

Пришла ли пора признать инсулиношоковую терапию шизофрении анахронизмом и полностью от нее отказаться?

Е.А. Былева, В.А. Солдаткин

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена методу терапии шизофрении, который несколько десятилетий назад был одним из ведущих, но утратил свои позиции, – инсулиношоковой терапии. Рассмотрено текущее состояние психофармакотерапии шизофрении, возможные результаты интеграции ее с традиционными для отечественной психиатрической школы биологическими методами. Авторы предлагают катамнетически оценить эффективность и безопасность инсулиношоковой терапии у больных, получавших ее более 10 лет назад, для четкого ответа себе и пациентам, было ли это направление терапии верным и заслуживает ли оно сохранения в терапевтическом арсенале – в первую очередь в терапии критических состояний при шизофрении и в устойчиво резистентных случаях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулиношоковая терапия, шизофрения, биологические методы терапии, гипогликемические комы, шоковые методы терапии

КОНТАКТЫ: Былева Екатерина Андреевна, kate-byleva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2156-3665
Солдаткин Виктор Александрович, sva-rostov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0222-3414

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Былева Е.А., Солдаткин В.А. Пришла ли пора признать инсулиношоковую терапию шизофрении анахронизмом и полностью от нее отказаться? // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 1. – С. 43–52. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.78.21.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Is it Time to Recognize Insulin Shock Therapy for Schizophrenia as an Anachronism and Give it up Completely?

E.A. Byleva, V.A. Soldatkin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

The article is devoted to the schizophrenia treatment, that a few decades ago was considered one of the leading, but nowadays has lost its position, that is insulin shock therapy. The current state of psychopharmacotherapy of schizophrenia, as well as possible results of its integration with traditional biological methods of the Russian psychiatric school are studied. The authors propose to evaluate catamnetically the effectiveness and safety of insulin shock therapy in patients who have received it more than 10 years ago to clearly answer themselves and patients whether this type of therapy is efficient and whether it deserves to be preserved in the therapeutic arsenal – primarily in the treatment of critical conditions in schizophrenia and in persistently resistant cases.

KEY WORDS: insulin shock therapy, schizophrenia, biological therapies, hypoglycemic comas, shock therapies

CONTACTS: Byleva Ekaterina Andreevna, kate-byleva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2156-3665
Soldatkin Victor Aleksandrovich, sva-rostov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0222-3414

CITATION: Byleva E.A., Soldatkin V.A. Is it Time to Recognize Insulin Shock Therapy for Schizophrenia as an Anachronism and Give it up Completely? // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2023. – No. 1. – Pp. 43–52. – DOI: 10.21265/PSYPH.2023.78.21.005 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Нарушения шизофренического спектра относятся к самым распространенным в мире психическим расстройствам наряду с депрессивными состояниями и алкоголизмом [1]. Данным расстройством страдает около 1 % населения. Уровень заболеваемости – 15 человек на 100 тыс. населения [2]. По общему показателю инвалидности психические болезни в России находятся на 4-м месте, из них 59 % составляет шизофрения [3]. Подобная ситуация определяет тот факт, что эффективность лечения данной группы заболеваний всегда была крайне актуальной.

За последнее десятилетие прямые затраты на психически больных в России выросли с 1,6 до 5 % консолидированного бюджета на социально-культурные мероприятия, или с 0,1 до 0,5 % ВВП [4]. Косвенные затраты при шизофрении часто превышают прямые расходы в 9 раз [5], что делает шизофрению одним из самых дорогостоящих заболеваний в мире и ставит ее на второе место после онкозаболеваний по уровню затрат на лечение [6, 7].

Необходимо принимать во внимание тот факт, что течение психических заболеваний сопровождается

нарушением социального функционирования, снижается социально-трудовой статус, как правило, значительно сужается круг общения, возникают проблемы внутри семей, ухудшается материально-бытовое положение [8]. При этом даже после прохождения пациентом курса реабилитации, при наиболее благоприятном течении болезни, становится возможной в различной степени нормализация социального функционирования больных параноидной шизофренией. Однако, как отмечают сами пациенты, качество жизни часто остается без существенного улучшения [9].

Одним из традиционных отличий отечественной психиатрии всегда был акцент на разработку биологических подходов к терапии процессуальных заболеваний. Наряду со средствами и методами, облегчающими страдания пациентов и упорядочивающими их поведение, важным был поиск методов, позволяющих активировать и стимулировать саногенные механизмы страдающего организма [10]. Многие десятилетия в отечественной психиатрии традиционно использовали шоковые методы терапии, среди которых наиболее клинически и методологически разработанными признавались инсулиношоковая терапия (ИШТ), электросудорожная терапия (ЭСТ), разгрузочно-диетическая терапия (РДТ) [11]. Применение указанных методов изолированно, но чаще в комплексе с психофармакотерапией (ПФТ) широко использовалось при обрыве острых состояний в рамках приступообразного течения как средство преодоления фармакорезистентности при непрерывном течении процесса и как средство сдерживания прогрессивности заболевания [12].

В настоящее время во всем мире предпочтение в лечении шизофрении отдается психофармакотерапии. В связи с широким внедрением в практику новых психотропных средств [13] к биологическим методам терапии в нашей стране также стали прибегать значительно реже [14]. За рубежом лечение эндогенных расстройств проводится практически исключительно медикаментозно. Описанная ситуация определяется быстрым развитием нейронаук, психофармакологии [15], а также оправдывается сравнительной сложностью организации и проведения процедуры лечения биологическими средствами и созданием необходимых дополнительных условий для курсового лечения [11]. В пользу максимального применения ПФТ говорит тот факт, что в ходе применения ПФТ редукция острой психопродуктивной симптоматики обычно наступает в течение уже первых дней, а иногда и часов с момента назначения психотропного средства, тогда как при использовании биологических методов, например, ИШТ, редукция психопатологической симптоматики наблюдается, как правило, лишь с достижением глубоких гипогликемических состояний (15–30 дней лечения и более, при форсированной инсулинокоматозной терапии форсированной инсулинокоматозной терапии (ФИКТ) – на 3–5-й день лечения) [12, 13].

Ситуация с назначением биологических методов лечения имеет довольно выраженный субъективный компонент. Процесс выбора тех или иных средств помощи конкретному пациенту обусловлен не только

доказанными в авторитетных источниках характеристиками фармакологического агента, но и приобретенными специалистом субъективными установками, проистекающими из имеющихся профессиональных навыков и шаблонов профессионального мышления. Так, аналитический подход в рассуждении специалиста, свойственный врачу европейской культуры (анализ, рассмотрение составных частей, попытка понять природу феномена через характеристики составных элементов), не всегда дополняется диалектической парой – системно-синтетическим, с акцентом не на характер деталей, а на процесс взаимодействия и взаимоотношения частей [16].

Снижение научного интереса к биологическим методам терапии, особенно к ИШТ, можно проследить, сопоставив число работ в научной электронной библиотеке elibrary.ru по запросу «ИКТ», «ИШТ», «инсулинокоматозная терапия», «инсулиновая терапия», «инсулиношоковая терапия» «инсулиновая кома» за последние десятилетия. В настоящее время чаще встречаются публикации о рисках ее осложнений, отсутствии ожидаемого эффекта как при обрывающей, так и при поддерживающей противорецидивной терапии антипсихотиками, в том числе и атипичными нейролептиками [17].

В ряде исследований отмечается, что длительный прием антипсихотиков ассоциируется с менее благоприятным прогнозом заболевания, постепенным уменьшением объема головного мозга, снижением уровня когнитивного функционирования [17–19], а также значимыми соматическими побочными эффектами [20–23]. Не менее активно обсуждается и проблема резистентности больных к антипсихотической терапии [24–26]. Несмотря на то что терапия антипсихотиками является достаточно эффективным инструментом в лечении симптомов шизофрении и наступлении ремиссии, нельзя забывать о проблеме низкой приверженности пациентов лекарственной терапии [27]. Некачественная ремиссия и множественные рецидивы имеют прямую зависимость с прогнозом социального функционирования пациентов и снижением чувствительности к антипсихотической терапии [28]. Перечисленные последствия в будущем способны вызвать прогрессирующее нарастание экономических, социальных и правовых проблем, создающих дополнительные препятствия для эффективного лечения [27]. Поэтому одной из задач практикующего врача является замедление развития патологического процесса на ранних стадиях заболевания, когда есть вероятность приостановить появление не только продуктивной, но и негативной симптоматики на максимально длительное время, позволив пациенту полноценно функционировать во всех сферах жизни более длительное время [29].

