от лечения ($1-p$).

$$\text{logit}(p) = \ln \frac{p}{1-p}$$

Используя метод максимального правдоподобия, уравнение логистической регрессии можно также представить в следующем виде:

$$\text{logit}(p) = b_0 + bx_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n,$$

где $\text{logit}(p)$ — оценка значения истинной вероятности того, что лечение пациента с индивидуальным набором значений для $x_1 \dots x_n$ будет эффективным;

b_0 — оценка константы;

b_1, b_2, \dots, b_n — оценки коэффициентов логистической регрессии.

Вероятность того, что лечение пациента будет эффективным, выраженная через логистическую регрессию может быть представлена в виде следующего уравнения:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_n x_n)}}$$

где e — математическая константа 2,71.

Для проверки согласованности модели с используемыми данными применялся критерий согласия Хосмера-Лемешева. Предикторы, включенные в уравнения, проверялись на наличие коллинеарности.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы IBM SPSS 20.0.

Эпидемиология. В Красноярском крае за последние 10 лет при общем снижении численности населения на 8,7% все эпидемиологические показатели, отражающие распространенность шизофрении, остаются на высоком уровне и даже имеют тенденцию к увеличению: болезненность в 2010г. составила 35,8 на 10 тыс. населения по сравнению с 31,5 на 10 тыс. в 2001г. (рис. 1). В структуре заболеваемости психическими расстройствами доля шизофрении остается стабильной и составляет 2,8%. Отмечается прирост больных шизофренией диспансерной группы (0,5 на 10 тыс. населения в 2001г. и 0,7 на 10 тыс. населения в 2010г.); а также прирост выявленных больных консультативной группы (0,4 и 0,6 на 10 тыс. населения соответственно).

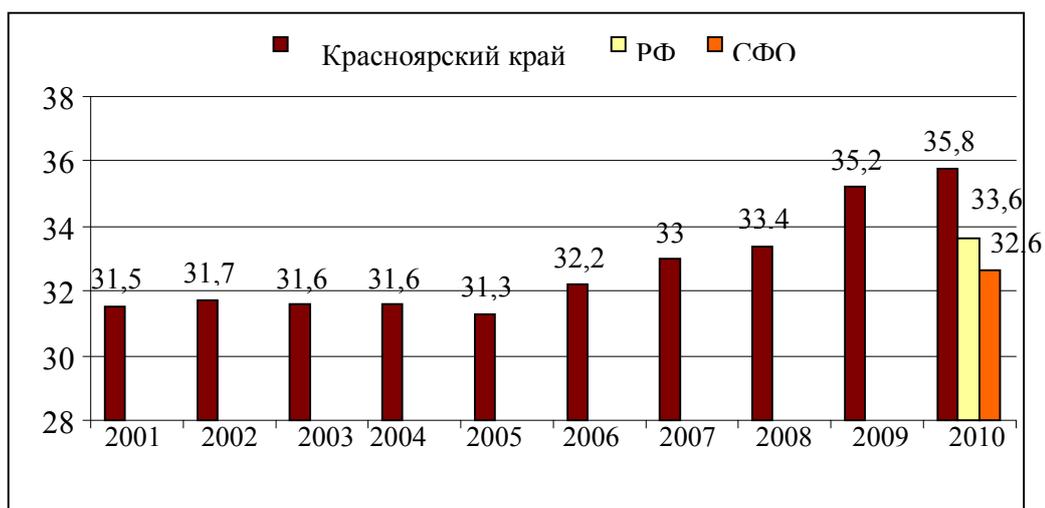


Рис. 1. Сравнительная динамика болезненности шизофренией в Красноярском крае (на 10 тысяч населения).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования 104 пациентам параноидной шизофренией, в клинической картине которых преобладали галлюцинаторные расстройства (основная группа), и 80 больным с бредовым вариантом эндогенного заболевания (первая группа сравнения) было проведено транскраниальное доплерографическое исследование мозговой гемодинамики с помощью метода цветного дуплексного сканирования. Анализ полученных результатов скоростных параметров кровотока в магистральных артериях головного мозга у больных обеих групп выявил значительные изменения всех исследуемых показателей (табл.3).

Таблица 3

Гемодинамические показатели в магистральных артериях головного мозга у больных параноидной шизофренией

Бассейн	Параметры	Нормальные показатели (N)	Галлюцинаторный вариант (1) n=104	Бредовый вариант (2) n=80	P 1-2	P 1-N	P 2-N
СМА	Vps	103±25	63,17± 19,34	79,63± 14,34	<0,001	<0,001	<0,001
	Ved	46±12	34,38± 12,69	30,39± 12,17	0,142	<0,001	<0,001
	RI	0,6±0,08	0,57± 0,10	0,62± 0,13	0,029**	0,002*	0,330
ПМА	Vps	115±30	55,48± 13,06	63,25± 12,59	0,007*	<0,001	<0,001
	Ved	44±16	23,92± 7,90	26,82± 8,66	0,172	<0,001	<0,001
	RI	0,54±0,01	0,59± 0,11	0,58± 0,12	0,724	<0,001	0,060
ЗМА	Vps	80±15	58,21± 17,12	55,78± 12,18	0,203	<0,001	<0,001
	Ved	52±9	27,26± 8,93	26,01± 9,10	0,506	<0,001	<0,001
	RI	0,52±0,06	0,58± 0,11	0,56± 0,11	0,509	<0,001	0,061

Во всех изученных случаях замедление пиковой систолической и конечной диастолической скорости кровотока было двусторонним и симметричным. У больных с галлюцинаторным вариантом параноидной шизофрении были достоверно изменены все исследуемые параметры, у пациентов с бредовым вариантом – скоростные характеристики церебрального кровотока в передних, средних и задних мозговых артериях достоверно замедлены, а индексы периферического сосудистого сопротивления хотя и несколько повышены, но статистически значимыми эти различия не являлись. При этом статистически достоверны различия между пиковой систолической скоростью кровотока (наиболее значимый параметр) в передней и средней мозговых артериях, а также индексом периферического сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии у пациентов с галлюцинаторным и бредовым вариантами параноидной шизофрении.

Для однородности выборки, учитывая большую выраженность изменений и отличие всех девяти изучаемых параметров от нормы при варианте с преобладанием галлюцинаторных расстройств по сравнению с бредовым, дальнейшую работу мы продолжили именно с больными, в

клинической картине которых ведущее место занимали вербальные обманы восприятия.

Таким образом, основную группу составили 196 больных параноидной шизофренией с преобладанием в клинической картине галлюцинаторных расстройств, из них у 88 пациентов (44,9%) отмечено эпизодическое с нарастающим дефектом течение заболевания, у 108 человек (55,1%) – непрерывное течение шизофренического процесса.

В случаях, когда в преморбидном периоде больных параноидной шизофренией имелись признаки ранней церебральной недостаточности, отмечалось выраженное видоизменение клинической картины эндогенного заболевания. Одним из главных клинических проявлений эндогенного процесса у этих пациентов являлся вербальный галлюциноз, которому были присущи черты органического психоза. Часто это было богатство галлюцинаций, их неотступность, повторяемость отдельных слов и фраз. Реже это были многочисленные соматические ощущения, отличающиеся не только разнообразием, богатством, неотступностью, но и особой яркостью, вещественностью, сопровождающиеся тягостным аффективным, а иногда и мучительным болевым чувством. Таким образом, общими для всех проявлений эндогенного процесса, развивающегося у больных с церебральной недостаточностью, являлись необычайная яркость, интенсивность, выраженный характер болезненных переживаний. В этих случаях прогноз заболевания, как правило, неблагоприятен, наблюдалась склонность к хроническому течению; нейролептическая терапия оказывалась малоэффективной и нередко сопровождалась выраженными побочными явлениями; часто отмечалось лишь побледнение клинической картины, галлюцинации в ослабленном виде сохранялись и после лечения.

При диагностике хронических психотических расстройств у больных параноидной шизофренией в анамнезе жизни, помимо частой наследственной отягощенности психическими заболеваниями, отмечают осложнения периода беременности и родов у матери, черепно-мозговые травмы и «простудные» заболевания с высокой температурой на первом году жизни и в дошкольном возрасте, а также случаи острых терапевтических болезней за последние два года до манифестации заболевания. Поэтому мы, по возможности, выявляли указанные вредности у пациентов и их матерей, используя для этого архивные истории болезней, амбулаторные карты, а также целенаправленные беседы с пациентами и их родственниками.

Биологические вредности у матерей больных параноидной шизофренией, а также у самих испытуемых, встречались при обоих типах течения заболевания, однако при эпизодическом с нарастающим дефектом течении болезненного процесса данные состояния отмечались чаще, чем при непрерывном течении (табл. 4).

**Частота соматогений у больных параноидной шизофренией
с эпизодическим с нарастающим дефектом (группа А)
и непрерывным (группа Б) типами течения**

группы больных	F20. 01 Группа А N = 88	F20. 00 Группа Б N = 108	p
вредность			
<u>Биологические вредности</u>			
<u>у матерей больных</u>			
Гестозы первой половины беременности	34 (38,6%)	20 (18,5%)	0,03*
Гестозы второй половины беременности	16 (18,2%)	11 (10,2%)	0,159
«Простудные» заболевания первой половины беременности	61 (69,3%)	46 (42,6%)	<0,001
«Простудные» заболевания второй половины беременности	35 (39,8%)	26 (24,1%)	0,027*
Обострение хронических терапевтических болезней в период беременности	17 (19,3%)	15 (13,9%)	0,407
Акушерские осложнения периода родов	39 (44,3%)	28 (25,9%)	0,004**
<u>Биологические вредности у испытуемых</u>			
Острые соматические болезни на первом году жизни	78 (88,6%)	82 (75,9%)	0,036*
Травмы головы с потерей сознания в дошкольном возрасте	16 (18,2%)	13 (12,0%)	0,316
Случаи острых терапевтических болезней за два года, предшествующие манифестации шизофрении	47 (53,4%)	43 (39,8%)	0,079

Статистически достоверными оказались различия в частоте встречаемости гестозов у матерей больных в первую половину беременности, «простудных» заболеваний на любом сроке беременности, акушерских осложнений периода родов, а также острых соматических заболеваний у самих пациентов на первом году жизни. Эти результаты дают основания предположить, что биологические факторы риска имеют определенную связь с развитием у больных параноидной шизофренией признаков церебральной недостаточности и галлюцинаторных расстройств, причем такая связь более выражена при эпизодическом с нарастающим дефектом течении заболевания, чем при непрерывном течении.

