СОВЕТ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПСИХИАТРОВ

# НОВОСТИ ПСИХИАТРИИ & НЕЙРОНАУК

ВЫПУСК #5, НОЯБРЬ, 2018

СМУ РОП: SMU.PSYCHIATR.RU
ПСИХИАТРИЯ И НЕЙРОНАУКИ: PSYANDNEURO.RU

# Новости психиатрии и нейронаук

**Редактор:** Касьянов Евгений Дмитриевич (Санкт-Петербург, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева)

**Научный редактор:** к.м.н. Федотов Илья Андреевич (Рязань, РязГМУ)

**Технический редактор:** Фёдорова Елизавета Юрьевна (Москва, НМИЦ ПН им. В.П.Сербского)

**Дизайн обложки:** Пушкарёв Михаил Сергеевич (Санкт-Петербург, СпбГУ)

**Обзоры статей подготовили:**

Филиппов Дмитрий Сергеевич (Санкт-Петербург, СпбГУ)
Вирт Кристина Олеговна (Москва, ПНИ №34)
Корнеева Ксения Кирилловна (Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова)
Чеснокова Ольга Ивановна (Санкт-Петербург, ГПБ№6)
Степанова Наталья Алексеевна (Москва, НМИЦ ПН им. В.П.Сербского)
Долгов Владислав Владимирович (Нижний Новгород, НижГМА)
Касьянов Евгений Дмитриевич (Санкт-Петербург, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева)

«Новости психиатрии и нейронаук – сборник обзоров на одни из самых последних и интересных статей в области психиатрии, неврологии и других наук, изучающих головной мозг, подготовленный Советом молодых учёных Российского общества психиатров совместно порталом «Психиатрия & Нейронауки». В данном выпуске Вы встретите множество интересного материала по биологической психиатрии, когнитивным наукам, клинике и фармакотерапии психических расстройств. Также Вы сможете прочитать интереснейшие работы по философии нейронаук и развитию психиатрии как медицинской дисциплины, где поднимаются важные вопросы о проблеме соотношения сознание/мозг, влиянии культуры на психическое здоровье, социуме и о многом другом»

**ЛЮБАЯ ЧАСТЬ СБОРНИКА МОЖЕТ БЫТЬ ВОСПРОИЗВЕДЕНА ТОЛЬКО С УКАЗАНИЕМ ССЫЛКИ НА ПЕРВОИСТОЧНИК**

SMU.PSYCHIATR.RU
PSYANDNEURO.RU

# Оглавление


## Фундаментальные нейронауки

5 Генетика депрессии: фенотипический парадокс

7 Коннектомы на основе гирификации помогут предсказать развитие психоза

8 Роль цинка в развитии шизофрении: мета-анализ

10 Расстройства формального мышления: от феноменологии до нейробиологии

13 Влияние органических поллютантов в организме матерей на развитие аутизма у их детей

## Клиническая психиатрия и неврология

15 Нарушения обоняния при психозах

16 Проспективная память при обсессивно-компульсивном расстройстве

19 Аддикции и шизофрения: к вопросу о “курице” и “яйце”

20 Роль окружающей среды в развитии психотических расстройств

21 Нарушения аминокислотного обмена и расстройства аутистического спектра

22 Глобальная эпидемиология и бремя шизофрении

23 Расстройства употребления психоактивных веществ связаны с конверсией шизотипического расстройства в шизофрению

24 Психоз как эволюционный механизм адаптации к изменяющимся условиям внешней среды

28 Кататония – не только шизофрения

30 У женщин с шизофренией повышен риск развития рака молочной железы

31 Острота зрения в позднем подростковом возрасте и риск развития психоза

32 Плохое питание, нехватка солнца и шизофрения

34 Генетическая предрасположенность к употреблению каннабиса и шизофрения

34 Детские травмы и психоз

36 Миграция влияет на риск развития психоза

37 Уровень пролактина у пациентов после первого психотического эпизода

38 Иммунологические расстройства при шизофрении

40 Конкордантность шизофрении

## Фармакотерапия и неинвазивные методы лечения

42 Основные моменты ежегодного собрания Американской психиатрической ассоциации (АПА) по психо-

фармакологии 2018

44 Клинические испытания vs. реальная практика

45 Представлен потенциальный маркер терапевтического ответа на антипсихотики

46 Какие препараты помогают справиться с зависимостью от бензодиазепинов? Обзор Cochrane

48 Сексуальная дисфункция после СИОЗС: факт или выдумка?

49 Эффективность бензодиазепинов в остром психозе

50 Побочные эффекты антидепрессантов

54 Литий снижает риск госпитализации при БАР

55 Клозапин и риск развития ОКР

56 Антипсихотики во время беременности

57 Синдром Туретта как результат приёма антипсихотиков

59 Применение препаратов лития во время беременности

59 Биологические предикторы ответа на клозапин

60 Антидепрессанты при эпилепсии

63 Лечение расстройств сна у детей

## Развитие нейронаук и смежных дисциплин

76 Р. Мюрэй: Ошибки, которые я совершил в своей исследовательской карьере

81 Ганс Аспергер и расовая гигиена

*Подготовка и издание сборника осуществлено благодаря поддержке Захаровой Натальи Вячеславовны*

# Фундаментальные нейронауки

## Генетика депрессии: фенотипический парадокс

Депрессия имеет полигенную природу, а её наследуемость, по данным близнецовых исследований, составляет 37%. В новом исследовании, опубликованном в Nature Communications, проводился полногеномный поиск ассоциаций (GWAS, англ. Genome-Wide Association Studies) среди 322580 участников Биобанка Великобритании. В результате анализа было обнаружено 17 локусов, связанных с развитием депрессивных состояний. Кроме того, в данной работе также был сделан очень важный вывод, который точно отразится на методологии будущих генетических исследований: с точки зрения генетики, нет разницы как набираются участники исследования – или врачами с помощью критериев международной классификации болезней (МКБ), или с помощью опроса (обычно, из одного вопроса), где пациенты сами сообщают о наличии у них депрессии.

Получается, психиатры со всеми своими феноменологическими классификациями уже не нужны? Или же гетерогенность и перекрытие психических расстройств настолько велико, что современные генетические методики пока ещё неспособны проанализировать полученные данные?

Предыдущие GWAS-исследования определяли фенотип депрессии с помощью разных способов: от сообщения самим пациентом о наличии в его жизни периода пониженного настроения до установления клинического диагноза депрессивного расстройства врачом согласно критериям МКБ. Определение различных фенотипов депрессии редко доступны в рамках крупных исследований, однако Биобанк Великобритаии является заметным исключением.

Когорта данного Биобанка активно фенотипируется, что позволило набрать выборку 3-мя способами: сообщение самим пациентом об обращении в прошлом за помощью по поводу “депрессии, стресса или тревоги” (термин “расширенная депрессия”); сообщение самим пациентом о депрессивных симптомах (термин “вероятное депрессивное расстройство”) и депрессивное расстройство, поставленное согласно критериям МКБ-9 и МКБ-10 (термин “МКБ-закодированное депрессивное расстройство”). Как отмечают сами авторы, расширенный фенотип депрессии, вероятно, будет включать в себя ряд личностных и других психических расстройств, в то время как “вероятное депрессивное расстройство” и “МКБ-закодированное депрессивное расстройство” потенциально предлагают более надежные определения депрессии.

Учёные обнаружили 17 (см. Таб. 1) независимых локусов, значительно ассоциированных с 3-мя фенотипами депрессии (14 из них с «расширенной депрессией», 2 с «вероятным депрессивным расстройством» и 1 с «МКБ-закодированным депрессивным расстройством”). На этом авторы нового исследования не остановились:

они сопоставили свои данные с другим GWAS-исследованием компании 23andMe, проведённым Hyde et al. и насчитывающим 75607 лиц, сообщивших о наличии у них депрессивного расстройства. Мета-анализ опять продемонстрировал значительную связь всех 17 локусов с депрессией, причём 14 из них были новыми находками.

Были найдены сильные положительные генетические корреляции между 3-мя фенотипами депрессии Биобанка Великобритании и мега-анализом результаты согласуются с данными, представленными Рабочей Группой Консорциума Психиатрической Геномики.

Авторы исследования также отдельно выделили гены, которые представляют потенциальный интерес для изучения депрессивных состояний. К ним относится регулятор нейронального роста 1 (NEGR1), метаботропный глутаматный рецептор 5 (GRM5), ионотропный глутаматный рецептор каинатного типа субъединицы 3 (GRIK3), а также трансмембранный протеин 106 B (TMEM106B). Ряд других найденных генов (SORCS3, DRD2, CABP1) участвуют в функционировании возбуждающих нейромедиаторов, постсинаптической передачи и функционировании дендритов, что даёт возможность предположить их вклад в развитие депрессивных состояний за счёт дис-

депрессивных расстройств, установленных с помощью клинических критериев. Интересно то, что самая высокая генетическая корреляции с клинически подтверждёнными случаями депрессивных расстройств была характерна для фенотипа «расширенной депрессии». Кроме того, «расширенная депрессия» генетически коррелировала и с другими психическими расстройствами, такими как шизофрения, биполярное аффективное расстройство и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), причём эти

| | | | | | UK Biobank | | | | | 23andMe | | Meta-analysis | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Phenotype | Chr | Marker name | Position | A1/A2 | Freq | Info | Beta (St. err) | Gene +/− 10 kb | P-value | Beta (St. err.) | P-value | Beta (St. err.) | P-value | Direction |
| Broad depression | 1 | rs10127497 | 67050144 | T/A | 0.138 | 1.00 | 0.0097 (0.0017) | *SGIP1* | $1.29 \times 10^{-8}$ | 0.0098 (0.0086) | 0.257 | 0.0097 (0.0017) | $6.63 \times 10^{-9}$ | ++ |
| | 1 | rs6699744 | 72825144 | T/A | 0.612 | 1.00 | 0.0089 (0.0012) | — | $1.64 \times 10^{-13}$ | 0.0328 (0.0064) | $2.68 \times 10^{-7}$ | 0.0098 (0.0012) | $2.29 \times 10^{-16}$ | ++ |
| | 1 | rs6424532 | 73664022 | A/G | 0.486 | 1.00 | 0.0065 (0.0012) | — | $3.91 \times 10^{-8}$ | 0.0233 (0.006) | $1.14 \times 10^{-4}$ | 0.0071 (0.0012) | $8.71 \times 10^{-10}$ | ++ |
| | 1 | rs7548151 | 177026983 | A/G | 0.084 | 1.00 | 0.0125 (0.0021) | *ASTN1* | $3.87 \times 10^{-9}$ | 0.006 (0.0104) | 0.560 | 0.0122 (0.0021) | $3.93 \times 10^{-9}$ | ++ |
| | 5 | rs40465 | 103981726 | G/T | 0.332 | 1.00 | 0.0078 (0.0013) | *RP11-6N13.1* | $4.45 \times 10^{-10}$ | 0.0193 (0.0064) | $2.63 \times 10^{-3}$ | 0.0082 (0.0012) | $2.10 \times 10^{-11}$ | ++ |
| | 6 | rs3132685 | 29945949 | A/G | 0.130 | 1.00 | −0.0131 (0.0018) | — | $2.47 \times 10^{-13}$ | −0.0249 (0.0099) | 0.011 | −0.0134 (0.0018) | $1.97 \times 10^{-14}$ | −− |
| | 6 | rs112348907 | 73587953 | G/A | 0.296 | 1.00 | 0.0073 (0.0013) | — | $1.52 \times 10^{-8}$ | −0.0004 (0.0067) | 0.950 | 0.0071 (0.0013) | $2.96 \times 10^{-8}$ | +− |
| | 7 | rs3807865 | 12250402 | A/G | 0.412 | 1.00 | 0.0082 (0.0012) | *TMEM106B* | $7.28 \times 10^{-12}$ | 0.019 (0.0061) | $2.00 \times 10^{-3}$ | 0.0086 (0.0012) | $2.55 \times 10^{-13}$ | ++ |
| | 7 | rs2402273 | 117600424 | C/T | 0.409 | 1.00 | 0.0072 (0.0012) | — | $1.95 \times 10^{-9}$ | 0.0093 (0.0061) | 0.130 | 0.0073 (0.0012) | $6.37 \times 10^{-10}$ | ++ |
| | 9 | rs263575 | 17033840 | A/G | 0.460 | 1.00 | −0.0066 (0.0012) | — | $2.31 \times 10^{-8}$ | −0.0157 (0.0061) | $9.45 \times 10^{-3}$ | −0.0069 (0.0012) | $2.23 \times 10^{-9}$ | −− |
| | 10 | rs1021363 | 106610839 | G/A | 0.642 | 1.00 | −0.007 (0.0012) | *SORCS3* | $1.04 \times 10^{-8}$ | −0.031 (0.0063) | $9.34 \times 10^{-7}$ | −0.0079 (0.0012) | $5.54 \times 10^{-11}$ | −− |
| | 11 | rs10501696 | 88748162 | G/A | 0.499 | 0.99 | −0.0079 (0.0012) | *GRM5* | $6.73 \times 10^{-11}$ | −0.0251 (0.0066) | $1.49 \times 10^{-4}$ | −0.0084 (0.0012) | $1.24 \times 10^{-12}$ | −− |
| | 13 | rs9530139 | 31847324 | T/C | 0.195 | 1.00 | −0.0089 (0.0015) | *B3GLCT* | $2.63 \times 10^{-9}$ | −0.0075 (0.0078) | 0.338 | −0.0088 (0.0015) | $1.66 \times 10^{-9}$ | −− |
| | 15 | rs28541419 | 88945878 | G/C | 0.231 | 1.00 | −0.0078 (0.0014) | — | $2.78 \times 10^{-8}$ | −0.0029 (0.0073) | 0.688 | −0.0076 (0.0014) | $3.18 \times 10^{-8}$ | −− |
| Probable MDD | 2 | rs10929355 | 15398964 | G/T | 0.456 | 1.00 | −0.0075 (0.0013) | *NBAS* | $5.84 \times 10^{-9}$ | −0.0078 (0.0061) | 0.199 | −0.0075 (0.0013) | $2.50 \times 10^{-9}$ | −− |
| | 7 | rs5011432 | 12268668 | C/A | 0.412 | 1.00 | 0.0073 (0.0013) | *TMEM106B* | $2.23 \times 10^{-8}$ | 0.022 (0.0061) | $3.15 \times 10^{-4}$ | 0.008 (0.0013) | $4.85 \times 10^{-10}$ | ++ |
| ICD-coded MDD | 7 | rs1554505 | 1983929 | A/G | 0.752 | 1.00 | 0.004 (0.0007) | *MAD1L1* | $2.74 \times 10^{-9}$ | 0.017 (0.007) | 0.015 | 0.0042 (0.0007) | $7.58 \times 10^{-10}$ | ++ |

*Таб . 1. Независимые варианты GWAS-исследования значительно связанные с «расширенной депрессией», с «вероятным депрессивным расстройством» и с «МКБ-закодированным депрессивным расстройством".*

баланса возбуждения и торможения в головном мозге.

Каждый из 3-х фенотипов депрессии Биобанка Великобритании имел свои ограничения. Однако, опираясь на данные Hyde et al., авторы данного исследования обнаружили, что фенотип «расширенной депрессии» (когда пациент сам заявляет об обращении за помощью по поводу депрессии) генетически значительно коррелировал с данными, полученными из когорт с клинически подтверждённой депрессией. Поэтому анализ больших когорт с «расширенной депрессией», по-видимому, дает большую силу для обнаружения генетических эффектов, чем более мелкие исследования с более надежным клиническим фенотипом.

«Наши результаты показали, что «расширенная депрессия» является наиболее хорошо поддающимся обработке фенотипом для обнаружения наборов генов, что будет в дальнейшем способствовать нашему пониманию патогенетических путей, лежащих в основе депрессивных состояний» – Howard D.M., Division of Psychiatry, University of Edinburgh.

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Howard D.M. et al. Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways. Nat Commun. 2018 Apr 16;9(1):1470. doi: 10.1038/s41467-018-03819-3.

## Коннектомы на основе гирификации помогут предсказать развития психоза

Согласно исследованию, опубликованному в JAMA Psychiatry, у людей, у которых манифестирует психоз, имеются определённые аномалии в развитии борозд и извилин головного мозга. Это говорит о том, что анализ коннектомов на основе гирификации (отношении общей площади серого вещества коры к площади поверхности большого мозга) является перспективным методом для прогнозирования развития психотических расстройств у лиц с высоким риском развития психоза.

На сегодняшний день клинические инструменты, предназначенные для оценки риска развития психоза, имеют слабую прогностическая точность. Более того, ещё не было выявлено надежного биологического маркера для определения лиц с высоким риском развития психоза.

Учёные из Швейцарии провели кросс-секционное исследование с магнитно-резонансной томографией (МРТ), в котором принял участие 161 человек в возрасте от 24 до 25,9 лет. Все участники были разбиты на 4 группы: 44 здоровых добровольца; 63 человека, находившиеся в группе высокого риска развития психоза, у которых, однако, в течение 2-х лет так и не развился психоз; 16 человек из группы высокого риска развития психоза, у которых в течение 2-х лет развился психоз, а также 38 пациентов с первым психотическим эпизодом (острое психотическое расстройство по МКБ-10 и DSM-IV, но ещё не шизофрения), не принимающих антипсихотическую терапию.

Структурные ковариационные сети (коннектомы), основанные на гирификации, были построены для количественной оценки глобальной интеграции и сегрегации. Групповые различия в сетевых показателях оценивались с помощью функционального анализа данных по диапазону плотности сети.

Учёные обнаружили, что пациенты, у которых позже развивался психоз, проявляли дезорганизованные свойства сети гирификации (уменьшение интеграции и увеличение сегрегации). Было установлено, что измерение сети гирификации позволяет прогнозировать развитие психоза с точностью более 80%. Исследователи также подсчитали, что использование гирификационных коннектомов может снизить неопределенность в прогнозировании перехода на 76%.

Авторы исследования сделали 3 основных вывода. Во-первых, лица с высоким риском развития психоза, у которых в дальнейшем развивалось данное состояние, уже имели определенные аномалии в сети гирификации, что указывало на тонкие аберрации нейроонтогенетического развития, так как установление борозд и извилин происходит вскоре после рождения и в течение жизни меняется незначительно. Перинатальные осложнения, которые влияют на развитие мозга, таким образом, могут приводить к определённым аномалиям гирификации.

Во-вторых, такие же изменения в сети гирификации, наблюдаемые у группы высокого риска, также присутствовали и у лиц из группы первого психотического эпизода. В-третьих, используя топологические измерения коннектома на основе гирификации, учёные смогли предсказать развитие психоза с 81,34% точностью.

Исследование имело несколько ограничений: не оценивались перинатальные осложнения; продолжительность наблюдения составляло лишь 2 года; дезорганизованная сеть гирификации может свидетельствовать о плохих когнитивных или функциональных исходах, которые не были изучены в данном исследовании.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Das T, Borgwardt S, Hauke DJ, et al. Disorganized gyrification network properties during the transition to psychosis [published online April 25, 2018]. JAMA Psychiatry. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0391

## Роль цинка в развитии шизофрении: мета-анализ

Роль цинка в развитии психических расстройств представляет собой новую область интересов в психиатрии. Цинк играет важное значение в развитии депрессивных расстройств, однако его роль при шизофрении изучена недостаточно, несмотря на растущее количество доказательств о связи дефектных переносчиков цинка и шизофрении.

Для устранения данного пробела был проведен первый мета-анализ, изучающий концентрацию цинка в сыворотке крови у лиц с шизофренией. Критериям включения в мета-анализ соответствовали 10 исследований. Выборка в общей сложности составила 658 пациентов с шизофренией и 1008 человек из контрольной группы.

Было выявлено, что концентрация цинка в сыворотке крови была значительно понижена у лиц с шизофренией, в сравнении с группой контроля. Снижение уровня цинка было более выраженным среди стационарных пациентов и

пациентов с первым психотическим эпизодом, не получавших терапию. При этом применение антипсихотических препаратов не влияло на снижение уровня цинка.

Нынешний мета-анализ доказывает наличие нарушенного гомеостаза цинка у лиц с шизофренией по сравнению с здоровым контролем, хотя связь между сниженными уровнями цинка в сыворотке крови и психотическими симптомами остается неизвестной. Авторы исследования также отмечают, что измененный уровень цинка может быть связан с его дефектными транспортерами и/или нейровоспалением, которые влияют на глутаматергическую систему мозга.

В физиологических условиях цинк необходим для функционирования около 10% белков организма человека. Также он играет критически важную роль практически в каждом клеточном процессе, включая сигнальную трансдукцию, экспрессию генов и апоптоз. Цинк наиболее сконцентрирован в лимбической системе мозга, где он высвобождается из везикул в сети глутаматергических нейронов гиппокампа, обогащенных цинком. Достигая концентраций 300 мкМ, цинк модулирует активность NMDA-рецепторов. Кроме того, его дополнительные взаимодействия с рецепторами ГАМК, AMPA, 5-HT1A и GPR39 связаны с его антидепрессивным эффектом.

Концентрации цинка строго контролируются клеточными мембранами, многочисленными транспортерами цинка, регуляторными молекулами и градиентами концентрации. Изменения в гомеостазе цинка, приводящие к его дефициту или повышенной концентрации, имеют патологические последствия. Так, другие недавние исследования продемонстрировали, что шизофрения была связана с несколькими генетическими вариантами транспортеров цинка. Интересно, что плейотропные эффекты генов транспортеров цинка также связаны с изменениями в иммунитете засчёт Т-клеток, уровне липидов, артериальном давлении и ожирении, что ещё раз подчеркивает взаимосвязь между шизофренией, воспалением и метаболическими нарушениями.

Цинк действует как антагонист NMDA. Хорошо известно, что другие антагонисты NMDA, такие как кетамин, способны индуцировать психотические симптомы у здоровых людей, с помощью механизма блокирования NMDA-зависимых ГАМКергических интернейронов, которые связаны с префронтальной корой (ПФК), тем самым увеличивая возбудимость в этой области мозга, которая связана с психотическими симптомами.

Как отмечают в обсуждении статьи авторы мета-анализа, поскольку шизофрения является гетерогенным заболеванием, не все пациенты с шизофренией будут иметь дисрегуляцию цинкового обмена, что может объяснить контрастные результаты различных исследований. Другое возможное объяснение заключается в том, что цинк является лишь следствием недостатков других витаминов и минералов у тяжелобольных людей из-за плохого самообслуживания, и он лишь побочно связан с заболеванием, что также приводит к значительной гетерогенности между исследованиями.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагно-*

*стике и лечению.*

*Подготовил*: Касьянов Е.Д.

*Источник:* Joe P et al. Zinc in schizophrenia: A meta-analysis.Gen Hosp Psychiatry. 2018 Apr 27;53:19-24.

## Расстройства формального мышления: от феноменологии до нейробиологии

Нарушения в продукции языка и субъективные изменения процесса мышления называют расстройством формального мышления (РФМ) – расстройство формы мышления, а не содержания (как, например, при бреде). РФМ встречается в целом ряде психических расстройств: шизофрения, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство и др.

Первые описания РФМ в том же концептуальном смысле, в котором он используется сегодня, были сделаны Wilhelm Griesinger (1861), Jules Séglas (1892) и Renée Masseldon (1902). Позднее Emil Kraepelin, Carl Gustav Jung и, конечно же, Eugen Bleuler уточнили описания симптомов РФМ и диагностировали с их помощью шизофрению.

Высокая распространенность РФМ при шизофрении объясняется отчасти потому, что она используется для установления диагноза шизофрении. В новых исследованиях было показано, что РФМ встречается у 27-80% пациентов с шизофренией, у 60% пациентов с шизоаффективным расстройством и 53% пациентов с депрессией. Более того, около 6% здоровых пробандов показывают умеренное РФМ.

На данный момент валидизировано несколько шкал, с помощью которых можно оценить РФМ, среди них Thought and Language Disorder (TALD) scale и Thought, Language, and Communication Disorders (TLC) scale. На основании данных шкал в научной литературе принято разделение РФМ на позитивные и негативные факторы*.

(*в отечественных школах психопатологии чаще можно встретить разделение РФМ относительно темпа (ускорение, замедление, мантизм (ментизм)), стройности (разорванность, бессвязность, вербигерация, парагномен, паралогика) и целенаправленности (патологическая обстоятельность, персеверации, резонерство, символизм, аутистическое мышление) – прим. ред. ссылка - Банщиков В. М., Короленко Ц. П., Давыдов И. В. Общая психопатология. — М.: Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова, 1971).

Позитивное РФМ лучше всего описывается ослаблением ассоциаций, увеличением количества произносимой речи (например, логорея), использованием новых слов (неологизмов) и неестественных речевых феноменов (манерная речь).

Негативное РФМ концептуализировано как количественный дефицит в речевой и мыслительной продукции (например, бедность речи, замедленное

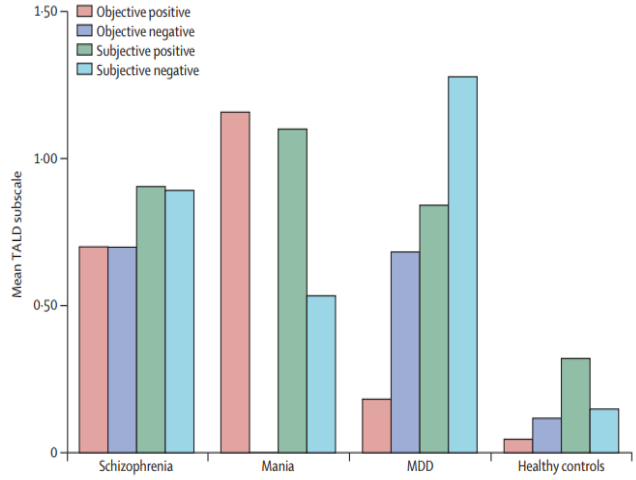



*Рис. 1 Психопатологичсекая оценка РФМ по TALD*

мышление). Данные симптомы обычно наблюдается у пациентов с хронической шизофренией или острой депрессией.

Клинически важные, но игнорируемые в предыдущих эмпирических исследованиях субъективные позитивные и негативные факторы РФМ были введены в действие только шкалой TALD. С помощью такой модели факторов РФМ, где выделяются позитивные/негативные и объективные/субъективные симптомы, можно выявить определенные особенности для основных нозологий (рисунок 1). Так, объективное позитивное РФМ является самым высоким в период мании, а объективное отрицательное РФМ является самым высоким при шизофрении и рекуррентном депрессивном расстройстве.

Таким образом, клиницисты должны помнить, что РФМ мультидименсионально, и субъективные РФМ нужно всегда выяснять в процессе клинического опроса. Стоит, однако, учитывать, что хроническое позитивное РФМ является диагностическим маркером для шизофрении. Более того, РФМ и различные языковые нарушения является индикаторами повышенного риска перехода к психозу у лиц из группы риска.

С лингвистической точки зрения фонология, морфология и артикуляция не затрагиваются у пациентов с РФМ, за исключением крайне редких, тяжелых случаев. С усилением РФМ синтаксис упрощается. Концептуальные, семантические и прагматические уровни наиболее всего подвержены воздействию пациентов с РФМ. При шизофрении может быть нарушено понимание речи или текста, в связи с чем пациенты не понимают смысл слов, предложений или разговоров (конкретизм). При этом позитивное РФМ не связано с конкретизмом.