Несмотря на неоспоримую эффективность психотропных препаратов в редукции продуктивной и аффективной симптоматики при лечении шизофрении, на протяжении последних десятилетий не отмечается значительных изменений уровня заболеваемости и частоты инвалидизации в случае возникновения процессуальных заболеваний [1]. Приветствуя удобство применения ПФТ и их позитивное влияние на качество жизни пациента, не стоит забывать, что

основная цель терапии – не только комфорт пациента, родственников и медиков, но и прогноз социальной адаптации в будущем, продуктивность пациента на протяжении максимально длительного времени. В то же время в разработках отечественных психиатров как одни из основных задач традиционно декларировались исцеление пациента, удобство и комфорт родственников и медицинского персонала не рассматривались как приоритетные [30].

C.U. Correll с соавторами в вызвавшей большой резонанс статье [31] отметили увеличение числа работ, в которых ставится под сомнение соотношение пользы и риска при длительном лечении шизофрении антипсихотическими препаратами. По мнению авторов, имеются убедительные доказательства, подтверждающие эффективность нейролептиков в краткосрочной и среднесрочной перспективе после стабилизации острых психотических симптомов. Однако в дальнейшем большинство (но не все) долгосрочных когортных исследований обнаруживают снижение эффективности лечения нейролептиками [32–35]. Долгосрочные исследования воздействия антипсихотических препаратов на животных [36], натуралистические когорты [34, 35] и исследования прекращения лечения [37] приводили к заключениям о том, что антипсихотические препараты не улучшают результаты в долгосрочной перспективе и ятрогенные побочные последствия длительного лечения антипсихотиками превалируют над пользой. C.U. Correll с соавторами считают эти результаты недостаточно убедительными, во-первых, из-за нарастающего некомплаенса участников исследований, во-вторых, из-за различий в дизайне исследований [31]. В то же время длительное применение антипсихотических средств нередко связано с нарушением обмена веществ и поздней дискинезией, и вопрос о соотношении пользы/риска при длительной терапии антипсихотиками остается открытым, особенно с учетом развивающейся при ней гиперчувствительности дофаминовых рецепторов [38].

На основе вышесказанного представляется оправданным оценить традиционные для отечественной психиатрии методы лечения процессуальных заболеваний с учетом требований и установок современного качества жизни, достижений психофизиологии, иммунологии, генетики и неврологии.

Одним из наиболее результативных методов, дающих максимально продолжительный эффект, отечественными специалистами был признан метод ИШТ [2, 39]. Этот метод явился одним из первых эффективных и в какой-то мере даже революционных методов лечения эндогенных расстройств. Открывший его венский врач Манфред Заккель в начале 1930-х годов отметил, что введение инсулина морфиновым наркоманам облегчает течение абстинентного синдрома. Ученый связал этот эффект с действием гипогликемии. Он испытал инсулин на пациентах с психозами и так же, как другие исследователи, отметил положительный эффект. Между ноябрем 1934 г. и февралем 1935 г. им были опубликованы работы с описанием 88 % улучшений. В июле 1936 г. Государственная канцелярия Его Величества опубликовала буклет доктора Wilson «Гипогликемически-шоковое лечение при

шизофрении», который получил похвальные отзывы в большинстве медицинских журналов. С этого момента инсулиношоковую терапию начали успешно применять в психиатрических клиниках всего мира [12, 37].

В России этот метод стали использовать с 1936 г. Первыми его начали применять А.Е. Кронфельд и Э.Я. Штернберг, которые в 1939 г. опубликовали инструкцию по инсулиношоковой терапии «Методика и техника активной терапии психических заболеваний» под редакцией В.А. Гиляровского и П.Б. Посвянского. После ряда «разоблачающих» работ, доказывающих «неэффективность» метода (Н. Bourne, 1953; В. Ackner et al., 1957, Harris and Oldham, 1957) ИШТ на Западе перестали использовать, ее описание исчезло из учебников и практических руководств [12].

В 1980-е годы в НИИ психиатрии МЗ РСФСР была разработана модификация метода – форсированная инсулинокоматозная терапия (ФИКТ). Ее преимущество перед классической формой ИШТ заключалось в более быстром достижении эффективной гипогликемии за счет форсированного истощения депо гликогена [12, 40].

При курсовом лечении инсулиновыми комами, с одной стороны, неоднократно описаны более глубокие и стойкие ремиссии, продолжающиеся нередко многие годы и не требовавшие традиционной поддерживающей терапии. С другой стороны, наблюдался значимый терапевтический результат в тех случаях, когда психофрамакотерапия оказывается малоэффективной. ИШТ применялась как способ преодоления резистентности [2, 26, 41, 42]. Мощное глобальное антипсихотическое воздействие ФИКТ практикующие врачи отмечали при обрыве приступа фебрильной шизофрении [43].

Во время проведения процедуры ИШТ реакция организма на введение инсулина оценивается специалистом по формированию и протеканию основных гипогликемических синдромов.

Первая стадия сомнолентности и вегетативных симптомов развивается в течение первого часа гипогликемии и длится от 40 до 60 мин. Чаще всего у пациентов наблюдается гиперемия кожных покровов, обильное потоотделение, изменение частоты пульса (чаще тахикардия до 80 ударов в минуту), мышечная гипотония, чувство слабости, некоторое повышение систолического артериального давления (на 10–15 мм рт. ст.) при стабильном диастолическом. Больные быстро «застывают», но при обращении к ним легко просыпаются, отвечают на вопросы, но быстро истощаются, при этом не отмечается признаков оглушения. Сами же пациенты, описывая свое состояние на данном этапе, упоминают слабость, общее недомогание, голод, жажду [2, 44].

Вторая стадия, так называемая стадия сна, оглушения. Она наступает на третьем часу гипогликемии и длится от 40 до 90 мин. Этот этап характеризуется более выраженной сонливостью с оттенком оглушенности. Больной выглядит заторможенно, с большой задержкой отвечает на обращение. В дальнейшем это состояние углубляется, пациент с трудом ориентируется в окружающей обстановке. Речь становится дизартричной. Не всегда удается получить реакцию

на обращение. Иногда наблюдаются судорожные подергивания отдельных групп мышц. На описываемой стадии возможны транзиторные усиления психопатологической симптоматики – тревоги, страха, возбуждения. Потливость уменьшается вплоть до исчезновения, отмечаются колебания пульса. Отмечаются также повышение систолического артериального давления (до 160–180 мм рт. ст.) и снижение диастолического на 10–20 мм рт. ст. Практикующие врачи на данном этапе описывали форпост-симптомы состояния, прогнозируемого в случае реализации закономерной этапности процесса у конкретного пациента (феномен «тропности» болезненного процесса). Так, у больного с аффективно-бредовым приступом во время гипогликемии можно выявить переживания, характерные для синдрома Котара; больной с паранойяльным приступом начинает говорить об управлении его мыслительным процессом (намек на формирование параноида в будущем), причем все описанные нарушения бесследно исчезают после купирования гипогликемии [2, 44, 45].

Третья стадия – стадия сопора, или предшоковая. В этом состоянии больной резко оглушен, не реагирует на обращения, но можно добиться поворота головы, малоосмысленного взгляда, выполнения элементарных инструкций при их настойчивом и длительном повторении. Иногда наблюдаются спонтанные некоординируемые движения: сосательные, жевательные, хватательные, симптом хоботка, рефлекс Бабинского. В этой стадии возможно появление судорожных подергиваний, которые в ряде случаев имеют тенденцию к генерализации и возникновению эпилептиформных припадков (необходимо немедленно купировать гипогликемию). Повышается или сохраняется на достаточно высоких значениях систолическое артериальное давление до 180–200 мм рт. ст. и может наблюдаться понижение диастолического до 20 мм рт. ст. Пульс в большинстве случаев учащен до 120 ударов в минуту, усиливается потливость, возникают более резкое проявление гиперемии или побледнения кожных покровов. Начиная с этой стадии больной полностью амнезирует проведение процедуры [2, 43, 46].