Сравнивая скоростные параметры мозгового кровотока у больных параноидной шизофренией, в анамнезе которых имелись указания на биологические вредности, способные привести к церебральной дистонии, и пациентов без указаний на наличие подобных факторов, значительно измененными оказались соответственно пульсовая систолическая ($69,2 \pm 22,7$ и $60,1 \pm 16,8$; $p = 0,024$), конечная диастолическая ($38,1 \pm 13,7$ и $32,5 \pm 11,8$; $p = 0,045$) скорости кровотока и индекс периферического сосудистого сопротивления ($0,53 \pm 0,08$ и $0,58 \pm 0,11$; $p = 0,015$) в средней мозговой артерии.

Затем мы провели сравнительную характеристику конкретных факторов. При этом статистически значимыми оказались гемодинамические изменения при гестозе (ЗМА: $V_{ed} 32,9 \pm 10,5$ и $28,9 \pm 9,5$; $p=0,038$; $RI 0,55 \pm 0,12$ и $0,58 \pm 0,11$; $p=0,050$) и простудных заболеваниях (ПМА: $V_{ps} 67,6 \pm 20,1$ и $58,1 \pm 17,2$; $p = 0,047$; $V_{ed} 36,8 \pm 13,4$ и $31,7 \pm 11,4$; $p = 0,034$; $RI 0,55 \pm 0,10$ и $0,58 \pm 0,10$; $p = 0,050$) в первую половину беременности у матерей пациентов, а также при акушерских осложнениях периода родов (ПМА: $RI 0,6 \pm 0,11$ и $0,53 \pm 0,10$; $p=0,050$). Другие биологические вредности не оказали влияния на значения скоростных показателей мозгового кровотока.

Учитывая, что структурно-функциональные нарушения мозга обнаруживаются уже на начальном этапе течения шизофрении и в дальнейшем прогрессируют по мере течения болезни и присоединения сопутствующей патологии [В. Л. Минутко, 2009], у исследуемых больных нами было изучено наличие соматических заболеваний, которые могли оказать влияние на клинику и течение шизофренического процесса. Из 196 пациентов, страдающих параноидной шизофренией, только 64 человека (32,7%) не имели сопутствующей соматической патологии. У остальных 132 (67,3%) больных были выявлены различные терапевтические заболевания. Чаще всего (81 человек – 41,3%) отмечались заболевания органов пищеварения: хронические гепатит, холецистит, гастрит, колит. На втором месте (48 человек – 24,5%) были заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь и атеросклероз). Заболевания почек (мочекаменная болезнь и хронический пиелонефрит) были выявлены в 21 случае (10,6%). 22 пациента (11,2%) страдали заболеваниями органов дыхания. Сахарный диабет II типа был выявлен только у 3 больных (1,5%). В подавляющем большинстве случаев диагноз сопутствующего соматического заболевания был впервые установлен именно в психиатрическом стационаре при госпитализации по поводу обострения психотической симптоматики.

Наличие заболеваний внутренних органов требовало назначения направленного на соматическую патологию лечения, а также изменения комбинации психотропной терапии с использованием современных атипичных антипсихотиков, а иногда и полной отмены препаратов. Это, в свою очередь, часто сопровождалось обострением психотической симптоматики. Известно, что наличие подобной патологии мешает проведению адекватной психофармакотерапии и приводит к развитию терапевтической резистентности [А. В. Семке, Ю. А. Мальцева, 2002, 2009]. Также доказано, что длительное применение нейролептиков – блокаторов центральных дофаминовых рецепторов – снижает защитные иммунные механизмы, что ведет к обострению соматических заболеваний [Г. Я. Авруцкий, 1988]. Образуется замкнутый круг.

Сопутствующая соматическая патология изменяла клиническую картину параноидной шизофрении. Так, пациенты с болезнями органов пищеварения практически не предъявляли каких-либо характерных для данной патологии жалоб. При шизофрении у больных повышен порог болевой чувствительности, поэтому известные заболевания протекали у них

атипично и без болевого сопровождения. В то же время, соматические симптомы становились дополнительным фактом, подтверждающим наличие «порчи», «сглаза», «постороннего воздействия». Больные жаловались на необычные, неприятные ощущения в области желудка и кишечника, сообщали, что чувствуют, как пища «застревает в пищеводе», «попадает мимо желудка», утверждали, что слышат голоса, сообщающие о распаде органов, использовании их для пересадки. Высказывали бредовые идеи отравления, нанесения ущерба их здоровью, заявляли, что на их внутренние органы оказывают воздействие со стороны, хотят овладеть их телом, вызывают тягостные ощущения, губительно действующие на организм. При этом в свою бредовую концепцию вплетали родственников, врачей, медицинский персонал, которые, по их мнению, вредили им. Подобная психопатологическая симптоматика часто сопровождалась агрессивностью, злобностью, негодованием по отношению к мнимым обидчикам. Больные становились подозрительными, бесцеремонными. Будучи уверенными в своих переживаниях, они отказывались от приема медикаментов, изобретали собственные способы избавления от тягостных ощущений.

Наличие болезней органов пищеварения у пациентов с параноидной шизофренией оказало влияние на изменение двух исследуемых параметров: индекса периферического сосудистого сопротивления в передней мозговой артерии ($0,61 \pm 0,12$ и $0,57 \pm 0,09$; $p=0,05$) и конечной диастолической скорости кровотока в задней мозговой артерии ($28,6 \pm 8,6$ и $25,4 \pm 9,1$; $p=0,049$).

Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь и атеросклероз), как правило, выявлялись случайно при объективном обследовании. При гипертонической болезни на ЭКГ отмечались признаки гипертрофии левого желудочка, на глазном дне – характерные изменения сосудов. В домашних условиях гипотензивную терапию больные, как правило, не принимали. Даже при высоких цифрах артериального давления (180-240 мм рт. ст.) характерные жалобы на головную боль, боли в области сердца, мелькание мушек перед глазами у больных практически отсутствовали. В некоторых случаях головную боль пациенты определяли как «сжатие головы», «сдавление обручем». Подобные состояния не сопровождалась бредовой интерпретацией переживаний, не вызывали злобы, агрессии. Наоборот, у 22 человек (56,4%) отмечалась беспечность, некоторая эйфоричность настроения. Более половины больных с сопутствующей гипертонической болезнью (26 человек – 66,7%) вообще отрицали у себя сосудистую патологию. Вместе с тем, проведение курса гипотензивной терапии приводило к облегчению состояния. В периоды нормализации артериального давления у 16 больных (41,0%), кроме основного психопатологического синдрома, отмечались клинические проявления сосудистого заболевания в виде астении, сентиментальности, слабодушия, повышенной раздражительности, обидчивости. Для 7 человек (17,9%) характерными были конфликтность, взрывчатость, расторможенность и эгоцентризм.

В группе больных параноидной шизофренией с сопутствующей гипертонической болезнью индекс периферического сосудистого сопротивления в передней мозговой артерии также статистически значимо отличался от такового у соматически здоровых пациентов ($0,58 \pm 0,11$ и $0,63 \pm 0,1$; $p = 0,05$). Сравнение исследуемых гемодинамических показателей в магистральных артериях головного мозга у больных параноидной шизофренией с сопутствующим атеросклерозом и без атеросклероза не выявило статистически значимых различий между этими группами больных.

Особую группу составили пациенты с сопутствующей почечной патологией. В отличие от предыдущих больных, они предъявляли конкретные жалобы на слабость, боли в области поясницы, дизурические расстройства. Они признавали у себя наличие соматического заболевания. Как правило, это сопровождалось тревожно-депрессивным настроением, боязливостью, повышенной ипохондричностью. «Голоса» также говорили о наличии серьезной болезни, «подсказывали» локализацию болезненного процесса. Бредовая интерпретация соматических симптомов отмечалась лишь в 4 случаях (19,0%) и проявилась уверенностью в сделанности данных ощущений и наведении порчи.

В группе больных параноидной шизофренией с сопутствующими заболеваниями почек конечная скорость кровотока в средней мозговой артерии ($33,3 \pm 12,2$ и $45,2 \pm 12,7$; $p=0,016$) и индекс периферического сосудистого сопротивления в передней мозговой артерии ($0,60 \pm 0,11$ и $0,52 \pm 0,05$; $p=0,026$) имели статистически значимые отличия от этих же показателей, выявленных у пациентов без сопутствующей патологии. По остальным изучаемым параметрам различий не было выявлено.

Болезни органов дыхания были представлены хроническим бронхитом. Все 22 пациента имели значительный стаж курения. Самостоятельно жалоб эти больные не предъявляли, клинические проявления ограничивались у них кашлем по утрам. Диагноз ставился на основании изменений на флюорограмме. Характерных особенностей в клинической картине шизофрении у этих больных выявлено не было. В этой группе пациентов также различия двух показателей церебральной гемодинамики – конечной диастолической скорости кровотока ($33,6 \pm 12,4$ и $43,4 \pm 13,1$; $p=0,039$) и индекса периферического сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии ($0,57 \pm 0,10$ и $0,50 \pm 0,07$; $p=0,028$) – оказались статистически достоверными.