*Рис. 2 Области мозга, задействованные при РФМ*

С точки зрения нейропсихологии, РФМ у лиц с шизофренией связано с нарушением таких когнитивных функций, как регуляторные (исполнительные) функции, внимание, вербальная беглость и рабочая память. Позитивное РФМ в особенности коррелирует с нарушением регуляторных функций, а отрицательное – с дефицитом рабочей вербальной памяти. Большинство исследований по вербальной беглости сообщают о значительной корреляции отрицательного РФМ с семантической и фонологической вербальной беглостью.

Высококачественные мета – и мега-анализы структурной МРТ у пациентов с РФМ с диагнозом шизофрения демонстрируют уменьшение серого вещества в левой верхней височной извилине, средней темпоральной извилине и лобной покрышке (см. Рис. 2).

Данные сокращения объема связаны с областями Вернике и Брока, поэтому, вероятно, связаны с нейроонтогенетическим развитием и, в частности,

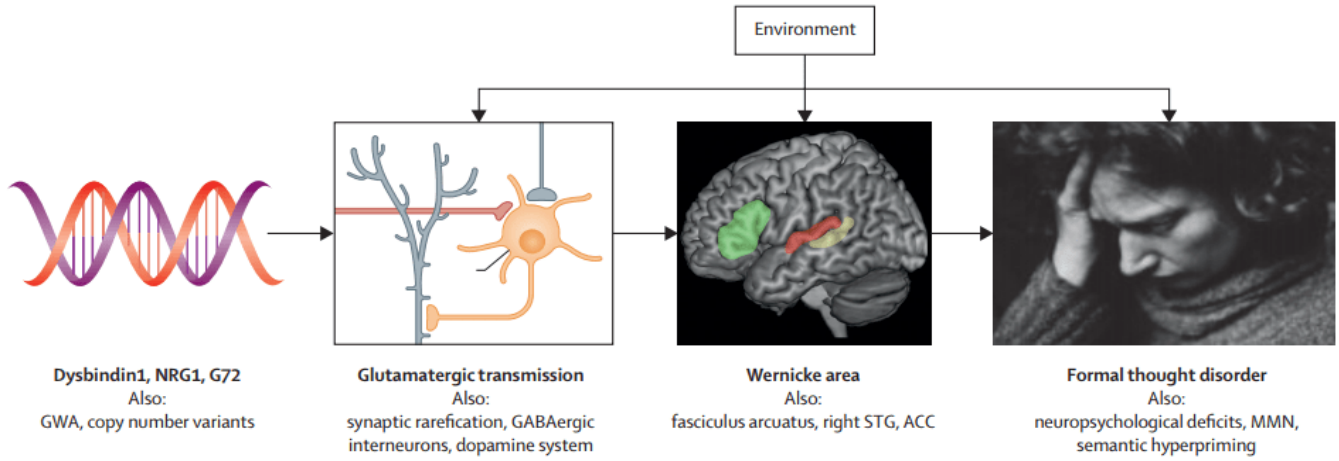



*Рис. 3 Патогенез позитивного РФМ*

с генетическим аномалиями. Синим цветом показана передняя зубчатая извилина, зеленым цветом показана дорсолатеральная префронтальная кора, красным цветом показаны верхние темпоральные извилины, желтым – средние темпоральные извилины. Позитивное РФМ сопровождается уменьшением объёма коры в левой верхней височной извилине, средней темпеpальной извилине и лобной покрышке. Исследования функциональной МРТ показывают дополнительное участие правой верхней височной извилины, средней височной извилины и передней поясной извилины. Негативное РФМ связано с двустороннем уменьшением объёма медиальной лобной и орбитофронтальной коры.

Авторы обзора также представили модель патогенеза позитивного РФМ (Рис.3)

Риск-гены (Dysbindin1, NRG1, G72), участвующие в глутаматергической системе, приводят к дисфункциональной глутаматергической нейротрансмиссии в верхней височной извилине. Этот эффект проявляется уменьшением объёма в левой верхней височной извилине пациентов с шизофренией, у которых имеется позитивное РФМ, что приводит к нейронной дезактивации в процессе речевой продукции (в области Вернике). В этой патогенетической модели проявляется влияние внешней среды, такое как нейроонтогенетические нарушения, жестокое обращение с детьми, миграция, поздний возраст отца, употребление каннабиса, что приводит к нейропсихологическому дефициту.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовил*: Касьянов Е.Д.

*Источник:* Kircher T. et al. Formal thought disorders: from phenomenology to neurobiology. Lancet Psychiatry. 2018 Jun;5(6):515-526. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30059-2.

## Влияние органических поллютантов в организме матерей на развитие аутизма у их детей

На сегодняшний день этиология аутизма остаётся до конца не уточнённой. Проводится множество исследований, чтобы приблизится к решению данной проблемы. Есть мнение, что существует зависимость между аутизмом и уровнем органических поллютантов: p,p'-дихлордифенил дихлорэтилена (ДДЕ) и полихлорированных дифенилов (ПХД)

ДДЕ является хлорорганическим соединением, получающимся путём дегидрогаллогенирования дихлогфенилдихлорэтана (ДДТ) – инсектицида, использование которого в 20-х годах предыдущего столетия привело к тому, что его продукты распада до сих пор обнаруживаются в тканях людей и животных. ДДЕ – это жирорастворимое вещество, поэтому оно сложно выводится из организма, и его концентрация возрастает в течение жизни. Эта стабильность ДДЕ приводит к его биоаккумуляции в окружающей среде, что усиливает его негативные эффекты. Опыты на крысах показали, что ДДЕ вызывает нарушения в дофаминергической системе головного мозга.

ПХД – это стойкие органические загрязнители, получаемые путём соединения хлора с дифенилами. Они используются как смазочные материалы, в качестве теплопередающих жидкостей и сред в трансформаторах, для придания упругости защитным покрытиям. ПХД, благодаря тому, что они накапливаются в жировой ткани, как и ДДЕ, куммулируюся в организме. Они обладают мутагенным, иммуносупрессивным свойствами, негативно влияют на нервную систему, почки, печень, кожу.

16 августа в журнале The American journal of psychiatry была опубликована статья о связи между содержанием токсических веществ в организме матерей и развитии аутизма у их детей в будущем. Это когортное исследование, выполненное в дизайне «случай-контроль».

В качестве основой группы были взяты дети, страдающие аутизмом, рождённые с 1987 по 2005 год. В группе контроля были условно здоровые дети, число которых было равно числу детей с диагностированным аутизмом. Всего получилось 778 пар. У матерей детей из обоих групп в ранние сроки беременности брали анализ крови на содержание ДДЕ и полихлорированных дифенилов ПХБ.

В результате исследования было обнаружено значительно большее число детей, страдающих аутизмом, рожденных от матерей с повышенным содержанием ДДЕ. Особенно было высоким число случаев аутизма с интеллектуальными нарушениями. При этом статистически значимой зависимости между аутизмом и содержанием ПХД в крови матерей не оказалось.

Данное исследование впервые показывает, что существует взаимосвязь между содержанием в крови женщины некоторых видов органических поллютантов и развитием аутизма у её детей. В дальнейшем это позволит разработать более эффективные методы профилактики данного расстройства, а также,возможно, приблизит нас к пониманию патогенеза аутизма.

При этом необходимо учитывать, что исследования по типу «случай-контроль» не всегда позволяют учитывать все факторы, оказывающие влияние на людей, участвующих в наблюде-

нии, а следовательно, являются менее достоверными, чем многоцентровые рандомизированный контролируемые исследования.

*Подготовила:* Вирт К.О.

*Источник:* Alan S. Brown, M.D., M.P.H., Keely Cheslack-Postava, Ph.D., Panu Rantakokko, Ph.D., Hannu Kiviranta, Ph.D., Susanna Hinkka-Yli-Salomäki, Ph.D., Ian W. McKeague, Ph.D., Heljä-Marja Surcel, Ph.D., Andre Sourander, M.D., Ph.D. «Association of Maternal Insecticide Levels With Autism in Offspring From a National Birth Cohort», The American journal of psychiatry.

# Клиническая психиатрия и неврология

## Нарушения обоняния при психозах

Центральное расположение обонятельной системы в медиальном переднем мозге делает ее особенно уязвимой во время раннего развития переднего мозга. Считается, что аномалии развития мозга при шизофрении в критический период эмбрионального развития отражаются также на нарушенной структурной целостности центральных отделов обонятельной системы. Клетки обонятельного эпителия у лиц с шизофренией также имеют ряд молекулярных и клеточных изменений, что свидетельствует о распространении аномалий даже на наиболее периферические отделы обонятельной системы.

Обонятельные нарушения встречаются также у кровных родственников первой линии пациентов с шизофренией, а также у подростков и молодых взрослых людей с продромальными симптомами психоза. Эти и многие другие данные указывают на возможность использования обонятельных нарушений в качестве биологического маркера шизофрении.

Хотя нарушения обонятельной системы при шизофрении хорошо изучены, мало что известно об обонятельных изменениях при других расстройствах психотического спектра. В новом исследовании, опубликованном в Schizophrenia Bulletin, изучалось обонятельное функционировании у лиц с первым психотическим эпизодом (ППЭ) в рамках шизофрении, шизоаффективного расстройства, психотического биполярного аффективного расстройства, а также психотической депрессии.

Пациенты с ППЭ (n = 97) и здоровые взрослые (n = 98) завершили тест распознавания, дискриминации и обнаружения порога чувствительности для запахов лираль (цветочный запах с нотой ландыша) и цитральвы (сильный лимонный запах). Участники также завершили тестирование по антиципаторной ангедонии и эмпатии. Различия в обонятельных показателях оценивались между пациентами с ППЭ и контролем, а также внутри подгрупп ППЭ.

Лица с ППЭ имели более низкие оценки по всем обонятельным параметрам по сравнению с контрольной группой. Для подгруппы лиц с шизофренией и шизоаффективным расстройством было характерно более плохое распознавание, дискриминация и обнаружение порога чувствительности для цитральвы по сравнению с контролем.

У пациентов с шизофренией, обонятельные нарушения были связаны с высоким уровнем негативной симптоматики, более высоким уровнем ангедонии и более низким антиципаторным удовольствием. Пациенты с аффективными психозами имели сходные результаты с контрольной группой.

Эти результаты показывают, что обонятельные дисфункции более характерны для лиц с ППЭ в рамках расстройств шизофренического спектра. Таким образом, обонятельные нарушения в

большей степени являются фактором риска развития шизофрении и шизоаффективного расстройства, нежели биполярного аффективного расстройства и униполярной депрессии психотического уровня.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Kamath V. et al. Olfactory Functioning in First-Episode Psychosis. Schizophrenia Bulletin, Volume 44, Issue 3, 6 April 2018, Pages 672–680

## Проспективная память при обсессивно-компульсивном расстройстве

Проспективная память (ПроП) — память на намерения и на запланированные в будущем действия. Представляет собой способность реализовывать отложенное намерение при выполнении определенных условий, и играет огромную роль в повседневной, общественной и профессиональной деятельности человека. Нарушения проспективной памяти могут иметь самые различные последствия, например, ухудшение эффективности домашней медикаментозной терапии из-за того, что пациент забывает принимать свои лекарства, или принимает их не вовремя.

Широко распространена четырехуровневая модель проспективной памяти, выделяющая следующие фазы ее работы:

**1.** Формирование намерения – возникновение намерения к выполнению действия и создания соответствующего ему плана.

**2.** Удержание намерения – удержание намерения и плана его выполнения в хранилище ретроспективной памяти.

**3.** Инициация и восстановление намерения – в ответ на определенный стимул происходит активация ранее сформированного намерения и восстановление ассоциированного с ним плана действия из хранилища ретроспективной памяти.

**4.** Реализация намерения – фактическое выполнение задуманного действия.

В зависимости от типа стимула, ПроП можно классифицировать как:

- связанную со временем (прибыть на встречу в назначенное время);
- связанную с событием (купить хлеб, проходя мимо булочной);
- связанную с действием (выключить газ после приготовления пищи).

Среди всех трех типов, выполнение задач проспективной памяти, связанной с действием, является относительно простым, так как стимулом к их выполнению является завершение текущего действия. Выполнение таких задач не требует прерывания текущего действия, и потребляет меньше когнитивных ресурсов для восстановления намерений. Для выполнения же задач ПроП связанной со временем и с событием, напротив, требуется прерывание выполнения текущей задачи.

Стимулы связанной с событием ПроП довольно заметны и эффективнее вызывают восстановление связанных с этим стимулом намерений. В то же

время, стимулы связанной со временем ПроП, представляют собой сигналы, для обнаружения и восприятия которых требуется дополнительный мониторинг.

Проспективная память с точки зрения механизмов ее обработки и зависимости от других когнитивных функций является сложной когнитивной функцией. Восстановление намерения ПроП может опираться как на автоматические, так и на управляемые процессы, в зависимости от типа ПроП, типа связи между стимулом и ответом и требования текущей задачи.

Важно, что временные стимулы менее заметны, чем остальные стимулы и потому выполнение задач связанной со временем ПроП больше зависит от управляемых процессов. Управляемые процессы включают в себя мониторинг (наблюдение), в котором задействованы исполнительные (регуляторные) функции. Исполнительные функции – общий термин для когнитивных процессов (рабочая память, внимание, когнитивная гибкость и др.), которые регулируют, контролируют и управляют другими когнитивными процессами. В модели А. Мияке и Н. Фридмана выделяют три ключевых аспекта исполнительных функций:

- торможение (способность подавлять обработку или выражение информации, которая мешает выполнению текущей задачи);
- обновление (способность удерживать информацию в рабочей памяти, быстро обновляя ее при необходимости);
- переключение (способность гибко настраиваться на изменения в окружающем мире).

Работа связанной с событием и связанной со временем проспективной памяти опирается на торможение. Переключение же больше задействовано в связанной со временем ПроП. Каких-либо конкретных данных про участие обновления в работе ПроП не было обнаружено.

Кроме того, ретроспективная память также играет важную роль в удержании деталей задач ПроП.

Анатомические структуры, отвечающие за функцию ПроП:

- правая дорсолатеральная префронтальная кора, задействована в процессах планирования и создания намерений;
- передняя префронтальная кора учувствует в восстановлении намерений;

левая передняя и задняя поясная кора – отвечает за процессы сохранения намерений.

- таламус принимает участие в распознавании стимулов ПроП, вызывает связанные с ним намерения и действия, которые связанные с этим намерением.

### *Нарушение проспективной памяти у пациентов с ОКР*

Дефицит ПроП был обнаружен при множестве заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения, СДВГ и аутизм. Однако изучение ПроП у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством проводилось лишь в небольшом количестве исследований. Это объясняется тем, что у данных пациентов не ожидается проблем с ПроП из-за их высокой тревожности и навязчивого поведения. Однако, нарушение когнитивных функций, обеспечиваю-

щих работу ПроП (ретроспективная память, исполнительные функции), указывает на возможность наличия дефицита ПроП у данных пациентов.

Есть свидетельства, что в развитии ОКР задействованы те структуры головного мозга, которые также отвечают за реализацию функции ПроП. Например, патологию во фронтостриарных путях считают важным этиологическим фактором развития ОКР.

Среди аспектов исполнительных функций, у пациентов с ОКР наблюдается частичное нарушение торможения и переключения. Также же выяснилось, что исполнительными функциями, нарушенными у пациентов с ОКР являются планирование, ментальная гибкость и тормозной контроль. В частности, нарушение переключения и торможения рассматриваются как ключевые дефициты при ОКР, связанные с дисфункцией латеральной орбитофронтальной коры.

На данное время только в небольшом количестве исследований проводилось изучение природы нарушений проспективной памяти при ОКР. Одно из таких исследований (Yang et al., 2015) показало, что пациенты с ОКР испытывают трудности в выполнении задач связанной со временем ПроП, но не связанной с действием ПроП, и им требуется больше времени для возникновения ответа на стимулы связанной с событием ПроП. Это согласуется с результатами предыдущих исследований, что нарушение связанной со временем ПроП является наиболее выраженным среди всех типов ПроП.

В другом исследовании (Bhat et al., 2017) проводилось сравнение производительности ПроП среди трех групп участников: пациентов с ОКР, пациентов с шизофренией и контрольной группой.

Обе клинические группы имели сравнительно одинаковую производительность связанной со временем и связанной с событием ПроП. Однако среди пациентов с шизофренией нарушения связанной со временем ПроП были более выражены. Поскольку связанная со временем ПроП включает самоинициацию действия и восстановление намерения, она сильно зависит от когнитивных процессов, опосредованных функцией лобных долей. Кроме того, мониторинг времени (ключевая функция для связанной со временем ПроП), также зависит от состояния префронтальных зон головного мозга и фронтостриарных путей. Несмотря на то, что и при ОКР и при шизофрении обнаруживаются патологии в указанных зонах, структурные повреждения более выражены при шизофрении, что может объяснить худшее выполнение задач связанной со временем ПроП.

Предположительно, нарушения ПроП при шизофрении вызваны в основном дефицитом обнаружения и распознавания стимула. В то же время при ОКР кроме дефицита обнаружения и распознавания стимула, так же имеется дефицит аспектов памяти, обеспечивающих восстановления намерения.

## *Заключение*

Несмотря на полученные данные, исследование проспективной памяти у больных с ОКР встречает множество проблем, например, малый объем выборки. Более того, в большинстве из этих исследований принимали участие пациенты с субклиническими симптомами ОКР, тем самым ограничивая обобщаемость полученных данных к лицам с клиническими симптомами

ОКР.

Однако, понимание природы нарушений проспективной памяти может улучшить реабилитацию больных ОКР и шизофренией путем облегчения восприятия стимулов проспективной памяти: увеличение частоты возникновения сигналов и представление их более явными способами, а также снижения количества повседневных задач, ведущих к когнитивному истощению. В результате способствуя улучшению качества жизни, профессиональной и социальной пригодности, а также эффективности медикаментозной терапии.

*Подготовил:* Долгов В.В.

*Источники:*

Bhat, Naseer Ahmad et al. Prospective memory in obsessive compulsive disorder. // Psychiatry Research, Volume 261, P. 124 – 131, 2017 Dec 15, doi: 1016/j. psychres.2017.12.032

Yang, Tian-xiao et al. The nature of prospective memory deficit in patients with obsessive–compulsive disorder. // Psychiatry Research, Volume 230, Issue 2, P. 479 – 486, 2015 Sep 25, doi: 1016/j. psychres.2015.09.041

Виленская Г.А, Исполнительные функции: природа и развитие. // Психологический журнал. – 2016. – №4. – С. 21-31.

## Аддикции и шизофрения: к вопросу о “курице” и “яйце”

Шизофрения – это сложный нейропсихиатрический синдром, которому часто сопутствуют расстройства употребления психоактивных веществ (ПАВ). У лиц с шизофренией в 5 раз чаще встречается расстройство употребления различных ПАВ (например, алкоголя, каннабиса и кокаина), чем в общей популяции. Более того, несмотря на снижение уровня курения табака среди населения в целом, от 70% до 90% пациентов с шизофренией продолжают курить.

Такая зависимость от ПАВ у лиц с шизофренией ассоциирована со значительно повышенным уровнем заболеваемости и смертности, повышенным числом госпитализаций, а также несоблюдением режима лечения, уменьшением объёма мозга и повышенным уровнем насилия и самоубийств. К сожалению, варианты лечения расстройств употребления ПАВ у таких пациентов ограничены, а нейробиологический базис развития коморбидных шизофрении зависимостей недостаточно изучен.

Данной актуальной проблеме в журнале Schizophrenia Research был посвящён специальный выпуск – «Аддикции и Шизофрения», направленный на изучение коморбидности данных расстройств. Ключевым являлся вопрос: что приходит первым – шизофрения или употребление ПАВ? В начале решения вопроса «курица или яйцо» были изучены значения употребления ПАВ у лиц с шизофренией, а также частота развития шизофрении у лиц с расстройствами употребления ПАВ.

Brunette et al. показали, что более половины пациентов с первым психотическим эпизодом (ППЭ), имели сопутствующее расстройство употребления ПАВ, что было ассоциировано с тяжестью симптомов и большей стигмой. Libuy et al. обнаружили, что распространенность шизофрении была выше у лиц с расстройством употребления каннабиса по сравнению с теми, кто имел расстройство, связанное с употреблением кокаина.

Интересно отметить, что, используя обширную общедоступную базу данных из центров лечения злоупотребления ПАВ, Chiappelli et al. оценили распространенность злоупотребления опиоидами у пациентов с шизофренией и обнаружили, что у данного контингента, несмотря на повышенный уровень зависимости от алкоголя, кокаина или каннабиса, расстройство употребления опиоидами встречалось реже в сравнении с общей популяцией и другими психическими расстройствами. Machielsen et al. продемонстрировали, что клозапин превосходит рисперидон в снижении субъективной тяги у пациентов с шизофренией и сопутствующим расстройством употребления каннабиса.

Khokhar et al. предложили общую генетическую связь между шизофренией и злоупотреблением ПАВ, которая проявляется дисфункией мезокортиколимбического контура системы вознаграждения. Авторы предположили, что такая дисфункция может привести к более сильному злоупотреблению ПАВ в подростковом возрасте ещё до ППЭ. Это гипотезу подтвердило исследование Hartz et al., которое продемонстрировало, что общая генетическая восприимчивость может способствовать как шизофрении, так и курению сигарет.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на: 1) выявление факторов риска развития расстройств употребления ПАВ у пациентов с шизофренией; 2) выявление основ негативных последствий употребления ПАВ; и 3) развитие новых методов лечения аддикций у пациентов с шизофренией.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовили:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Alan I. Green et al. Addiction and schizophrenia: A translational perspective. Schizophrenia Research 194 (2018) 1–3

## Роль окружающей среды в развитии психотических расстройств

Психотические расстройства вносят значительный вклад в глобальное бремя болезней. Предыдущие исследования продемонстрировали, что психотические расстройства значительно варьируются в зависимости от социальных и внешнесредовых факторов. Целью нового международного многоцентрового исследования, опубликованного в JAMA Psychiatry, было оценить распространенность психотических расстройств в 17 районах наблюдения 6 разных стран и изучить разницу между ними с помощью предполагаемых факторов риска внешней среды. В исследование приняли участие 2774 человек (1196 женщин и 1578 мужчин, средний возраст, 30,5 лет) из Англии (2 района), Франции (3 района), Италии (3 района), Голландии (2 района), Испании (6 районов) и Бразилии (1 района) с первым психотическим эпизодом (ППЭ) в рамках неаффективных и аффективных психозов неорганической природы (коды по МКБ-10 F20-F33).

Средняя заболеваемость составила 19,4-23,4 на 100 000 человеко-лет. У 2183 пациентов (78,7%) были диагностированы неаффективные психотические расстройства. После прямой стандартизации по возрасту, полу и статусу расового/этнического меньшинства

8-кратное изменение наблюдалось в распространенности всех психотических расстройств – от 6.0 на 100 000 человеко-лет в Сантьяго, Испания, до 46,1 на 100 000 человеко-лет в Париже, Франция.

Значения заболеваемости были значительно повышены в группах расовых/этнических меньшинств и были самыми высокими для мужчин в возрасте от 18 до 24 лет. Интересно, что уровень заболеваемости был ниже в районах с большим количеством собственных домов. Аналогичные закономерности наблюдались для неаффективных психозов; более низкая частота аффективных психозов была связана с более высоким уровнем безработицы.

Это исследование подтвердило выраженную гетерогенность рисков психотических расстройств, которые включали более высокие показатели среди молодых мужчин, представителей расовых/этнических меньшинств и районов, характеризующихся более высоким процентом многоквартирных домов. Эти результаты свидетельствуют о том, что во всем мире наблюдается значительная вариабельность частоты неорганических психических расстройств.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Hannah E. Jongsma et al. Treated Incidence of Psychotic Disorders in the Multinational EU-GEI Study.JAMA Psychiatry. 2018 Jan; 75(1): 36–46.

## Нарушения аминокислотного обмена и расстройства аутистического спектра

Расстройства аутистического спектра (РАС) в первую очередь характеризуются нарушением социального функционирования, тенденцией к привычному поведению, необычными и стойкими интересами, и могут сопровождаться интеллектуальными нарушениями, эпилептическими припадками, нарушениями в работе желудочно-кишечного тракта. Близнецовые исследования показали, что в этиологии РАС имеют место генетические механизмы. На сегодняшний день известно более 100 генов, участвующих в развитии РАС. Также мы знаем, что и факторы окружающей среды оказывают влияние на встречаемость РАС в популяции. Существуют исследования, доказывающие, что повреждение структуры мозга ребёнка до достижения им шестилетнего возраста увеличивает риск развития аутизма. Однако, это не значит, что массовый скрининг методом МРТ значительно упростит диагностику РАС. Следовательно, необходимо искать биомаркёры данного состояния.

В сентябре 2018 года в журнале Biological psychiatry journal было опубликовано исследование Alan M. Smith, Joseph J. King, Paul R. West, Michael A. Ludwig, Elizabeth L. R. Donley, Robert E. Burrier, David G. Amaral о потенциальных маркёрах и индивидуализированном лечении РАС. На основании того, что поведенческие нарушения при аутизме связаны с дисрегуляцией метаболизма аминокислот с разветвлённой цепью, авторы попытались уточнить, какие именно аминокислоты смогут помочь в диагностике РАС.

Для этого они создали проект Children's Autism Metabolime Project (CAMP), в котором приняли участие 1100 детей в возрасте от полутора до 4 лет с установленным диагнозом РАС, с интеллектуальными нарушениями, а также нормальным развитием. У 516 детей, страдающих РАС, а также у респондентов того же возраста из контрольной группы была взята кровь для анализа метаболитов. Затем проверялось соотношение между аминокислотами и аминокислотами с разветвлённой цепью (АК/АКРЦ).

В результате исследования было обнаружено, что к дисбалансу АК/АКРЦ в основном приводит нарушение обмена глицина, орнитина, и глутамина: 16,7% у респондентов, страдающих РАС, специфичность 96,3%.

Таким образом, это исследование позволяет нам продвинуться вперёд в вопросе изучения аутизма. Возможно, в будущем станет реальным выделить подгруппы РАС в зависимости от нарушения аминокислотного обмена. Это даст возможность проводить более специфичное для каждого пациента лечение. Также мы получим возможность диагностироваться аутизм в как можно более раннем возрасте.

*Автор:* Вирт К.О.

*Источник:* Alan M. Smith, Joseph J. King, Paul R. West, Michael A. Ludwig, Elizabeth L. R. Donley, Robert E. Burrier, David G. Amaral,Amino acid dysregulation metabotypes: potential biomarkers for diagnosis and individualized treatment for subtypes of autism spectrum disorder, Biological psychiatry journal

## Глобальная эпидемиология и бремя шизофрении

Шизофрения – сложное психическое расстройство, с типичным началом в позднем подростковом возрасте или в раннем взрослом возрасте. Ранее было показано, что средняя доля людей с шизофренией, которые соответствовали критериям клинического и социального восстановления, составляет всего 13,5%.

В дополнение к плохим результатам восстановления, те, кто живет с шизофренией, имеют значительно меньшую продолжительность жизни. Высокая избыточная смертность встречается во всех возрастных группах лиц с шизофренией, и этот разный разрыв смертности может ещё увеличиться. Шизофрения также были связана с более высокими показателями сопутствующих заболеваний; наиболее часто к смерти приводили такие хронические заболевания, как ишемическая болезнь сердца, инсульт, диабет II типа, респираторные заболевания и некоторые виды рака. Неестественные причины, в том числе самоубийства, составляют менее 15% от избыточной смертности.