Четвертая стадия – сопорозно-коматозная. На четвертом часу проведения процедуры наблюдается полная утрата сознания, полностью исчезает реакция пациента на звуковые раздражители, отсутствует условный мигательный рефлекс, вялость либо исчезновение зрачкового рефлекса на свет. Это состояние соответствует II стадии комы по Н.К. Боголепову. Дальнейшее углубление коматозного состояния нецелесообразно – опасно и малопродуктивно [2, 44].

Таким образом, от начала введения инсулина до купирования гипогликемической комы проходит от четырех до пяти часов [44]. Длительность коматозных состояний не должна превышать 5–10 минут, после чего проводится их купирование. Для купирования данных состояний используют введение глюкозы из расчета 4 г глюкозы на 1 Ед инсулина. При этом 40%-ный раствор глюкозы вводится внутривенно 40–60 мл при дозе инсулина до 100 Ед и 60–80 мл, если доза инсулина превышала это значение. По

мере прояснения сознания больного ему дают принять 200 г сахара в виде сахарного сиропа и богатый углеводами завтрак [2].

Курс лечения в среднем составляет 15–25 процедур (в зависимости от клинического состояния, а по возможности, и параклинического исследования процесса нейродесенсibilизации). Заканчивают ИШТ одномоментно, предварительного снижения дозы инсулина не требуется [40].

В процессе изучения множества работ, посвященных эффективности ИШТ [10, 11, 26, 38, 40, 41, 43], было установлено, что наиболее эффективна ИШТ при параноидных и галлюцинаторно-параноидных приступах шубообразной шизофрении и шизоаффективных приступах рекуррентной шизофрении. Максимальная эффективность наблюдалась в «свежих» случаях, при давности заболевания не больше года [47]. Снижение эффективности ИШТ происходило при нарастании длительности заболевания, а также при наличии в клинической картине явлений деперсонализации, психических автоматизмов и псевдогаллюцинаций, апатобулического и гебефренного синдромов. Многократно описано, что максимально быстрая положительная динамика при проведении ИШТ позволяет говорить о благоприятном прогнозе. Доказан инцизивный – «обрывающий» – эффект ИШТ. Выявлены и описаны закономерности «обратного» развития психоза под воздействием ИШТ [12, 48].

Несмотря на множество гипотез, сохраняется актуальность вопроса относительно механизма действия инсулиновых ком при эндогенных состояниях. Доказано, что ИШТ имеет общие патогенетические механизмы с другими «шоковыми» биологическими методами, в частности с ЭСТ, которая в настоящее время активно применяется в психиатрической практике [43, 47].

Высказывалось множество гипотез относительно патогенетического действия ИШТ. Одни авторы объясняли лечебный эффект с позиции учения Г. Селье об адаптационном синдроме, связывая его с нормализацией в крови индолов, с уровнем серотонина и углеводного обмена. Другие суть метода искали в детоксикационной роли ИШТ, обезвреживании и выделении продуктов нарушенного азотистого обмена у больных шизофренией [2]. В 1955 г. А.С. Чистовичем было высказано предположение о повышении иммунной реактивности организма (шизофрению он рассматривал с точки зрения неблагоприятно протекающих инфекционных психозов) [49]. Приверженцы признанного в зарубежных психиатрических школах психоаналитического подхода особое внимание уделяют страху, вызванному самой процедурой, обстановкой отделения, а также напряженным отношениям между пациентами и медицинским персоналом, которые могут иметь терапевтическое значение [12, 37].

Новый подход к ИШТ стал возможен после того, как была сформулирована аутоиммунная гипотеза шизофрении. Были проведены многолетние исследования, которые позволили специалистам относиться к ИШТ как к патогенетическому методу лечения шизофрении [50, 51].

Основанная на представлении о шизофрении как о нейроиммунном процессе модель нейродесенсбилизации позволяет проводить мониторинг систем гомеостаза, что дает возможность прогнозировать эффективность лечения [47].

При подобном подходе процесс действия ИШТ можно представить следующим образом. Развитие гипогликемической комы сопровождается повышением проницаемости ГЭБ, что способствует выходу в кровь мозговых антигенов, маркером которых является в том числе нейроспецифический белок S-100. Далее происходит связывание мозговыми антигенами противомозговых антител, в результате чего происходит повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Постепенное истощение антител приводит к нормализации уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), так называемая эндогенная нейродесенсбилизация. Клиническая эффективность ИШТ сопровождается ингибированием процессов свободнорадикального окисления, уменьшением количества гидроперекисей, снижением интенсивности перекисного окисления липидов при увеличении антиоксидантов, активации процессов антиоксидантной защиты [46, 47, 52, 53].

Использование показателей уровня циркулирующих иммунных комплексов, активности калликрейна, содержания прекаликрейна позволяет повысить эффективность ИШТ, регулировать длительность курса лечения в каждом конкретном случае, а также определить глубину ремиссии и прогнозировать обострение патологического процесса на доклиническом этапе. Проведение превентивной терапии в эти сроки дает возможность предотвращать очередное обострение психоза и продлить сроки ремиссии. В случаях высокой терапевтической эффективности ИШТ происходит ингибирование процессов свободнорадикального окисления и увеличение емкости антиоксидантной системы. Восстановление функций антиоксидантной системы коррелирует с глубиной и стойкостью ремиссии, что обосновывает целесообразность применения антиоксидантной терапии в период ремиссии [2, 46, 54, 55].

Учитывая вышесказанное, трудно выделить ведущий и наиболее эффективный механизм воздействия ИШТ на организм, позволяющий вызвать у больного длительную и качественную ремиссию. Отсутствие однозначного понимания механизма действия ИШТ в сочетании с непростыми условиями работы клиницистов в настоящее время определяет закономерные колебания в процессе принятия решения о ее применении. Необходимо принимать во внимание, что в настоящий момент существует несколько гипотез патогенеза шизофрении (дофаминовая, глутаматная, аутоиммунная, кинуреновая, серотонинергическая, норадренергическая, нейровоспалительная, салиентная и другие теории). Это обстоятельство затрудняет формулировку однозначного суждения о наиболее эффективном патогенетическом методе лечения шизофрении [12, 56, 57].

Инсулиношоковую терапию нельзя считать полностью безопасным методом терапии. В ее применения необходимо учитывать возможность проявления специфических нежелательных осложнений. Некоторые

из них легко устраняются в процессе лечения, другие требуют прекращения курсового лечения инсулином и применения неотложных мер, иногда реанимационных [44].

Подобные осложнения при проведении ИШТ традиционно разделяют на следующие группы [2]:

- 1) осложнения, возникающие во время гипогликемии;
- 2) осложнения, наступающие после купирования гипогликемии;
- 3) затяжные гипогликемические комы;
- 4) осложнения, возникающие в течение всего курса ИШТ.

К первой группе нежелательных явлений относятся психомоторное возбуждение, эпилептиформные припадки, рвоту, аллергические реакции, расстройства дыхания. Чаще всего данные состояния возможно купировать, не прерывая процедуру [2, 58]. Так, интенсивность психомоторного возбуждения в случае необходимости можно снизить внутривенным введением 2–4 мл 0,5%-ного раствора диазепама или 5–10 мл галоперидола. В случае преобладания тревоги в структуре синдрома разрешено применение 25–50 мг амитриптилина.

Единичные судорожные подергивания в мышцах во время проведения ИШТ не являются опасными для жизни. В случае тенденции к генерализации судорожного припадка рекомендовано внутривенное струйное введение 2–4 мл 0,5%-ного раствора диазепама. В то же время единичный судорожный припадок не является противопоказанием к прерыванию курса лечения [45].

Рвоты во время гипогликемии обусловлены гиперсекрецией пищеварительных соков и желчи, хорошо устраняются подкожным введением атропина [58].