Ввиду малого количества больных с сопутствующим сахарным диабетом (3 человека – 1,5%) выделить характерные для них клинические особенности течения параноидной шизофрении не удалось.

35 больных основной группы (17,9%) имели по два и более сопутствующих соматических заболевания. Наиболее распространенным (15 случаев – 42,9%) было сочетание гипертонической болезни и патологии органов пищеварения. У 7 пациентов (20,0%) имелись заболевания желудочно-кишечного тракта и почек. Другие комбинации встречались в единичных случаях. Для пациентов этой группы характерным было

сниженное настроение, наличие тревоги, ипохондрическая настроенность с постоянным опасением за свое здоровье. Кроме того, у них наблюдалась выраженная астенизация с монотонностью, быстрой истощаемостью, повышенной сензитивностью. Они становились вялыми, пассивными, необщительными, много времени проводили в постели.

22 (11,2%) пациента из 196 обследованных первоначально были госпитализированы в стационар Красноярского краевого наркологического диспансера по поводу острого алкогольного психоза. На начальном этапе заболевания наркологический диагноз у этих больных был обоснованным: у них отмечалось длительное злоупотребление спиртными напитками с утратой количественного и ситуационного контроля, повышение толерантности, признаки синдрома отмены алкоголя. Психотическая симптоматика развивалась после прекращения многодневного употребления алкоголя, на фоне нарушения сна, тремора, выраженной тревоги.

Своеобразие клинических проявлений психоза у них проявлялось уже со времени первой госпитализации. При развитии делирия в клинической картине отмечались выраженные вербальные обманы. Психоз начинался со слуховых как истинных, так и псевдогаллюцинаций, на их фоне возникали эпизоды со зрительными галлюцинациями и дезориентировкой. Иногда клиника начальных расстройств проявлялась острым параноидом. В таких случаях выраженность эмоциональных нарушений быстро уменьшалась, появлялись элементы систематизации бредовых переживаний, с последующим развитием обманов восприятия, преимущественно вербальных, начинала преобладать интеропроекция голосов, иногда отмечались идеаторные психические автоматизмы. В последующем у таких больных обманы восприятия становились практически постоянными.

В ситуациях прекращения приема психотропных препаратов, на фоне регулярного употребления алкоголя резко усиливались слуховые обманы восприятия, зрительные галлюцинации присоединялись реже. Возрастала громкость вербальных и яркость зрительных обманов. Голоса, видения воспринимались как внутри головы, так и вне ее. К характерным идеаторным автоматизмам временами присоединялись сенсорные, реже моторные. Но одновременного наличия автоматизмов всех трех видов не наблюдалось. Фабула бреда определялась обманами восприятия. При регулярном приеме психотропных препаратов, длительном воздержании от приема алкоголя полной редукции галлюцинаторных расстройств у больных не происходило, оставались преимущественно слуховые псевдогаллюцинации, идеаторные, реже сенсорные автоматизмы.

С каждым последующим этапом заболевания приемы алкоголя становились все более редкими, основные проявления синдрома зависимости редуцировались. Одновременно у пациентов становились все более выраженными характерные для шизофрении негативные нарушения с развитием расстройств в волевой, эмоциональной и ассоциативной сферах психической деятельности, а типичные для больных с неблагоприятным

течением алкоголизма психоорганические проявления практически не выявлялись. Шизофрения становилась единственным заболеванием.

Злоупотребление алкоголем у наших пациентов также оказало влияние на изменение двух гемодинамических показателей: пульсовой систолической скорости кровотока в задней мозговой артерии ($59,6 \pm 16,1$ и $49,1 \pm 21,2$; $p = 0,038$) и индекса периферического сосудистого сопротивления в передней мозговой артерии ($0,58 \pm 0,11$ и $0,65 \pm 0,1$; $p = 0,05$).

Таким образом, различия показателей мозговой гемодинамики разнородны, не являются специфичными, однако свидетельствуют об определенном влиянии неблагоприятных факторов раннего онтогенетического периода (гестоза первой половины беременности и простудных заболеваний в первую половину беременности у матерей больных, а также осложнений периода родов) и сопутствующей соматической патологии (гипертонической болезни, болезней почек, органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, а также злоупотребления алкоголем) на развитие дистонии сосудов головного мозга у больных параноидной шизофренией с доминированием в клинической картине галлюцинаторных расстройств, усложняя тем самым клинику и течение эндогенного заболевания.

Итак, у больных параноидной шизофренией с доминированием в клинической картине галлюцинаторных расстройств все исследуемые параметры церебральной гемодинамики значительно отличаются от нормальных значений. При этом изменения скоростных параметров мозгового кровотока более выражены у больных с эпизодическим течением шизофренического процесса, по сравнению с непрерывным течением (табл.5, рис. 2, 3).

Таблица 5

Гемодинамические показатели церебрального кровотока у больных параноидной шизофренией

Бассейн	Параметры	Группы наблюдения		Показатели в норме	p ₁₋₂	p ₁ с нормой	p ₂ с нормой
		Эпизод. течение (1) n=40	Непрерыв. течение (2) n=64				
СМА	Vps (см/сек)	59,41±20,17	65,44±18,61	103±25	0,247	<0,001	<0,001
	Ved (см/сек)	31,10±12,0	39,42±12,77	46±12	0,049*	<0,001	<0,001
	RI (y.e.)	0,60±0,12	0,54±0,08	0,6±0,08	0,008*	0,835	<0,001
ПМА	Vps (см/сек)	52,72±13,69	67,14±12,48	115±30	0,046*	<0,001	<0,001
	Ved (см/сек)	22,54±6,01	24,77±8,80	44±16	0,241	<0,001	<0,001
	RI (y.e.)	0,60±0,10	0,59±0,11	0,54±0,01	0,770	0,001	0,002
ЗМА	Vps (см/сек)	55,71±17,79	59,72±16,66	80±15	0,212	<0,001	<0,001
	Ved (см/сек)	26,06±8,83	28,01±8,98	52±9	0,676	<0,001	<0,001
	RI (y.e.)	0,59±0,12	0,57±0,11	0,52±0,06	0,535	0,001	<0,001

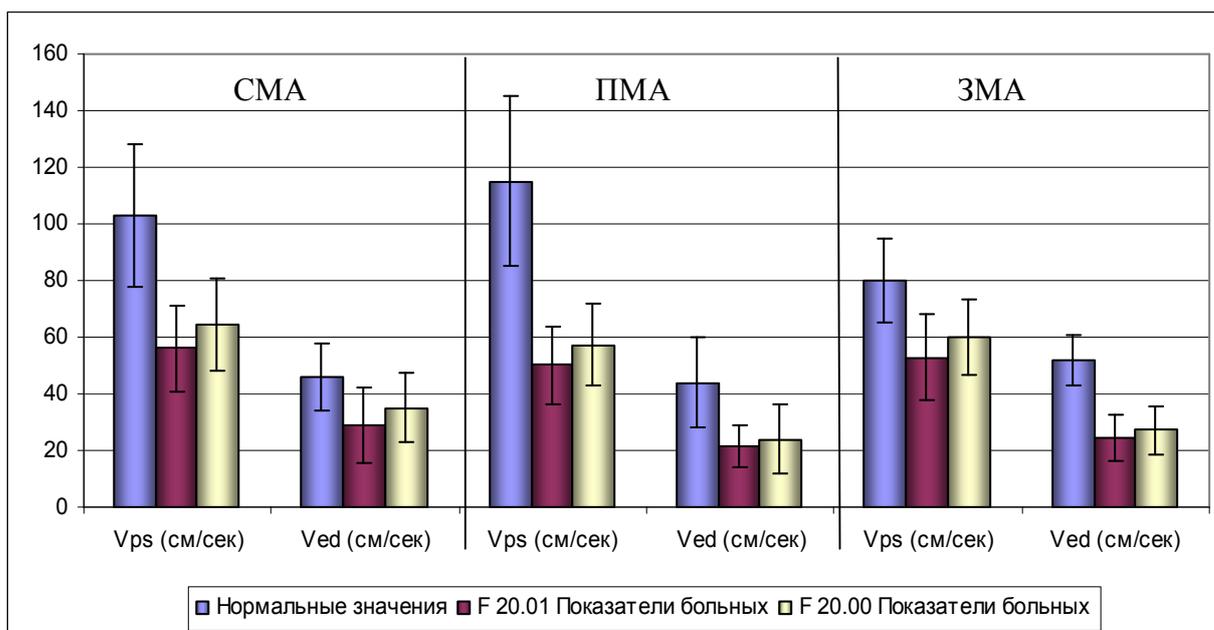


Рис. 2. Показатели пульсовой систолической и конечной диастолической скорости кровотока в магистральных артериях головного мозга у больных с эпизодическим с нарастающим дефектом и непрерывным типами течения параноидной шизофрении по сравнению с нормой