В исследовании глобального бремени болезней 2016 г. был представлен обзор эпидемиологии и бремени 333 заболеваний и травмам, однако подробные данные о шизофрении ранее не публиковались. В новом исследовании, опубликованном в Schizophrenia Bulletin, сообщаются данные о распространенности шизофрении и её бремени, актуальные на 2016 г. Учёные провели систематический обзор для выявления исследований, в которых сообщалось о распространенности, заболеваемости, ремиссии и/или избыточной смертности, связанной с шизофренией.

В ходе систематического обзора было найдено 129 исследований, соответствующих критериям включения.

По полученным оценкам распространенность шизофрении в 2016 году составляет 0,28%. При этом каких-либо половых различий не наблюдалось. Стандартизованные по частоте показатели распространенности в разных странах и регионах различались не сильно. В глобальном масштабе распространенность случаев шизофрении возросла с 13,1 млн. в 1990 году до 20,9 млн. случаев в 2016 году. Шизофрения приводит к 13,4 миллионам лет жизни с инвалидностью к глобальному бремени болезней во всем мире.

Хотя шизофрения является расстройством с низкой распространенностью, она вносит значительный вклад в глобальное бремя болезней. Как отметили авторы обзора, значительный рост и старение населения привели к увеличивающемуся бремени шизофрении, особенно для стран со средним уровнем дохода. Так, улучшения в питании, репродуктивном здоровье, борьбе с инфекционными заболеваниями привели к значительным демографическим изменениям, что, в свою очередь, привело к увеличению относительного вклада неинфекционных болезней в глобальное бремя болезней.

Эти факты также способствовали увеличению бремени психических расстройств, включая шизофрению. Системы здравоохранения в странах с низким и средним уровнем дохода должны готовиться к этому увеличению. Однако на основе фактических данных было показано, что существующие вмешательства в сфере психического здоровья плохо реализованы, т.к. в странах с низким и средним уровнем дохода только 31% лиц с шизофренией получили доступ к лечению.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Charlson F.J. et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. Schizophrenia Bulletin, sby058, https://doi.org/10.1093/schbul/sby058 Published: 12 May 2018

## Расстройства употребления психоактивных веществ связаны с конверсией шизотипического расстройства в шизофрению

Почти у половины пациентов с установленным диагнозом шизотипического расстройства в течение 5 лет манифестирует шизофрения. Эта потенциальная связь еще больше укрепляется исследованиями, показывающими, что наличие шизотипического расстройства у родителей связано с шизофренией у их потомства. Кроме того, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (ПАВ), распространены у пациентов с шизотипическим расстройством. Ранее было показано, что каннабис является фактором риска развития как шизотипического расстройства, так и шизофрении. Другие расстройства, связанные с употреблением ПАВ, в частности расстройство употребления алкоголя, также могут увеличить риск развития шизофрении.

Эти данные свидетельствуют о том, что употребление ПАВ, в частности каннабиса, может быть связано с развитием шизофрении у лиц с шизотипическим

расстройством. Так, в новом датском исследовании, опубликованном в JAMA Psychiatry, была показана связь между расстройствами, связанными с употреблением ПАВ, в частности с употреблением каннабиса, и развитием шизофрении у лиц с шизотипическим расстройством.

Учёные провели проспективное когортное исследование с участием 2539 людей (57% мужчин) с установленным диагнозом шизотипического расстройства. Средний возраст всех участников исследования составил 20,9 лет. Исследование проводилось с 1 января 1981 г. по 10 августа 2014 г.

Было показано, что любое употребление ПАВ лицами с шизотипическим расстройством было связано с развитием шизофрении с частотой 16,3% после двух лет наблюдения и 33,1% после 20 лет наблюдения. При этом для расстройства употребления каннабиса коэффициент конверсии шизотипического расстройства в шизофрению составил 58,2%. Помимо каннабиса наибольшее влияние на развитие шизофрении оказывали расстройства употребления амфетаминов и опиоидов.

Эти ассоциации не были объяснены одновременным использованием антипсихотиков, функциональным уровнем до постановки диагноза шизотипического расстройства или родительской историей психических расстройств.

Как заключают авторы исследования, расстройства употребления ПАВ, в частности каннабиса, амфетаминов и опиоидов, могут быть связаны с развитием шизофрении у лиц с шизотипическим расстройством. Тем не менее, коэффициенты конверсии являются высокими даже у тех лиц, кто не употребляет ПАВ, что указывает на необходимость универсальной профилактики, направленной на людей с шизотипическим расстройством.

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Hjorthøj C, Albert N, Nordentoft M. Association of substance use disorders with conversion from schizotypal disorder to schizophrenia [published online April 25, 2018]. JAMA Psychiatry.doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.0568

## Психоз как эволюционный механизм адаптации к изменяющимся условиям внешней среды

В новой статье, подготовленной голландскими авторами Scheepers F.E., de Mul J., Boer F. и Hoogendijk W.J., поднимается важный вопрос о значении психотических расстройств в эволюции человека. Авторы рассматривают психоз как естественный защитный механизм, который вышел из под контроля. Статья интересна тем, что позволяет посмотреть на проблему психотических расстройств несколько под другим углом и, возможно, расширить прежние представления о них.

За последние 315.000 лет “Homo sapiens” пережили все остальные подвиды “Homo”. Важнейшими характеристиками Homo sapiens являются его больший размер мозга, способность к абстрактному мышлению, наличие высших регуляторных функций и языка, которые создали уникальные способности к саморефлексии, пониманию чужого сознания и творчеству. Однако другой, кажущейся уникальной, но менее выгодной характеристикой человека является развитие психотических расстройств. Во время эволюционного

развития распространение полезных генов путем репродукции важнее, чем выживание после фертильного периода. В этом и кроется главный генетический парадокс: почему гены, которые делают нас уязвимыми для психотических расстройств, возникающих во время фертильного возраста и уменьшающих плодовитость, сохраняются у населения, примерно, на одинаковом уровне.

### *Эволюционная загадка психотических расстройств*

Было предложено несколько гипотез, разрешающих "эволюционную загадку". Во-первых, может иметь место быть несоответствие между нашим мозгом и современным обществом, подобно способности организма человека хранить энергию в жире, чтобы выжить во времена недостатка пищи. Данная способность в нынешнем западном мире может привести к ожирению. Однако психотические расстройства также развиваются и в более архаичных культурах, что делает гипотезу "несоответствия" менее вероятной. Во-вторых, могут иметь место быть эволюционные компромиссы, которые имеют свои выгоды, несмотря на значительные издержки. Эта гипотеза также маловероятна, т.к. при развитии альтернативных адаптивных признаков, последние будут более привилегированны в ходе эволюции.

Третьим объяснением является отбор полигенетических мутаций, что указывает на то, что новые мутации в генах, снижающие пригодные эффекты на функцию мозга, играют важную роль в развитии сложных психических расстройств. Это может быть лучшим объяснением эволюционной загадки психических расстройств с сильным влиянием на репродуктивную функцию, повышенным риском, связанным с увеличением родительского возраста, и ассоциациями с хромосомными аномалиями. Утверждается, что эволюционно более поздние генетические варианты влияют на развитие таких расстройств, как, например, шизофрения.

Шизофрения представляет собой сложный кластер из разных симптомов (позитивные симптомы, когнитивные симптомы, негативные симптомы), которые могут быть результатом различных путей эволюции. Возможно, гены, связанные с психотическими симптомами, уже долгое время находятся в генофонде (и, следовательно, считаются нормальными), в то время как другие гены, приводящие к когнитивному дефекту, постоянно меняются в зависимости от селекции полигенетических мутаций. Это приводит к четвертой гипотезе о том, что изолированные психотические симптомы следует рассматривать как полезный механизм, необходимый для выживания в определенном контексте. Этот адаптивный механизм становится дисфункциональным только тогда, когда уязвимость головного мозга приводит к отсутствию регулирования этого механизма. Возможно, что эта уязвимость головного мозга не является фиксированной, но зависит от окружающей среды, как это предлагается в рамках дифференциальной восприимчивости по Belsky et al.

За последние два десятилетия были проведены фундаментальные исследования в области психотических расстройств. Был использован широкий диапазон подходов с использованием генетики, нейрофизиологии, нейровизуализации и т.д. Несмотря на все эти усилия, результаты были трудно воспроизводимы, и большинство из них были с ограниченной клинической значимо-

стью на уровне населения. Более того, результаты не всегда были специфичными для психотических расстройств. Если мы считаем психотические симптомы естественным адаптивным ответом на конкретные обстоятельства, это не удивительно.

### *Психиатрические симптомы как адаптивный ответ: эволюционная интерпретация*

Такие изолированные симптомы, как тревога, депрессивное настроение или психотические переживания демонстрируют огромное перекрытие между психическими расстройствами. Некоторые из этих изолированных симптомов являются хорошо известными, естественными адаптивными механизмами в специфическом контексте окружающей среды. Например, беспокойство является функциональным механизмом, когда есть опасность; депрессивное настроение может быть функциональным, когда нужно оправиться от потери любимого человека или от физического заболевания. Эти симптомы становятся "расстройством", когда они выходят из-под контроля.

Это может объяснить, почему эти "психические гены" не были устранены из-за естественного отбора. Мы просто нуждаемся в способности быть взволнованным или депрессивным в определенных обстоятельствах так же, как нам нужна способность получать лихорадку, чтобы активировать иммунную систему, когда мы заражены вирусом. Устранение генов, связанных с этими защитными механизмами, с эволюционной точки зрения было бы невыгодным. Если мы не убегаем, когда есть угроза, или мы не печалимся в депрессии после огромного физического или психического стресса, мы подвергаем опасности наши жизни.

### *В каких обстоятельствах нам нужны психотические симптомы?*

К психотическим симптомам относятся галлюцинации, бред и нарушенное поведение. Психоз – это состояние психики, в котором отсутствует тестирование на действительность. Однако психотическое состояние намного сложнее, чем просто кластер дисфункциональных признаков. Например, для утраты границы между внутренним «я» и внешним миром нам необходимо осознать внутренний мир. Другими словами, мы должны иметь самосознание. Самосознание отличается от сознания, которое также существует у животных, и представляет собой относительно простое понимание окружающей среды, характеризующееся взглядом от первого лица (или первого животного).

Самосознание с философской точки зрения – это способность размышлять о себе и наблюдать или объективизировать наши собственные мысли, поведение и тело с точки зрения третьего лица. Это может объяснить способность иметь сложные психотические переживания. Объективирующая позиция по отношению к себе наделяет людей способностью дополнять свою жизненную форму многочисленными культурными артефактами и практиками, но особенностью этого эволюционного преимущества является фундаментальное отчуждение от мира и от самих себя: "Как эксцентричное существо, человек не находится в равновесии, у него нет места, он стоит вне времени, он характеризуется конститутивной бездомностью. Он всегда должен стать «чем-то» и создать равновесие для себя".

В этой перспективе язык можно рас-

сматривать как ресурс самообъективации, инструмент для хранения воспоминаний в каузальной повествовательной перспективе и создания новых реалий. Язык играет решающую роль в осознании нашего отношения к миру, к другим людям в сложных социальных взаимодействиях и к себе. В то же время это связано с "осознанным осознанием" непреодолимого разрыва между «словами и вещами». Интересно, что это "осознанное осознание" также играет определенную роль в психозе, а эволюция связь языка и шизофрении была продемонстрирована в предыдущих исследованиях Murphy и Benítez-Burraco.

Психотические симптомы встречаются почти у 17% здоровой популяции. В частности, в подростковом возрасте (40-66%) поверхностные психотические симптомы могут возникать без других признаков дисфункции. Это поддерживает идею о том, что психотические симптомы сами по себе могут быть нормальным явлением, основанным на описанной человеческой способности осознанного осознания.

### *Аспекты эволюционной адаптации*

В соответствии с вышеприведенными выводами, психоз может считаться естественным защитным механизмом, необходимым для выживания как личности, так и группы в конкретных социальных условиях.

Размышляя о наиболее известных симптомах психоза: параноидный бред; слышимые голоса, отличающиеся от других; усиленное значение деталей – кажется, что психоз – это сложная дисрегуляция высшего абстрактного мышления с воздействием на социальное взаимодействие и наблюдение внешнего мира по отношению к внутренним мыслям и чувствам. (Самосознающий) разум каким-то образом становится "гиперсознателен". Вопрос в том, в какой жизненной фазе эти психотические симптомы могут быть функциональным состоянием психики?

Фаза раннего развития до зрелого возраста у людей длится относительно долго. От рождения до 4-6 лет дети физически и эмоционально зависят от своих родителей, а созревание мозга длится, по крайней мере, до 20-23 лет. В раннем детстве дети используют эмоции своих родителей, чтобы регулировать свое поведение, а также узнавать о безопасности и опасности в новых ситуациях. Это называется социальной привязкой.

Это социальное обучение имеет решающее значение для адаптации к окружающей среде. Начиная с 6-12 лет развивается вербальный интеллект, увеличивается способность изучать факты, базовое понимание языка, изображений и логики. В подростковом возрасте особенно сильно развивается невербальный интеллект и регуляторные функции мозга, что усиливает функции абстрактного мышления, планирования, контроля, торможения и саморефлексии. Регуляторные функции также связаны с социальной компетентностью.

Подросток готовится покинуть безопасную домашнюю обстановку и отправиться в мир, чтобы создать собственную семью. В этой новой среде нужно выяснить, какие места безопасны, а какие нет, кому можно доверять, а кому нельзя, какие знаки и сигналы важны, а какие можно игнорировать. Чтобы адаптироваться к новой среде, подросток может опираться только на прошлый опыт. Усиление наблюдения за признаками и деталями приведет к

более раннему опыту. Лучше не доверять каждому с первого взгляда, но при этом нужно также познакомиться с новыми "образцами".

Быть «параноидальным», гиперчувствительным, чувствовать себя другим, интерпретируя знаки и детали как «отголоски прошлого» может стать лучшим способом выжить в этом совершенно новом мире, где нужно найти партнера и друзей.

«Психоз» в этой перспективе может быть функциональным и естественным защитным механизмом при "выходе из дома", уменьшая риск общения с неправильными (потенциально враждебными) людьми. Когда этот естественный ответ на новую среду становится слишком экстремальным или выходит из-под контроля, он больше не функционирует. Следовательно, для установления нового баланса необходимо также контролировать или ингибировать психотический ответ. Система контроля психотических переживаний связана со скоростью адаптации к новой среде. Чтобы адаптироваться, человеку нужна когнитивная гибкость, хорошие социальные навыки, а также базовый опыт безопасного и доверительного отношения – всё то, что выходит из строя при психозе.

Ранние травматические или стрессовые переживания, патологическая привязанность и жизнь в городе отрицательно влияют на базовое доверие и адаптацию к окружающей среде. Повышенный риск развития психоза после иммиграции также может быть объяснен с этой точки зрения, поскольку иммиграция представляет собой крайне сильное изменение окружающей среды. Механизм естественной защиты выходит из-под контроля из-за отсутствия (раннего развития) адаптивных способностей. Каждое (стрессовое) изменение в окружающей среде или балансе гормон/нейромедиатор, приводящее к ощущению социальной изоляции, может спровоцировать механизм психотической защиты, который необходим, чтобы выжить в этой странной ситуации.

Знание о том, что психотические симптомы сами по себе не являются патологическим опытом, может помочь людям чувствовать себя менее странными, а также усилить понимание между пациентом и клиницистом с помощью психообразования, что окажет положительное влияние на выздоровление и стигму.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Scheepers FE, de Mul J, Boer F and Hoogendijk WJ (2018) Psychosis as an Evolutionary Adaptive Mechanism to Changing Environments. Front. Psychiatry 9:237. doi: 10.3389/fpsyt.2018.0023

## Кататония – не только шизофрения

Психомоторные симптомы психических расстройств являются одной из самых спорных тем в современной психиатрии. Карл Людвиг Кальбаум (1828-1899) был первым психиатром, который четко связывал психомоторные симптомы с психическими расстройствами. Согласно его описанию кататонии, определённые двигательные аномалии могут встречаться у пациентов с различными болезненными про-

цессами, такими как расстройства настроения, психоз, нейросифилис, туберкулёз и эпилепсия.

Позже в 1899 Эмиль Крепелин представил кататонию как подтип Dementia Praecox. Несмотря на клиническую реальность синдрома кататонии, включение в Dementia Praecox, а затем в шизофрению почти уничтожило первоначальную концепцию кататонии Кальбаума, из-за чего на протяжении многих десятилетий данное состояние ассоциировалась только с шизофренией .

Другие авторы, такие как Карл Верникe, рассматривали кататонию в рамках неврологической нозологии. Он был убежден, что вся патология психически больных пациентов состоит только из особенностей их двигательного поведения. Он придумал термин психомоторные нарушения, касающиеся аномалий движения и речи, которые были независимы от мышления и воли.

В настоящее время группа ученых под руководством доктора Финка рассматривают синдром кататонии в клинических рамках, близких к первоначальной концепции Кальбаума. Согласно их клиническим и фундаментальным исследованиям, кататония представляет собой группу психомоторных симптомов, встречающихся при многих психиатрических и не психиатрических заболеваниях Так, симптомы кататонии могут быть обнаружены при психических (шизофрения, биполярное расстройство, депрессия, аутизм, синдром Туретта), неврологических (энцефалиты, эпилепсия, рассеянный склероз), метаболических (поражение почек или печени, кетоацидоз, дефицит витамина B12) эндокринных (гипертиреоидизм, гиперкальциемия, болезнь Аддисона, болезнь Кушинга) и иммунологических (системная красная волчанка) расстройствах.

Таким образом, кататония , согласно пятой версии Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM 5), опубликованной Американской психиатрической ассоциацией (и будущей МКБ 11 – прим. ред.), больше не считается подтипом шизофрении. Вместо этого кататония является лишь спецификатором как для шизофрении, так и для других психических расстройств.

Критерии кататонии по DSM 5 включают в себя следующие признаки: каталепсия, восковая гибкость, ступор, ажитация, мутизм, негативизм, позирование, манерничанье, стереотипии, эхопраксии.

Клинические формы кататонии могут быть временными (или «доброкачественными») с хорошим ответом на лечение бензодиазепинами, а также могут иметь злокачественный характер, например, при летальной кататонии Штаудера (фебрильная кататония – прим.ред), нейролептическом злокачественном синдроме и серотониновом синдроме

Лечение кататонии первой линии основано на ГАМК-ергических препаратах, особенно бензодиазепинах. Частота ответа на лоразепам составляет почти 80%. Данный препарат эффективен в дозах между 8 и 24 мг в день и обычно хорошо переносится, не вызывая седации. Полезным с точки зрения диагностики является “седативный тест лоразепама”, при котором можно выявить значительное улучшение у пациента с кататонией после внутривенного введения 1 или 2 мг лоразепама.

Хотя необходимы дальнейшие иссле-

дования, золпидем, по-видимому, полезен в качестве стратегии аугментации, когда нет достаточного ответа на лоразепам. В случаях, когда пациенты не реагирует на лоразепам, также может использоваться электросудорожная терапия (ЭСТ). В тех редких случаях, когда имеется резистентность к ЭСТ может использоваться комбинация данного метода с клозапином, однако ещё требуется проведение высококачественных исследований.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источники:* Appiani F.J. et al.Catatonia is not schizophrenia and it is treatable. Schizophr Res. 2017 Jun 10. pii: S0920-9964(17)30305-5. doi: 10.1016/j.schres.2017.05.030.

## У женщин с шизофренией повышен риск развития рака молочной железы

Улучшение состояния физического здоровья у пациентов с шизофренией является одним из важнейших направлений в здравоохранении многих стран. Поскольку пациенты с шизофренией могут быть склонны к нездоровому образу жизни, они уязвимы для многих хронических заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ и сердечно-сосудистыми патологиями. Тем не менее, риск развития рака у пациентов с шизофренией остается неопределенным.

Ряд исследований показал, что связь между шизофренией и риском развития рака не может быть объяснена только факторами риска, связанными с нездоровым образом жизни. Так, многие другие факторы, включая генетические, могут быть вовлечены во взаимодействие между шизофренией и патогенезом рака. Поскольку шизофрения ассоциируется с пониженным риском многих видов рака, включая колоректальный рак, злокачественные опухоли и рак предстательной железы, было высказано предположение, что генетические факторы, участвующие в патогенезе шизофрении, могут быть защитными от рака. Однако связь между шизофренией и раком молочной железы долгое время оставалась неопределенной.

Согласно мета-анализу, опубликованному в JAMA Psychiatry, частота рака молочной железы у женщин с шизофренией может быть выше, чем в общей женской популяции. Учёные провели систематический обзор литературы для определения когортных исследований, в которых сообщается о стандартизованном коэффициенте заболеваемости раком молочной железы у женщин с шизофренией по сравнению с общей популяцией. Мета-анализ проводился согласно правилам Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

В итоге в мета-анализ учёные включили 12 когорт (125 760 женщин). Результаты исследования показали, что шизофрения ассоциируется со значительно повышенным риском заболеваемости раком молочной железы у женщин.

В предыдущих мета-анализах когортных исследований общий риск развития рака не был статистически значимо повышен у пациентов с шизофренией по сравнению с общей популяцией без

шизофрении. Результаты нового исследования имеют важные клинические последствия. Во-первых, было обнаружиено, что шизофрения у женщин связана с увеличением заболеваемости раком молочной железы по сравнению с общей популяцией, что противоречит предыдущей гипотезе о том, что шизофрения может быть фактором защиты от рака.

Во-вторых, поскольку текущее состояние профилактики и лечения рака молочной железы не является оптимальным для женщин с шизофренией, результаты мета-анализа показывают, что женщины с шизофренией нуждаются в целенаправленном скрининге и лечении рака молочной железы.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Chuanjun Zhuo et al. Association of Schizophrenia With the Risk of Breast Cancer Incidence. A Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2018;75(4):363-369. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.4748

## Острота зрения в позднем подростковом возрасте и риск развития психоза

Зрительные нарушения были выявлены на всех стадиях психоза: от продромальных стадий и первого психотического эпизода до хронической шизофрении. Таким образом, было высказано предположение, что зрительные нарушения представляют собой определённый фенотип, который может способствовать развитию более надежных диагностических критериев для шизофрении.

Одним из важнейших показателей зрения является острота. Острота зрения представляет собой способность глаза точно фокусировать свет на сетчатке для интерпретации мозгом предоставленной информации. Хотя неврологические аномалии уже давно являются предметом изучения при психозах, только недавно с помощью таких методов, как электроретинография и оптическая когерентная томография, были выявлены взаимосвязи между аномалиями сетчатки и шизофренией.

Миопия является наиболее распространенной причиной снижения остроты зрения и затрагивает более 20% населения мира. Несмотря на высокую распространенность аномальной остроты зрения и очевидное увеличение зрительного дефицита по мере развития психотического заболевания, в очень небольшом количестве работ изучалась потенциальная связь между остротой зрения и психозом в продольных исследованиях или на уровне населения.

Ранее в одном исследовании у потомства матерей, перенёсших психоз, было обнаружено, что визуальная дисфункция в возрасте 4 лет ассоциировалась с развитием шизофрении в 22 года. В другой когорте испытуемых с семейной историей психоза зрительная дисфункция до 13 лет была связана с психозом в возрасте 33,2 года. Оба эти исследования имели небольшие выборки и были слабо защищены от статистических ошибок.

В новом исследовании, опубликованном в Schizophrenia Bulletin, британские и шведские учёные провели когортное

исследование шведских мужчин-призывников в возрасте от 18 до 19 лет с 1 января 1974 года по 31 декабря 1997 года (n=1140710). У всех мужчин во время призывной комиссии проводилось исследование остроты зрения. Изучив результаты данных обследований, учёные провели дополнительные поиски на предмет выставления призывникам в дальнейшем диагноза неаффективного психотического расстройства, в т.ч.шизофрении (n=10769). Диагноз выставлялся согласно МКБ 8,9,10 ( F21; F22; F23; F24, F28, F29). Для оценки различий между группами использовалось многовариантное моделирование Кокса.

После корректировки на предмет смешения было обнаружено, что у лиц с серьезным снижением остроты зрения по лучшему глазу (десятичная доля <0,3) имелась повышенная частота развития психоза по сравнению с теми, у кого было нормальное нескорректированное зрение (десятичная доля 1,0). Более высокая разница в остроте зрения, связанная с интраокулярной визуализацией, была связана с увеличением частоты психоза.

Более того, у людей с нарушением зрения, которое не могло быть исправлено в нормальных условиях линзами, отмечались самые высокие показатели частоты развития психоза. У лиц с несовершенным, но скорректированным зрением также были повышенные показатели частоты неаффективных психотических расстройств. Также интересно и то, что у лиц с нарушениями зрения были более высокие показатели психоза, чем у их кровных братьев и сестер с нормальным зрением.

Авторы исследования заключили, что нарушение остроты зрения связано с развитием неаффективных психозов, а зрительные нарушения как фенотипическое проявление психоза требуют дальнейшего изучения.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Joseph F Hayes et al. Visual Acuity in Late Adolescence and Future Psychosis Risk in a Cohort of 1 Million Men. Schizophrenia Bulletin, sby084, https://doi.org/10.1093/schbul/sby084ё

## Плохое питание, нехватка солнца и шизофрения

У пациентов с шизофренией, а также первым психотическим эпизодом, высока вероятность пониженного содержания витамина D. Гиповитаминоз D может приводить к уменьшению объёма гиппокампа, возможно, из-за нейротрофических, нейроиммуномодуляторных и глютаматергических факторов [2]. По предварительным данным, добавка витамина может улучшить когнитивную деятельность пациента с шизофренией; однако, результаты пока не точны.

Недостаток витамина до сих пор связывают с метаболитическим синдромом при психотических расстройствах, резистентностью к инсулину, тироидной дисфункцией; высокий уровень его содержания в крови — со снижением периферийного неспецифического воспаления. Также обсуждается взаимосвязь между алкогольным расстройством влечения [3] и дефицитом витамина D. В недавнем исследовании G. Fond et al. обратили внимание на связь гиповитаминоза D с негативной

симптоматикой, суицидальными наклонностями, потреблением антидепрессантов.

В исследовании рассматривали потенциальных пациентов, которые регулярно посещали больницу на протяжении пяти лет (с октября 2010 по май 2015); возраст — от 18 до 85 лет, диагноз шизофрения, непрерывное лечение антидепрессантами от трёх месяцев, носители французского языка. У пациентов не должно было быть серьёзного непсихического заболевания или задержки в развитии.

Выяснилось, что недостаток витамина D присутствовал у 27,5% пациентов и проявлялся на фоне повышенных суицидальных наклонностей, агорафобии, потребеления антидепрессантов, негативной симпотоматики, пониженной дееспособности и повышенного лейкоцитоза, вне зависимости от пола и возраста. Не было обнаружено прямой связи с определённой группой антидепрессантов или антипсихотиков, нормотимиков, алкогольной зависимости, метаболическим синдромом, периферическим воспалением, резистентностью к инсулину или тироидной дисфункцией. Когнитивные нарушения также не были связаны с гиповитаминозом.