Аллергические реакции на инсулин могут проявляться в виде крапивницы. Подобное состояние является показанием для немедленного купирования гипогликемического состояния сочетанным внутривенным введением 40%-ного раствора глюкозы с хлористым кальцием, а также подкожным введением адреналина. Курс лечения временно прерывают и проводят десенсбилизационную терапию. Спустя 3–4 дня после купирования клинических проявлений можно возобновить ИШТ, продолжая применение десенсбилизующих средств. С целью профилактики данного осложнения при проведении необходимо провести пробу на инсулин (введение 4 Ед подкожно) с целью избежать развития аллергической реакции немедленного типа (анафилактического шока) [2].

Еще одно состояние, требующее немедленного купирования гипогликемии – *расстройства дыхания*, характерные для глубоких коматозных состояний, проявляются инспираторными задержками, дыханием Чейна – Стокса [44].

Нежелательные явления, возникающие после купирования гипогликемии, – психомоторное возбуждение (при необходимости также купируется введением 2–4 мл 0,5%-ного диазепама), адинамическое постгликемическое оглушение (симптоматику облегчают введением до 100 мл 40%-ной глюкозы внутривенно с добавлением 1–2 мл 10%-ного кофеина), постгликемический вегетативный симптомокомплекс (возникает

в результате активации симпатoadренальной системы и, как правило, не требует дополнительной терапии), парадоксальные реакции (быстрое наступление сопора и комы после введения глюкозы перорально – рекомендовано введение 40%-ного раствора глюкозы парентерально), отказ от еды (данное явление преодолевается добавлением к 40%-ной глюкозе 0,5%-ного раствора диазепама при выведении из комы, в случае неэффективности – введение 0,5–1,0 мл галоперида вместе с 40%-ным раствором глюкозы), рвоты (купируются 0,1%-ным раствором аторпина в дозе 0,5–1,0 мл подкожно), повторные гипогликемии (купируются пероральным или парентеральным введением глюкозы), флебиты (рекомендовано противовоспалительная терапия) [2, 44].

К осложнениям, которые возникают в течение всего курса ИШТ, относят вечерний «инсулиновый фебрилитет», обострения хронических инфекций (например, тонзиллит, пародонтит), и другие редкие осложнения, такие как развитие сахарного диабета, гипертонической болезни, судорожного синдрома. В подобных случаях традиционно имеет место либо предрасположенность, либо латентное течение этих заболеваний [2].

Особое место среди осложнений ИШТ занимают затяжные гипогликемические комы. Состояние представляет реальную угрозу для жизни пациента. Затяжная гипогликемическая кома – это состояние, когда внутривенное струйное введение адекватной дозы 40%-ного раствора глюкозы неэффективно и больной продолжает оставаться в коматозе. К условиям возникновения данного состояния относится пребывание в глубокой гипогликемии более 30 мин и чрезмерная глубина лечебного коматозного состояния, когда длительное и тяжелое угнетения функций мозга становится труднообратимым [44, 58].

При затяжной коме приходится сталкиваться с нарушением дыхания (паралич дыхательного центра является одной из причин смерти во время затяжной комы), интрацеребральными и субарахноидальными кровоизлияниями вследствие длительных и тяжелых тонических судорог, сопровождающихся резким подъемом артериального давления, до коллапса. Именно эти осложнения могут послужить причиной летального исхода [2, 59].

Легкий случай затяжной комы (длительностью около нескольких часов) обычно проходит бесследно. Более того, подобное состояние, как правило, сопровождается критическим выходом из болезненного психотического состояния. В тяжелом случае, когда нарушение сознания длится несколько суток, приходится сталкиваться с отдаленными последствиями затяжной комы: нарушением памяти по типу Корсаковского синдрома, развитием психоорганического синдрома, нарушением функции гипоталамо-гипофизарной области в виде ожирения или кахексии, патологической сонливости, расстройства терморегуляции, не исключено проявление несахарного диабета [59].

В последние десятилетия отмечается снижение частоты назначений ИШТ при лечении процессуальных расстройств. В Федеральных клинических рекомендациях и стандартах оказания медицинской по-

мощи отсутствуют показания для проведения ИШТ [60]. В Национальном руководстве по психиатрии в 2009 г. ИШТ упоминается как «один из самых эффективных методов активной биологической терапии» [58]. В этом же издании упоминается, что после появления ПФТ данный метод лечения стал использоваться все реже из-за «дороговизны инсулина, сложности проведения лечебного курса и большой продолжительности лечения». Во втором издании Национального руководства по психиатрии 2018 г. ИШТ не упоминается не только в разделах лечения шизофрении, но и в главе 32 «Нелекарственные методы биологической терапии». В данном руководстве авторы отдают предпочтение ЭСТ, транскраниальной магнитной стимуляции, лазерному облучению крови, плазмферезу и хирургическим методам лечения. Обращает на себя внимание тот факт, что ИШТ не упоминается даже в разделе исторической справки [61].

Нам представляется преждевременным полный отказ от проведения ИШТ и других биологических методов лечения процессуальных расстройств. Еще 10–20 лет назад эта процедура спасла и улучшила качество жизни, подарила длительную и качественную ремиссию множеству пациентов, позволила сократить количество назначенных психотропных препаратов [62–68]. Применение ИШТ позволило изменить состояние пациентов в таких случаях, когда психотропные лекарственные препараты не давали ожидаемого эффекта: выраженная резистентность, фебрильная шизофрения, злокачественный нейролептический синдром, индивидуальная непереносимость нейролептиков [2, 26, 42, 43, 69, 70]. В то же время комбинирование нелекарственных методов с применением психотропных препаратов позволяет снизить среднесуточные и курсовые дозировки последних, что, в свою очередь, снижает вероятность развития побочных явлений, значительно сказывается на прогнозе заболевания, улучшает качество и продолжительность жизни пациентов [68, 71]. В настоящий момент специалисты все чаще сталкиваются с тем фактом, что ставшая ведущей и не имеющая альтернативы психофармакотерапия не оправдывает их ожиданий [72].

К выводам о высокой эффективности ИШТ при шизофрении приходили многие авторы. В диссертационных работах неоднократно наглядно демонстрировали эффективность данного метода лечения. В исследовании О.П. Ступиной сообщается о 77,7%-ной эффективности применения ФИКТ у больных параноидной шизофренией. В своей работе автор говорит о превосходстве ИШТ над традиционной психофармакотерапией, высоких результатах в лечении резистентных больных, удлинении и улучшении качества ремиссий [62]. Т.П. Злова при сравнении влияния ИШТ и ПФТ на нарушение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояние антиоксидантной защиты пришла к выводу о преимуществах ФИКТ независимо от типа течения параноидной шизофрении [73]. В исследовании И.В. Дубатовой уделено внимание патогенетическим механизмам эффективности ИШТ. Автор доказала связь между гипогликемическими состояниями и эндогенной

десенсебилизации. Доля благоприятных результатов после применения ИШТ среди больных составила 63,8 % [53]. В работе А.Н. Паниной при сравнении структурно-динамических показателей нейрокогнитивного дефицита у больных параноидной шизофренией показано, что проведение ИШТ способствует более быстрому восстановлению когнитивных функций, особенно таких, как зрительная и кратковременная память, зрительно-моторная координация и кинетический праксис у 100 % больных [74]. Указанные выше исследования говорят о том, что, по всей видимости, рано полностью отказываться от ИШТ.

Ревизия общебиологических методов лечения, в том числе ИШТ, с учетом современных достижений науки, в частности нейронаук, может послужить основой для разработки новых подходов к лечению и реабилитации пациентов с таким тяжелым заболеванием, как шизофрения.