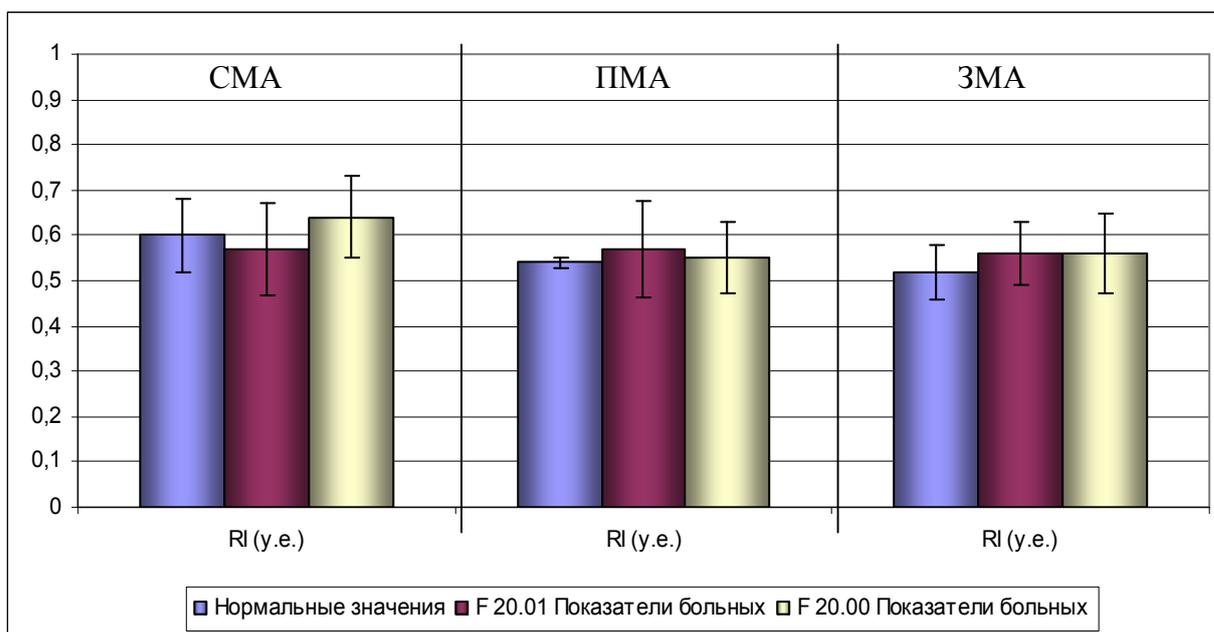


Рис. 3. Показатели индекса периферического сосудистого сопротивления в магистральных артериях головного мозга у больных с эпизодическим с нарастающим дефектом и непрерывным типами течения параноидной шизофрении по сравнению с нормой

Все 196 пациентов основной группы с первого дня госпитализации получали антипсихотическую терапию по общепринятой схеме. Кроме того, с первых дней пребывания в стационаре им в комплексную терапию включались сеансы немедикаментозного лечения, направленного на

устранение сосудистой дистонии и предусматривающего воздействие в трех направлениях:

- улучшение состояния тонуса сосудов головного мозга при помощи миорелаксационных воздействий на область головы и шеи и психотерапевтических техник;

- улучшение состояния тонуса сосудов других органов и систем релаксационными приемами в области спины и поясницы, а также психотерапевтическими воздействиями;

- улучшение состояния тонуса сосудов путем психотерапевтической коррекции эмоциональных нарушений, обусловленных преимущественно психотравмирующими ситуациями периода раннего детства.

Первые заметные результаты были отмечены через 1,5-2 месяца комплексной терапии у 54 пациентов (27,6%). Из них у 46 больных (85,2%) было диагностировано эпизодическое с нарастающим дефектом течение параноидной шизофрении, у 8 человек (14,8%) – непрерывно-прогредиентное течение. К указанному сроку у всех этих больных редуцировались обманы восприятия, одновременно с этим купировались и другие психотические расстройства, в первую очередь сопутствующие нарушения настроения и психические автоматизмы. Больные были спокойны, хорошо спали, отмечали у себя улучшение настроения и нормализацию аппетита. Они достаточно следили за внешним видом, были опрятны и аккуратны. Охотно вступали в контакт, во время беседы были готовы обсуждать актуальные для себя темы, в частности, семейные проблемы, возможность нового трудоустройства или продолжения работы на прежнем месте. Эти пациенты активно включались в трудовые процессы внутри отделения, охотно ходили на прогулки.

С момента купирования галлюцинаторной симптоматики больным этой группы было начато снижение дозировок психотропных препаратов, в среднем на $\frac{1}{4}$ каждые 2 недели. Состояние пациентов оставалось стабильным, и через 3-3,5 месяца стационарного лечения они выписывались домой с рекомендациями приема тех же препаратов в поддерживающих дозировках, которые составляли $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{4}$ первоначальных.

Эти больные составили первую группу, в которой эффективность комплексного лечения с использованием немедикаментозных методов, направленных на восстановление тонуса сосудов головного мозга, была определена как высокая. После выписки из стационара больные продолжали посещать сеансы немедикаментозного лечения, во время которых врач мог оценить состояние пациентов, при необходимости провести коррекцию терапии. Чаще всего она заключалась в объяснении необходимости продолжения приема лекарственных средств.

Через 5-8 месяцев от начала лечения все больные первой группы были повторно осмотрены специалистами, проведено доплерографическое исследование скоростных параметров кровотока в магистральных сосудах головного мозга. Психическое состояние всех пациентов было стабильным. Часть из них вернулись к прежнему труду, успешно справлялись с

домашними нагрузками, свободное время проводили активно. Трое больных сменили работу, но устроились по специальности. Две женщины, длительное время не работающие, но не имеющие группы инвалидности, вновь начали трудиться. Наряду с этим, у большинства пациентов первой группы отмечалась редукция неврологических проявлений и улучшение показателей мозгового кровотока, причем исследуемые гемодинамические параметры практически приблизились к нормальным значениям.

Таким образом, первую группу (с высокой эффективностью комплексного лечения) составили преимущественно больные параноидной шизофренией с эпизодическим с нарастающим дефектом течением заболевания – 46 человек (85,2%); в меньшей степени – 8 человек (14,8%) – это были больные с непрерывным течением эндогенного процесса. У всех этих пациентов в течение 5-8 месяцев комплексного лечения произошло стойкое клиническое улучшение психического состояния, которое сопровождалось нормализацией неврологического статуса и улучшением гемодинамических показателей в сосудах головного мозга. Постепенное снижение дозы принимаемых препаратов (на $\frac{1}{4}$ каждые 2 недели) не привело к рецидиву психотических расстройств. В течение 12 месяцев лечения и последующего года наблюдения у больных не возобновлялись бывшие ранее практически постоянными галлюцинаторные проявления.

Вторую группу составили 79 больных (40,3%). Из них у 31 пациента (39,2%) диагностирован эпизодический с нарастающим дефектом тип течения параноидной шизофрении, у 48 пациентов (60,8%) – непрерывный тип течения. У этих больных после первых 3-4 месяцев комплексной терапии значительно уменьшилась выраженность галлюцинаторных расстройств, практически прекратились галлюцинации императивного и угрожающего содержания. При хорошей редукции галлюцинаторных расстройств обычно прекращались психические автоматизмы, сопутствующие галлюцинациям аффективные нарушения, а также катестезические по генезу бредовые расстройства (практически не редуцировались только бредовые переживания с явной интерпретативной составляющей их происхождения). Но при попытке уменьшения дозировок антипсихотических средств галлюцинации и сопутствующие им расстройства обычно возобновлялись. Последующее возвращение к прежним дозам психотропных препаратов, уже на фоне курса немедикаментозной терапии, позволяло заметно уменьшить или даже на некоторое время полностью купировать психотические отклонения. Результаты комплексного лечения с использованием немедикаментозных методов, направленных на восстановление сосудистого тонуса головного мозга у больных этой группы были расценены средней эффективности.

Иногда больные отмечали, что по вечерам у них без видимых причин появлялись тихие элементарные слуховые галлюцинации, которые не нарушали обычного функционирования больных и проходили после очередного сеанса немедикаментозной терапии. В этой группе трое пациентов не закончили полный курс немедикаментозной терапии: одна больная сломала ногу, у двоих умерли близкие родственники. Однако они

продолжали принимать поддерживающее лечение, обострения психотической симптоматики в течение наблюдаемого периода у них не отмечено. Никто из пациентов за два года лечения и наблюдения не потерял работу, не был переведен на инвалидность. Все они отмечали хорошее самочувствие, родственники говорили о возросшей активности, заинтересованности проблемами дома и семьи.

Одновременно с улучшением клинического состояния у больных второй группы отмечены положительные изменения неврологического статуса и показателей мозговой гемодинамики, однако здесь не выявлено такой четкой зависимости между указанными состояниями, как в первой группе больных.

Значимого эффекта не удалось получить у 63 пациентов (32,1%) третьей группы. Из них эпизодическое течение эндогенного процесса с нарастающим дефектом отмечено только у 11 больных (17,5%), у 52 человек (82,5%) – непрерывное течение. Пациенты 3-ей группы через 2-4 месяца комплексной терапии субъективно отмечали улучшение общего самочувствия, настроения, сна, повышение аппетита. Родственники сообщали о возрастании активности больных, их интереса к проблемам семьи, готовность обсуждать возможное трудоустройство. Но видимой редукции галлюцинаторных переживаний и сопутствующих им расстройств не произошло. Снизить дозу применяемых нейролептиков также не удавалось. Не было отмечено значимых изменений и в неврологическом статусе. Значимых изменений гемодинамических параметров у больных третьей группы, как правило, не было зафиксировано.

11 человек из третьей группы не закончили полный курс немедикаментозного лечения без каких-либо причин. В течение периода наблюдения из них восемь больных были повторно госпитализированы в психиатрический стационар в связи с обострением галлюцинаторной симптоматики. Все они самостоятельно прекратили прием антипсихотических препаратов, трое алкоголизировались накануне госпитализации. Одной больной, не работающей в течение 1,5 лет, была впервые установлена 2 группа инвалидности.

В целом, анализ результатов 12-месячного лечения и последующего наблюдения в течение года показывает, что подавляющее большинство больных третьей группы (с низкой эффективностью терапии) – 82,5% – имели непрерывное течение параноидной шизофрении, причем, как правило, с давностью заболевания более 8-10 лет. Некоторое субъективное улучшение состояния больных и увеличение их физической активности не оказали существенного влияния на психический статус и общее функционирование пациентов. Не произошло и значимых изменений неврологического состояния и исследуемых гемодинамических показателей у этих больных.