Интересно, что не найдена связь между депрессией и гиповитаминозом. По всей видимости, причина — в употреблении антидепрессантов. Основные источники витамина D — свежие продукты питания и солнечное воздействие; ни того ни другого больные с шизофренией не получают в достаточном объёме. Во Франции, где проводилось исследование, данная проблема у взрослых встречается часто.

Исследователи полагают, что следует изменить рацион питания и образ жизни пациентов (или даже всего населения страны), особенно в зимний период. Пополнение рациона витамином D и последующее улучшение состояния пациентов ещё предстоит рассмотреть.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Автор перевода:* Корнеева К.К.

*Редакция:* Касьянов Е.Д.

*Источники:*

1. G. Fond,· M. Faugere,· C. Fage-Agius,· M. Cermolacce,· R. Richieri,· L. Boyer,· C. Lançon. Hypovitaminosis D is associated with negative symptoms, suicide risk, agoraphobia, impaired functional remission, and antidepressant consumption in schizophrenia. Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018, https://doi.org/10.1007/s00406-018-0932-0

2. Shivakumar V, Kalmady SV, Amaresha AC, Jose D, Narayanaswamy JC, Agarwal SM, Joseph B, Venkatasubramanian G, Ravi V, Keshavan MS, Gangadhar BN (2015) Serum vitamin D and hippocampal gray matter volume in schizophrenia. Psychiatry Res 233:175–179. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2015.06.006

3. Tardelli VS, Lago MPP, do Silveira DX, da Fidalgo TM (2017) Vitamin D and alcohol: a review of the current literature. Psychiatry Res 248:83–86. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.051

## Генетическая предрасположенность к употреблению каннабиса и шизофрения

Известно, что между шизофренией и употреблением марихуаны существует связь, но до сих пор не ясно, где причина, а где — следствие. В новом исследовании Joëlle A. et al обнаружили, что генетически предрасположенные к шизофрении индивиды с большей вероятностью начинают курить травку, то есть, скорее всего, они подвержены этому риску из-за самого заболевания.

Исследование проводилось в рамках проекта International Cannabis Consortium, цель которого — выявить комбинации генетического кода, побуждающие начать употребление каннабиса. Учёные, в том числе члены частной биотехнической компании 23andMe, использовали данные базы ДНК — как имевшиеся, так и новые, собранные у добровольцев — и проанализировали более 180 000 пациентов.

Авторы исследования обнаружили восемь однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), связанных с употреблением наркотика. Ряд тестов позволили выделить 35 генов — в частности, CADM2 — на шестнадцати разных участках генома, которые, по всей видимости, отвечают за привычки, черты характера и психические расстройства. Во время анализа применяли метод генетической рандомизации по Менделю, который позволяет определить, вызывает ли ген, отвечающий за один фактор (развитие шизофрении в данной публикации), включение какого-либо иного (желание употребить марихуану). Ранее уже находили связь между разными комбинациями CADM2 и желанием вести более рискованный образ жизни, употреблять большее количество алкоголя, а также более развитыми определёнными характерологическими чертами, например, экстраверсией. Кроме того, были обнаружены значительные области пересечения с шизофренией.

Сама идея не нова, по словам Жаклин Винк, исследователя Университета Радбурга (Нидерланды), — но упор научный работы был именно на вероятности такой связи. Проведённая научная работа является довольно важной, поскольку до сих пор причинно-следственная связь между психическим заболеванием и расстройством влечения не была обозначена. В одном предыдущем исследовании, наоборот, обнаружили, что использование каннабиноидов, особенно в раннем возрасте, повышает риск развития шизофрении. Последние учёные не опровергают теорию, а лишь в очередной раз показывают, что данная связь далеко не однозначна. В дальнейшем учёные собираются выявить гены, отвечающие за более тяжёлое и частое употребление каннабиса.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Автор перевода:* Корнеева К.К.

*Редакция:* Касьянов Е.Д.

Источник: Joëlle A. et al. GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia. Nature Neuroscience 21, 2018, https://www.nature.com/articles/s41593-018-0206-1

## Детские травмы и психоз

Доказано, что детские травмы — фактор риска в развитии психоза. Однако не смотря на наличие руководств по лечению пациентов с посттравматической симптоматикой, терапевты не уверены полностью в своём выборе, когда сталкиваются с психическими травмами: даже при положительном исходе в прецедентах, в новой ситуации такое же лечение может вызвать обострение болезни.

Согласно ряду теорий (в том числе, основанным на опыте) существуют особые механизмы, из-за которых детская травма приводит к более серьёзным позитивным и негативным психотическим симптомам. Насколько данные верны, не совсем ясно, поскольку они не упорядочены и их получение было связано с рядом методологических ограничений. Bailey et al предпринял попытку систематизировать результаты существующих исследований.

Из 6667 работ для досконального мета-анализа было отобрано 29 публикаций (4680 участников), подходящих под определённые критерии. В частности, исследования должны были включать в себя клинические случаи с диагнозами шизофрения, шизоаффективное расстройство, шизотипическое расстройство, первый психотический эпизод, бредовое расстройство, депрессия с психотическими симптомами и другие; кроме того, почти все участники исследований должны были иметь детскую травму в результате разных видов насилия: сексуального домогательства, физического и психологического насилия, физического и эмоционального игнорирования (несовершеннолетнего не кормят, не поят, не одевают, не оказывают ему должного эмоционального внимания), высмеивания.

Оказалось, что у индивидов с психозом детская травма тесно связана со степенью галлюцинаций и бреда, но не со степенью негативных симптомов, — в то же время, степень детского игнорирования влияет на негативную симптоматику.

Обнаружение травматических эпизодов у пациентов может оказать важное влияние на ход лечения. От того, насколько правильно отслежены симптомы и определено их происхождение, зависит успешность применения лекарственных средств; в частности, на данный момент выявлено, что негативная симптоматика, связанная с детскими травмами, устойчива к медикаментозному и психотерапевтическому лечению.

Дальнейшие исследования в данной области, разработка новых подходов в лечении психоза и учёт такого фактора, как детская травма, могли бы упростить специалистам работу с пациентами.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Автор перевода:* Корнеева К.К.

*Редакция:* Касьянов Е.Д.

Источник: Bailey T. et al. Childhood Trauma Is Associated With Severity of Hallucinations and Delusions in Psychotic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. Schizophrenia Bulletin, Volume 44, Issue 5, 20 August 2018, Pages 1111–1122, https://doi.org/10.1093/schbul/sbx161

## Миграция влияет на риск развития психоза

Международная миграция является одним из факторов риска развития психоза, причём чем ребёнок младше, тем риск выше. Но на сегодняшний день не существует исследований, изучающих влияние миграции на психическое здоровье подростков.

22 августа в журнале JAMA Psychiatry было опубликовано исследование, проведённое Cheri Price et al., о связи между международной миграцией и развитием неаффективных психозов (расстройств шизофренического спектра). В этом исследовании авторы изучили большую группу мигрантов, изменивших место жительства в разный период жизни, чтобы проследить риск развития психозов в раннем детстве, в подростковом возрасте и в раннем взрослом периоде (с 18 до 25 лет). Предполагалось, что переезд в раннем подростковом возрасте наиболее опасен для развития психоза, так как именно этот период является ключевым для социального развития.

Неаффективные психозы выбраны не случайно. Считается, что они связаны со сменой места жительства, урбанизацией сильнее, чем биполярное аффективное расстройство и униполярная депрессия. Для исследования отобрали людей, рождённых в Швеции с 1 января 1982 года по 31 декабря 1995 года. Затем их судьба была прослежена, начиная с момента достижения ими 16 лет до установки диагноза неаффективного психоза (согласно критериям МКБ-10), смерти или 31 декабря 2011 г.

Всего в исследовании участвовало 1 440 383 человек. Из них у 4537 был установлен диагноз неаффективного психоза.

Было прослежено влияние на развитие психоза расстояния между предыдущим и последующим местами жительства, количества переездов, возрастного периода, в котором они произошли: от 0 до 6 лет, с 7 до 15 лет, с 16 до 19 лет, после 20 лет.

В результате исследования авторами обнаружена слабая связь между теми, кто менял место жительства после 20 лет и неаффективными психозами. При этом риск психоза становился более вариативным, если число переездов было больше 3, а у респондента отмечались низкие школьная успеваемость и слабые шансы получить высшее образование.

Количество переездов у обследуемых в детском и подростковом возрастах влияло на риск развития неаффективных психозов: он повышался с числом переездов. Среди подростков особенно уязвимыми оказались те, кто менял место жительства с 16 до 19 лет.

Изучение влияния расстояния между предыдущим и последующим местами жительства и развитием психоза показало что у респондентов в возрасте до 16 лет выше риск неаффективного психоза, особенно если расстояние превышало 30 км. У обследуемых старше 20 лет такой зависимости выявлено не было (таблица 1).

В результате данного исследования остаётся открытым вопрос, почему переезды влияют на развитие неаффективных психозов. Предположительно, смена места жительства снижает возможность человека устанавливать и поддерживать дружеские отношения. Это в свою очередь приводит к социальной изоляции, которая является

*Таблица 1. Риск развития неаффективного психоза после смены места жительства в зависимости от расстояния*

| Расстояние | Отношение рисков |
|---|---|
| Возраст 0 — 5 лет | |
| до 5 км. | 1,11 |
| 5 — 29 км. | 1,14 |
| 30 — 99 км. | 1,47 |
| 100 — 499 км. | 1,37 |
| более 500 км. | 1,58 |
| Возраст 7 — 15 лет | |
| до 5 км. | 1,16 |
| 5 — 29 км. | 1,27 |
| 30 — 99 км. | 1,61 |
| 100 — 499 км. | 1,37 |
| более 500 км. | 1,58 |
| Возраст 16 — 19 лет | |
| до 5 км. | 1,1 |
| 5 — 29 км. | 1,1 |
| 30 — 99 км. | 1,09 |
| 100 — 499 км. | 1,03 |
| более 500 км. | 1,82 |
| Возраст старше 20 лет | |
| до 5 км. | 1,41 |
| 5 — 29 км. | 1,24 |
| 30 — 99 км. | 1,20 |
| 100 — 499 км. | 1,16 |
| более 500 км. | 1,08 |

стрессовым фактором, а стрессовые факторы провоцируют негативное мышление, заниженную самооценку, что приводит к психотическим реакциям

Зная о негативном влиянии смены места жительства, особенно для детей подросткового возраста, необходимо подключать социальные, психологические службы, а также учителей школы для обеспечения поддержки этому кругу лиц чтобы минимизировать риск психических расстройств.

*Автор перевода:* Вирт К.О.

*Источник:* Cheri Price, Christina Dalman, Stanley Zammit. Association of Residential Mobility Over the Life Course With Nonaffective Psychosis in 1.4 Million Young People in Sweden, JAMA Psychiatry

## Уровень пролактина у пациентов после первого психотического эпизода

Более тридцати лет учёные пытаются определить связь между уровнем пролактина и такими расстройствами психики, как биполярное аффективное расстройство, депрессия и шизофрения. Пролактин — полипептидный гормон, который играет роль не только в лактогенезе, но и в ряде психологических процессов, иммунологическом ответе, репродуктивном поведении, осморегуляции и ангиогенезе. Уровень пролактина регулируется посредством ингибирующего действия дофамина.

Нередко на фоне терапии антипсихотиками у пациентов с шизофренией наблюдается гиперпролактинемия, поскольку данные препараты блокируют дофаминовые рецепторы. Однако связь между повышенной выработкой пролактина и шизофренией может

быть сложнее, чем просто последствие лечения антипсихотиками.

Недавно было проведено исследование, в котором сравнили уровень пролактина у пациентов с первым психотическим эпизодом, не принимавших антипсихотики (ППЭ, 270 человек), и здоровой контрольной группы (ЗКГ, 153 человека). Оказалось, что по возрасту и полу показатели почти не отличались, в то время как разница между группами ППЭ и ЗКГ оказалась довольно ощутимой: гиперпролактинемия наблюдалась у почти 28% мужчин и 29% женщин с ППЭ; и всего у 5% мужчин и 10% женщин ЗКГ. Когда сравнили показатели гормона у пациентов разных возрастов среди женщин, разница между первой и второй группами была выше у более молодых пациентов (15-25 лет), чем у старших (>45), в которой разницы почти нет.

Точная причина повышенного содержания пролактина у пациентов с ППЭ не известна. Возможно, подобная реакция отражает неспецифическое стрессовое состояние, поскольку пролактин повышается в стрессовых ситуациях вместе с другими гормонами, в том числе, кортизолом и адренокортикотропным гормоном. Интересно, что такое же состояние наблюдалось у пациентов с высоким клиническим риском психического расстройства.

Второй вариант — сбои на разных стадиях тубероинфундибулярного пути (одна из подсистем дофаминергической системы) из-за дисбаланса между выработкой и ингибированием пролактина. Согласно одному исследованию по тубероинфундибулярному пути, степень содержания пролактина менялась после приёма дофаминовых антагонистов (галоперидол) и оставалась прежней после приёма дофаминовых агонистов (апоморфин).

Уровень пролактина в плазме крови у пациентов первого психотического эпизода гораздо выше, чем у здоровой группы лиц, что сильнее проявляется у женщин. Вероятно, у женщин с ППЭ такая реакция несёт нейропротекторную функцию.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Автор перевода:* Корнеева К.К.

*Редакция:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Delgado-Alvarado M. Plasma prolactin levels are associated with the severity of illness in drug-naive first-episode psychosis female patients. https://doi.org/10.1007/s00737-018-0899-x

## Иммунологические расстройства при шизофрении

Всё чаще за последние пятьдесят лет обращают внимание на иммунологические расстройства при шизофрении. Интерес к проблеме то возрастает, то снижается, поскольку увидеть единую картину в данной ситуации представляется трудной задачей. Мы переживаем эпоху возрождения и опираемся на сообщения об успешных лечениях противовоспалительными препаратами и свежих мета-анализах данных по серологии и генетике при шизофрении. Тем не менее, данная проблема вводит специалистов в ступор, поскольку проявляется на пересечении иммунной и центральной нервной систем (ЦНС), — двух самых сложных в организме человека.

Исследователи пытаются найти ответы на целый ряд вопросов. Насколько последовательны результаты? Характерны ли они для шизофрении? Можно ли выделить пациентов с подобными расстройствами в определённую подгруппу? Расстройства являются результатом нейротоксических эффектов или механизмов гомеостаза? В чём их причина: в возбудителях инфекции, неинфекционных поражениях или аутоиммунных патологиях? Отображают ли расстройства периферической нервной системы нарушения ЦНС? Можно ли принимать во внимание животные модели, если иммунные процессы, работа головного мозга и сама природа шизофрении у человека имеют видовые различия? На большую часть этих вопросов попытались ответить в экспертных мнениях.

### *Модель стресс-уязвимость-воспаление*

На основе результатов контролируемых клинических испытаний противовоспалительных средств Müller дополняет модель стресс-уязвимости при психозе во время шизофрении, назвав воспаление связующим звеном для ряда стрессоров (факторов риска). Опираясь на данные по воспалительным процессам в сыворотке крови он приходит к выводу, что наличие таковых в микроглии может приводить к расстройствам ЦНС. В то же время, нельзя в корне пересматривать серологические расстройства, поскольку головной мозг защищён от переферических воспалений гематоэнцефалическим барьером. Тем не менее, такие интерлейкины как 1 бета и 6 могут проходить сквозь этот барьер.

### *Toxoplasma gondii: Возбудитель инфекции, меняющий метаболизм головного мозга, когнитивное и поведенческое функционирование*

Xiao J.C. et al. выделяет шесть возможных признаков возбудителей инфекции, вызывающих шизофрению, и обращает внимание на токсоплазму. Результаты мета-анализов указывают на тесную связь между серопозитивной реакцией на токсоплазму и риском шизофрении. Исследователи пересматривают биологию токсоплазмы и её возможность нарушать иммунологическую устойчивость хозяина. Интересно, что сам иммунологический ответ человеческого организма на токсоплазму может быть патогенным и похож на другие расстройства ЦНС. Кроме того, связь между токсоплазмозом и шизофренией мало исследована, так как проведено недостаточно серологических анализов и саму токсоплазму трудно отделить от тканей человека. Учёные собираются провести дальнейшие опыты в области генетики, чтобы найти возможное объяснение восприимчивости инфицированных к шизофрении.

### *Выводы*

Традиционный подход к исследованиям до сих пор актуален и помогает достичь положительных результатов в области иммунологических расстройств, вызывающих шизофрению. Однако на данный момент проведённой работы недостаточно; требуется рассмотреть глубже такие аспекты, как изменение уровней интерлейкинов с помощью мета-анализа или роль патогенов в развитии шизофрении.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Автор перевода:* Корнеева К.К.

*Редакция:* Касьянов Е.Д.

*Источники:* Vishwajit L. Solutions for a Perplexing Conundrum: Immunologic Abnormalities in Schizophrenia. doi:10.1093/schbul/sby099.

Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. Schizophr Bull. April 10, 2018; doi: 10.1093/schbul/sby024.

Xiao JC, Kannan G, Prandovszky E, et al. Toxoplasma gondii: biological parameters of the connection to schizophrenia. Schizophr Bull. June 08, 2018; doi: 10.1093/schbul/sby082.

## Конкордантность шизофрении

Конкордантность (наличие определённого признака у обоих близнецов, или среди группы людей) шизофрении у монозиготных близнецов высока, но зависимость степени конкордантности от наличия или отсутствия других факторов риска шизофрении исследована ещё недостаточно. Изучение этой зависимости может дать более глубокое понимание этиологии шизофрении, а также может быть полезно для генетического консультирования лиц из группы высокого риска.

Данные мета-анализа близнецовых исследований продемонстрировали, что шизофрения имеет значительную наследуемость – 81%. Общие внешнесредовые факторы вносят скромный вклад – 11%, а оставшиеся 8% остаются на индивидуально-специфические воздействия окружающей среды. Считается, что факторы риска, которые действуют преимущественно через семейные факторы (генетические или внешнесредовые), увеличивают конкордантность шизофрении у монозиготных близнецов, в то время как факторы риска, которые действуют преимущественно через индивидуально-специфические эффекты, уменьшают её.

Что касается семейных факторов риска, то наличие шизофрении или связанного с ней психотического расстройства у родственника первой степени является хорошо известным фактором риска развития шизофрении, который обусловлен генетическим влиянием. Что касается индивидуально-специфических факторов риска для окружающей среды, то акушерские осложнения являются хорошо известным фактором риска развития шизофрении, не связанным с семейной историей данного заболевания. Так, второй по очереди рожденный близнец имеет значительно более высокий риск акушерских осложнений, которые могут быть связаны с развитием шизофрении. Однако близнецовые исследования, основанные на клинических диагнозах, не нашли ясных и последовательных доказательств, подтверждающих эти ожидания.

В новом исследовании, проведённом Pepper E.J. et al., учёные хотели рассчитать конкордантность для шизофрении в зависимости от наличия психотического расстройства у родственников первой степени, порядка рождения, пола и возраста дебюта шизофрении. Результаты показали, что психотическое расстройство у родителей и более ранний дебют были связаны с более высокой конкордантностью шизофрении у монозиготных близнецов. Например, когда у родителей не было психотического расстройства, конкордантность составляла 38,6% против 62,5%, когда один из родителей страдал шизофренией; если возраст манифеста со-

ставлял <23 лет конкордантность была равна 54,3%, снижаясь до 29,5%, если возраста манифеста составлял >30 лет.

Данные, представленные в исследовании, могут быть полезны при генетическом консультировании монозиготных близнецов, а также в выявлении и лечении лиц с высоким риском развития шизофрении.

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Pepper E.J. et al. Associations between risk factors for schizophrenia and concordance in four monozygotic twin samples. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2018 Jul;177(5):503-510. doi: 10.1002/ajmg.b.32640.

# Фармакотерапия и неинвазивные методы лечения

## Основные моменты ежегодного собрания Американской психиатрической ассоциации (АПА) по психофармакологии 2018

В Нью-Йорке прошло ежегодное собрании Американской психиатрической ассоциации (АПА) по психофармакологии. Главные темы касались алгоритмов лечения СДВГ у взрослых, использования психотропных препаратов при грудном вскармливании, роли фармакогенетического тестирования в клинической практике и иммунотерапии в лечении шизофрении. В этой краткой статье мы обобщим практические выводы, которые были сделаны на собрании АПА по психофармакологии.

### *Алгоритмы лечения СДВГ у взрослых*

СДВГ у взрослых связан с более низкой ожидаемой продолжительностью жизни, более чем в два раза превышая риск смерти, в сравнении со взрослыми без СДВГ. В основном, это связано с дорожно-транспортными происшествиями и рискованным поведением.

Абсолютные противопоказания к использованию стимуляторов: любой тип глаукомы, феохромоцитома. Начинать необходимо с препарата немедленного высвобождения (метилфенидат, амфетамин). Реакция на метилфенидат у взрослых может развиваться только при использовании стойких суточных доз. Дозирование метилфенидата: 1-1,3 мг/кг/день. Ответ на атомоксетин более постепенный: клинически значимый эффект развивается на 4-6 неделе.

### *Обновление алгоритмов непсихотической униполярной депрессии*

Антидепрессанты из группы СИОЗС являются препаратами первой линии лечения депрессии. Эсциталопрам и сертралин предпочтительнее среди других СИОЗС. Когда пациенты хотят избежать риска сексуальных побочных эффектов, необходимо рассмотреть бупропион. При депрессии со смешанными чертами необходимо рассмотреть луразидон.

Депрессия с меланхолическими чертами считается наиболее тяжёлым типом депрессии. Если высок риск суицида, при это есть противопоказания к проведению ЭСТ или сам пациент отказывается от проведения ЭСТ, необходимо рассмотреть кетамин для снижения острого риска и стабилизации пациента до тех пор, пока не будет реализована другая форма лечения. Применение кетамина может привести к быстрым результатам, которые могут длиться до 6 недель.

### *Психофармакотерапии матерей, кормящих грудью*

Сертралин является наиболее изученным антидепрессантом, применяемом у женщин, кормящих грудью. Он является предпочтительным антидепрессантом в период лактации. Хотя пароксетин противопоказан при

беременности, большинство авторитетных рецензентов считают пароксетин одним из самых предпочтительных антидепрессантов во время грудного вскармливания.

Применение лития обычно рекомендуется избегать во время лактации из-за высокой экскреции в грудном молоке. Необходимо контролировать уровень лития у матери при необходимости уменьшать.

Для галоперидола не было доказано никаких побочных эффектов при беременности. Более того, его можно принимать в процессе лактации. Однако долгосрочные эффекты имеют очень ограниченные данные. Кроме того, необходимо быть осторожным при сочетании нескольких антипсихотиков. Систематические обзоры антипсихотических препаратов "второго поколения" показывают, что оланзапин, по-видимому, является препаратом первой линии во время грудного вскармливания.

### *Применение фармакогенетических тестов в клинической практике*

Изменение дозы на основе анализа генетических полиморфизмов было рекомендовано для многих психотропных препаратов. В дополнение к ферментам CYP для фармакогенетического тестирования также важны другие фармакокинетические факторы, такие как UGT-ферменты (глюкуронилтрансфераза – прим. перевод.) и P-гликопротеин, которые также вносят важный вклад в развитие терапевтического эффекта психотропных препаратов. Полиморфизмы рецепторов 5-HT2A и 5-HT2C, имеют наибольшее количество данных, поддерживающих их использование в клинической практике.

### *Иммунотерапия шизофрении*

Mark Weiser с коллегами обсудил последние исследования и возможности иммунотерапии в купировании симптомов шизофрении. Нейровоспалительная теория шизофрении основывается на аномальном уровне цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6) и других воспалительных маркеров. Существуют противовоспалительные препараты, эффективность которых изучалась на протяжении многих лет (напр., антибиотик миноциклин и препараты группы НПВС (аспирин)). Однако ни один из этих препаратов не доказал свою эффективность при шизофрени. Финголимод продемонстрировал в клинических испытаниях противовоспалительный ответ, но не показал клинических улучшений.

Моноклональные антитела в настоящее время ещё тестируются в текущих клинических испытаниях:

- Rituximab. Молекулярная мишень: CD20
- Infliximab. Молекулярная мишень: TNF-альфа
- Canakinumab. Молекулярная мишеньt: IL-1
- Toclizumab. Молекулярная мишень: IL-6
- Siltuximab. Молекулярная мишень: IL-6

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Flavio Guzman. Psychopharmacology Highlights from the 2018 APA Annual Meeting. https://psychopharmacologyinstitute.com/newsletter/psychopharmacology-highlights-2018-apa-annual-meeting/

## Клинические испытания vs. реальная практика

Авторы статьи, Robert W. Buchanan и William T. Carpenter, в новом выпуске журнала Schizophrenia Bulletin отметили основные проблемы психофармакологического лечения лиц с психотическими расстройствами, которые обычно игнорируются в клинических испытаниях и неадекватно рассматриваются в последующих исследованиях.

*1.* Дозовый диапазон (терапевтическое окно) для каждого препарата известен, но часто этот диапазон не определяет ни минимально эффективную, ни максимально допустимую дозу. Информация о дозировании лекарств основывается на ограниченных исследованиях в клинических испытаниях спонсоров. Данные исследования полностью не изучают оптимальное дозирование и не предоставляют информацию на индивидуальном уровне пациента.

*2.* В случаях, когда терапевтический эффект лекарства недостаточен, клиницист не имеет необходимой информации о потенциальной пользе/риске уменьшения или увеличения дозы или переходе на другой антипсихотический препарат. Ни одно из этих действий не подтверждается достаточными эмпирическими данными. Разные мета-анализы, как правило, не подтверждают терапевтическое преимущество добавления второго антипсихотика или переключение на другой препарат.

*3.* У пациентов может быть диагностирован недостаточный терапевтический эффект на основе общих баллов по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale) или общей клинической картины. Тем не менее, необходимо обращать внимание именно на те симптомы, на которые в большей мере действуют антипсихотики. Например, негативные симптомы и когнитивные нарушения, а также их функциональные последствия не устраняются антипсихотическими препаратами. В связи с чем данные симптомы не должны быть основанием для замены препарата и оценки его эффективности.

*4.* Effectiveness (эффективность препарата в условиях, приближенных к реальным) – это не то же самое, что efficacy (эффективность препарата в «идеальных» условиях (клинических испытаниях)). Так, из-за относительно короткого время клинических испытаний оценка терапевтического преимущества препарата может быть искажена из-за недостаточного учёта отдалённых побочных эффектов.

*5.* Поскольку большинство антипсихотиков не имеют существенных различий в эффективности (кроме клозапина), побочный профиль того или иного препарата – критически важный момент при лечении.

*6.* Клозапин обладает хорошей эффективностью при терапевтической резистентности. Большинство клинических руководств ссылаются на несколько клинических испытаний, где пациенты получали клозапин только после не менее 6 недель лечения другими антипсихотиками. Возможно, нет убедительных причин для того, чтобы пациент с хорошим ответом на клозапин длительное время получал менее эффективные препараты. Кроме того, клиницист должен всегда помнить об эффективности клозапина при агрессии и суицидном поведении, чтобы избежать ненужной задержки в назначении данного препарата.

*7.* Не у всех пациентов происходит улучшение при назначении клозапина, а метаболические нарушения и другие трудно курабельные побочные эффекты должны указывать на необходимость прекратить приём клозапина, если в течение продолжительного периода времени не наблюдалось терапевтического эффекта.