Двигаясь в этом направлении, наш коллектив выполняет работу, целью которой является сравнительная катамнестическая оценка эффективности и безопасности применения ИШТ (примененной 10 и более лет назад) и лекарственной терапии больных с эпизодическим типом параноидной шизофрении. Мы ожидаем, что результаты исследования помогут заполнить существующие пробелы в сфере доказательной эффективности ИШТ, будут способствовать ее дестигматизации и смогут быть использованы в клинической практике для дифференцированного подхода к терапии шизофрении с достижением более качественных ремиссий. Полагаем, что как минимум в двух терапевтических «нишах» – фебрильная шизофрения и фармакорезистентность, которую не удается преодолеть современными средствами и подходами, – ИШТ может сыграть ту роль, которую ей отводили наши учителя.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F. et al. Global Epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016 // *Schizophrenia Bulletin*. – 2018. – Vol. 44 (6). – Pp. 1195–1203.
2. Психиатрия: справочник практического врача / под ред. А. Г. Гофмана. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 608 с.
3. Бейбалаева Т.З., Яхин К.К. Актуальные вопросы инвалидности трудоспособного населения вследствие психических заболеваний // *Неврологический вестник*. – 2020. – Т. 52, № 3. – С. 63–69.
4. Любов Е.Б., Ястребов В.С., Шевченко Л.С. и др. Экономическое бремя шизофрении в России // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2012. – Т. 22, № 3. – С. 36–42.
5. Серазетдинова Л.Г., Петрова Н.Н. Оценка эффективности поддерживающей терапии больных шизофренией // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 20–24.
6. Иванов М.В., Костерин Д.Н. Эффективность антипсихотической терапии препаратами пролонгированного действия у больных шизофренией в долгосрочной перспективе // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2017. – № 3 (96). – С. 84–91.
7. Cloutier M., Aigbogun M.S., Guerin A. et al. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013 // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77 (6). – Pp. 764–771.
8. Рахмязова Л.Д., Агарков А.А., Васильева Н.А. и др. Клинико-социальная адаптация пациентов с психозами и состояниями слабоумия // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2014. – № 2 (83). – С. 9–13.
9. Малеваная О.В., Петрова Н.Н. Реабилитация и социальное функционирование больных параноидной шизофренией // *Тюменский медицинский журнал*. – 2012. – № 3. – С. 10–11.
10. Цукарзи Э.Э. Нефармацевтические методы биологической терапии в психиатрии: исторические аспекты и перспективы применения // *Мосолов С.Н. (ред.). Новые достижения в терапии психических заболеваний*. – М.: Бином, 2002. – С. 527–548.
11. Мосолов С.Н., Егоров А.Ю., Скоромец Т.А. и др. Нефармацевтические методы биологической терапии в психиатрии // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, А.Ю. Александровского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1819 с. – С. 1820–1883.
12. Психиатрия и психосоматика. Учебник для последипломного образования: учебник / под ред. В. А. Солдаткина. – Ростов н/Д: Альтаир, 2020. – 1008 с.
13. Данилов Д.С. 60 лет антипсихотическим средствам (к вопросу об их классификации) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2012. – № 4. – С. 24–32.
14. Негода А.С., Рябинина А.С., Орлов Ф.В. Использование электросудорожной терапии для лечения психических расстройств на современном этапе развития психиатрии // *Acta Medica Eurasica*. – 2019. – № 4. – С. 27–36.
15. Прожерина Ю.А. Современный взгляд на проблему шизофрении // *Remedium*. – 2018. – № 1–2. – С. 49–54.
16. Ротенберг В.С. Сновидения, гипноз и деятельность мозга. – М.: Центр гуманитарной литературы «РОН», 2001. – 256 с.
17. Павличенко А.В. Поддерживающая антипсихотическая терапия в ремиссии: перевешивают ли риски преимущества? // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. – 2018. – Т. 9, № 1. – С. 117–125.
1. Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F. et al. Global Epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016 // *Schizophrenia Bulletin*. – 2018. – Vol. 44 (6). – Pp. 1195–1203.
2. Psikhatriya: spravochnik prakticheskogo vracha / pod red. A. G. Gofmana. – M.: MEDpress-inform, 2010. – 608 s.
3. Beibalaeva T.Z., Yakhin K.K. Aktual'nye voprosy invalidnosti trudospobnogo naseleniya vsledstvie psikhicheskikh zaboлевanii // *Nevrologicheskii vestnik*. – 2020. – T. 52, № 3. – S. 63–69.
4. Lyubov E.B., Yastrebov V.S., Shevchenko L.S. i dr. Ekonomicheskoe bremya shizofrenii v Rossii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. – 2012. – T. 22, № 3. – S. 36–42.
5. Serazetdinova L.G., Petrova N.N. Otsenka effektivnosti podderzhivayushchei terapii bol'nykh shizofreniei // *Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya*. – 2011. – T. 13, № 3. – S. 20–24.
6. Ivanov M.V., Kosterin D.N. Effektivnost' antipsikhoticheskoi terapii preparatami prolongirovannogo deistviya u bol'nykh shizofreniei v dolgosrochnoi perspektive // *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii*. – 2017. – № 3 (96). – S. 84–91.
7. Cloutier M., Aigbogun M.S., Guerin A. et al. The Economic Burden of Schizophrenia in the United States in 2013 // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2016. – Vol. 77 (6). – Pp. 764–771.
8. Rakhmazova L.D., Agarkov A.A., Vasil'eva N.A. i dr. Kliniko-sotsial'naya adaptatsiya patsientov s psikhozami i sostoyaniyami slaboumiya // *Sibirskii vestnik psikhiiatrii i narkologii*. – 2014. – № 2 (83). – S. 9–13.
9. Malevanaya O.V., Petrova N.N. Reabilitatsiya i sotsial'noe funktsionirovanie bol'nykh paranoidnoi shizofreniei // *Tyumenskii meditsinskii zhurnal*. – 2012. – № 3. – S. 10–11.
10. Tsukarzi E.E. Nelekarstvennye metody biologicheskoi terapii v psikhiiatrii: istoricheskie aspekty i perspektivy primeneniya // *Mosolov S.N. (red.). Novye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zaboлевanii*. – M.: Binom, 2002. – S. 527–548.
11. Mosolov S.N., Egorov A.Yu., Skoromets T.A. i dr. Nelekarstvennye metody biologicheskoi terapii v psikhiiatrii // *Psikhiiatriya: natsional'noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, A.Yu. Aleksandrovskogo. – 2-e izd., pererab. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – 1819 s. – S. 1820–1883.
12. Psikhiiatriya i psikhosomatika. Uchebnik dlya poslediplomnogo obrazovaniya: uchebnik / pod red. V. A. Soldatkina. – Rostov n/D: Al'tair, 2020. – 1008 s.
13. Danilov D.S. 60 let antipsikhoticheskim sredstvami (k voprosu ob ikh klassifikatsii) // *Nevrologiya, neiropsikhiiatriya, psikhosomatika*. – 2012. – № 4. – S. 24–32.
14. Negoda A.S., Ryabinina A.S., Orlov F.V. Ispol'zovanie elektrosudorozhnoi terapii dlya lecheniya psikhicheskikh rasstroistv na sovremennom etape razvitiya psikhiiatrii // *Acta Medica Eurasica*. – 2019. – № 4. – S. 27–36.
15. Prozherina Yu.A. Sovremennyy vzglyad na problemu shizofrenii // *Remedium*. – 2018. – № 1–2. – S. 49–54.
16. Rotenberg V.S. Snovideniya, gipnoz i deyatel'nost' mozga. – M.: Tsentr gumanitarnoi literatury «RON», 2001. – 256 s.
17. Pavlichenko A.V. Podderzhivayushchaya antipsikhoticheskaya terapiya v remissii: pereveshivayut li riski preimushchestva? // *Psikhiiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya*. – 2018. – T. 9, № 1. – S. 117–125.