Таким образом, добиться значительного уменьшения выраженности вербальных обманов восприятия при комплексном использовании психофармакотерапии и немедикаментозных методов, направленных на нормализацию скорости кровотока в сосудах головного мозга, у больных с параноидной шизофренией удается в случаях, когда регрессирующая динамика

психотических нарушений наблюдается уже через 1,5-2 месяца. В ситуациях, когда через 5-8 месяцев от начала терапии и на фоне значительного уменьшения (на 2/3-3/4) дозировок психотропных средств не возобновляются психотические расстройства, эффективность можно считать высокой. В случаях, когда через 5-8 месяцев от начала комплексного лечения существенно уменьшается выраженность галлюцинаций (но без полной их редукции и при невозможности значительного снижения дозировок психотропных препаратов), эффективность терапии является средней. Предполагать низкую эффективность терапевтического воздействия следует в тех случаях, когда через 5-8 месяцев после начала терапии нет клинических признаков регрессиентной динамики психотических нарушений.

Одновременно с редукцией психотической симптоматики у наших больных наблюдались изменения неврологического статуса и показателей мозгового кровотока, причем отмечена зависимость этих параметров от степени эффективности терапии. У большинства пациентов первой группы с высокой терапевтической эффективностью выявлена четкая зависимость улучшения клинического состояния, социального функционирования, редукции неврологических проявлений и улучшения показателей мозгового кровотока. Во второй группе эффективности аналогичная зависимость выражена менее четко. У пациентов третьей группы с низкой эффективностью лечения не произошло значимых изменений неврологического состояния, а исследуемые скоростные параметры кровотока, как правило, изначально мало отличались от нормы.

В целом, из 196 больных параноидной шизофренией с наличием в клинической картине галлюцинаторных расстройств, у 54 пациентов (27,6%) результаты лечения мы расценили высокими, у 79 (40,3%) – средней эффективности, и низкими – у остальных 63 (32,1%) человек. Ни в одном из этих случаев не было отмечено выраженных побочных действий или осложнений от приема антипсихотических препаратов.

Выделение в концепции природы шизофрении только биологических факторов и определение эффективности терапии с учетом только биологических параметров является достаточно условным. При биопсихосоциальном подходе к патогенезу, клинике, течению шизофрении принято отводить большую роль социальному компоненту. По мнению В. Д. Вида [2001], биологическое, входя в личность человека, становится социальным. Мозговая патология может порождать в субъекте, в структуре его индивидуальности биологически обусловленную предрасположенность к формированию определенных психологических особенностей личности, реализация которых в последующем зависит от влияния социальных факторов. Поэтому клинический анализ эффективности проведенной терапии необходимо дополнить данными социального функционирования больных.

После проведенного комплексного (лекарственного и немедикаментозного) лечения клиническое улучшение наступило у 133 больных (67,9%) основной группы. У них в течение первых месяцев терапии редуцировались или значительно ослабли галлюцинаторные расстройства и

психические автоматизмы, а также сопутствующие им психотические нарушения (аффективные и бредовые). В случаях неполного купирования псевдогаллюцинаций сменилось их содержание – из угрожающих и императивных они превратились в индифферентные. Следует отметить, что у 54 больных (27,6%) этой группы были значительно уменьшены дозы антипсихотических препаратов – на 2/3 или 3/4, при этом их состояние оставалось стабильным. Можно считать, что в этих случаях нормализация церебральной гемодинамики способствовала более адекватному действию психотропных средств, лучшему их усвоению.

Применение немедикаментозного лечения способствовало лучшей приверженности пациентов к лекарственной терапии. Регулярное посещение врача, индивидуальная работа с каждым пациентом позволяли осуществлять контроль приема антипсихотиков, при необходимости проводить коррекцию.

Только трое пациентов из 133 больных не закончили полный курс немедикаментозной терапии: одна больная сломала ногу, у двоих умерли близкие родственники. Однако они продолжали принимать поддерживающее лекарственное лечение, обострения психотической симптоматики в течение наблюдаемого периода у них не отмечено. Даже перелом ноги и пребывание в течение 6 месяцев на больничном листе (из них 2,5 месяца не вставая с постели) не потребовал увеличения дозировки принимаемого нейролептика – 5 мг трифтазина.

Никто из пациентов этой группы за два года лечения и наблюдения не потерял работу, не был переведен на инвалидность. Трое больных сменили место службы, но устроились по специальности. Две женщины, длительное время не работающие, но не имеющие группы инвалидности, вновь начали трудиться. Одна студентка закончила ВУЗ и работает по специальности. Таким образом, трудовую адаптацию больных этой группы можно считать хорошей.

Произошли изменения и в семейном положении некоторых больных. Часть из них отмечали улучшение взаимоотношений в семьях. Родственники подтверждали эти сведения, говорили о большей активности пациентов, заинтересованности домашними проблемами. К семи пациенткам возвратились мужья, восстановились семьи.

Улучшение психического состояния и социального функционирования вызывало доверие к врачу, согласие следовать его советам и требованиям, благодаря чему повышался комплаенс.

У 63 пациентов (32,1%) основной группы эффект от применения комплексной терапии отсутствовал. Хотя некоторые из них отмечали субъективное улучшение самочувствия, нормализацию сна и аппетита, видимой регрессионной динамики галлюцинаторных переживаний и сопутствующих им психотических расстройств не произошло. Дозировки психотропных препаратов оставались высокими.

11 пациентов из этой группы не закончили курс немедикаментозного лечения, они же самостоятельно прекратили прием антипсихотических препаратов, трое из них алкоголизировались. В течение периода наблюдения

8 человек (4,1%) были повторно госпитализированы в психиатрический стационар в связи с обострением галлюцинаторной симптоматики. Общее количество койко-дней составило 732 (в среднем 91,5 к/д на одного больного), это дало 480192 рубля затрат на лечение.

Только одной больной из основной группы, не работавшей в течение 1,5 лет, была впервые установлена 2 группа инвалидности.

Заслуживает также внимания анализ результатов лечения и динамического (в течение года) наблюдения 204 пациентов 2-ой группы контроля. Первый раз эти больные были осмотрены нами в первые дни госпитализации в психиатрический стационар. Все они получали традиционное медикаментозное лечение с использованием классических нейролептиков и атипичных антипсихотиков. Повторный осмотр этим больным был проведен через 11-13 месяцев. Сведения, получаемые от пациентов, дополнялись данными из амбулаторных карт и историй болезни.

Большинство пациентов 2-ой контрольной группы через 3-3,5 месяца лечения выписывались из стационара с улучшением. Однако в последующем часть из них признавались, что «голоса» только становились тише и «добрее», но полностью не проходили. Часто оставались плохой сон, пассивность, общее чувство дискомфорта.

Из 204 больных 2-ой группы контроля после выписки из стационара практически регулярно наблюдались врачами амбулаторной службы 53 (26%) человека. В основном это были инвалиды второй группы, которые приходили в диспансер самостоятельно или их приводили родственники ради выписки рецептов для бесплатного получения психотропных средств. Остальные пациенты (151 – 74%) посещали участкового психиатра 2-4 месяца после выписки из стационара, затем «забывали», им приходилось звонить по телефону, приглашать на прием, иногда посещать на дому.

Во 2-ой контрольной группе за наблюдаемый период в связи с обострением психотической симптоматики были повторно госпитализированы 33 больных (16,2%). 12 пациентам была установлена 2 группа инвалидности, двоим – 3 группа. У остальных 157 человек существенных изменений в психическом состоянии и социальном статусе не произошло. В целом, улучшения социального функционирования ни у одного больного группы контроля не отмечено.

Таким образом, существенных изменений в клиническом состоянии у пациентов 2-ой группы контроля за наблюдаемый период не отмечено. Выявлена значительно меньшая приверженность к терапии и готовность следовать рекомендациям лечащего врача, по сравнению с больными основной группы. За год наблюдения повторно госпитализированных пациентов общее количество койко-дней составило 3267 (в среднем 99 к/д на одного больного).

Сравнительный анализ результатов комплексного лечения больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами с использованием психофармакотерапии и немедикаментозных методов, направленных на восстановление сосудистого церебрального тонуса, и

результатов только медикаментозной терапии пациентов группы контроля, показал преимущество комплексного лечения (таблица 6).

Таблица 6

Результаты сопоставления ряда медицинских показателей за период наблюдения у больных основной и 2-ой группы сравнения

Учитываемые показатели	Основная группа N=196	2-ая группа сравнения N=204	p
<u>Количество</u>			
Госпитализаций	8 (4,08%)	33 (16,18%)	<0,001
Койко-дней госпитализированных больных	732	3267	-
Среднее койко-дней при регоспитализации	91,5	99	0,001
Пациентов, регулярно посещающих лечащего врача	182 (92,86%)	53 (25,98%)	<0,001
Пациентов, не выполняющих рекомендации лечащего врача	11 (5,61%)	151 (74,02%)	<0,001
Пациентов с впервые установленной группой инвалидности	1 (0,5%)	14 (6,86%)	0,02*
Пациентов, устроившихся после лечения на работу	6 (3,06%)	0	0,035*
Редукция выраженности психопатологических расстройств по шкале PANSS после стационарного лечения	33,8%	31,1%	0,003*
Редукция выраженности психопатологических расстройств по шкале PANSS через два года катamnестического наблюдения	38,5%	27,1%	0,001

Таким образом, комплексное лечение больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами, проводимое с одновременным использованием психофармакотерапии и немедикаментозных методов, способствующих улучшению церебральной гемодинамики, позволяет обеспечить длительное динамическое наблюдение практически всех больных. Это позволяет увеличить эффективность лечебно-профилактических мероприятий, уменьшает риск рецидивов заболевания, улучшает приверженность пациентов к лекарственной терапии, приводит к улучшению их социальной адаптации и трудоспособности.