*8.* С появлением антипсихотиков "второго поколения" устоялось мнение о том, что препараты из данной группы положительно влияют на когнитивные функции и негативные симптомы. Однако в исследованиях, в которых поддерживалась данная точка зрения, не использовался дизайн клинических испытаний для определения эффективности антипсихотиков "второго поколения" в лечение данных симптомов шизофрении.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Robert W. Buchanan, William T. Carpenter. Clinically Meaningful Gaps Between Clinical Trials and Patient Treatment. Schizophrenia Bulletin, Volume 44, Issue 4, 6 June 2018, Pages 701–702

## Представлен потенциальный маркер терапевтического ответа на антипсихотики

К сожалению, у значительной части пациентов с диагнозом шизофрения (около 30%) трудно достичь удовлетворительного терапевтического эффекта. Следовательно, необходимо определить возможный биомаркер, который мог бы предсказать терапевтический ответ на антипсихотическую терапию, чтобы уменьшить дискомфорт пациента и избежать неправильного использования ресурсов при неэффективных назначениях.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF англ. Vascular endothelial growth factor) оказывает эффект на ангиогенез, кровоток, а также нейропластичность в головном мозге. Все эти факторы, как было показано ранее, участвуют в патогенезе шизофрении и влияют на механизм действия антипсихотических препаратов.

Целью нового исследования, опубликованного в European Neuropsychopharmacology, было изучение возможности прогнозирования ответа на антипсихотическую терапию с помощью исходных уровней сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови у взрослых пациентов с шизофренией, которые до включения в исследование не получали антипсихотики.

В ходе исследования всем пациентам была назначена монотерапия "атипичным" антипсихотиком с контрольной точкой через 6 недель. Клиническая картина участников исследования оценивались по шкале позитивных и негативных симптомов (PANSS) до и после лечения. Образцы крови для измерения сосудистого эндотелиального фактора роста были взяты при поступлении у 118 пациентов с шизофренией и 83 здоровых лиц из группы контроля.

Базовые уровни сосудистого эндотелиального фактора роста у взрослых пациентов с шизофренией были значительно ниже, чем в контрольной группе здоровых лиц. Более интересно то,

что уровни данного сигнального белка в группе пациентов с шизофренией были значительно выше у тех, кто в дальнейшем отвечал на монотерапию антипсихотиком.

Предсказательную силу уровней сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови оценивали с помощью кривой ошибок (ROC-кривая). Специфичность данного метода составила 78,8%, а чувствительность – 63,5%. По мнению авторов исследования, результаты данного предварительного эксперимента продемонстрировали, что высокая концентрация исходных уровней сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови может предсказать ответ на антипсихотическую терапию у взрослых пациентов с шизофренией.

Также авторы отмечают, что для проверки полученных результатов необходимы дальнейшие исследования с использованием более крупных выборок.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Xiao W et al. Baseline serum vascular endothelial growth factor levels predict treatment response to antipsychotic medication in patients with schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 2018 Mar 27. pii: S0924-977X(18)30070-1. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.03.007

## Какие препараты помогают справиться с зависимостью от бензодиазепинов? Обзор Cochrane

Современные рекомендации указывают на необходимость проводить лечение бензодиазепинами в течение короткого срока, не растягивая их употребление на длительный период времени. Однако в реальности врачи и пациенты далеко не всегда следуют рекомендациям. Длительный прием бензодиазепинов приводит к формированию зависимости. В таких случаях прекращение приема бензодиазепинов становится сложной задачей.

Для предотвращение синдрома отмены обычно рекомендуется постепенное снижение дозы. Иногда медленное снижение дозы занимает месяцы и даже годы, хотя доказательств того, что такое медленное “слезание” с бензодиазепинов проходит лучше, чем более быстрое, нет.

Симптомы синдрома отмены часто напоминают симптомы тех заболеваний, для лечения которых бензодиазепины назначались. Более того, симптомы могут вернуться в более тяжелой форме.

К этому нужно добавить вырабатываемую толерантность к бензодиазепинам, которые принимаются для улучшения сна и ослабления тревожности. Со временем пациентам приходится увеличивать дозу для получения желаемого эффекта.

На данный момент научного консенсуса по вопросу, как фармакологически облегчить прекращение бензодиазепинов, не существует. Требуется препарат или набор препаратов, который решит несколько проблем: убе-

рет физические симптомы синдрома отмены (тремор, тахикардия), улучшит психологическое состояние пациента, снизит тревожность и нормализует сон.

Кокрейновская библиотека опубликовала обзор применения различных препаратов при лечении бензодиазепиновой зависимости.

Обзор охватил 38 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с общим количество участников, превышающим 2500. Все они принимали бензодиазепины более двух месяцев подряд и некоторым был поставлен диагноз "зависимость от бензодиазепинов". Средний возраст участников – 50 лет, в большинстве РКИ преобладали женщины.

Исследования, рассмотренные авторами обзора, указывали на потенциальный положительный эффект некоторых препаратов. Во-первых, прекратить прием бензодиазепинов помогали вальпроевая кислота и трициклические антидепрессанты. Во-вторых, ряд препаратов смягчал синдром отмены: прегабалин, каптодиам, пароксетин, трициклические антидепрессанты и флуманезил. В-третьих, несколько препаратов снижали тревожность: карбамазепин, прегабалин, каптодиам, пароксетин и флуманезил. Однако флуманезил мог, наоборот, усилить синдром отмены. Одно из исследований пришлось преждевременно прекратить из-за того, что флуманезил обострил симптомы панического расстройства.

Был найден препарат, который хуже всех работает при отмене бензодиазепинов, и к тому же усиливает синдром отмены. Это алпидем, и, по мнению авторов обзора, дальнейшее изучение его роли при отмене бензодазепинов не имеет смысла. Почти таким же бесполезным в данном контексте является аспартат магния.

Эффективность отдельных препаратов при решении данной проблемы уже проверялась. В 2006 г. публиковался обзор исследований, посвященных использованию карбамазепина при отмене бензодиазепинов. Выводы того обзора были такими – положительное действие есть, но требуется больше РКИ.

В том же 2006 г. публиковались данные о том, что имипрамин помогает избавиться от бензодиазепиновой зависимости. В Кокрейновском обзоре также отмечается потенциальный положительный эффект от трициклических антидепрессантов.

Окончательный вывод – до сих пор так и не выявлено ни одного фармакологического метода лечения бензодиазепиновой зависимости с доказанной эффективностью. В отношении всех испробованных препаратов уровень доказательной базы авторами обзора оценивается как низкий или очень низкий. В основном это связано с маленьким масштабом РКИ и конфликтом интересов, возникавшим из-за того что РКИ финансировались фармкомпаниями.

Таким образом, вопрос об эффективной фармакологической помощи пациентам, привыкшим принимать бензодиазепины, остается открытым.

*Материал подготовлен при поддержки клиники Доктор САН – ведущей частной психиатрической клиники и одним из лучших наркологических стационаров на территории Северо-Западного региона.*

*Подготовил:* Филиппов Д.С.

*Источник:* Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JØ, Lindschou J, Gluud C, Glenthøj BY. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD011481

## Сексуальная дисфункция после СИОЗС: факт или выдумка?

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – распространенный вид лекарств, используемых при различных психических заболеваниях. Одним из серьезных побочных эффектов СИОЗС являются нарушения в сексуальной сфере. Частота появления такого рода побочных действий варьируется от 50 до 70 %. СИОЗС влияют на все фазы сексуальной активности: желание, возбуждение, оргазм. Что именно в препаратах группы СИОЗС делает их причиной сексуальной дисфункции пока непонятно.

Остаются ли проблемы с сексуальной функцией после прекращения приема СИОЗС?

Исследования на животных говорят о том, что СИОЗС могут стать причиной перманентной сексуальной дисфункции, если СИОЗС принимаются в молодом возрасте. У крыс, которым давали СИОЗС в пренатальном периоде развития, развивалось множество отклонений. В их числе сниженное половое влечение, феминизация у самцов и расстройства, напоминающие аутизм. Если давать СИОЗС новорожденным крысам, то нарушения в сексуальной сфере – это тоже лишь одно из отклонений в поведении, которые проявятся во взрослом возрасте.

В подростковом возрасте, который длится у крыс с 26-го по 60-й день, СИОЗС тоже оказывают неблагоприятное воздействие на сексуальную функцию. Эффект длится после прекращения приема СИОЗС. Правда, если давать СИОЗС взрослым крысам, сексуальная дисфункция после прекращения приема не наблюдается.

Авторы обзора отмечают, что исследования, приведшие к таким выводам, к сожалению, страдают от методологических недостатков, но, тем не менее, для понимания темы могут быть полезны.

Что касается людей, то проспективных рандомизированных контролируемых исследований на эту тему не существует. Есть только описания клинических случаев, не более того. В период с 2003 по 2008 гг. в литературе были опубликованы только описания 15 случаев сексуальной дисфункции, продолжившейся после окончания лечения СИОЗС. В основном проблема была в потере чувствительности и слабом оргазме.

Также проблемы в сексуальной сфере после приема СИОЗС часто обсуждаются в интернет-сообществах, объединяющих людей с опытом лечения СИОЗС. Описываются те же симптомы: потеря чувствительности половых органов и ослабление оргазмических ощущений.

Таким образом, на основе лабораторных экспериментов с крысами можно говорить о том, что СИОЗС действительно на долгое время портят сексуальную сферу. Однако клинических исследований, позволяющих сформулировать однозначное суждение по этому вопросу, нет и, следовательно, вопрос остается открытым. Вероятность такого явления не должна отри-

цаться. Имеет смысл, при жалобах в сексуальной сфере, интересоваться тем, не принимал ли пациент когда-либо препараты группы СИОЗС.

Как лечить сексуальную дисфункцию, оставшуюся после СИОЗС, неизвестно. Практикуется несколько подходов, нацеленных на серотонинергическую и дофаминергическую системы. Например, использование агонистов 5HT-1 рецепторов (буспирон) или антагонистов 5HT-2 и 5HT-3 рецепторов (тразодон и миртазапин). Для воздействия на дофаминергическую систему использовались прамипексол и каберголин в добавлении к бупропиону, дезаксемфетамину и другим стимуляторам. Кроме того, пациентам давали ингибиторы PDE5 и тестостерон.

К сожалению, ни один из перечисленных методов не показал заметных результатов. Описан случай лечения потери чувствительности пениса лазерным излучением, в результате чего чувствительность улучшилась на 20-40 %.

Если дальнейшие исследования подтвердят длительную сексуальную дисфункцию после приема СИОЗС, то это укажет на наличие проблемы, более сложной, чем нарушения в сексуальной сфере. Потребуются дальнейшее, более подробное изучение того, как СИОЗС действуют на мозг и какие последствия они после себя оставляют.

*Материал подготовлен при поддержки клиники Доктор САН – ведущей частной психиатрической клиники и одним из лучших наркологических стационаров на территории Северо-Западного региона.*

*Подготовил:* Филиппов Д.С.

*Источник:* Coskuner ER, Culha MG, Ozkan B, Kaleagasi EO. Post-SSRI Sexual Dysfunction: Preclinical to Clinical. Is It Fact or Fiction? Sex Med Rev. 2018 Feb 17. pii: S2050-0521(17)30143-9.

## Эффективность бензодиазепинов в остром психозе

Острый психоз с возбуждением требует незамедлительного фармакологического воздействия в целях седации. Во многих странах бензодиазепины (как отдельно, так и в сочетании с антипсихотическими препаратами) часто используются в данной ситуации.

В новом исследовании, опубликованном Schizophrenia Bulletin, изучалась эффективность бензодиазепинов по отдельности или в сочетании с другими фармакологическими агентами в купировании возбуждения при психозе в сравнении с плацебо, другими лекарствами и не фармакологическими подходами. Для поиска рандомизированных клинических испытаний (РКИ) использовался регистр Cochrane Schizophrenia Group.

В общей сложности критериям включения соответствовали 20 РКИ (695 участников). Качество доказательств для основных результатов было низким или очень низким из-за очень небольших размеров выборки включенных исследований и серьезного риска предвзятости. Кроме того, 6 из 20 испытаний были поддержаны фармацевтическими институтами.

Прямое сравнение отдельных бензодиазепинов против антипсихотиков показало небольшое преимущество антипсихотических препаратов. Однако следует проявлять осторожность, поскольку более старые антипсихотики также имеют недостаток в отношении побочных эффектов. Добавление бензодиазепинов к другим препаратам,

по-видимому, не дает явного преимущества и связано с появлением нежелательных побочных эффектов.

По-видимому, антигистаминные препараты (например, прометазин) были бы лучшим выбором для аугментации антипсихотических препаратов, чем бензодиазепины, однако качество доказательств было очень низким. Как заключают авторы исследования, в этой области по-прежнему требуется гораздо более качественное исследования.

Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.

Источник: Касьянов Е.Д.

Источник: Hadar Zaman et al. Benzodiazepines for Psychosis-Induced Aggression or Agitation. Schizophrenia Bulletin, sby056, https://doi.org/10.1093/schbul/sby056

## Побочные эффекты антидепрессантов

С 1990 гг. антидепрессанты группы ТЦА заменяют антидепрессантами группы СИОЗС. При сравнительно одинаковом уровне эффективности СИОЗС безопаснее ТЦА. Однако у СИОЗС есть побочные действия, которые могут влиять на ход лечения.

Переносимость и побочные эффекты – это разные, но весьма тесно связанные понятия. Одной из основных причин прекращения лечения антидепрессантами является сила их побочных действий. 43 % больных депрессией прекращают прием антидепрессантов из-за побочных действий. Пациенты, принимающие ТЦА, чаще обрывают курс лечения и чаще сталкиваются с побочными эффектами, по сравнению с пациентами, принимающими СИОЗС.

Подробнее об основных побочных эффектах.

### Кровотечение

– Предполагается, что СИОЗС влияют на гемостаз, воздействуя на захват серотонина тромбоцитами. Чем сильнее антидепрессанты действуют на захват серотонина, тем выше риск кровотечений. Это относится к СИОЗС и венлафаксину, антидепрессанту с самым сильным серотонинэргическим действием из группы СИОЗСиН.

– СИОЗС повышает риск кровотечений в ЖКТ.

– Риск кровотечения повышают СИОЗС, но не ТЦА.

– Риск кровотечения повышает одновременный прием СИОЗС и аспирина, СИОЗС и нестероидных противовоспалительных препаратов.

### Побочные действия на сердечно-сосудистую систему

– СИОЗС первоначально вводились в практику как безопасная альтернатива ТЦА. В последнее время появляются свидетельства того, что СИОЗС производят побочные действия на сердечно-сосудистую систему, например удлиняют интервал QT, тем самым повышая риск желудочковой аритмии. Однако ТЦА удлиняют интервал QT значительнее по сравнению с СИОЗС. Среди СИОЗС сильнее других воздействует на интервал QT циталопрам.

– Сердечно-сосудистые побочные реакции ТЦА вызывают чаще, чем СИОЗС; очень низкий риск такого рода побоч-

ных эффектов у миртазапина; самый высокий риск повышения давления у СИОЗСиН; среди СИОЗСиН наивысший риск повышения давления у венлафаксина (при дозировке 150 мг/день); повышение давления из-за приема СИОЗС – очень редкое явление.

– Все антидепрессанты, кроме СИОЗС, повышают пульс в покое и снижают вариабельность сердечного ритма; значительнее всего этот эффект проявляется при приеме ТЦА.

### *Сухость во рту*

– Сухость во рту – обычный побочный эффект ТЦА.

– СИОЗС, СИОЗСиН, бупропион – все они могут вызывать сухость во рту; СИОЗСиН повышают риск сухости во рту сильнее, чем СИОЗС; флувоксамин и вортиоксетин не повышают этот риск.

### *Нарушение работы ЖКТ*

– Серотонин играет важную роль в пищеварении, в особенности в том, что касается моторики кишечника.

– Флуоксетин чаще, чем ТЦА вызывает нарушения работы ЖКТ; флуоксетин чаще, чем другие СИОЗС вызывает тошноту, рвоту, диарею, потерю веса, анорексию; ТЦА, по сравнению с флуоксетином, реже вызывают тошноту, анорексию и потерю веса, но чаще вызывают запор и набор веса.

– Венлафаксин чаще чем СИОЗС вызывает тошноту и рвоту.

### *Гепатотоксичность*

– Слабостью антидепрессантов МАО и ТЦА считалась их гепатотоксичность. Новейшие исследования подтверждают это представление и, кроме того, показывают наличие риска гепатотоксического воздействия у новых антидепрессантов.

– Риск гепатотоксичности относительно выше при приеме нефазадона, бупропиона, дулоксетина, агомелатина; риск относительно ниже при приеме циталопрама, эсциталопрама, пароксетина, флувоксамина.

– В группе ТЦА высокая гепатотоксичность у кломипрамина и амитриптилина.

– Самый высокий риск гепатотоксичности у агомелатина.

– Милнципран повышает риск гепатотоксичности значительнее, чем дулоксетин.

– СИОЗС, по сравнению с другими антидепрессантами, незначительно повышают риск гепатотоксичности.

### *Судороги*

– Самым рискованным в отношении судорог считается бупропион. Но многое зависит от лекарственной формы. Бупропион IR (немедленное высвобождение) в дозе более 450 мг повышает риск судорог в 10 раз. Бупропион SR (пролонгированное высвобождение) в дозе до 300 мг повышает риск судорог лишь на 0,01-0,03 %. Такое же незначительное повышение наблюдается при приеме СИОЗС.

– У ТЦА эпилептогенный потенциал выше, чем у бупропиона, поэтому антидепрессанты этой группы противопоказаны пациентам с предрасположенностью к судорогам.

– Современные исследования осложняют представление о риске судорог. Новые данные говорят о том, что, похоже, все антидепрессанты способны повышать риск судорог.

– Самые рискованные антидепрес-

санты: тразодон, лофепрамин, венлафаксин. В группе СИОЗС наибольший риск – при приеме пароксетина и циталопрама, наименьший – при приеме эсциталопрама и сертралина.

– По другим данным, СИОЗС опаснее ТЦА и наиболее высокий риск судорог возникает при приеме сертралина.

– Масштабные исследования, тем не менее, показывают, что большие эпилептические припадки чаще случаются у пациентов, принимающих ТЦА, а не СИОЗС.

### *Суицид*

– FDA в 2004 г. обязало производителей антидепрессантов размещать на упаковке предупреждение о повышении риска самоубийства у детей и подростков. Спорность этого правила в том, что болезнь, которую лечат антидепрессантами, сама повышает риск суицидального поведения. Ограниченность данных о связи приема антидепрессантов с суицидальными попытками по-прежнему не позволяет сделать однозначное заключение.

– Относительное повышение суицидальных рисков наблюдается при приеме венлафаксина, эсциталопрама, имипрамина, дулоксетина, флуоксетина и пароксетина.

### *Безопасность при передозировке*

– Среди тех людей, кто совершает суицид, самым распространенным психическим расстройством является депрессия. Каждый четвертый пациент с депрессией пытается покончить с собой. По этой причине безопасность повышенных доз антидепрессантов очень важна.

– Самый высокий индекс опасности (число смертей на тысячу отравлений антидепрессантами) у амоксапина, мапротилина, дезипрамина. У всех СИОЗС и СИОЗСиН индекс опасности ниже чем у ТЦА.

– Доля смертей в общем количестве отравлений у СИОЗС меньше чем у венлафаксина и миртазапина.

### *Сексуальная дисфункция*

– Сексуальную дисфункцию у пациентов с депрессией вызывает болезнь и лекарства, назначаемые для ее лечения. Все антидепрессанты, влияющие на захват серотонина или норадреналина, вызывают сексуальную дисфункцию. Нет доказательств того, что СИОЗС и СИОЗСиН слабее воздействуют на эту сферу по сравнению с ТЦА.

– Чаще всего сексуальную дисфункцию вызывают циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин и венлафаксин. Имипрамин – тоже, но слабее чем пять названных антидепрессантов.

– У бупропиона самое слабое побочное действие в сексуальной сфере, по сравнению с другими современными антидепрессантами.

### *Набор веса*

– Ранее считалось, что СИОЗС и СИОЗСиН способствуют набору лишнего веса. Среди СИОЗС самым рискованный в этом отношении – пароксетин, среди ТЦА – амитриптилин. Однако в среднем набор веса при приеме амитриптилина, сертралина и флуоксетина происходит одинаково.

– СИОЗС и СИОЗСиН могут ассоциироваться с потерей веса. После 4 месяцев лечения этот эффект пропадает, а пароксетин начинает способствовать набору лишних килограммов.

– Амитриптилин и миртазапин способствуют набору веса при краткосрочном и долговременном лечении.

– Имипрамин и бупропион способствуют снижению веса или относительно замедляют набор веса при краткосрочном и долговременном лечении.

– В целом новейшие данные говорят о том, что набор веса происходит в той или иной мере при приеме всех антидепрессантов.

### *Гипонатриемия, нарушения сна, потливость*

– Первые сообщения о гипонатриемии из-за приема антидепрессантов касались ТЦА. Но риск гипонатриемии при приеме СИОЗС выше, чем при приеме ТЦА.

– Самый высокий риск в группе СИОЗС у циталопрама и эсциталопрама.

– У венлафаксина риск такой же как у СИОЗС или выше.

– Риск гипонатриемии при приеме антидепрессантов повышается у пожилых пациентов и в случае одновременного приема диуретиков.

– Действие антидепрессантов на сон может сильно различаться. Длительность сна может сокращаться, а может и увеличиваться.

– Венлафаксин уменьшает фазу REM сна, в связи с чем его назначают при лечении нарколепсии.

– У многих ТЦА очень сильный седативный эффект.

– Бупропион может вызывать бессонницу.

– Повышенная потливость встречается при приеме ТЦА, СИОЗС и СИОЗСиН.

– Потливость отмечается у 10 % пациентов, принимающих СИОЗС, венлафаксин, ТЦА.

### *Смертность*

– Антидепрессанты повышают смертность. Есть данные, что антидепрессанты повышают риск смерти от инфаркта и инсульта. С другой стороны, влияние на тромбоциты может положительно сказываться на здоровье сердечно-сосудистой системы.

– Оценить влияние антидепрессантов на риск смерти сложно по нескольким причинам, в том числе и потому, что депрессия, как доказано, при любой степени тяжести уменьшает продолжительность жизни.

Серьезной проблемой при использовании ИМАО был риск гипертонического криза. Чтобы избежать его, пациентам приходилось существенно изменять рацион, исключая продукты, содержащие тирамин.

Внедрение ТЦА ослабило проблему смертельно опасного гипертонического криза, но ТЦА повысили риски кардио – и нейротоксичности.

СИОЗС и СИОЗСиН не угрожают гипертоническим кризом, но при этом они чаще чем ТЦА связаны с кровотечением и состоянием гипонатриемии.

В отношении безопасности передозировки СИОЗС лучше, чем ТЦА. Также ТЦА проигрывает по таким показателям как переносимость и частота преждевременного прекращения лечения.

СИОЗС и СИОЗСиН нельзя считать абсолютно безопасными препаратами для сердечно-сосудистой системы. Преимущество СИОЗС в отношении риска судорог нельзя считать доказанным.

Сексуальная дисфункция возникает при приеме СИОЗС чаще, чем при приеме СИОЗСиН и чаще при приеме СИОЗСиН, чем при приеме ТЦА.

Интересно, что при проведении исследований в контрольных группах, принимавших плацебо, проявляется примечательная закономерность. В исследованиях безопасности СИОЗС в контрольной группе было меньше побочных эффектов. В исследованиях, проверявших безопасность ТЦА, в контрольных группах, где участникам давали плацебо, было больше побочных эффектов. Видимо, это объясняется эффектом Голема – феноменом самосбывающегося пророчества. Там, где ученые были уверены в преимуществах СИОЗС, исследования даже на этапе сбора данных о действии плацебо говорили в пользу СИОЗС.

Данные о побочных действиях антидепрессантов систематизируются и обновляются в базе данных по нейропсихофармакологии, созданной в рамках проекта "Психиатрия и нейронауки". Перейти к базе: http://psyandneuro.ru/neuropsychopharmacology/

*Автор перевода*: Филиппов Д.С.

*Источник:* Wang SM, Han C, Bahk WM, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. Chonnam Med J. 2018 May;54(2):101-112.

## Литий снижает риск госпитализации при БАР

Стабилизаторы настроения и антипсихотики считаются главными препаратами при лечении биполярного расстройства. Исследований, сравнивающих влияние всех препаратов, назначаемых при биполярном расстройстве, на общее состояние здоровья и на вероятность повторной госпитализации, проводилось не очень много. В частности, не сравнивался эффект от разных видов приема антипсихотиков – через инъекции или орально.

В оценке эффективности препаратов выводы многие исследований совпадали. Лучший препарат для монотерапии биполярного расстройства – это литий. Однако в большей части таких исследований литий сравнивался с ограниченным количеством препаратов.

Финские ученые провели масштабное обсервационное исследование, используя собиравшиеся в течение 16 лет данные о более чем 18 тыс пациентов с биполярным расстройством.

Как минимум одна повторная госпитализация была у 54 % пациентов. Только стабилизаторы настроения снижали вероятность госпитализации в психиатрический стационар. Значительнее всего риск повторной госпитализации снижал прием габапентина и лития. Отдельные антипсихотики тоже показывали статистически значимый эффект: рисперидон и перфеназин.

После всех расчетов литий как средство поддерживающей терапии показал лучший результат. Он снижал риск не только госпитализации в психиатрическую больницу, но и риск госпитализации по другим, не-психиатрическим показаниям.

По сравнению с литием, чаще всего назначаемый антипсихотик кветиапин показал довольно скромный результат. Важно, что антипсихотики показывали лучший результат, когда принимались в виде инъекций, а не орально. Разница довольно существенная – риск госпитализации при приеме антипсихотиков орально на 30 % выше, чем при исполь-

зовании инъекций. Похожая закономерность была отмечена авторами шведского исследования 2017 г., посвященного шизофрении.

Отдельно были разобраны случаи госпитализации с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Стабилизаторы настроения как группа препаратов в целом повышала риск, однако значительно повышали риск только два препарата: вальпроева кислота и карбамазепин.

На основе проанализированных данных, авторы исследования сделали два вывода. 1) Риск госпитализации у больных биполярным расстройством лучше всех лекарств снижает литий. 2) Инъекции антипсихотиков снижают этот риск лучше, чем оральный прием тех препаратов.

Литий, следовательно, должен рассматриваться как лекарство первой линии при биполярных расстройствах.

Что касается габапентина, который тоже снижает риск повторных госпитализаций, то авторы отдельно отмечают проблему с его применением. Финские гайдлайны запрещают использовать габапентин в качестве монотерапии при лечении биполярной мании и биполярной депрессии. Поэтому информации об его использовании при биполярном расстройстве недостаточно.

Кроме того, в ходе исследования выяснилось, что риск госпитализации по любым причинам всегда повышают препараты из группы бензодиазепинов. Предположительно, эта связь объясняется повышенным риском госпитализации у пациентов с тревожностью, которые, соответственно, чаще других принимают бензодиазепины.

*Материал подготовлен при поддержки клиники Доктор САН – ведущей частной психиатрической клиники и одним из лучших наркологических стационаров на территории Северо-Западного региона.*

*Подготовил:* Филиппов Д.С.