18. Emsley R. On discontinuing treatment in schizophrenia: a clinical conundrum // NPJ Schizophrenia. – 2017. – Vol. 3. – P. 4.
19. Harrow M., Jobe T.H. Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery? // Schizophrenia Bulletin. – 2013 – Vol. 39 (5). – Pp. 962–965.
20. Мазо Г.Э. Осложнения нейролептической гиперпролактинемии // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2018. – № 2. – С. 104–108.
21. Малин Д.И., Булатова Д.Р., Рывкин П.В. Оценка рациональности применения психофармакотерапии у больных параноидной шизофренией на этапе стационарного лечения // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 27–32.
22. Максимок Н.Н., Богдашов Д.С., Баянская В.А. и др. Влияние психотропных препаратов на состояние липидного и углеводного обмена у больных // Вестник Новгородского государственного университета. – 2022. – № 1 (126). – С. 81–85.
23. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г. и др. Антипсихотик-индуцированная тардивная дискинезия как серьезная нежелательная реакция при психофармакотерапии шизофрении // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 4–13.
24. Винникова И.Н., Борисов Д.В., Трифонов О.И. Клинические особенности ремиссий у терапевтически резистентных больных параноидной шизофренией // Российский психиатрический журнал. – 2015. – № 6. – С. 31–37.
25. Тихонов Д.В., Помыткин А.Н., Каледа В.Г. Современные аспекты терапевтической резистентности при шизофрении // Психическое здоровье. – 2021. – № 12. – С. 79–89.
26. Данилов, Д.С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 10. – С. 81–86.
27. Higashi K., Medic G., Littlewood K.J. et al. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review // Therapeutic Advances in Psychopharmacology. – 2013 – Vol. 3 (4). – Pp. 200–218.
28. Jäger M., Riedel M., Messer T. et al. Psychopathological characteristics and treatment response of first episode compared with multiple episode schizophrenic disorders // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. – 2007. – Vol. 257 (1) – Pp. 47–53.
29. McGorry P.D., Killackey E., Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions // World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA). – 2008. – Vol. 7 (3) – Pp. 148–156.
30. Лещинский А.Л. Современная терапия шизофрении и вопросы рецидива // Актуальные проблемы невропатологии и психиатрии: труды межобластного совещания невропатологов и психиатров Поволжья и примыкающих областей. 29 мая – 1 июня 1956 г. – Куйбышев, 1957. – С. 276–284.
31. Christoph U. Correll, Jose M. Rubio, John M. Kane. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? // World Psychiatry. – 2018. – Vol. 17 (2). – Pp. 149–160.
32. Murray R.M., Quattrone D., Natesan S. et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? // The British Journal of Psychiatry. – 2016. – Vol. 209. – Pp. 361–365.
33. Wunderink L., Nieboer R.M., Wiersma D. et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial // JAMA Psychiatry. – 2013. – Vol. 70 (9). – Pp. 913–920.
34. Harrow M., Jobe T.H., Faull R.N. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study // Psychological Medicine. – 2014. – Vol. 44 (14). – Pp. 3007–3016.
35. Harrow M., Jobe T.H., Faull R.N. et al. A 20-year multi-followup longitudinal study assessing whether antipsychotic medications contribute to work functioning in schizophrenia // Psychiatry Research. – 2017. – Vol. 256. – Pp. 267–274.
36. Samaha A.N., Seeman P., Stewart J. et al. "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time // Journal of Neuroscience. – 2007. – Vol. 27 (11). – Pp. 2979–2986.
37. Freudenthal R., Moncrieff J. 'A landmark in psychiatric progress?' The role of evidence in the rise and fall of insulin coma therapy // History of Psychiatry. – 2022. – Vol. 33 (1). – Pp. 65–78.
38. Мосолов С.Н. Психозы дофаминовой гиперчувствительности на современном этапе антипсихотической фармакотерапии шизофрении: что нужно знать практикующему врачу // Современная терапия психических расстройств. – 2018. – № 4. – С. 41–50.
39. Вилков Г.А., Дубатова И.В., Страдомский Б.В. Механизм инсулинокоматозной терапии и патогенез шизофрении // Сибирский вестник психиатрии и наркологии – 1997. – № 3 (4). – С. 36–44.
40. Форсированный метод инсулинокоматозной терапии психических больных (методологические рекомендации) / Московский научно-исследовательский институт психиатрии. Министерство здравоохранения РСФСР. – Москва, 1987. – 14 с.
41. Говорин Н.В., Ступина О.П., Злова Т.П. Сравнительный анализ эффективности инсулинокоматозной терапии и психофармакотерапии у больных с острой параноидной шизофренией // Забайкальский медицинский вестник. – 2005. – № 1. – С. 4–7.
42. Говорин Н.В., Ступина О.П., Злова Т.П. Применение инсулинокоматозной терапии у терапевтически резистентных больных параноидной шизофренией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2005. – № 1. – С. 96–97.
43. Emsley R. On discontinuing treatment in schizophrenia: a clinical conundrum // NPJ Schizophrenia. – 2017. – Vol. 3. – P. 4.
44. Harrow M., Jobe T.H. Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery? // Schizophrenia Bulletin. – 2013 – Vol. 39 (5). – Pp. 962–965.
45. Mazo G.E. Oslozheniya neurolepticheskoj giperprolaktinemii // Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. – 2018. – № 2. – S. 104–108.
46. Malin D.I., Bulatova D.R., Ryvkin P.V. Otsenka ratsional'nosti primeneniya psikhofarmakoterapii u bol'nykh paranoidnoi shizofreniei na etape statsionarnogo lecheniya // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2022. – № 2. – S. 27–32.
47. Maksimuk N.N., Bogdashov D.S., Balyasnaya V.A. i dr. Vliyaniye psikhotropnykh preparatov na sostoyaniye lipidnogo i uglevodnogo obmena u bol'nykh // Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. – 2022. – № 1 (126). – S. 81–85.
48. Vaiman E.E., Shnaider N.A., Neznanov N.G. i dr. Antipsikhotik-indutsirovannaya tardivnaya diskineziya kak ser'eznaya nezhelatel'naya reaktsiya pri psikhofarmakoterapii shizofrenii // Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika. – 2019. – T. 11, № 4. – S. 4–13.
49. Vinnikova I.N., Borisov D.V., Trifonov O.I. Klinicheskie osobennosti remissii u terapevticheskii rezistentnykh bol'nykh paranoidnoi shizofreniei // Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal. – 2015. – № 6. – S. 31–37.
50. Tikhonov D.V., Pomytkin A.N., Kaleda V.G. Sovremennye aspekty terapevticheskoi rezistentnosti pri shizofrenii // Psikhicheskoe zdorov'e. – 2021. – № 12. – S. 79–89.
51. Danilov, D.S. Terapevticheskaya rezistentnost' pri shizofrenii i biologicheskie metody ee preodoleniya // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2008. – T. 108, № 10. – S. 81–86.
52. Higashi K., Medic G., Littlewood K.J. et al. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review // Therapeutic Advances in Psychopharmacology. – 2013 – Vol. 3 (4). – Pp. 200–218.
53. Jäger M., Riedel M., Messer T. et al. Psychopathological characteristics and treatment response of first episode compared with multiple episode schizophrenic disorders // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. – 2007. – Vol. 257 (1) – Pp. 47–53.
54. McGorry P.D., Killackey E., Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions // World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA). – 2008. – Vol. 7 (3) – Pp. 148–156.
55. Leshchinskii A.L. Sovremennaya terapiya shizofrenii i voprosy retsidiva // Aktual'nye problemy nevropatologii i psikiatrii: trudy mezhhoblastnogo soveshchaniya nevropatologov i psikiatrov Povolzh'ya i primykayushchikh oblastei. 29 maya – 1 iyunya 1956 g. – Kuibyshev, 1957. – S. 276–284.
56. Christoph U. Correll, Jose M. Rubio, John M. Kane. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? // World Psychiatry. – 2018. – Vol. 17 (2). – Pp. 149–160.
57. Murray R.M., Quattrone D., Natesan S. et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? // The British Journal of Psychiatry. – 2016. – Vol. 209. – Pp. 361–365.
58. Wunderink L., Nieboer R.M., Wiersma D. et al. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial // JAMA Psychiatry. – 2013. – Vol. 70 (9). – Pp. 913–920.
59. Harrow M., Jobe T.H., Faull R.N. Does treatment of schizophrenia with antipsychotic medications eliminate or reduce psychosis? A 20-year multi-follow-up study // Psychological Medicine. – 2014. – Vol. 44 (14). – Pp. 3007–3016.
60. Harrow M., Jobe T.H., Faull R.N. et al. A 20-year multi-followup longitudinal study assessing whether antipsychotic medications contribute to work functioning in schizophrenia // Psychiatry Research. – 2017. – Vol. 256. – Pp. 267–274.
61. Samaha A.N., Seeman P., Stewart J. et al. "Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time // Journal of Neuroscience. – 2007. – Vol. 27 (11). – Pp. 2979–2986.
62. Freudenthal R., Moncrieff J. 'A landmark in psychiatric progress?' The role of evidence in the rise and fall of insulin coma therapy // History of Psychiatry. – 2022. – Vol. 33 (1). – Pp. 65–78.
63. Mosolov S.N. Psikhozy dofaminovoi giperchuvstvitel'nosti na sovremennom etape antipsikhoticheskoj farmakoterapii shizofrenii: chtu nuzhno znat' praktikuuyushchemu vrachu // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2018. – № 4. – S. 41–50.
64. Vilkov G.A., Dubatova I.V., Stradomskii B.V. Mekhanizm insulinkomatoznoi terapii i patogenez shizofrenii // Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii – 1997. – № 3 (4). – S. 36–44.
65. Forsirovannyi metod insulinkomatoznoi terapii psikhicheskikh bol'nykh (metodologicheskie rekomendatsii) / Moskovskii nauchno-issledovatel'skii institut psikiatrii. Ministerstvo zdravookhraneniya RSFSR. – Moskva, 1987. – 14 s.
66. Govorin N.V., Stupina O.P., Zlova T.P. Sravnitel'nyi analiz effektivnosti insulinkomatoznoi terapii i psikhofarmakoterapii u bol'nykh s ostroi paranoidnoi shizofreniei // Zabaikal'skii meditsinskii vesnik. – 2005. – № 1. – S. 4–7.
67. Govorin N.V., Stupina O.P., Zlova T.P. Primeneniye insulinkomatoznoi terapii u terapevticheskii rezistentnykh bol'nykh paranoidnoi shizofreniei // Sibirskii vestnik psikiatrii i narkologii. – 2005. – № 1. – S. 96–97.