Для решения вопроса о возможности определения прогноза результативности терапии у больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами были проанализированы случаи заболевания с максимальной эффективностью проведенного комплексного лечения и с отсутствием таковой.

85,2% (46 человек) первой группы с высокой эффективностью проведенного лечения составили больные с эпизодическим с нарастающим дефектом течением параноидной шизофрении. В третьей группе больных с отсутствием терапевтического эффекта от проводимого лечения 52 пациента

(84,5%) имели непрерывное течение эндогенного заболевания. Эти больные были выбраны для создания модели прогнозирования эффективности комплексной терапии.

У больных первой группы длительность эндогенного процесса не превышала 8 лет. Начало заболевания, как правило, было острое, психотические симптомы отличались большой яркостью, истинные вербальные галлюцинации быстро приобретали характер псевдообманов, сопровождались выраженными аффективными расстройствами; в течение короткого времени к ним присоединялись психические (чаще идеаторные) автоматизмы. Первый приступ заканчивался улучшением состояния, практически полным купированием психотической симптоматики, появлением критического отношения к болезненным переживаниям. В третьей группе длительность болезни колебалась от 5 до 32 лет. Заболевание начиналось постепенно, как бы исподволь, часто с невротоподобной, психопатоподобной, ипохондрической симптоматики, и только в последующем развивались характерные для параноидной шизофрении псевдогаллюцинации и психические автоматизмы. У этих пациентов не отмечалось такой яркости и чувственности психотических переживаний, как при острой манифестации шизофрении. Часто уже после первого приступа оставались болезненные симптомы в виде непостоянных тихих «голосов», идеаторных автоматизмов («остановка» или «бег» мыслей); проявлялись негативные расстройства. Критическое отношение к болезненным переживаниям даже на ранних этапах болезни было неполным.

Следующим этапом анализа было изучение у наших пациентов неврологического статуса и показателей церебральной гемодинамики до начала лечения. Оказалось, что у всех 46 больных первой группы имелась так называемая «рассеянная неврологическая симптоматика», что послужило неврологу основанием для установления диагнозов «Вегето-сосудистая дистония», «дисциркуляторная энцефалопатия», «Последствия натального поражения ЦНС» в 31 (67,4%) случае заболевания. В этой же группе больных были выявлены наиболее четкие и однородные изменения показателей церебральной гемодинамики, а именно, статистически значимое снижение пульсовой систолической и конечной диастолической скоростей кровотока и увеличение индекса периферического сосудистого сопротивления в передних, средних и задних мозговых артериях.

Изучение неврологического статуса у больных третьей группы выявило наличие неврологических симптомов у 19 человек (36,5%). Невролог четверем больным установил диагноз «Дисциркуляторная энцефалопатия II-III ст.», двум – «Вертебро-базиллярная недостаточность», двум – «Остеохондроз шейного отдела позвоночника», одному – «Остаточные явления натального поражения головного мозга» (всего 9 человек – 17,3%). Изменения показателей церебральной гемодинамики в этой группе больных неоднородны и не поддаются какой-либо систематизации. Часть скоростных параметров практически не отличается от нормы, в некоторых случаях имеется снижение пульсовой систолической и конечной диастолической

скоростей кровотока и увеличение индекса периферического сосудистого сопротивления в передних, средних и задних мозговых артериях. Кроме того, более чем у половины пациентов (32 человека – 61,5%) выявлены значительная извитость мозговых сосудов и неравномерность их калибра.

Таким образом, в группе больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами, показавших высокую эффективность проведенного им комплексного лечения, выявлены признаки, свидетельствующие о наличии сосудистой дистонии в магистральных артериях головного мозга. Поэтому немедикаментозное воздействие, направленное на восстановление нарушенного тонуса сосудов головного мозга, привело к улучшению скоростных параметров мозгового кровотока и в сочетании с психофармакотерапией показало хорошие результаты лечения. В группу пациентов, не ответивших на проведенную им терапию, вошли больные с непрерывно-прогредиентным вариантом параноидной шизофрении без явных признаков наличия у них сосудистой дистонии в магистральных артериях мозга; немедикаментозное воздействие, направленное на восстановление нарушенного тонуса сосудов головного мозга, не явилось для них значимым и не привело к улучшению состояния.

Также для прогнозирования эффективности лечения больных параноидной шизофренией использовался метод построения логистической регрессии. Эффективность лечения представлена в виде бинарной переменной, где 0 – отсутствие эффекта от лечения или незначительный эффект, 1 – высокая эффективность лечения.

Среди исследуемых пациентов в качестве возможных предикторов оценивались течение и длительность заболевания, пол, анамнестические данные, наличие определенных клинических симптомов, показатели скорости кровотока в артериях головного мозга.

При использовании в качестве предикторов параметров внутримозгового кровотока, получена регрессионная модель при использовании в качестве предиктора показателя скорости кровотока в передней мозговой артерии. Данный показатель оказался единственным статистически значимым предиктором из показателей скорости кровотока в артериях головного мозга.

Получено уравнение регрессии:

$$\text{logit}(p) = 2,315 - 0,058 x_1$$

где $\text{logit}(p)$ – оценка значения истинной вероятности того, что у пациента с определенным значением предиктора x_1 лечение будет эффективным;

x_1 - пульсовая систолическая скорость кровотока в передней мозговой артерии V_{ps} ($b_1 = - 0,058$);

при константе $b_0 = 2,315$

Таблица 7

**Переменные, используемые в уравнении логистической регрессии
(в качестве предикторов использовались показатели скорости кровотока
в мозговых артериях больных параноидной шизофренией)**

		В	Стд. ошибка	Статистика Вальда	Статистическая значимость (p)
Шаг 1	ПМА Vps	- 0,058	0,020	8,164	0,004
	Константа	2,315	1,086	4,549	0,033

Процент корректных предсказаний при этом для отсутствия эффекта составил – 100%, а для высокой эффективности – 27,6%. Общий процент корректных предсказаний – 77,7%.

При использовании в качестве предикторов наличия определенных клинических симптомов до начала лечения, получена следующая регрессионная модель:

$$\text{logit}(p) = - 8,670 + 2,699 x_1 + 2,409x_2 + 2,561x_3 + 5,238x_4 + 5,157x_5 + 2,986x_6 + 5,104x_7 + 2,191x_8,$$

где $\text{logit}(p)$ — оценка значения истинной вероятности того, что у пациента с индивидуальным набором значений для $x_1 \dots x_n$ лечение будет эффективным;

x_1 - головная боль (наличие или отсутствие) ($b_1 = 2,699$);

x_2 - наличие девиации языка ($b_2 = 2,409$);

x_3 – наличие конвергенции ($b_3 = 2,561$);

x_4 – наличие анизокории ($b_4 = 5,238$);

x_5 – наличие патологических рефлексов с ног ($b_5 = 5,157$);

x_6 – наличие положительного симптома Хвостека ($b_6 = 2,986$);

x_7 – наличие неустойчивости в позе Ромберга ($b_7 = 5,104$);

x_8 – наличие симптома Маринеску-Радовичи ($b_8 = 2,191$);

при константе $b_0 = - 8,670$

Таблица 8

**Переменные, используемые в уравнении логистической регрессии
(в качестве предикторов использовались клинические симптомы
больных параноидной шизофренией)**

		В	Стд. ошибка	Статистика Вальда	Статистическая значимость (p)
Шаг 8	головная боль	2,699	0,887	9,252	0,002
	девиация языка	2,409	0,913	6,963	0,008
	конвергенция	2,561	0,955	7,183	0,007
	анизокория	5,238	4,164	1,582	0,208
	патологические рефлексы с ног	5,157	1,502	11,784	0,001
	симптом Хвостека	2,986	1,232	5,870	0,015
	неустойчивость в позе Ромберга	5,104	1,101	21,507	0,000
	симптом Маринеску- Радовичи	2,191	0,875	6,275	0,012
	Константа	-8,670	1,805	23,082	0,001

Процент корректных предсказаний при этом для отсутствия эффекта составил – 97,2%, а для высокой эффективности – 90,9%. Общий процент корректных предсказаний – 95,4%. При этом коэффициент аппроксимации $R^2 = 0,88$, что говорит о том, что данное уравнение объясняет 88% исходных данных.

При использовании в качестве предикторов анамнестических данных была получена следующая регрессионная модель:

$$\text{logit}(p) = 1,447 - 2,289 x_1 + 1,486 x_2 - 0,830 x_3 - 0,209 x_4$$

где $\text{logit}(p)$ — оценка значения истинной вероятности того, что у пациента с индивидуальным набором значений для $x_1 \dots x_n$ лечение будет эффективным;

x_1 - тип течения параноидной шизофрении ($b_1 = - 2,289$);

x_2 - длительность вербальных галлюцинаций (ВГ) 1-5 лет ($b_2 = 1,486$);

x_3 – длительность вербальных галлюцинаций 6-10 лет ($b_3 = 0,830$);

x_4 - длительность вербальных галлюцинаций 11-15 лет ($b_4 = - 0,209$);

при константе $b_0 = 1,447$

Таблица 9

**Переменные, используемые в уравнении логистической регрессии
(в качестве предикторов использовались данные анамнеза больных параноидной шизофренией)**

		В	Стд. ошибка	Статистика Вальда	Статистическая значимость (p)
Шаг 2	Тип течения	-2,298	0,422	29,680	0,000
	Давность ВГ			8,974	0,030
	Давность ВГ(1)	1,486	0,716	4,309	0,038
	Давность ВГ (2)	0,830	0,720	1,330	0,249
	Давность ВГ(3)	-0,209	0,916	0,052	0,819
	Константа	1,447	0,873	2,745	0,098

Процент корректных предсказаний при этом для отсутствия эффекта составил – 90,1%, а для высокой эффективности – 40%. Общий процент корректных предсказаний – 76%. Коэффициент аппроксимации $R^2 = 0,37$, что говорит о том, что данное уравнение объясняет 37% исходных данных.