*Источник:* Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H, Hoti F, Vattulainen P, Vieta E, Tiihonen J. Real-World Effectiveness of Pharmacologic Treatments for the Prevention of Rehospitalization in a Finnish Nationwide Cohort of Patients With Bipolar Disorder. JAMA Psychiatry. Published online February 28, 2018.

## Клозапин и риск развития ОКР

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) является распространенной патологией у пациентов, которые получают терапию клозапином или другими антипсихотиками с выраженными антисеротонинергическими свойствами. В более ранних исследованиях было продемонстрировано, что приём клозапина сильно ассоциирован с развитием симптомов ОКР. При этом фактическая распространенность, феноменология и факторы риска данного феномена остаются неясными.

Так, в разных исследованиях распространённость симптомов ОКР у лиц с шизофренией, получавших клозапин, варьировалась от 5% до 70%. Такой большой разброс отражает неоднородность используемой методологии, например, из-за разных диагностических инструментов (структурированное клиническое интервью или пороговые значения шкал) и разных характеристик выборок. Примечательно, что такие лекарства, как антидепрессанты или антипсихотики, которые могли принимать

испытуемые, также назначаются и для лечения ОКР и, следовательно, они могли маскировать распространенность и тяжесть ОКР.

Целью нового исследования, проведённого Fernandez-Egea E et al., было изучение распространенности и факторов риска развития симптомов ОКР у пациентов с шизофренией. Для исследования были проанализированы медицинские данные 118 пациентов с шизофренией, которые ранее проходили тестирование на ОКР с помощью The Obsessive Compulsive Inventory Revised version (OCI-R).

Распространённость симптомов ОКР у лиц с хронической шизофренией составили 47%, причём у пациентов с полипрагмазией распространённость была выше, чем у тех, кто принимал монотерапию (64% против 31% соответственно). Два фактора наиболее значимо коррелировали с симптомами ОКР: длительность приёма клозапина (в большей мере коррелировало с компульсивными действиями) и тяжесть психоза.

Скрининг ОКР у пациентов с клозапином и, вероятно, у лиц, получавших структурно подобные препараты с сильными антисеротонинергическими свойствами, должен широко проводится врачами. Дальнейшие исследования необходимы, чтобы понять патофизиологию, лежащую в основе проявления компульсивного поведения у пациентов, получавших клозапин.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовил:* КасьяновЕ.Д.

*Источник:* Fernandez-Egea E, Worbe Y, Bernardo M, Robbins TW. Distinct risk factors for obsessive and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. Psychol Med. 2018 Feb 19:1-8. doi: 10.1017/S003329171800017X.

## Антипсихотики во время беременности

Проблема антипсихотического лечения во время беременности подвержена значительной неопределенности и некоторым разногласиям среди клиницистов. Особенно это касается антипсихотиков “второго поколения” (АВП), которые, по сравнению с антидепрессантами, продемонстрировали неоднородные результаты относительно безопасности во время беременности.

Количество данных о безопасности использования АВП во время беременности быстро увеличивается, что постоянно меняет уровень доказательств. Датские учёные под руководством Damkier P et al. в новом исследовании провели обзор безопасности АВП во время беременности. Критериям включения соответствовали 23 исследования, в которых в общей сложности участвовало 14 382 беременных женщин, подвергшихся воздействию АВП во время беременности.

Внутриутробное воздействие арипипразола, оланзапина и кветиапина не связано с повышенными рисками серьезных врожденных пороков развития, тогда как рисперидон и палиперидон могут быть связаны с очень незначительным повышенным риском врожденных пороков развития. Данные о зипрасидоне и клозапине остаются недостаточными для количественной оценки их безопасности при беременности. Для

амисульприда, азенапина, луразидона и сертиндола нет никаких данных о минимальной безопасности.

Для других ожидаемых осложнений беременности, таких как, например, выкидыш или мертворождение, имеющиеся данные в целом не указывают на клинически важный повышенный риск и не допускают значимой стратификации на уровне отдельных лекарств. Кроме того, данные не позволяют провести значимую оценку риска для нарушения неонатальной адаптации и нейроонтогенетического развития.

Таким образом, с точки зрения безопасности, существенный и обнадеживающий объем данных в целом не подтверждает клинически значимый повышенный риск врожденных пороков развития при приёме антипсихотических препаратов во время беременности. Это относится к (в порядке убывания): кветиапину, оланзапину и арипипразолу. Рисперидон может быть связан с небольшим повышенным риском врожденных пороков развития, в то время как данные по другим АВП остаются недостаточными для обоснованной и клинически значимой оценки риска.

Фактический выбор препарата для каждой беременной пациентки должен учитывать факторы, отличные от данных о безопасности. Крайне важно тщательно учитывать индивидуальную историю болезни, ответ на лечение, профиль неблагоприятных реакций (особенно метаболический и седативный) и предпочтения пациента.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Damkier P et al.The Safety of Second-Generation Antipsychotics During Pregnancy: A Clinically Focused Review.CNS Drugs. 2018 Apr;32(4):351-366. doi: 10.1007/s40263-018-0517-5.

## Синдром Туретта как результат приёма антипсихотиков

Антипсихотики — краеугольный камень фармакологического лечения шизофрении и других психоневрологических заболеваний. При этом угнетение определённых дофаминергических путей приводит не только к положительным терапевтическим эффектам, но и к таким экстрапирамидным расстройствам, как паркинсонизм, акатизия, тремор и дистония. Как правило, антипсихотики также используются для лечения синдрома Туретта (СТ), — однако есть сообщения о том, что антипсихотики первого (АПП) и второго поколения (АВП) могут, напротив, его вызывать.

В недавнем систематическом обзоре D. D. Kim et al проанализировали источники баз данных MEDLINE, EMBASE и PsycINFO по подобной симптоматике, а также способам лечения данного состояния.

Данные отсортировали по возрасту, полу, диагнозу, анамнезу двигательных расстройств и семейной истории тиков, а также типам антипсихотиков и дозам, длительности лечения, типам проявившихся симптомов, стратегиям лечения и последствиям. Для выявления частоты проявления симптомов у пациентов, применяющих АПП или АВП D. D. Kim et al использовали точный тест Фишера.

Выяснилось, что тик возникал, если:

1) проводилось лечение антипсихотиками (от нескольких дней до 30-ти лет после начала приёма);

2) прекращалось лечение антипсихотиками (через срок от одной недели до 3-х месяцев после лечения продолжительностью от 6-ти месяцев до 20-ти лет).

У 45% пациентов тик проявлялся вместе с другими расстройствами моторики, чаще всего с поздней дискинезией или дистоническими синдромами. Примечательно, что случаи поздней дискинезии гораздо выше у применявших АПП (47%), чем у АВП (15%). У 65% пациентов одновремено развивались моторный и вокальный тики (т.е. симптомы СТ), причём снова процент среди применявших АПП сильно превышает АВП (93% против 33%).

Избавиться от тиков, возникших вследствие применения антипсихотиков, удавалось с помощью прекращения приёма проблемного препарата или снижения дозы. Однако такие действия могли повлечь за собой усиление основных симптомов заболевания, что приводило к увеличению дозы, из-за чего проявление тиков увеличивалось ещё больше.

Лучше всего от тиков после прекращения приёма препарата помогал такой антипсихотик, как галоперидол, а также препараты других групп: кломипрамин, клоназепам, клонидин и бипериден.

Стоит отметить, что бипериден — антимускаринное средство, в то время как физостигмин — непрямое холинергическое средство. Поскольку оба препарата ослабляли тики, определить связь между холинергической системой и СТ представляет особую трудность. Иногда тик, возникавший в результате прекращения применения клозапина, лечился с помощью возобновления прежней дозы. А иногда симптомы тика пропадали сами по истечении периода от пяти месяцев до двух лет после отказа от препаратов — или оставались прежними на протяжении 1-2 лет.

Возможных причин несколько. Довольно популярна теория, что антипсихотики могут привести к тику, если у пациента повышенная восприимчивость к дофамину. Продолжительная блокировка рецепторов D2 приводит к повышению числа постсинаптических рецепторов D2, в том числе находящихся в состоянии повышенной восприимчивости.

Но есть случаи, которые невозможно подвести под такое предположение, — когда тик возникал довольно скоро (менее двух недель) после перехода на другой препарат после того, как выяснилось, что первый не подействовал; или когда тик ослабевал после прекращения приёма препарата или уменьшения дозы. Возможно, дело в блокировке пресинаптических рецепторов D2, которая приводит к большему выделению дофамина. Пресинаптического дофамина может оказаться больше заблокированного, если используются сниженные дозы антипсихотиков.

Таким образом, лечение антипсихотиками может приводить к появлению СТ у пациентов с разными психическими расстройствами и разных возрастных групп. Лечащие врачи должны осторожнее обращаться с препаратами (определять дозы, прекращать применение, переходить на другой антипсихотик). В будущих исследованиях следует применить фармакоэпидемиологический подход, чтобы определить

риск тиков от разных антипсихотиков, а также случаи ухудшения симптомов.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Автор перевода:* Корнеева К.К.

*Редакция:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Kim D. D. Antipsychotic-Associated Symptoms of Tourette Syndrome: A Systematic Review. https://doi.org/10.1007/s40263-018-0559-8

## Применение препаратов лития во время беременности

Сложившееся мнение о том, что препараты лития обладают тератогенным эффектом заставляет врачей значительно снижать частоту их применения у женщин во время беременности. В журнале «The Lancet» 18 июня 2018 года было опубликовано исследование, проведенное с целью установления связи между воздействием лития и работой матки, осложнениями беременности, исходами родов и врожденными пороками развития у плода.

В исследование были включены беременные женщины, родившие одного живого ребёнка с 1997 по 2015 год, страдающие биполярным аффективным расстройством или перенесшие большой депрессивный эпизод, а также женщины, принимающие препараты лития в период беременности. Их разделили на две группы: беременные с расстройством настроения и беременные, принимающие препараты лития. Затем была подсчитана частота встречаемости осложнений во время беременности, патологических родов, повторных госпитализаций новорожденных в течение 28 дней жизни.

Критериям исследования соответствовали 22124 беременных женщины. Из них препараты лития принимали 727 человек. После оценки результатов выяснилось, что литий не приводил к осложнениям беременности, а также не влиял на исход родов. В то же время дети, рожденные от матерей, находящихся на терапии литием, чаще, по сравнению с контрольной группой, были повторно госпитализированы в течение первых 28 дней жизни (27,5% против 14,3%). Помимо этого оказалось, что применение препаратов лития в первом триместре увеличивало риск возникновения пороков развития у плода: 7,4% против 4,3%; за исключением пороков сердца: 2,1% против 3,7% у контрольной группы.

Принимая во внимание вышесказанное, можно сделать вывод, что, назначая препараты лития беременным женщинам, особенно в первом триместре, следует очень внимательно взвешивать риск осложнений и эффективность лечения.

*Подготовила:* Вирт К.О.

*Источник:* T. Munk-Olsen, X. Lou, A. Viktorin, Hilary K. Brown, Arianna Di Florio, B. M D'Onofrio, T. Homes, L. M. Howard, H. Khalifeh, H. Krohn, H. Larson, P. Lichtenstein, C. L. Tailor, I. V. Kamp, R. Wesseloo, S. Meltzer-Brody, S. N. Vigod, V. Berging. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. The Lancet. Psychiatry. Published online 2018 Jun 18

## Биологические предикторы ответа на клозапин

Около трети пациентов с шизофренией не реагируют на стандартное антипсихотическое лечение. В таких случаях диагностируется терапевтически резистентная шизофрения. Клозапин является препаратом выбора при лечении резистентной шизофрении, но степень ответа на клозапин также значительно варьируется среди пациентов. Так, к сожалению, клозапин не улучшает симптомы у 40 – 70% пациентов с терапевтически резистентной шизофренией. Биологическая основа такой изменчивости неизвестна.

Безусловно, реакция на клозапин сначала зависит от адекватного дозирования: пациенты, у которых концентрация клозапина в плазме 350 нг/мл или выше, более склонны к улучшению симптомов. Тем не менее, значительная часть пациентов не отмечает улучшения, несмотря на наличие адекватной концентрации клозапина в плазме.

Подавляющее число поперечных исследований терапевтически резистентной шизофрении свидетельствуют о биологических различиях с шизофренией, которую удаётся купировать антипсихотиками. Данный факт может свидетельствовать о том, что резистентная шизофрения является отличным подтипом болезни, и, возможно, резистентная к клозапину шизофрения может отражать еще один биологический подтип. В целом это говорит о том, что индивидуальная биологическая изменчивость может играть важную роль в определении степени реакции на клозапин в контексте адекватного дозирования. Это повышает шанс того, что биологические маркеры могут предсказать вероятность хорошего лечения клозапином ещё до его назначения.

С 1992 года было опубликовано 98 исследований, где изучались биологические предикторы симптоматического ответа на клозапин. Хотя это указывает на клиническую значимость проблемы терапевтической резистентности, эти 25-летние исследования не выявили биомаркеры с достаточной точностью для принятия клинических решений.

Большинство исследований сосредотачивались на генетике. В совокупности изучались 379 различных вариантов генов, однако только три генетических варианта (DRD3 Ser9Gly, HTR2A His452Tyr и C825T GNB3) самостоятельно реплицировали значительные результаты

Наиболее последовательные выводы заключаются в том, что хороший ответ на клозапин связан с большей структурной целостностью и активностью в префронтальных областях коры головного мозга, что, возможно, отражает менее тяжелую патофизиологию шизофрении, а также с более низким соотношением метаболитов дофамина к метаболитам серотонина, что указывает на более сильное вовлечение в патологический процесс серотонинергической системы, нежели дофаминергической. Тем не менее, имеется относительно мало проспективных исследований, изучающих данные биомаркеры.

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовил:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Ruta Samanaite et al.

Biological Predictors of Clozapine Response: A Systematic Review. Front Psychiatry. 2018; 9: 327

## Антидепрессанты при эпилепсии

Одно из психических расстройств, ухудшающих качество жизни пациентов с эпилепсией, – это депрессия. Попытки суицида в группе лиц больных эпилепсией и депрессией происходят чаще в 4-5 раз, чем в целом в популяции. Рекомендации по употреблению психотропных препаратов, которыми пользуются при лечении пациентов с эпилепсией, как правило, разработаны на основании исследований больных, не страдающих эпилепсией.

Влияние антидепрессантов на вероятность судорог зависит от дозы. Антиконвульсивный эффект наблюдается при низких дозах, при повышении дозы эффект становится обратным. В большинстве случаев, когда антидепрессанты вызывали судороги, они принимались в сверхвысоких дозах или имела место быть передозировка.

Антидепрессанты первого поколения, в особенности ТЦА, могут вызывать судороги у людей, не болеющих эпилепсией. Амоксапин, бупропион, кломипрамин, мапротилин могут вызвать конвульсии даже в терапевтической дозе. Имипрамин в высоких дозах увеличивает вероятность судорог. Есть данные, что СИОЗС уменьшают частоту припадков у 27,5 % пациентов – с >1 раза в месяц до <1 раза в месяц.

Во время клинических испытаний некоторых ТЦА, СИОЗС и СИОЗСиН отмечено, что у больных депрессией, принимавших эти препараты, судороги случались реже, чем у тех, кто принимал плацебо. Вероятно, это связано с тем, что судороги являются одним из проявлением психического заболевания, которое лечили антидепрессантами.

У появления депрессии при эпилепсии могут быть три причины. Первая: нейробиологические факторы. Вторая: депрессогенные свойства антиконвульсантов, таких как тиагабин, вигабатрин, топирамат, фенобарбитал.

Третья: неадаптивные стратегии, которые использует больной эпилепсией, социальная дискриминация и стигма.

Нейропластичность гиппокампа считается важным признаком приобретенной эпилепсии и может быть механизмом, с помощью которого антидепрессанты влияют на ход болезни. Гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси является одной из самых постоянных характеристик у депрессивных больных. Доказано, что эта система дисфункциональна при эпилепсии. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось – возможно, именно здесь антидепрессанты повышают вероятность судорог.

Много написано о моноаминовых аномалиях, лежащих в основе как депрессии, так и эпилепсии. Современные антидепрессанты нацелены на моноаминергическую трансмиссию, предположительно, эта система является посредником, делающим возможным влияние антидепрессантов на риск судорог.

У комбинации антиэпилептических препаратов и антидепрессантов два наиболее важных побочных эффекта: набор веса и сексуальная дисфункция.

При выборе антидепрессанта следует учитывать:

# Антидепрессанты при эпилепсии

| Препарат | Доза (мг) | Взаимодействие с противосудорожными препаратами | Риск судорог |
|---|---|---|---|
| СИОЗС | Терапевтическая доза | Снижают уровень некоторых СИОЗС: карбамазепин, фенитоин | Низкий/нет влияния |
| СИОЗСиН | Терапевтическая доза | Снижает уровень дулоксетина: карбамазепин | Низкий/нет влияния |
| Миртазапин | 15-45 | Усиливает седацию: топирамат<br>Ускоряют метаболизм: карбамазепин, фенитоин | Низкий/нет влияния |
| Ребоксетин | 4-12 | Снижают уровень: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал | Низкий/нет влияния |
| Имипрамин | 30-300 | Снижают уровень: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, топирамат | Средний (0,1-0,9 %) |
| Бупропион | 150-300 | Ускоряет метаболизм: карбамазепин.<br>Замедляет метаболизм: вальпроевая кислота. | Средний/высокий |
| Амоксапин | 200-600 | Ускоряет метаболизм: карбамазепин.<br>Усиливает седацию: топирамат. | Высокий |
| Кломипрамин | 10-225 | Снижают уровень: карбамазепин, фенитоин, топирамат. | Высокий |
| Мапротилин | 25-150 | Усиливают седацию: фенобарбитал, топирамат.<br>Снижает уровень: карбамазепин. | Высокий |

**1.** характеристики депрессивного эпизода

**2.** терапевтический профиль препарата при лечении депрессивных и тревожных расстройств

**3.** возможные фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия с противоэпилептическими препаратами

**4.** возможные побочные эффекты СИОЗС, которые могут ухудшить состояние больного эпилепсией

Препараты выбора при лечении депрессии у пациентов с эпилепсией: СИОЗС и СИОЗСиН. В терапевтической дозе все антидепрессанты безопасны при эпилепсии, за исключением четырех препаратов:

**1.** амоксапин

**2.** бупропион

**3.** кломипрамин

**4.** мапротилин

Судороги при приеме антидепрессантов, скорее всего, вызваны очень высокой дозой или замедленным метаболизмом, повышающим уровень вещества в крови.

*Автор перевода:* Филиппов Д.С.

*Источник:* Górska N, et al. Antidepressants in epilepsy. Neurol Neurochir Pol (2018)

## Лечение расстройств сна у детей

Постоянно растущее количество доказательств, указывающих на важность выявления и оценки нарушений сна у детей, является результатом бимодальной ассоциации между сном и нейроонтогенетическим развитием, когнитивными функциями и поведением. Таким образом, плохое качество/количество сна, особенно различные патологии сна, связаны с нарушением нейроонтогенетического развития и нейрокогнитивным дефицитом, а также со снижением способности к обучению, социальному взаимодействию, правильной адаптации, поведению и выражению эмоций.

Можно найти множество причин, чтобы подчеркнуть важность изучения сна у детей и фармакотерапии расстройств сна в детском возрасте. Во-первых, симптомы расстройств сна у детей не только отличаются от таковых у взрослых, но также гетерогенны среди детей различного возраста. Например, обструктивное апноэ сна у детей (ОАС), в отличии от взрослых, не связано ни с индексом массы тела, ни с мужским полом. Более того, они различаются и клинически: основной дневной симптом ОАС у взрослых – излишняя дневная сонливость, тогда как у детей чаще описываются нарушения внимания или поведения, такие как раздражительность, повышенная активность, невнимательность.

Интересно, что клинические проявления расстройств также зависят от возраста ребёнка. Например, в течение первых лет жизни наиболее частыми нарушениями являются бессонница (трудности при засыпании или частые пробуждения в течение ночи), различные парасомнии и нарушения дыхания во сне. Позже, среди школьников, особенно среди подростков 13-18 лет, наиболее часто встречаются неблагоприятная гигиена сна, депривация сна, синдром задержки фазы сна, и другие нарушения циркадного ритма.

Другая причина, которая делает оценку нарушений сна еще более слож-

ной – общий недостаток подготовки по данной теме врачей во всем мире. Исходя из этого, наблюдается нерешительность в использовании или неподходящее назначение лекарств (неправильный выбор, недостаточная или чрезмерная дозировка). Отмечается также недостаток клинических рекомендаций, основанных на доказательной медицине и на официально одобренных данных фармакотерапии сна в педиатрии. Например, бессонница в детском возрасте часто лечится эмпирическим путем с помощью клонидина – лекарства, не использующегося и не одобренного для лечения бессонницы у взрослых.

Эта статья обобщает данные по терапии нарушений сна у детей, с учетом отсутствия доказательно-обоснованных клинических рекомендаций по данной теме.

## Бессонница в детском возрасте

Бессонница характеризуется сложностями засыпания или сложностями поддержания сна (ночные пробуждения), либо пробуждениями ранее желаемого. У детей бессонница, в основном, проявляется нарушениями поведения – поведенческая бессонница детского возраста (ПБДВ), которая представлена 2 основными категориями: бессонница засыпания и бессонница, связанная с нарушением режима; существует также третий тип, представляющий собой комбинацию из этих 2. Бессонница засыпания наблюдается, когда ребенку нужны специальные условия или объекты (например, соска-пустышка) для того, чтобы заснуть, либо вернуться ко сну после пробуждения. При ПБДВ 2-го типа наблюдается позднее засыпание (при этом пробуждения могут отсутствовать), которое обусловлено неверным режимом дня, установленным родителями. В таких случаях ребенок отказывается идти в кровать или повторно требует внимания (например, воды или посещения ванной комнаты).

С увеличением возраста могут наблюдаться другие типы бессонницы. Подростки могут страдать от бессонницы, связанной с низким качеством гигиены сна, синдромом отложенной фазы сна или психофизиологическими условиями. Среди подростков очень распространены вредные для сна привычки: использование электронных устройств в кровати, нарушение режима сна на выходных, употребление значительного количества алкоголя, кофеина (энергетических напитков), стимулирующих веществ, либо отход ко сну поздно ночью и, в связи с этим, пробуждение поздно утром. В настоящее время наблюдается всеобщая озабоченность состоянием сна подростков (отход ко сну, засыпание, время проведенное без сна и развитие впоследствии дневной усталости, сонливости и низкой активности).

Распространенность бессонницы в детском возрасте различна. Считается, что бессонница встречается в 30% случаев среди младенцев и дошкольников и снижается практически до 15% в последующие годы. Причины детской бессонницы также связаны с возрастом. У младенцев, за исключением ПБДВ 1-го типа, наиболее часты медицинские причины – пищевая аллергия, гастроэзофагеальный рефлюкс, колики, хронические или острые инфекционные заболевания. У дошкольников наиболее вероятными факторами, усиливающими бессонницу, являются ночные кошмары, страхи, разлука с родителями и тревога являются. Кроме того, у подростков главными триггерами бессонницы являются нарушения

гигиены сна, другие расстройства сна, связанные с нарушениями циркадного ритма, возможное сочетание с расстройствами психики (дефицит внимания/синдром гиперактивности, депрессия, тревога).

## Лечение бессонницы

### *Медикаментозное лечение*

Как было сказано ранее, клинические рекомендации по вопросам фармакотерапии сна в детском возрасте в настоящее время недостаточны. Отмечается также дефицит профильной литературы. Лечение детской бессонницы с помощью фармакопрепаратов должно применяться, если консервативные способы, такие как гигиена сна или поведенческая терапия недостаточно эффективны. Перед выбором лекарственной терапии бессонницы должна быть тщательно оценена коморбидная патология (медицинская, психиатрическая и другие нарушения сна, такие как синдром беспокойных ног).

*Мелатонин*

Мелатонин широко применялся для лечения бессонницы среди расстройств аутистического спектра и синдрома гиперактивности, также были обнаружены преимущества его применения при нарушениях развития, таких как синдром Ангельмана или синдром ломкой Х-хромосомы. Мелатонин – способствующий сну гормон, синтезируется в шишковидной железе с пиком секреции между 2 и 4 часами утра. Он оказывает влияние на время наступления сна и частоту пробуждений. Эффективная доза 0,05 мг/кг, принимаемая за 1-2 часа до сна; также был предложен прием мелатонина через 9-10 часов после пробуждения ребенка. Мелатонин обладает безопасным медицинским профилем, с мягкими и редкими побочными эффектами (чаще – седация). Более того, мелатонин не взаимодействует с противоэпилептическими препаратами, не влияет на процессы развития и не вызывает зависимости.

*Антигистаминергические препараты*

Антигистаминергические препараты (дифенилгидрамин, прометазин, гидроксизин) широко используются при лечении бессонницы. Гистамин – один из активирующих нейромедиаторов. Антигистаминергические препараты действуют через блокаду гистаминергических Н1-рецепторов, что приводит к развитию сонливости (выражающейся в снижении продолжительности времени засыпания и меньшей частоте пробуждений), но может вызвать седацию. Седация, которая может сохраняться вплоть до следующего утра, и головокружение – основные побочные эффекты этих препаратов. Также могут присутствовать антихолинергические побочные эффекты – сухость во рту, нечеткое зрение, запор, задержка мочи, тахикардия. При регулярном приеме развивается лекарственная устойчивость. Продолжительность гипнотического эффекта сохраняется практически 4-6 часов (пик циркуляции достигается спустя 2 часа после приема). Рекомендуемая доза 0,5-20 мг/кг и 1 мг/кг для дегидрамина и гидроксизина.

*Агонисты альфа-адренергических рецепторов*

Агонисты альфа-адренергических рецепторов (в основном, клонидин и гуанфацин) могут вызывать сон, однако механизм данного явления до сих пор не ясен. Они действуют как центральные альфа-2-агонисты менее чем че-

рез 1 час после приема, с пиком концентрации в крови через 2-4 часа. По неутвержденным показаниям суточная рекомендованная доза для клонидина начинается с 0,05 мг и доходит до 0,1 мг; для гуанфацина – 0,5-4 мг/сут. Часто встречающиеся побочные эффекты – гипотензия, брадикардия, антихолинергические эффекты. Быстрая отмена клонидина может привести к тахикардии, гипертензии и одышке. Другие показания для этих препаратов – синдром дефицита внимания и гиперактивности и связанные с ним нарушения сна. Клонидин также используется при лечении ПТСР и ночных кошмаров.

*Бензодиазепиновые снотворные*

Бензодиазепиновые снотворные (эстазолам, триазолам), действующие через ГАМК-рецепторы, широко применяются для лечения бессонницы у взрослых, но намного реже назначаются в детском возрасте (за исключением клоназепама, который используется очень часто, особенно при двигательном расстройстве сна, которое будет рассматриваться далее). Наблюдается тенденция заменять типичные гипнотики бензодиазепинового ряда на другие лекарственные препараты (небензодиазепиновые агонисты) из-за лучшего фармакологического профиля (они не вызывают мышечной релаксации, следовательно, снижается риск возможного апноэ сна). Изучен эффект бензодиазепинов на структуру сна в виде снижения продолжительности сна и продолжительности медленноволнового сна (SWS), однако, эти препараты, наоборот, могут увеличить 2 фазу сна, амплитуду и общее число веретен сна (на ЭЭГ).