43. Перехов А.Я., Дубатова И.В. Лечение фебрильной шизофрении инсулиновыми комами в условиях реанимационного отделения // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 1999. – № 2. – С. 31–32.
44. Авруцкий Г.Я., Недуа А.А. Лечение психических больных (руководство для врачей). – М.: Медицина, 1981. – 496 с. – С. 137–147.
45. Нельсон А.И. Краткое пособие для врачей по применению метода форсированной инсулинокоматозной терапии (ФИКТ). – М.: Бином, 2004. – 64 с.
46. Сметанников П.Г. Психиатрия. Руководство для врачей. Изд. 6-е, перераб. и доп. – М.: Медицинская книга, 2007. – 783 с.
47. Дубатова И.В. О механизме лечебной эффективности инсулинокоматозной терапии у больных шизофренией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук – Ростов-н/Д, 1996. – 19 с.
48. Кронфельд А.С., Серейский М.Я. Общие труды результатов лечения инсулином // Труды Института им. Ганнушкина. Инсулинотерапия шизофрении. – 1938. – № 2. – С. 13–14.
49. Чистович А.С. Психиатрические этюды / под науч. ред. А.Е. Архангельского. – СПб.: Алетейя, 2007. – 768 с.
50. Морковкин В.М., Картелишев А.В. Патохимия шизофрении (патогенетические, диагностические и прогностические аспекты). – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
51. Вилков Г.А., Коваленко В.М., Дубатова И.В. и др. Нейросенсибилизация при инсулинокоматозной терапии // Матер. междунар. конф. «Современные методы биологической терапии психических заболеваний». – М., 1994. – С. 13.
52. Вилков Г.А., Коваленко В.М., Дубатова И.В. и др. Эндогенная нейродесенсибилизация как фактор терапевтической эффективности ИКТ у больных шизофренией // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. – 1995. – № 4. – С. 10–12.
53. Дубатова И.В. Влияние «шоковых» методов терапии на процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у больных шизофренией // Матер. I науч. сессии РГМУ. – Ростов-н/Д, 1996. – С. 39.
54. Межова Л.И., Дубатова И.В. Циркулирующие иммунные комплексы как показатель эффективности инсулинокоматозной терапии у больных шизофренией // Матер. I науч. сессии РГМУ. – Ростов-н/Д, 1996. – С. 56.
55. Говорин Н.В., Злова Т.П. Особенности нарушений перекисного окисления липидов при параноидной шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 1999. – № 4. – С. 53–59.
56. Гареева А.Э. Современный взгляд на нейробиологические гипотезы шизофрении // Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова. – 2019. – Т. 69, № 4. – С. 437–455.
57. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 8–17.
58. Психиатрия. Национальное руководство / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 993 с.
59. Коркина М.В., Лакосина Н.Д., Личко А.Е. и др. Психиатрия: учебник для студентов. Изд. 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 323 с.
60. Еричев А.Н., Лутова Н.Б., Масленников Н.В. и др. Шизофрения. Клиническая рекомендация. Взрослые. Электронное издание / Минздрав РФ. – Москва, 2021. – 134 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/451_2
61. Психиатрия. Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1002 с.
62. Ступина О.П. Применения форсированной инсулинокоматозной терапии у больных параноидной шизофренией: клинико-динамические и реабилитационные аспекты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2005. – 22 с.
63. Солдаткин В.А., Третьяков А.В. Клинико-катамнестическая оценка эффективности биологической терапии шизофрении // Матер. 66-й итоговой науч. конф. молодых ученых РостГМУ с междунар. участием. – Ростов-н/Д, 2012. – С. 24–25.
64. Солдаткин В.А., Третьяков А.В. Психофармаотерапия и инсулинокоматозная терапия шизофрении: сопоставление эффективности и безопасности // Матер. 67-й итоговой науч. конф. молодых ученых РостГМУ с междунар. участием. – Ростов-н/Д, 2013. – С. 36–37.
65. Третьяков А.В. Клинико-катамнестическая оценка эффективности биологической терапии шизофрении // Психиатрия: дорога к мастерству. Матер. рос. науч. конф. с междунар. участием. – Ростов-н/Д, 2013. – С. 13–16.
66. Gibson A. Insulin coma therapy // Psychiatric Bulletin. – 2014. – Vol. 38 (4). – Pp. 198–199.
67. Говорин Н.В., Панина А.Н. Влияние разных видов антипсихотической терапии на нейрокогнитивный дефицит и клинические проявления у впервые выявленных больных параноидной шизофренией // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 1. – С. 14–17.
68. Ступина О.П., Злова Т.П., Говорин Н.В. Социальное функционирование и качество жизни больных параноидной шизофренией после проведения курса инсулинокоматозной терапии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2005. – № 2 (36). – С. 109–113.
69. Сизов С.В., Барыльник Ю.Б. Сочетанное применение антипсихотиков и электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – № 3. – С. 23–33.
43. Perekhov A.Ya., Dubatova I.V. Lechenie febril'noi shizofrenii insulinovymi komami v usloviyakh reanimatsionnogo otdeleniya // Obzrenie psikhatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva. – 1999. – № 2. – S. 31–32.
44. Avrutskiy G.Ya., Nedua A.A. Lechenie psikhicheskikh bol'nykh (rukovodstvo dlya vrachei). – M.: Meditsina, 1981. – 496 s. – S. 137–147.
45. Nel'son A.I. Kratkoe posobie dlya vrachei po primeneniyu metoda forsirovannoi insulinokomatoznoi terapii (FIKT). – M.: Binom, 2004. – 64 s.
46. Smetannikov P.G. Psikhiatriya. Rukovodstvo dlya vrachei. Izd. 6-e, pererab. i dop. – M.: Meditsinskaya kniga, 2007. – 783 s.
47. Dubatova I.V. O mekhanizme lechebnoy effektivnosti insulinokomatoznoi terapii u bol'nykh shizofreniei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk – Rostov-n/D, 1996. – 19 s.
48. Kronfel'd A.S., Sereiskiy M.Ya. Obshchie trudy rezul'tatov lecheniya insulinom // Trudy Instituta im. Gannushkina. Insulinoterapiya shizofrenii. – 1938. – № 2. – S. 13–14.
49. Chistovich A.S. Psikhiatricheskie etyudy / pod nauch. red. A.E. Arkhangel'skogo. – Spb.: Aleteiya, 2007. – 768 s.
50. Morkovkin V.M., Kartelishev A.V. Patokhimiya shizofrenii (patogeneticheskie, diagnosticheskie i prognosticheskie aspekty). – M.: Meditsina, 1988. – 256 s.
51. Vilkov G.A., Kovalenko V.M., Dubatova I.V. i dr. Neurosensibilizatsiya pri insulinokomatoznoi terapii // Mater. mezhdunar. konf. «Sovremennye metody biologicheskoi terapii psikhicheskikh zabolevaniy». – M., 1994. – S. 13.
52. Vilkov G.A., Kovalenko V.M., Dubatova I.V. i dr. Endogennaya neurodesensibilizatsiya kak faktor terapevticheskoi effektivnosti IKT u bol'nykh shizofreniei // Obzrenie psikhatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M.Bekhtereva. – 1995. – № 4. – S. 10–12.
53. Dubatova I.V. Vliyaniye «shokovykh» metodov terapii na protsessy svobodnoradikal'nogo oksleniya i antioksidantnoi zashchity u bol'nykh shizofreniei // Mater. I nauch. sessii RGMU. – Rostov-n/D, 1996. – S. 39.
54. Mezhoa L.I., Dubatova I.V. Tsirkuliruyushchie immunnye komplekсы kak pokazatel' effektivnosti insulinokomatoznoi terapii u bol'nykh shizofreniei // Mater. I nauch. sessii RGMU. – Rostov-n/D, 1996. – S. 56.
55. Govorin N.V., Zlova T.P. Osobennosti narushenii perekisnogo oksleniya lipidov pri paranoidnoi shizofrenii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya. – 1999. – № 4. – S. 53–59.
56. Gareeva A.E. Sovremenniy vzglyad na neurobiologicheskie gipotezy shizofrenii // Zhurnal vyshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova. – 2019. – T. 69, № 4. – S. 437–455.
57. Kostyukova A.B., Mosolov S.N. Neurovospalitel'naya gipoteza shizofrenii i nekotorye novye terapevticheskie podkhody // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2013. – № 4. – S. 8–17.
58. Psikhiatriya. Natsional'noe rukovodstvo / pod red. T.B. Dmitrievoy, V.N. Krasnova, N.G. Neznanova i dr. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 993 s.
59. Korкина M.V., Lakosina N.D., Lichko A.E. i dr. Psikhiatriya: uchebnik dlya studentov. Izd 3-e izd. – M.: MEDpress-inform, 2008. – 323 s.
60. Eriчев A.N., Lutova N.B., Maslennikov N.V. i dr. Shizofreniya. Klinicheskaya rekomendatsiya. Vzroslye. Elektronnoe izdaniye / Minzdrav RF. – Moskva, 2021. – 134 s. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/451_2
61. Psikhiatriya. Natsional'noe rukovodstvo. 2-e izd., pererab. i dop. / pod red. Yu.A. Aleksandrovskogo, N.G. Neznanova. – 2-e izd., pererab. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2018. – 1002 s.
62. Stupina O.P. Primeneriya forsirovannoi insulinokomatoznoi terapii u bol'nykh paranoidnoi shizofreniei: kliniko-dinamicheskie i reabilitatsionnye aspekty. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Chita, 2005. – 22 s.
63. Soldatkin V.A., Tret'yakov A.V. Kliniko-katamnestichekaya otsenka effektivnosti biologicheskoi terapii shizofrenii // Mater. 66-i itogovoi nauch. konf. molodykh uchenykh RostGMU s mezhdunar. uchastiem. – Rostov-n/D, 2012. – S. 24–25.
64. Soldatkin V.A., Tret'yakov A.V. Psikhofarmaoterapiya i insulinokomatoznaya terapiya shizofrenii: sopostavlenie effektivnosti i bezopasnosti // Mater. 67-i itogovoi nauch. konf. molodykh uchenykh RostGMU s mezhdunar. uchastiem. – Rostov-n/D, 2013. – S. 36–37.
65. Tret'yakov A.V. Kliniko-katamnestichekaya otsenka effektivnosti biologicheskoi terapii shizofrenii // Psikhiatriya: doroga k masterstvu. Mater. ros. nauch. konf. s mezhdunar. uchastiem. – Rostov-n/D, 2013. – S. 13–16.
66. Gibson A. Insulin coma therapy // Psychiatric Bulletin. – 2014. – Vol. 38 (4). – Pp. 198–199.
67. Govorin N.V., Panina A.N. Vliyaniye raznykh vidov antipsikhoticheskoi terapii na neirokognitivnyi defitsit i klinicheskije proyavleniya u vpervye vyavlyennykh bol'nykh paranoidnoi shizofreniei // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2007. – № 1. – S. 14–17.
68. Stupina O.P., Zlova T.P., Govorin N.V. Sotsial'noe funktsionirovaniye i kachestvo zhizni bol'nykh paranoidnoi shizofreniei posle provedeniya kursa insulinokomatoznoi terapii // Sibirskii vestnik psikhatrii i narkologii. – 2005. – № 2 (36). – S. 109–113.
69. Sizov S.V., Baryl'nik Yu.B. Sochetannoe primenereniye antipsikhotikov i elektrosudorozhnoi terapii pri terapevticheski rezistentnoi shizofrenii // Obzrenie psikhatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. – 2017. – № 3. – S. 23–33.