При использовании в качестве предикторов наличия определенных клинических симптомов до начала лечения и анамнестических данных, получена следующая регрессионная модель:

$$\text{logit}(p) = - 11,5 + 3,521x_1 - 2,702x_2 - 4,006x_3 + 6,748x_4 + 4,049x_5 + 4,417x_6 + 9,953x_7 + 7,772x_8 + 7,662x_9 + 4,448x_{10},$$

где $\text{logit}(p)$ — оценка значения истинной вероятности того, что у пациента с индивидуальным набором значений для $x_1 \dots x_n$ лечение будет эффективным

x_1 - пол (в виде бинарной переменной: 0 - женский, 1 - мужской) ($b_1 = 3,521$);

x_2 – диагноз, выраженный в виде бинарной переменной, где 0 - параноидная шизофрения эпизодического течения с нарастающим дефектом, 1 - параноидная шизофрения с непрерывным дефектом ($b_2 = - 2,702$);

x_3 – наличие в анамнезе гестоза ($b_3 = - 4,006$);

x_4 – наличие головной боли ($b_4 = 6,748$);

x_5 – наличие девиации языка ($b_5 = 4,049$);

- x_6 – наличие конвергенции ($b_6= 4,417$);
 x_7 – наличие патологических рефлексов с ног ($b_7= 9,953$);
 x_8 – наличие положительного симптома Хвостека ($b_8= 7,772$);
 x_9 – наличие покачивания в позе Ромберга ($b_9= 7,662$);
 x_{10} – положительный симптом Маринеску-Радовичи ($b_{10} = 4,448$);
 при константе $b_0= - 11,5$

Таблица 10

**Переменные, используемые в уравнении логистической регрессии
 (в качестве предикторов использовались данные анамнеза и
 клинические симптомы больных параноидной шизофренией)**

		В	Стд. ошибка	Статистика Вальда	Статистическая значимость (p)
Шаг 10	пол	3,521	1,564	5,066	0,024
	диагноз	-2,702	1,307	4,27	0,039
	заболевания ЖКТ	-4,006	1,831	4,786	0,029
	головная боль	6,748	2,281	8,751	0,003
	девиация языка	4,049	1,806	5,03	0,025
	конвергенция	4,417	1,727	6,539	0,011
	патологические рефлексы с ног	9,593	3,682	6,79	0,009
	С-м Хвостека	7,772	2,927	7,051	0,008
	неустойчивость в позе Ромберга	7,662	2,445	9,819	0,002
	С-м Маринеску-Радовичи	4,448	1,72	6,684	0,01
Константа	-11,5	4,74	5,886	0,015	

Процент корректных предсказаний при этом для отсутствия эффекта составил – 97,9%, а для высокой эффективности - 94,5%. Общий процент корректных предсказаний – 96,9%. При этом коэффициент аппроксимации $R^2=0,933$, что говорит о том, что данное уравнение объясняет 93,3% исходных данных.

Проведенный анализ позволяет сформулировать модель прогнозирования эффективности комплексной (фармакологической и немедикаментозной, направленной на нормализацию тонуса сосудов головного мозга) лечебно-реабилитационной программы для больных параноидной шизофренией с наличием в клинической картине галлюцинаторных расстройств.

Эффективность комплексного лечения будет высокой в случаях эпизодического с нарастающим дефектом течения параноидной шизофрении, когда у больных выявляются явные признаки органической церебральной дисфункции, проявляющиеся наличием рассеянной неврологической симптоматики и количественными нарушениями показателей мозгового кровотока (наиболее значимой является пульсовая систолическая скорость кровотока в передней мозговой артерии). Учитывая лучшие результаты при относительно небольшой длительности эндогенного заболевания (до 8 лет),

включение в комплексную терапию немедикаментозных приемов, способствующих улучшению тонуса сосудов головного мозга и нормализации скорости церебрального кровотока, целесообразно проводить уже на ранних этапах заболевания.

Выводы

1. 10-ти летний анализ распространенности шизофрении в населении Красноярского Края (2001 – 2010гг.) показал рост показателей общей заболеваемости (35,8 на 10 тысяч населения в 2010г. против 31,5 в 2001г.), при относительно стабильной величине доли данной патологии в структуре первичной заболеваемости всеми психическими расстройствами (2,8%).

2. Комплексное клинико-психопатологическое исследование 196 больных параноидной шизофренией, находящихся на стационарном лечении, при транскраниальном изучении мозговой гемодинамики методом цветного дуплексного сканирования выявило в абсолютном большинстве случаев признаки церебральной сосудистой дистонии с нарушением показателей мозговой гемодинамики (замедлением пульсовой систолической и конечной диастолической скорости кровотока, а также увеличением индекса периферического сосудистого сопротивления в передних, средних и задних артериях головного мозга).

2.1. При галлюцинаторном варианте заболевания статистически значимы изменения всех церебральных гемодинамических показателей в сравнении с аналогичными показателями у здоровых лиц.

2.2. У пациентов с бредовым вариантом – замедление скоростных характеристик церебрального кровотока в передних, средних и задних мозговых артериях достигает уровня достоверной значимости, в то время как индексы периферического сосудистого сопротивления при незначительном их повышении, при сравнении с группой здоровых - статистически недостоверны.

2.3. Выявлены статистически значимые различия между пиковой систолической скоростью кровотока в передней ($55,48 \pm 13,06$ и $63,25 \pm 12,59$; $p=0,007$) и средней ($63,17 \pm 19,34$ и $79,63 \pm 14,34$; $p<0,001$) мозговых артериях, а также индексом периферического сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии ($0,57 \pm 0,10$ и $0,62 \pm 0,13$; $p=0,029$) у пациентов с галлюцинаторным и бредовым вариантами параноидной шизофрении соответственно.

2.4. Достоверно большая выраженность изменений всех церебральных гемодинамических показателей (за исключением индекса периферического сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии) отмечена у больных параноидной шизофренией при непрерывном течении процесса в сравнении с эпизодическим течением с нарастающим дефектом ($p<0,001$).

3. Основными факторами риска развития церебральной сосудистой дистонии у больных параноидной шизофренией являются биологические вредности периода раннего онтогенеза (гестоз первой половины беременности и простудные заболевания в первую половину беременности у матерей больных, осложнения периода родов), а также внешние воздействия, усложняющие клинику и течение эндогенного заболевания (наличие у пациентов сопутствующей соматической патологии – гипертонической болезни, болезней почек, органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, а также злоупотребление алкоголем).

4. Наличие сопутствующей соматической патологии влияет на клиническую картину и показатели церебральной гемодинамики у больных параноидной шизофренией.

4.1. У пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией отмечались клинические проявления психоорганического синдрома; индекс периферического сосудистого сопротивления в передней мозговой артерии статистически значимо отличался от такового у соматически здоровых пациентов ($0,58 \pm 0,11$ и $0,63 \pm 0,1$; $p=0,05$).

4.2. Болезни органов пищеварения сопровождалась бредовой ипохондрией и изменениями индекса периферического сосудистого сопротивления в передней мозговой артерии ($0,61 \pm 0,12$ и $0,57 \pm 0,09$; $p=0,05$) и конечной диастолической скорости кровотока в задней мозговой артерии ($28,6 \pm 8,6$ и $25,4 \pm 9,1$; $p=0,049$).

4.3. Почечная патология сопровождалась тревожно-депрессивным настроением и статистически значимыми изменениями конечной скорости кровотока в средней мозговой артерии ($33,3 \pm 12,2$ и $45,2 \pm 12,7$; $p=0,016$) и индекса периферического сосудистого сопротивления в передней мозговой артерии ($0,60 \pm 0,11$ и $0,52 \pm 0,05$; $p=0,026$).

4.4. Характерных особенностей в клинической картине шизофрении у пациентов с заболеваниями легких выявлено не было; статистически достоверными оказались изменения конечной диастолической скорости кровотока ($33,6 \pm 12,4$ и $43,4 \pm 13,1$; $p=0,039$) и индекса периферического сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии ($0,57 \pm 0,10$ и $0,50 \pm 0,07$; $p=0,028$).

5. Для использования в комплексной терапии больных параноидной шизофренией, вместе с психофармакотерапией, разработана лечебная методика, направленная на нормализацию тонуса сосудов головного мозга, предусматривающая воздействие в трех направлениях:

5.1. улучшение состояния тонуса сосудов головного мозга при помощи миорелаксационных воздействий на область головы и шеи и психотерапевтических техник;

5.2. улучшение состояния тонуса сосудов других органов и систем релаксационными приемами области спины и поясницы и психотерапевтическими воздействиями;

5.3. улучшение состояния тонуса сосудов путем психотерапевтической коррекции эмоциональных нарушений, обусловленных преимущественно психотравмирующими ситуациями периода раннего детства.

6. Прогностическими критериями благоприятного терапевтического воздействия разработанных мероприятий на динамику шизофренического процесса и социальную адаптацию больных являются: эпизодическое с нарастающим дефектом течение заболевания; давность заболевания до 8 лет; признаки церебральной сосудистой дистонии (наличие рассеянной неврологической симптоматики и количественных нарушений показателей мозгового кровотока - наиболее значимой является пульсовая систолическая скорость кровотока в передней мозговой артерии).

7. Показана высокая эффективность комплексной терапии больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами при использовании немедикаментозных методов, направленных на нормализацию тонуса сосудов головного мозга. Клиническое улучшение отмечено в 67,9% случаев, из них:

7.1. При эпизодическом течении заболевания с нарастающим дефектом у 39,3% больных за счет значительного ослабления галлюцинаторных расстройств и психических автоматизмов, а также сопутствующих им психотических нарушений (аффективных и бредовых); одновременно с клиническим улучшением отмечается редукция неврологического симптомов и улучшение гемодинамических показателей в сосудах головного мозга.