*Небензодиазепиновые агонисты рецепторов*

Небензодиазепиновые агонисты рецепторов (золпидем, залеплон) не имеют показаний для детей: их использование у детей младше 12 лет противопоказано. Однако, благодаря своим незначительным побочным эффектам они используются вне зарегистрированных показаний как снотворные средства в дозах 5 мг или 0,25 мг/кг (золпидем) в вечернее время. Золпидем и залеплон имеют период полувыведения от 1,5 до 2,4 часов и 1 час соответственно, что объясняет их различные клинические эффекты: золпидем показан для лечения нарушений засыпания и иногда для бессонницы поддержания сна, тогда как золпидем используется только для нарушений засыпания.

*Антидепрессанты*

Антидепрессанты (тразодон, миртазапин) и ТЦА (имипрамин, амитриптилин, доксепин) широко используются для лечения бессонницы у взрослых. Тразодон – антагонист 5-HT2-рецепторов, блокирует гистаминовые рецепторы и является наиболее часто назначаемым препаратом для лечения бессонницы у детей с аффективными и тревожными расстройствами. ТЦА обычно используются для лечения NREM – парасомний, что связано с их подавляющим эффектом на SWS (медленноволновой сон). В случае бессонницы они обычно назначаются для профилактики нарушений сна, однако имеют существенные побочные эффекты (седация, антихолинергическая активность и тд.). В педиатрии амитриптилин используется в стартовой дозе 5 мг в вечерние часы (максимум 50 мг), имипрамин – в дозах 0,5 мг/кг.

*L-5-гидрокситриптофан*

L-5-гидрокситриптофан – предшественник серотонина и мелатонина.

Иногда используется для лечения бессонницы (1-2 мг/кг перед сном), что связано с его стабилизирующим влиянием на сон и безопасностью.

*Хлоралгидрат*

Хлоралгидрат часто используется как снотворный препарат как для детей, так и для взрослых. Он приводит к сонливости и седации через час после приема, его период полувыведения 8-12 часов для детей 1-3 лет, и 3-4 часа для новорожденных и младенцев. Дозы: 25-50 мг/кг. Хлоралгидрат влияет на респираторную и сердечно-сосудистую систему – подавляет дыхание и сердечно-сосудистую деятельность при превышении доз.

### *Нелекарственное лечение*

Лечение бессонницы должно быть начато с нелекарственных методов, включающих обучение гигиене сна и поведенческие стратегии. Если говорить кратко, правила гигиены сна заключаются в следующем: поддержание постоянного расписания сна (засыпание и пробуждение в одно и то же время), избегание кофеина (и других стимулирующих веществ, таких как чай и шоколад), осуществление регулярной физической активности (предпочтительно в первой половине дня), создание способствующей сну атмосферы (релаксационные методики в вечерние часы, подходящая обстановка в спальне).

Для взрослых коррекция поведения заключается в следующем: избавление от негативных мыслей/ассоциаций перед сном, которые могут привести к бессоннице. Эффективность этого подхода также была доказана у детей и может быть начата после достижения ребенком 6 месяцев. Релаксационные методики, ограничение сна и контроль стимулов могут применяться у детей и в педиатрии называются планированием засыпания и запрограммированным пробуждением. Более того, игнорирование или прогрессирующее игнорирование (которое состоит из полного или частичного игнорирования ночной ажитации) также являются поведенческими техниками, использующимися в детском возрасте.

## Обструктивное апное сна в детском возрасте

Синдром обструктивного апное сна (СОАС) может встречаться у детей любого возраста, его распространенность 2-5%. Выбор лечения индивидуален и зависит от следующих факторов: возраста ребенка, результатов полисомнографии, сочетанной патологии и осложнений, связанных с ОСАС. Хирургическое лечение, включающее тонзилэктомию и аденоидэктомию – терапия первого выбора у детей с аденотонзиллярной гипертрофией и СОАС. Однако, создание положительного воздушного давления в верхних путях оставляет возможности лечения для детей, имеющих противопоказания к хирургическому вмешательству, либо в случаях сохранения остаточных нарушений. Фармакологическое лечение СОАС у детей крайне ограничено.

### *Фармакологическое лечение*

Интраназальные кортикостероиды были рекомендованы для лечения детей с мягкими проявлениями СОАС, для которых хирургическое лечение не показано или для легких форм СОАС, сохранившихся после операции. Brouillete с коллегами изучали эффект интраназальных кортикостероидов на частоту сочетанных и обструктивных апное и гипопное у 25 детей с СОАС. Назальный флутиказон пропионат применялся у 13 детей, другие 12 получали

плацебо в течение 6 недель. Индекс апное-гипопное (AHI) снизился в группе, получавшей лечение и возрос в группе, получавшей плацебо (с 10.7 +-2.6 до 5.8+-2.2/ч в группе флутиказона и с 10.9 + – 2.3 до 13.1 + – 3,6/ч в группе плацебо; P = .04). Уровень десатурации оксигемоглобина и возбуждения значительно возрос в группе флутиказона, по сравнению с контрольной, в то время как размер миндалин/аденоид и количество симптомов не менялись. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании была изучена эффективность интраназального мометазона фуроата и плацебо у 24 и 26 детей с мягкой формой ОСАС на протяжении 4 месяцев. Индекс (AHI) снизился в группе, получавшей лечение (с 2,7 + – 0.2/ч до 1.7 + – 0.3/ч)), но возрос в группе плацебо (с 2.5+-0,2/ч до 2.9+-0,6/ч; P=.039). В том же исследовании индекс десатурации оксигемоглобина также значительно снизился в группе лечения, по сравнению с контрольной (-0.6+-0,5/ч по сравнению с 0.7+-0.4/ч; P=.037). Подводя итоги, можно сказать, что интраназальные кортикостероиды способны снизить выраженность синдрома у детей с мягкими формами СОАС. Однако, до сих пор не изучен минимальный срок рекомендованной терапии для стойкого улучшения.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов также изучались при детском СОАС. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании Kheirandlish-Gozal и коллеги установили снижение AHI у детей, получавших терапию монтелукастом, по сравнению с детьми, получающими плацебо (с 9.2+-4.1/ч до 4.2+-2.8/ч и с 8.2+-5.0/ч до 8.7+-4.9/с; P<.0001). Похожие результаты были получены в другом двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании, выполненном Goldbart с коллегами. В другом исследовании у детей с СОАС после проведенной тонзилэктомии и/или аденоидэктомии после 12 недель лечения монтелукастом значительно улучшился AHI, низший уровень сатурации оксигемоглобина и симптомы СОАС. Таким образом, антагонисты лейкотриеновых рецепторов демонстрируют обоснованное право быть назначенными для лечения СОАС у детей. Кроме того, в качестве добавочной терапии монтелукаст может снизить проявления нарушений сна у детей с СОАС после тонзилэктомии. Однако, необходимы дополнительные исследования.

Недавно также оценивалась эффективность комбинации антагонистов лейкотриеновых рецепторов с интраназальными кортикостероидами у детей с СОАС. 183 ребенка с СОАС были разделены в 3 группы: группа А получала монтелукаст перорально, группа В получала мометазон фуроат в виде интраназального спрея, группа С получала комбинацию монтелукаст+мометазон фуорат. После 12 недель лечения OSAS выраженность таких симптомов как храп (P<.01), дыхание через рот (P <.05), беспокойный сон (P <0,05), гипергидроз (P <0,05) и апноэ (P <0,01) снизилась во всех группах по сравнению с результатами до лечения. Кроме того, уменьшился AHI (P <0,05), а минимальная сатурация оксигемоглобина возросла (P <0,05) во всех группах, тогда как аденоидальное/носоглоточное соотношение, оцененное рентгенографически, снизилось (P <0,05). По сравнению с другими группами, дети из группы С показали более быстрое улучшение относительно снижения храпа, апноэ, и беспокойного сна (P <.05). Эффективность была выше в группе С, чем в А и В (P <0,05). Kheirandish и коллеги изучали детей с остаточным

СОАС после тонзилэктомии и аденоидэктомии, которые получали лечение монтелукастом и будесонидом для интраназального введения в течение 12 недель. По сравнению с детьми, не получавшими никакую терапию, группа лечения показала значительное улучшение AHI (0,3+-0,3/ч, P <0,001), низший уровень сатурации оксигемоглобина (92,5+-3,0%, P <0,01) и индекс возбуждения (0,8+-0,7 / ч, P <0,001).

В нескольких исследованиях оценивалась роль антибактериального лечения у детей с СОАС. Эффект от антибактериальных препаратов связан с уменьшением размера миндалин и аденоидов у некоторых детей, что приводит к временному облегчению симптомов СОАС. В проспективном рандомизированном исследовании при сравнении азитромицина и плацебо, 22 ребенка от 2 до 12 лет были разделены в группы для получения азитромицина или плацебо в течение 30 дней. Отмечалась тенденция к сокращению AHI в группе азитромицина и увеличение AHI в плацебо-группе (0,97+-2,09 против 3,41+-3,01 / ч; P=.23). Это исследование показало, что, несмотря на то, что антибиотики снижают уровень тяжести СОАС, они не обеспечивают постоянного улучшения и не способны предотвратить хирургическое вмешательство.

Кроме того, согласно результатам мета-анализа при сравнении терапевтических эффектов фармакотерапии у детей с СОАС установлено, что терапевтический эффект плацебо был значительно хуже, чем у интраназального мометазона фуроата, монтелукаста, будесонида и флутиказона относительно тяжести синдрома и, кроме того, флутиказон был лучше, чем плацебо относительно эффективности сна. Существуют также другие варианты фармакологического лечения СОАС у детей, однако, все еще необходимы дальнейшие исследования.

### *Нефармакологическое лечение*

Может быть использована дополнительная кислородная терапия во время сна для лечения детей с рецидивирующими кислородными десатурациями во время сна, связанных с СОАС. Marcus и коллеги изучали влияние кислородной терапии 23 детей с СОАС в возрасте 5 + – 3 лет. В их рандомизированном двойном слепом исследовании, кислород вводился через носовые канюли со скоростью 1 л/мин в течение 4 часов. Среднее значение и низший уровень насыщения кислородом были выше при вдыхании дополнительного кислорода. Однако, не было различий в цифрах (AHI 10,9+-20,6 / ч при кислородной терапии против 13,5+-19,3 при вдыхании комнатного воздуха; P> 0,05) и продолжительности (14+ – 7 с при кислородной терапии против 13 +-5 с при вдыхании комнатного воздуха; P> 0,05) обструктивных апноэ. Был сделан вывод, что дополнительный кислород не влияет на синдром обструкции во время сна и может быть предложен в качестве временного решения у детей с гипоксемией, которые не могут переносить непрерывное положительное давление в дыхательных путях или в тех случаях, когда хирургическое лечение не показано. Риск гиперкапнии подчеркивает необходимость строгого контроля при начале лечения.

### *Хирургическое лечение*

Как упоминалось ранее, аденотонзилэктомия остается терапией выбора, так как аденотонзиллярная гипертрофия является основной причиной СОАС у детей. Однако процедура не лишена рисков и осложнений. Кроме того, не

существует установленного значения степени тяжести СОАС . Так, аденотонзилэктомия обычно выполняется у детей с умеренной и тяжелой степенью СОАС.

## Парасомнии у детей

Парасомнии определяются как нежелательные физические симптомы или симптомы, развивающиеся во время засыпания, во сне или во время пробуждения. В основном, они являются временными и неустойчивыми. Парасомнии разделены на 2 основные категории: те, которые возникают в фазу NREM-сна (конфузионное пробуждение, тремор во сне, лунатизм и др.), и фазу REM-сна (кошмары, паралич сна и др.). Иногда NREM и REM парасомнии сосуществуют вместе – overlap-парасомния. В большом исследовании населения распространенность любой парасомнии, возникающей по крайней мере один раз у детей в возрасте от 2 до 6 лет составляла 84%. Парасомнии NREM встречаются от 1% до 4% взрослого населения. Они имеют характеристики обоих состояний (как состояния сна, так и состояния пробуждения), и обычно встречаются при глубоком сне (на 3 стадии NREM-сна). NREM-парасомнии более заметны в первую половину ночи из-за преобладания в это время медленного сна, тогда как REM-парасомнии встречаются чаще во второй половине ночи, когда преобладает REM-сон. Лунатизм, например, обычно встречается в начале ночи, тогда как кошмары – в конце ночи. Во время сна дети могут демонстрировать разнообразную и сложную симптоматику и при пробуждении кажутся запутанными и дезориентированными.

Существует несколько триггеров для парасомнических расстройств: депривация сна, стимулы, нарушающие сон (внешние (т. е. шумы) или внутренние (например, СОАС), и стресс (эмоциональный и/или физический). Нефармакологические подходы обычно достаточны для эффективного лечения. В обратном случае, назначается медикаментозная терапия, чтобы избежать опасных последствий.

### *Фармакологическое лечение*

Как упоминалось ранее, при парасомниях в детском возрасте, лекарство назначается в случаях частых и, возможно, опасных эпизодов, не отвечающих на консервативные способы лечения. Не существует лекарственных препаратов, официально одобренных FDA для лечения парасомний у детей. Учитывая, что NREM-парасомнии встречаются главным образом во время глубокого сна, могут быть рекомендованы супрессоры медленного сна, такие как бензодиазепиновые производные или трициклические антидепрессанты. Рекомендуемым трициклическим антидепрессантом является имипрамин (в низкой дозе), и рекомендуемым производным бензодиазепина – клоназепам (0,125-0,5 перед сном). Терапия показана на короткий период (3-6 месяцев) с последующим медленным снижением. Максимальная концентрация клоназепама в плазме достигается через 1-4 часа после приема внутрь, его период полувыведения составляет от 30-40 часов (период полураспада дольше у взрослых).

### *Нефармакологическое лечение*

Терапией первой линии является создание безопасных условий для ребенка и его окружающих (например, братьев и сестер). Обстановка должна создавать ощущение безопасности (сигнализация на дверях, окнах, удаление острых или хрупких предметов

из детской или общей комнат). Триггеры парасомнии, которые в свою очередь могут быть другими первичными нарушениями сна (например, ОСАС) должны учитываться в первую очередь. Другие методы включают пробуждения по расписанию. Лечение кошмарных сновидений также должно включать исключение просмотра телевизора перед сном, создание приглушенного света в комнате, и использование других когнитивно-поведенческих методов.

## Нарколепсия у детей

Нарколепсия – хроническое неврологическое расстройство, характеризующееся тетрадой клинических симптомов: гипнагогические/гипнопомпические галлюцинации, сонный паралич и катаплексия. Катаплексия встречается у более чем половины пациентов с нарколепсией и является отличительной между нарколепсией типа 1 (нарколепсия с катаплексией) и нарколепсии типа 2 (нарколепсия без катаплексии). Другие симптомы нарколепсии, особенно у детей, могут включать нарушения ночного сна, ожирение, двигательные нарушения (т.е. небрежный почерк у детей) и сложные двигательные расстройства (например, хорея).

Нарколепсия – редкое расстройство. Ее распространенность среди населения в целом от 0,025% до 0,05%, с наибольшей встречаемостью в 10 и 19 лет. Все основные симптомы нарколептической тетрады, являются результатом включения фрагментов REM сна в бодрствование. Дефицит гипокретина (орексина), являющегося стимулирующим/стабилизирующим нейропептидом, играет важнейшую роль в развитии нарколепсии.

Нарколепсия может быть вторичной, например, после повреждений заднего гипоталамуса, вызванного инсультом, опухолью, травмой головы, нейровоспалительными процессами и т. п. Лечение нарколепсии симптоматическое. Оно должно быть направлено на самый выраженный симптом, а затем – к менее тревожным для пациентов проявлениям. Используются методики изменения поведения и образа жизни на фоне с фармакотерапией.

### *Фармакологическое лечение*

#### *Чрезмерная дневная сонливость*

Нет одобренных препаратов для лечения чрезмерной дневной сонливости в педиатрической практике. Лечение-данного состояния включает главным образом стимуляторы центральной нервной системы (соли амфетамина и метилфенидата) и препараты, способствующие пробуждению, такие как модафинил или армодафинил; селективный ингибитор обратного захвата норадреналина (атомоксетин) может быть дополнительной терапией. Антагонисты Н3-гистаминовых рецепторов (питолизант) позже были одобрены в Европейском союзе в качестве лекарственного средства для лечения орфанных заболеваний. Амфетамины и метилфенидат имеют сходные механизмы действия, так как они являются агонистами дофамина и норадреналина. Амфетамины имеют длительный период полувыведения (11-30 часов), но тем не менее является предпочтительным введение препарата дважды в день (декстроамфетамин 5-30 мг, декстроамфетаминометан 2,5-20 мг). Метилфенидат имеет гораздо более короткий период полувыведения (3 часа) и также рекомендуется дважды в день (10-40 мг).

Наиболее часто встречающиеся по-

бочные эффекты стимуляторов – головная боль, анорексия, нервозность, бессонница, тики и потеря веса, настораживающим признаком является сердечная недостаточность. Длительное использование амфетаминов имеет высокий риск развития толерантности и зависимости (предупреждение FDA). Модафинил и армодафинил имеют неизвестный механизм действия, который проявляется активацией аминергической системы (гистаминами и катехоламинами) в гипоталамусе, что приводит к возбуждению коры головного мозга. Оба препарата не являются официально одобренными ни FDA, ни европейским медицинским агентством для детей моложе 17 лет. Период полураспада – 4 часа и 15 часов для модафинила и армодафинила (является более сильным препаратом), соответственно. Рекомендуемые дозировки составляют от 50 до 400 мг / сут, разделенных на 2. Частые побочные эффекты включают тошноту, рвоту, головную боль, и (реже) синдром Стивенса-Джонсона. Атомоксетин может помочь при лечении чрезмерной дневной сонливности, его возможные побочные эффекты включают головную боль, повышение артериального давления, тахикардию, и потерю веса. Питолизант является антагонистом Н3-гистаминовых рецепторов. Гистаминергические нейроны диффузно расположены в коре головного мозга и облегчают возбуждение. Н3-рецепторы играют ингибирующую роль в нейронах, секретирующих гистамин, и способствуют сну. Питолизант блокирует этот цикл и, следовательно, способствует бодрствованию, эффективно активируя гистаминергическую систему, но все же его действие оказывается менее мощным, чем у модафинила. Питолизант не был одобрен для детей.

*Катаплексия*

Не существует официально официально одобренных FDA препаратов для лечения катаплексии у детей. Имеются данные о том, что REM-сон и, следовательно, включения REM, имеющие значение в развитии катаплексии, вызваны холинергическими эффектами. Исторически для лечения катаплексии использовались трициклические антидепрессанты с их мощным антихолинергическим действием, хотя эффективность их крайне скромна. Из трициклических антидепрессантов используются имипрамин и кломипрамин, но, как было упомянуто ранее, эти препараты имеют серьезные побочные эффекты. Дозировка составляет от 10 до 100 мг/сут и 10 до 150 мг/сут для имипрамина и кломипрамина, соответственно. За исключением трициклических агентов, другие антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, например, флуоксетин 10-30 мг / сут) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин 37,5-75 мг / сут)] использовали для лечения катаплексии. Натрий оксибат (гамма-гидроксибутират) имеет показание FDA для лечения нарколепсии с катаплексией. Его механизм действия (он является агонистом ГАМК-рецепторов типа В) не ясен, но считается, что он укрепляет сон, уменьшая вероятность пробуждений и увеличивая SWS. Таким образом, улучшается дневная активность.

Натрий оксибат представляет собой пероральный раствор (0,5 г / мл) с коротким периодом полужизни. Первая доза принимается перед сном и вторая – примерно через 2,5-3 часа. Рекомендуемая доза составляет от 2 до 8 г два раза в день. Побочные эффекты

– сомнамбулизм и энурез, нарушения дыхания во сне, запор и тремор. Ретроспективные данные по делу исследований показали значительное улучшение ЭДС и катаплексия при использовании натрия оксибата.

### *Нефармакологическое лечение*

При лечении нарколепсии важны изменения поведения и образа жизни. Необходима хорошая гигиена сна с регулярным и достаточным сном и бодрствованием. Настоятельно рекомендуется при чрезмерной дневной сонливости запланированный короткий сон в дневное время. Важно обучение пациентов и родителей о триггерах и характере эпизодов катаплексии.

## Синдром беспокойных ног

Синдром беспокойных ног (СБН), также известный как болезнь Уиллиса-Экбома, является распространенным неврологическим расстройством. Данный синдром характеризуется желанием двигать ногами и обычно сопровождается неудобными или неприятными субъективными ощущениями. Симптомы появляются или ухудшаются во время отдыха или бездействия, снижаются при движении и возникают преимущественно вечером или ночью.

Периодическое движение конечностями (ПДК) характеризуется клиническим нарушением сна и повторяющимся подергиванием во время сна, и не может быть объяснено другим расстройством, приемом лекарств или иных веществ. Диагноз ПДК устанавливается с использованием конкретных полисомнографических критериев. У детей ПДК, похоже, тесно связана с СБН, хотя они являются различными диагностическими нозологиями. Тем не менее, обе болезни связаны с дефицитом железа и имеют генетическую предрасположенность. Сопутствующими заболеваниями, обычно связанными с СБН и ПДК, являются СДВГ, тревога и депрессия. Распространенность СБН среди детей от 2% до 4%. Более частая встречаемость среди лиц женского пола, наблюдающаяся у взрослых, прослеживается только в возрасте 15-20 лет. Что касается патофизиологии СБН/ПДК, она представляется многофакторной, включает генетическую предрасположенность, а также дефицит железа и дофамина.

### *Фармакологическое лечение*

Для легких случаев СБН у детей предпочтительно нефармакологическое лечение, тогда как лекарственная терапия предназначена для лечения хронических, умеренных и тяжелых случаев. FDA не одобрило ни одного лекарственного препарата для детского СБН или ПДК. У детей с дефицитом железа при лечении СБН/ПДК могут быть использованы препараты железа для перорального приема, если уровни ферритина составляют менее 50 мг/л или от 50 до 75 мг/л. Информация относительно других лекарственных препаратов и опыта их применения у детей ограничена. В литературе по этой теме описан ряд случаев использования препаратов бензодиазепина, представляющийся наиболее целесообразным. Рекомендовано применение клоназепама (0,25-0,5 мг) или темазепама (7,5-22,5 мг в соответствии с до возрастом). У взрослых препаратами выбора для СБН являются дофаминергические средства или альфа-2-дельта кальций канальные лиганды (габапентин и прегабалин). Однако у детей, эти препараты должны использоваться с осторожностью. Известные агонисты дофамина, используемые для лечения СБН\ПДК – прамипексол (0,125-0,375

мг/сут) и ропинирол (0,25-0,75 мг / сут). Дозировки увеличиваются прямо пропорционально возрасту ребенка, эти препараты следует вводить от 1 до 2 часов до начала симптомов. Ротиготин не имеет рекомендаций для детей младше 18 лет. Несмотря на то, что габапентин и прегабалин не имеют конкретных указаний для лечения СБН у детей, данные препараты эффективны при лечении эпилепсии в детском возрасте, что подтверждает их безопасность.

### *Нефармакологическое лечение*

Перед началом лекарственной терапии должен быть измерен уровень железа и ферритина. Кроме того, должны быть учтены триггеры СБН/ПДК, такие как кофеин, никотин, лекарственные препараты (СИОЗС, антигистаминовые препараты, дофаминовые блокаторы), недостаточный и нерегулярный сон, или апноэ во сне. Физические упражнения также показали свою эффективность.

## Обсуждение

Нарушения сна у детей требуют особого внимания, поскольку они связаны с процессом развития, когнитивным дефицитом, снижением обучения или социальных навыков. Симптомы отличаются от таковых у взрослых и меняются в зависимости от возраста ребенка. Оценка нарушений еще больше осложняется недостаточной подготовкой и отсутствием клинических рекомендаций в отношении фармакотерапии. У детей бессонница проявляется в основном нарушениями поведения. Фармакотерапию стоит применять, если консервативные меры, такие как гигиена сна и поведенческая терапия недостаточны. Были предложены разнообразные фармацевтические препараты, включая мелатонин, антигистаминные препараты, а-агонисты, бензодиазепины и агонисты небензодиазепиновых рецепторов, антидепрессанты, L5-гидрокситриптофан. Однако отсутствие конкретных руководств, а также ограниченное количество доступных данных в литературе, диктует осторожность в выборе лекарственной терапии. Как упоминалось ранее, ОСАС может возникать в любом возрасте у детей и выбор лечения зависит от многих факторов, включая возраст ребенка, результаты полисомнографии, наличие сопутствующих заболеваний и осложнений, связанных с ОСАС. Хирургия все еще остается терапией выбора, тогда как применение постоянного положительного давления в дыхательных путях является альтернативой для детей, не имеющих показаний для хирургического лечения или в случае наличия остаточной симптоматики. Фармакотерапевтические варианты лечения ограничены.

Использование интраназальных кортикостероидов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов и их комбинации уменьшает тяжесть у детей с легкими ОСАС, для которых аденотозилэлектомия противопоказана, или при мягких формах послеоперационных ОСАС. Информация о минимальной продолжительности терапии для стойкого улучшения отсутствует. Антибиотики могут уменьшить размер миндалин и аденоид, но не обеспечивают стойкого облегчения и не предотвращают хирургическое вмешательство. Кроме того, дополнительная кислородная терапия ночью не влияет на эпизоды обструкции во время сна и может быть предложена только в качестве временного решения.

Фармакотерапия парасомний необходима только тогда, когда нелекарственные подходы, такие как пси-

хотерапия и обучение гигиене сна недостаточны для предотвращения. Для лечения NREM-парасомнии предложены супрессанты медленного сна – бензодиазепиновые производные или трициклические антидепрессанты, назначенные на короткий период с последующим медленным снижением дозы. При нарколепсии лечение должно купировать ведущий симптом. Стимуляторы центральной нервной системы и активирующие препараты используются для лечения дневной сонливости, тогда как ингибиторы обратного захвата норадреналина и антагонисты гистаминовых Н3-рецепторов представляют собой дополнительную терапию. Трициклические антидепрессанты, СИОЗ и СИОЗСН также используются для лечения катаплексии. Однако ни один из вышеупомянутых препаратов не получил официального одобрения.

С другой стороны, оксибат натрия имеет показания для лечения нарколепсии с катаплексией и демонстрирует значительное снижение как дневной сонливости, так и катаплексии. Применение нелекарственных методов терапии, такие как обучение гигиене сна в сочетании с коротким сном в течение дня, настоятельно рекомендуется при чрезмерной дневной сонливости. Информирование о триггерах и природе эпизодов также важно для лечения катаплексии. Для легких случаев СБН у детей предпочтительны нефармакологические вмешательства, такие как физические упражнения в сочетании с соблюдением гигиены сна и контроля триггеров, в то время как лекарственная терапия показана для хронических, умеренных и тяжелых случаев. Для детей с дефицитом железа и СБН/ПДК, рекомендовано пероральное введение железа. Ряд данных показывает, что бензодиазепиновые производные являются альтернативной терапией. Дофаминергические средства или препараты, влияющие на альфа-2-дельта лиганды кальциевых каналов следует использовать у детей с осторожностью.