70. Дубатова И.В., Соловьева С.А., Кучеренко И.Н. Клинический анализ эффективности электросудорожной терапии с современным анестезиологическим обеспечением в психиатрической практике // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 6. – С. 35–41.
71. Панина А.Н., Говорин Н.В. Влияние оланзапина и инсулинокоматозной терапии на нейрокогнитивный дефицит и клинические проявления у впервые выявленных больных параноидной шизофренией // Тез. докл. рос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы психиатрии». – Чита, 2011. – С. 25–28.
72. Кутько И.И., Панченко О.А., Рачкаускас Г.С. и др. Современное лечение психотической шизофрении. Дифференцированная биологическая терапия эндогенно-процессуальных психозов // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 16 (467). – С. 14–18.
73. Злова Т.П. Прогностическая роль нарушений процессов перекисного окисления липидов у больных параноидной шизофренией при инсулинокоматозной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 1999. – 24 с.
74. Панина А.Н. Закономерности изменений показателей нейрокогнитивных функций при параноидной шизофрении при различных вариантах терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2007. – 22 с.
70. Dubatova I.V., Solov'eva S.A., Kucherenko I.N. Klinicheskii analiz effektivnosti elektrosudorozhnoi terapii s sovremennym anesteziologicheskim obespecheniem v psikiatricheskoi praktike // Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik. – 2017. – T. 24, № 6. – S. 35–41.
71. Panina A.N., Govorin N.V. Vliyanie olanzapina i insulinokomatoznoi terapii na neirokognitivnyi defitsit i klinicheskie proyavleniya u vpervye vyavlennykh bol'nykh paranoidnoi shizofreniei // Tez. dokl. ros. nauch.-prakt. konf. «Aktual'nye voprosy psikiatrii». – Chita, 2011. – S. 25–28.
72. Kut'ko I.I., Panchenko O.A., Rachkauskas G.S. i dr. Sovremennoe lechenie psikhotosheskoi shizofrenii. Differentsirovannaya biologicheskaya terapiya endogenno-protsessual'nykh psikhozov // Novosti meditsiny i farmatsii. – 2013. – № 16 (467). – S. 14–18.
73. Zlova T.P. Prognosticheskaya rol' narushenii protsessov perekisnogo oksileniya lipidov u bol'nykh paranoidnoi shizofreniei pri insulinokomatoznoi terapii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Chita, 1999. – 24 s.
74. Panina A.N. Zakonomernosti izmenenii pokazatelei neirokognitivnykh funktsii pri paranoidnoi shizofrenii pri razlichnykh variantakh terapii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Chita, 2007. – 22 s.

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город				улица	
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ № 152-ФЗ «О защите персональных данных» от 27 июля 2006 г.					
Дата _____ Подпись _____					
Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: www.psypharma@yandex.ru					