7.2. При непрерывном течении эндогенного процесса в 28,6% случаев отмечается значимое уменьшение выраженности психотических расстройств, а также улучшение неврологического статуса и скоростных параметров мозгового кровотока.

7.3. При нормализации скорости кровотока в магистральных сосудах головного мозга в 40,6% случаев у больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами возможно уменьшение дозы антипсихотических препаратов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Парно Г. Н., Березовская М. А. Предварительные результаты немедикаментозного лечения галлюцинаторных расстройств при шизофрении / Фармакотерапия, диагностика и реабилитация в клинике внутренних болезней: Материалы Первого Сибирского Конгресса «Человек и лекарство». – Красноярск, 2003. – С. 132-133.
2. Березовская М. А. Программа комплексного немедикаментозного лечения хронического вербального галлюциноза при шизофрении / Актуальные вопросы психиатрии и наркологии. – Томск, 2003. – С. 93-95.
3. Березовская М. А. Возможности применения психотерапевтических технологий в комплексном лечении психотических расстройств при шизофрении / Фармакотерапия, диагностика и реабилитация в клинике внутренних болезней: Материалы Второго Сибирского Конгресса «Человек и лекарство». – Красноярск, 2004. – С. 92-94.
4. Березовская М. А. Опыт использования психотерапевтических технологий при лечении параноидной формы шизофрении / Актуальные проблемы современной психиатрии и психотерапии: Тезисы докладов Межрегиональной научно-практической конференции «Психотерапия аддиктивных и эндогенных расстройств». – Новосибирск, 2004. – С. 12-14.
5. Березовская М. А., Коробицина Т. В. Возможности комплексного немедикаментозного лечения хронических психотических расстройств (экскурс в историю вопроса) / Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2004, №1 (31). – С. 61-64.
6. Березовская М. А. Психотерапевтические технологии в лечении галлюцинаторных расстройств при параноидной форме шизофрении / Психотерапия. – 2004, №4. – С. 18-19.
7. Березовская М. А., Гирич Я. П., Коробицина Т. В. Унифицированная программа немедикаментозного лечения хронических вербальных галлюцинозов: учебно-методическое пособие / Красноярск, 2004. – 94 с.
8. Березовская М. А. Комплексная немедикаментозная терапия хронических вербальных галлюцинозов / Актуальные проблемы современной психиатрии и психотерапии: Тезисы докладов Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье в XXI веке». – Новосибирск, 2005. – С. 24-26.
9. Березовская М. А. Немедикаментозное лечение больных шизофренией с вербальным галлюцинозом / Современные вопросы клиники, терапии психических расстройств: Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 70-летию организации психиатрической помощи в Иркутской области. – Иркутск, 2005. – С. 57-59.

10. Березовская М. А. Унифицированная программа комплексного немедикаментозного лечения хронических вербальных галлюцинозов / Сибирский вестник психиатрии и наркологии: Тезисы докладов научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН. – Томск, 2006. – Приложение (41). – С. 46-47.
11. Березовская М. А. Унифицированная программа немедикаментозного лечения хронических вербальных галлюцинозов / Психическое здоровье. – 2006, №11 (11). – С. 12-17.
12. Березовская М. А. Психотерапевтическая программа лечения галлюцинаторных расстройств у больных параноидной шизофренией / Академический журнал Западной Сибири: Материалы III научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине». – 2009, №6. – С. 4.
13. Березовская М. А., Прокопенко С. В. Состояние церебральной гемодинамики у больных с приступообразно-прогредиентным течением параноидной шизофрении / Академический журнал Западной Сибири: Материалы III научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине». – 2009, №6. – С. 4-5.
14. Кулакова Н. П., Березовская М. А. Способ преодоления терапевтической резистентности у больных параноидной шизофренией / Академический журнал Западной Сибири: Материалы III научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине». – 2009, №6. – С. 10.
15. Березовская М. А. Гемодинамические нарушения и неврологические симптомы у больных параноидной шизофренией / Материалы IV съезда психиатров, наркологов, психотерапевтов, медицинских психологов Чувашии. – Чебоксары, 2010. – С. 55-56.
16. Березовская М. А. Исследование состояния кровотока в магистральных артериях головного мозга методом транскраниальной доплерографии у больных параноидной шизофренией // Материалы IV съезда психиатров, наркологов, психотерапевтов, медицинских психологов Чувашии. – Чебоксары, 2010. – С. 57-58.
17. Березовская М. А., Сумароков А. А. Состояние церебральной гемодинамики у больных параноидной шизофренией и возможность ее коррекции / Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010, №2 (59). – С. 18-20.
18. Рационализаторское предложение №2492 от 30 марта 2010г. «Способ немедикаментозного лечения в комплексной терапии психотических расстройств у больных параноидной шизофренией».
19. Петрова М. М., Березовская М. А. Роль артериальной гипертензии в клинике и течении параноидной шизофрении / Сибирское медицинское обозрение. – 2010, №5 (65). – С. 7-10.

20. Березовская М. А. Возможность прогнозирования терапевтической эффективности при лечении параноидной шизофрении с галлюцинаторными расстройствами // Тезисы докладов межрегиональной научно-практической конференции «Резидуально-органическая патология головного мозга (онтогенетический аспект)». – Томск, Кемерово, 2011. – С. 44-48.
21. Березовская М. А., Пичугина Ю. А. Катамнез больных шизофренией, перенесших в дебюте заболевания алкогольный психоз // Тезисы докладов межрегиональной научно-практической конференции «Резидуально-органическая патология головного мозга (онтогенетический аспект)». – Томск, Кемерово, 2011. – С. 197-200.
22. Березовская М.А., Логинов И.П. Шизофрения и мозговая дисфункция: некоторые аспекты коморбидности / Дальневосточный медицинский журнал. – 2011, №1. – С. 58-62.
23. Березовская М.А. Возможность раннего прогнозирования терапевтической эффективности при лечении параноидной шизофрении с галлюцинаторными расстройствами // Психическое здоровье. – 2011, №3. – С. 50-54.
24. Березовская М. А. Эпидемиология шизофрении в Красноярском крае // Вопросы теории и клинической практики в психиатрии, наркологии и психотерапии: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Тюмень, 2011. – с. 4-5.
25. Березовская М. А. Катамнез больных параноидной шизофренией, перенесших в дебюте заболевания алкогольный психоз // Сибирское медицинское обозрение. – 2011, №2. – С. 84-86.
26. Березовская М. А. Психотерапевтическая программа в комплексной терапии больных параноидной шизофренией с галлюцинаторными расстройствами: учебно-методическое пособие для послевузовской подготовки врачей / Красноярск, 2011. – 62 с.
27. Березовская М. А. Особенности церебральной гемодинамики и микроциркуляции у больных шизофренией (обзор литературы) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011, №4. – С. 119-120.
28. Березовская М. А. Возможности лечения вербальных галлюцинозов у женщин, страдающих параноидной шизофренией // Проблемы женского здоровья. – 2011, №2, том 6. – С. 79-83.
29. Березовская М. А., Козлов В. В. Допплерографическая оценка церебрального кровотока у больных параноидной шизофренией // Сибирское медицинское обозрение. – 2011, №5. – С. 20-23.
30. Березовская М. А. Результаты исследования церебральной гемодинамики у больных параноидной шизофренией // Забайкальский медицинский вестник. – 2011, №2. – С. 23-28.
31. Березовская М. А. Результаты неврологического обследования больных, страдающих параноидной шизофренией // Психическое здоровье. – 2011, № 11. – С. 53-56.

32. Березовская М. А. Транскраниальная доплерография в оценке церебрального кровотока у больных параноидной шизофренией // Академический журнал западной Сибири (материалы V научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине»). – 2011, № 4-5. – С. 37-38.
33. Березовская М. А., Тихонова Н. В. Распространенность шизофрении в Красноярском крае // Сибирское медицинское обозрение. – 2012, №2. – С. 50-53.
34. Березовская М. А., Логинова И. О. Возможности экзистенциальной психотерапии в психологическом сопровождении больных // Психология обучения. – 2012, №2. – С. 111-120.
35. Березовская М. А. Влияние сопутствующей соматической патологии на церебральную гемодинамику больных параноидной шизофренией // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии: тезисы докладов межрегиональной научно-практической конференции. – Красноярск, Иван Федоров. – 2012. – С. 6-9.
36. Березовская М. А. Влияние биологических вредностей раннего онтогенетического периода на клиническую картину и церебральную гемодинамику больных параноидной шизофренией // Уральский журнал психиатрии, наркологии и психотерапии. – 2013, №1 (1). – С. 30-36.
37. Березовская М. А. Влияние соматической патологии на клинику и течение параноидной шизофрении // Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии: Сборник тезисов Третьей Всероссийской конференции с международным участием. – Томск, Иван Федоров. – 2013. – С. 22-24.
38. Березовская М. А., Семке А. В. Влияние коморбидной патологии на клиническую картину и церебральную гемодинамику больных параноидной шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013, №2. – С.
39. Березовская М. А., Козлов В. В. Модель прогнозирования эффективности лечебно-реабилитационной программы для больных параноидной шизофренией // Сибирское медицинское обозрение. – 2013, №2. – С.

Список сокращений

ЗМА – задняя мозговая артерия

ПМА – передняя мозговая артерия

СМА – средняя мозговая артерия

Vps (см/сек) – пиковая систолическая скорость

Ved (см/сек) – конечная диастолическая скорость

RI (y.e.) – индекс периферического сосудистого сопротивления

*- статистическая значимость различий на уровне $p < 0,01$

** - на уровне $p < 0,05$