Фармакологическое лечение большинства распространенных расстройств сна у детей не имеет доказательств и альтернативные методы, при которых наблюдалось облегчение симптомов, оказываются в большинстве случаев предпочтительными. Появление конкретных рекомендаций имеет огромное значение, поскольку нарушения сна у детей наблюдаются достаточно часто, и они могут негативно повлиять на развитие детей и на становление их познавательных и социальных навыков.

*Подготовила:* Степанова Н.

*Редакция перевода:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Economou N.T. et al. Sleep-Related Drug Therapy in Special Conditions: Children. Sleep Med Clin. 2018 Jun;13(2):251-262. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.02.007.

# Развитие нейронаук и смежных дисциплин

## Р. Мюрэй: Ошибки, которые я совершил в своей исследовательской карьере

Более года назад в журнале Schizophrenia Bulletin была опубликована интересная статья одного из самых влиятельных психиатров в мире – Робина Мюрэя (индекс Хирша за все статьи 166, с 2013 г. – 90).

*Робин Мюрэй*

Статья интересна тем, что автор рассказывает не о своих успехах, а о своих научных заблуждениях в изучении природы шизофрении, которые, на его взгляд, помешали ему увидеть реальную картину данного расстройства. Как однажды сказал великий русский хирург и учёный Николай Иванович Пирогов: "Каждый добросовестный человек, особенно преподаватель, должен иметь своего рода внутреннюю потребность возможно скорее обнародовать свои ошибки, чтобы предостеречь от них других людей, менее сведущих". Надеемся, что статья окажется полезной как для молодых учёных, так и для опытных специалистов.

Изучение психиатрии я начал в больнице Модсли и Институте психиатрии в Лондоне в октябре 1972 года, где и провел следующие 3 года, получая базовую подготовку. Затем меня приняли на позицию исследователя, которая предполагала изучение экскреции диметилтриптамина (ДМТ) у пациентов с шизофренией. ДМТ – галлюциноген, используемый амазонскими индейцами в религиозных церемониях, а также "легкий" уличный наркотик, и наша идея заключалась в том, что люди с шизофренией – это ходячие фабрики галлюциногенов. Сейчас эта идея выглядит необычно, однако в то время это была единственная гипотеза, альтернативная дофаминовой.

В ходе этого проекта мне удалось оскорбить тогдашнего профессора психиатрии в Институте Дениса Хилла. Я написал анонимную передовую статью, в которой я критиковал британские психиатрические исследования, включая те, что проводились в его отделении. К сожалению, на следующий день, я встретил профессора Хилла на одной из станций лондонского метро. Он жестом пригласил меня сесть рядом с ним и тут же спросил «Мюррей, ты что-нибудь слышал об этой передовой статье в журнале Ланцет?». Я вынужден был признать, что это моих рук дело. Он не был в восторге, поэтому коллеги предложили мне отправиться в Соединенные Штаты на год, чтобы дать Профессор Хиллу время успокоился. По возвращении я был прощен – он был добрым человеком.

### *Неблагодарный поиск причин изменений мозга, лежащих в основе шизофрении*

В Соединенных Штатах в 1976 году психиатрия находилась на пороге перехода от полностью психоаналитического к почти полностью биологическому подходу. Весь свой высокий авторитет почти 4-летнего опыта работы в психиатрии я попытался подытожить в обзоре в The Lancet под названием "Повторная Оценка Американской Психиатрии". Во время пребывания в Национальном Институте психического здоровья, г. Бетесда (NIMH), я посещал еженедельный клуб журнала. Одной из обсуждавшихся работ была статья Ив Джонстон и Тима Кроу, в которой они показали, что у людей с хронической шизофренией наблюдается увеличение желудочков головного мозга. Эту статью отклонили менее чем за 5 минут, главным образом потому, что никто кроме меня, никогда не слышал об авторах! Вернувшись в институт психиатрии несколько месяцев спустя, я обнаружил, что та же самая статья вновь стала предметом обсуждения. Она вновь была отклонена, хотя на этот раз потребовался час. Основное возражение Дениса Хилла, изложенное в письме к Ланцету, заключалось в том, что, поскольку шизофрения считалась функциональным психозом, пациенты с аномалиями строения мозга, по определению, не могли иметь "истинной" шизофрении – вот такой в некотором роде порочный круг!

В то время Тим Кроу руководил лучшим исследовательским подразделением посвященным шизофрении в мире в Нортвик-парке в Лондоне. Мы потратили много времени, гоняясь за ним, чтобы услышать его последние идеи. Это был очень интересный период, когда Тим мог бы выдвинуть провокационную гипотезу, а затем, в течение года или двух, представил бы новые данные, которые, скорее всего, уничтожили бы его собственную теорию. Это было бы по-настоящему Попперским (прим. переводчика, Карл Раймунд Поппер – австр. и брит. философ) отношением, которое к сожалению, не так часто использовалось в психиатрических исследованиях.

Статья Джонстон и ее соавторов широко интерпретировалась как подтверждение правильности Крепелинистического представления о том, что шизофрения является нейродегенеративным расстройством. Это побудило к запуску масштабных и продолжительных исследований по нейровизуализации психозов. Сам я работал с Адрианной и Майклом Ревели, над тем, чтобы показать, что здоровые однояйцевые близнецы н отличались от своих сиблингов с диагностированной шизофренией тем, что не обнаруживали увеличения объема желудочков, что указывает на то, что это увеличение должно быть средовым по происхождению; поэтому мы начали искать причины этих отклонений.

К сожалению, в погоне за нейровизуализационными исследованиями я не обратил внимания на другого местного ученого, критиковавшего статью Джонстон. Дэвид Марсден, профессор неврологии в своей статье в журнале "Ланцет" указывал на то, что длительное лечение антипсихотиками может вызвать стойкие изменения чувствительности стриарных дофаминовых рецепторов, что может приводить к развитию тардивной дискинезии (ТД). Основываясь на этих данных он предположил, что аналогичным образом "долгосрочная нейролептическая терапия может вызывать некоторые из церебральных атро-

фий и связанных с ними когнитивных изменений, продемонстрированных доктором Джонстоун и ее коллегами". К сожалению, я и большинство других, проигнорировали его замечание, и только через 30 лет, в 2008 году, Хо и его коллеги показали, что долгосрочная терапия высокими дозами антипсихотиков приводила к уменьшению объема коры и увеличению объема боковых желудочков. Этот эффект был подтвержден другими клиническими наблюдениями и исследованиями на животных. Таким образом, к 2016 году очевидным фактом является то, что высокие дозы антипсихотиков способствуют не тонким изменениям мозга, обнаруживающимся в дебюте шизофрении, а к прогрессирующим нарушениям; в то же время к подобным изменениям ведут, не только антипсихотики, но и, вероятно, употребление каннабиса, сахарный диабет и гипертония. Удивительно, сила Крепелинской модели такова, что некоторые психиатры по-прежнему отказываются принимать доказательства и цепляются за нигилистическое мнение о том, что существует внутренний прогрессирующий шизофренический процесс. К сожалению, такой взгляд может нанести значительный ущерб пациентам.

Несколько десятилетий после 1976 года я посвятил поиску причин изменений мозга при шизофрении, потратив на это больше времени и сил, чем хотелось бы вспоминать. К сожалению, я не понимал, что влияния на структуру и функцию мозга таких факторов риска, как акушерские осложнения, которые можно легко увидеть в нешизофренических образцах, замаскированы у пациентов с шизофренией результатами воздействий антипсихотиков и других неспецифических факторов.

### *Стремительный рост популярности гипотезы нейроразвития*

Здесь я должен сделать некоторое отступление и рассказать, что в конце 1970-х годов я отправился в короткую экскурсию по исследовательским центрам Скандинавии, где в г. Лунд я встретил Тома МакНила, который рассказал мне, что у пациентов с шизофренией часто выявляется отягощенный акушерский анамнез. Мои старшие и и более опытные коллеги в NIMH смеялись над идеей о том, что такие ранние воздействия могут быть причинами развития шизофрении, но, к счастью, один из моих младших коллег не разделял их точку зрения. Шон Льюис проанализировал все полученные нами КТ-снимки пациентов с шизофренией, и обнаружил что в образцах часто встречались такие аномалии развития, как полость прозрачной перегородки или агенезия мозолистого тела. Шон и я, а также Дэн Вайнбергер из США, независимо друг от друга в 1987 году выдвинули предположение, что аномалии или, что более правильно, отклонения могут быть не нейродегенеративными, а связанными с нейроразвитием.

В течение нескольких лет появились другие доказательства, например, касавшиеся расстройств детского развития, которые все больше укрепляли гипотезу, и, к моему удивлению, теория шизофрении, связанная нарушениями нейроразвития получила широкое признание (возможно, слишком широкое). В настоящее время довольно часто можно прочесть или услышать мнения экспертов, уверенно заявляющих, что шизофрения является неврологическим заболеванием. Это явное преувеличение, что и продемонстрировала последующая работа.

В 1990 году я вел длительную дискус-

сию с ирландским исследователем Эдбхардом О'Каллагом, который утверждал, что решающее значение будут иметь эпидемиологические исследования. Я ответил, что это старомодно и что будущее, очевидно, за молекулярной генетикой и нейровизуализацией. В конце концов, я сдался, и дал Эдбхарду попытку воспроизвести обнаруженные Медником данные о том, что после пандемии гриппа 1957 года произошел всплеск рождения детей, обнаруживавших позже симптоматику шизофрении. Мы обнаружили еще больше доказательств и предположили, что воздействие вируса гриппа на лейкоциты в перинатальном возрасте, может приводить к появлению антител к рецепторам нейротрансмиттеров, хотя мы предлагали в качестве основного патогенетического звена появление антител к рецепторам дофамина, а не к модным нынче NDMA-рецепторам.

### *Я игнорировал социальные факторы в течение 20 лет*

Вот так, почти случайно я попал в эпидемиологию, а затем столкнулся с данными одного из наиболее последовательных эпидемиологических заключений Соединенного Королевства о том, что среди населения Африки и Карибского бассейна обнаруживается высокий уровень заболеваемости шизофренией. Исключив генетические и другие биологические причины, мы были вынуждены обратить внимание на роль социальных факторов, таких как миграция, социальная изоляция и дискриминация.

За последние 20 лет стало очевидным, что жестокое обращение с детьми, урбанизация, миграция и неблагоприятные жизненные события способствуют развитию шизофрении и других психозов. Для меня тогда это стало огромным сдвигом! И правда, около 5 лет назад, после того как я прочитал лекцию о влиянии социальных факторов на развитие шизофрении, один слушатель встал и сказал: «Профессор Мюррей, последний раз я слышал, как вы говорили о роли социальных факторов в 1982 году. Тогда вы были против них, теперь вы за них». Аудитория рассмеялась! Я прошипел что-то о том, что нужно менять свое мнение, если меняются данные. Однако истина заключалась в том, что мои предубеждения сделали меня слепым к влияниям факторов социальной среды.

У меня никогда не было должной эпидемиологической подготовки, но ряд молодых людей в моей группе провели год в Лондонской школе гигиены и тропической медицины. Там они узнали, как использовать эпидемиологические методы для изучения факторов риска развития психозов, будь то социальные или биологические факторы. Так, например, Питер Джонс и Мэри Кэннон интересовались причинами связанными с детским возрастом, будь то инфекции или плохое обращение с детьми, Дэвид Касл и Нори Такеи изучали влияние урбанизации, Джейн Бойделл и Крейг Морган исследовали миграцию и статус этнических меньшинств, а позже Марта Ди Форти изучила эффекты употребления каннабиса. Джим Ван Ос, в частности, научил меня, а затем и других европейских психиатров, что будет большим упрощением считать шизофрению просто болезнью мозга. Астма может и считается заболеванием легких, однако ее развитие и течение напрямую связано с токсинами окружающей среды и аллергенами. Аналогично тому, как легкие обрабатывают воздух, мозг обрабатывает внешние раздражители, а следовательно, его здоровая функция может быть по-

вреждена вредными факторами социальной среды, такими как жестокое обращение с детьми или неблагоприятные жизненные события.

### *Дофаминовая сверхчувствительность; другая старая идея, которую я игнорировал слишком долго*

Недавние исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии продемонстрировали, что окончательный общий путь, лежащий в основе психоза, связан избыточным синтезом пресинаптического дофамина. И действительно, большинство средовых факторов риска облегчают дисрегуляцию дофамина.

К сожалению, наши фармакологические методы лечения направлены не на коррекцию избыточного синтеза дофамина, а скорее обеспечивают блокаду D2-рецепторов. Но можно ли постоянно блокировать этот тип рецепторов, не вызывая в них изменений? Дэвид Марсден поднял этот вопрос еще в 1976 году, а затем снова в 1983 году, когда он и его коллеги отметили, что «Долгосрочное антипсихотическое лечение вызывает пролиферацию сайтов рецепторов дофамина, сопровождающееся аномальным увеличение чувствительности к агонистам дофамина и сниженным ответом на «антипсихотики», то есть «популяция рецепторов дофамина становится сверхчувствительной». К сожалению, я обратил внимание на данное наблюдение не ранее, чем 7 лет назад.

Однако многие последующие исследования на животных подтвердили его данные. При непрерывной терапии антипсихотики постепенно теряют свою эффективность при подавлении индуцированной амфетамином двигательной активности и условного избегания у крыс. Это приводит к необходимости повышения дозы антипсихотиков, однако и этот эффект часто является временным. Снижение эффективности связано с увеличением постсинаптической плотности D2-рецепторов.

Меня можно было бы простить за игнорирование результатов исследований на животных. Но в 1978 году канадский психиатр Чоунард также отметил, что антипсихотики могут вызывать сверхчувствительность двигательной системы и как результат – развитие ТД. Он также описал так называемые «лекарственно-индуцированные рецидивы психозов», связанные с ТД после длительной терапии высокими дозами антипсихотических препаратов первого поколения. Он и его коллеги предположили, что эта сверхчувствительность вызывает толерантность к антипсихотикам, что приводит к снижению контроля психотических симптомов.

Все это указывает на существенную проблему исследований, в которых сравнивались продолжительный эффект от приема антипсихотиков и плацебо. Карпентер и его коллеги заявили, что «пациенты менее уязвимы к рецидиву, если они принимают поддерживающую нейролептическую терапию. Но что, если бы эти пациенты никогда не принимали лекарства? ..... У некоторых пациентов нейролептики могут повышать риск развития последующих обострений, в сравнении с естественным течением болезни». Монкрифф провел метаанализ исследований посвященных отмене антипсихотиков, в котором подтвердил, что «прекращение антипсихотического лечения может увеличить риск рецидива в дополнение к риску из-за основного заболевания».

Таким образом, при лечении шизофрении с помощью антипсихотических

препаратов усугубляем ли мы то, что изначально проявляется нарушениями обмена пресинаптического дофамина, вызывая вторичную дофаминовую сверхчувствительность? Нет сомнений в том, что антипсихотики необходимы при остром психозе. Но нужно ли продолжать назначать их некоторым пациентам, из-за того, что мы сделали D2-рецептор сверхчувствительным к воздействию избытка дофамина? Я и очень большое количество исследователей пренебрегли этим жизненно важным вопросом.

### *Чему я научился*

Если бы я имел шанс на вторую карьеру, я бы попробовал сильнее стараться не подвергаться мнению большинства. Ошибки, которые я совершил, по крайней мере те, что я осознал, обычно были результатом чрезмерного соблюдения ортодоксальных взглядов. К счастью, меня часто спасали от этого своим приходом новые блестящие молодые исследователи, которые предлагали новые подходы. Обычно я сопротивлялся их идеям, прежде чем, в конце концов, осознавал все достоинства свежего взгляда. К сожалению, эта зависимость от корректирующих влияний более молодых коллег имела свои пределы. Например, Дэвид Марсден был уже известным профессором, когда я встретил его; он, должно быть, казался слишком старым для меня, чтобы я серьезно относился к его проницательным комментариям о воздействии антипсихотических препаратов на мозг! В следствие чего, я продолжал плыть по течению, веря одной и той же ложной догме в течение нескольких десятилетий.

Удивительно, но с возрастом, меня все чаще просят дать прогноз на будущие направления в психиатрии. Эта затея, вероятно, будет столь же продуктивной, как если попросить Мика Джаггера прокомментировать вероятные тенденции в хип-хопе. Поэтому я ограничусь тем, что, если бы я начинал заново, я бы посвятил свою карьеру изучению взаимодействий генов, средовых воздействий и эпигенетических факторов для того, чтобы выяснить по каким механизмам окружающая среда способствует развитию психоза. Тем не менее, нужно иметь очень хорошие знания статистики, чтобы добиться успеха в этой области. Поэтому, если бы я не имел таких знаний, я бы пошел в нейрохимическую визуализацию; математика, конечно, тоже сложная штука, но, по крайней мере, картины мозга прекрасны.

Я жду, что в ближайшее время произойдет крах концепции шизофрении. Уже доказано, что данное расстройство имеет дискретную структуру, а не просто является тяжелым исходом психоза. И действительно, синдром уже начинает распадаться, например, на варианты, вызванные вариацией числа копий генов, злоупотреблением наркотиками, неблагоприятными социальными условиями и т.д. Возможно этот процесс ускорится, и термин шизофрения уйдет в историю, так же как, например, «водянка».

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

*Подготовила:* Чеснокова О. И.

*Источник:* Robin M. Murray. Mistakes I Have Made in My Research Career. Schizophrenia Bulletin, Volume 43, Issue 2,

1 March 2017, Pages 253–256

## Ганс Аспергер и расовая гигиена

В прошлом месяце в журнале Molecular Autism вышла статья историка Herwig Czech с громким названием «Ганс Аспергер, национал-социализм и «расовая гигиена» в нацисткой Вене». Автор статьи привёл доказательства того, что мнение о том, будто известный детский психиатр был рьяным противником национал-социализма, не подкреплено документальными доказательствами. Более того, он был повинен

*Ганс Аспергер (1906-1980) в 1940 г.*

в убийстве некоторых из них.

История изучения деятельности Ганса Аспергера в нацисткой Германии началось с того, что в 1991 году вышла книга авторства Uta Frith, одна из глав которой была посвящена синдрому Аспергера («аутистическая психопатия», «шизоидное расстройство детского возраста»), а также самому психиатру. В ней лишь вскользь упоминалось о его работе во время нацистского режима.

В книге сообщается, что Ганс Аспергер относился к детям, страдающим аутистической психопатией, с сочувствием, в отличие от общества, которое считала их просто «несносными» и «неправильными». Uta Frith защищала Ганса Аспергера от обвинений в содействии нацизму. Другой автор, Brita Schirmer, была одной из первых, кто рассказал в своей статье о деятельности Ганса Аспергера во времена национал-социализма. В ней автор тоже считала, что он покровительствовал своим пациентам. Этот вывод Brita Schirmer сделала, прочитав книгу Ганса Аспергера «The mentally abnormal child».

Первые странности всплыли в 2003 году, когда Helmut Geiger, пытаясь проследить влияние национал-социалистической партии на известного детского психиатра, исследовал работы Ганса Аспергера за период с 1937 по 1974 года и пришёл к мнению, что тот не разделял нацистской идеологии. При этом Helmut Geiger сам же упоминает, что имя Ганса Аспергера встречается в документах трёхлетней девочки, страдающей психическим расстройством, отправленной в клинику с отделением «детской эвтаназии» Am Spiegelgrund в Вене, которая умерла там через пару месяцев.

Чуть позже в 2005 году Michael Hubenstorf в своей книге об истории Вены в главе, посвящённой Vienna University's Pediatric Clinic, в которой работал Ганс Аспергер, упоминает о его близком знакомстве с Erwin Jekelius, директором Am Spiegelgrund, и Franz Hamburger, ярым привержен-

цем национал-социализма. В 2009 году Citing Schirmer и Daniel Kondziella назвали Ганса Аспергера «доктором с двойственной позицией» за его неопределённое мнение по отношению к нацистской политике. Вместе с тем, Adam Feinstein в книге 2010 года об истории аутизма высказывает предположение, что нацистские высказывания в статьях Ганса Аспергера связаны с его попытками запутать власть, дабы не быть наказанным, а Steve Silberman в своей книге «NeuroTribes» представляет Ганса Аспергера как второго Оскара Шиндлера, считая, что он спасал детей, страдающих психическими расстройствами, от нацистов.

Основываясь на личных записях Ганса Аспергера, историях болезней его пациентов, различных архивных документах, автор новой статьи, Herwig Czech, попытался ответить на вопрос о его истинном отношении к нацизму.

Окончив исследование, автор статьи обнаружил, что роль, которую Ганс Аспергер играл во время правления нацизма, многогранна: «не виновник, но и не защитник».

Просмотрев личные данные доктора, рассказывающие нам, как он жил, с кем общался до Второй Мировой войны, Herwig Czech обнаружил, что Ганс Аспергер состоял в Bund Neuland, организации, которая, по признаниям самого доктора, во многом повлияла на его взгляды. Членами Bund Neuland являлись в основном католики. Но в последствии организация включала около 20% людей, придерживавшихся нацистских взглядов. Bund Neuland даже занималось агитацией преследования евреев.

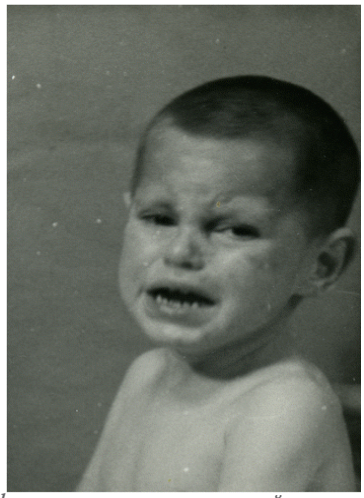
Дипломатичное лавирование Ганса Аспергера между католицизмом и нацизмом позволило ему остаться в Vienna Pediatric University Clinic после назначения на должность нового директора, который являлся активным приверженцем нацизму. После присоединения Австрии к Германии Ганс Аспергер, желая сделать карьеру, присоединялся к партиям, разделявшим нацистскую идеологию. При этом он оставался в стороне от таких военизированных группировок, как СС.

Стоит отметить, что Bund Neuland оказало влияние и на взгляды Ганса Аспергера насчёт преследования евреев. То, что он придерживался антисемитских позиций, видно из историй болезней его еврейских пациентов, в которых уделено особое внимание вероисповеданию и расовым различиям. Однако, Ганс Аспергер отделял негативную позицию к евреям в социальной и политической сферах от личного отношения, что, в прочем, было обычным в то время.

После марта 1938 года Ганс Аспергер озвучивал нацистские взгляды на своих лекциях и в своих публикациях. В то же время он просил помощи у правительства для отделения, в котором лечил детей, страдающих психическими расстройствами. Этот факт говорит о том, что Ганс Аспергер не был рьяным приверженцем политики расовой гигиены. Но это и не означает то, что он преследовался полицией как оппозиционер нацистского строя, как пишут некоторые авторы. Его идеи о возможности возвращения «проблемных» детей в общество время от времени менялись.

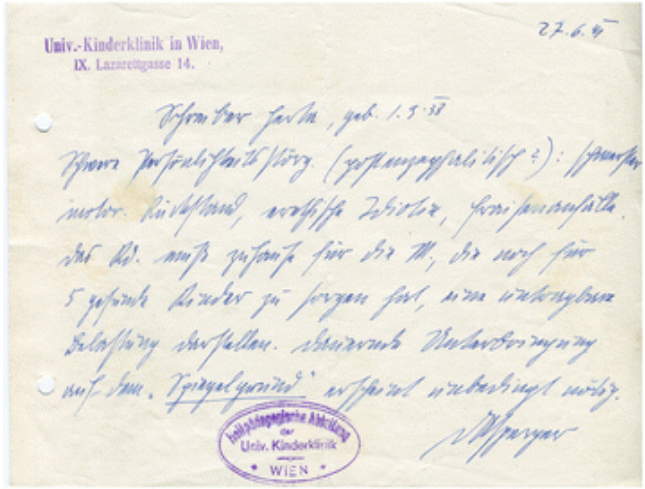
Узнать о действительном отношении работников отделения Vienna Pediatric University Clinic к своим пациентам можно, проанализировав их тактику относительно детей, не способных к обучению и, соответственно, без возмож-

ности стать полноценными членами общества. До установления в стране национал-социализма врачи Vienna Pediatric University Clinic не брались за таких детей, направляя их в психоневрологический интернаты. А что же было с ними во время установления политики расовой гигиены? Этот вопрос Ганс Аспергер так и оставил открытым. Исследуя материалы и истории болезней таких пациентов выясняется тщетность обещаний доктора полностью их реабилитировать. Обнаруживается, что он склонялся к возможности убийства детей в качестве последнего средства. Это видно по историям болезней Herta и Elisabeth Schreiber. Их мать согласилась с доводами Ганса Аспергера и разрешила перевод девочек в больницу Spiegelgrund, где было отделение «детской эвтаназии», но доказательств тому, точно ли она осознавала ситуацию, нет.



*Herta Schreiber в отделении «детской эвтаназии», где она умерла через 3 месяца после приёма.*

В 1942 году Г. Аспергер был одним из челнов комиссии, отвечавшей за отбор из детей, проживавших в психо-неврологических интернатах, тех, кто не способен к обучению, для последующего их помещения в Spiegelgrund, где те в последствии умирали.



Univ.-Kinderklinik in Wien,
IX. Lazarettgasse 14.

27.6.4

Heilpädagogische Abteilung der Univ. Kinderklinik WIEN

*Ганс Аспергер рекомендовал перевести Herta Schreiber в отделение «детской эвтаназии», потому что она «является невыносимой ношей для матери» 27 июня 1941 года*

Однако многие пациенты Ганса Аспергера не попали в Spiegelgrund. И хотя диагнозы, которые доктора ставили своим пациентам в Vienna Pediatric University Clinic не были смертельными, но, тем не менее, несли сложности для социальной адаптации. В историях болезней своих пациентов Ганс Аспергер гораздо грубее описывал их интеллект, поведение и реабилитационные возможности, чем это делали врачи в Spiegelgrund.

В историях болезни пациентов Ганса Аспергера встречается совсем немного упоминаний направления пациентов на принудительную стерилизацию. Возможно, он неохотно докладывал властям о таких случаях. Однако иногда он давал прямые рекомендации к принудительной стерилизации, что говорит о его весьма неуверенной оппозиции нацизму.

Уже после Второй Мировой войны Ганс Аспергер критиковал национал-социализм за моральное падение, но при этом не упоминал преследования, насилие и деструктивную работу властей того времени, что было в принципе характерно для австрий-

ского пост-военного общества. Ганс Аспергер оставался работать в своём отделении в Vienna Pediatric University Clinic и после войны. Не смотря на падение нацистского режима, в его отделении на детей с трудностями и потом навешивали ярлык «конституциональный деффективных» и отправляли в интернаты, где зачастую злоупотребляли наказаниями.

Конечно, вклад Ганса Аспергера в развитие психиатрии огромен. Но мы должны помнить, на фоне каких событий он был сделан. Да, Ганс Аспергер не был рьяным нацистом, но и не был активным оппозиционером. И хотя он не отправил на смерть большинство детей, некоторые всё таки были убиты по его распоряжению.

*Подготовила:* Вирт К.О.

*Редакция:* Касьянов Е.Д.

*Источник:* Herwig Czech. Hans Asperger, National Socialism, and “race hygiene” in Nazi-era Vienna. Molecular AutismBrain, Cognition and Behavior20189:29