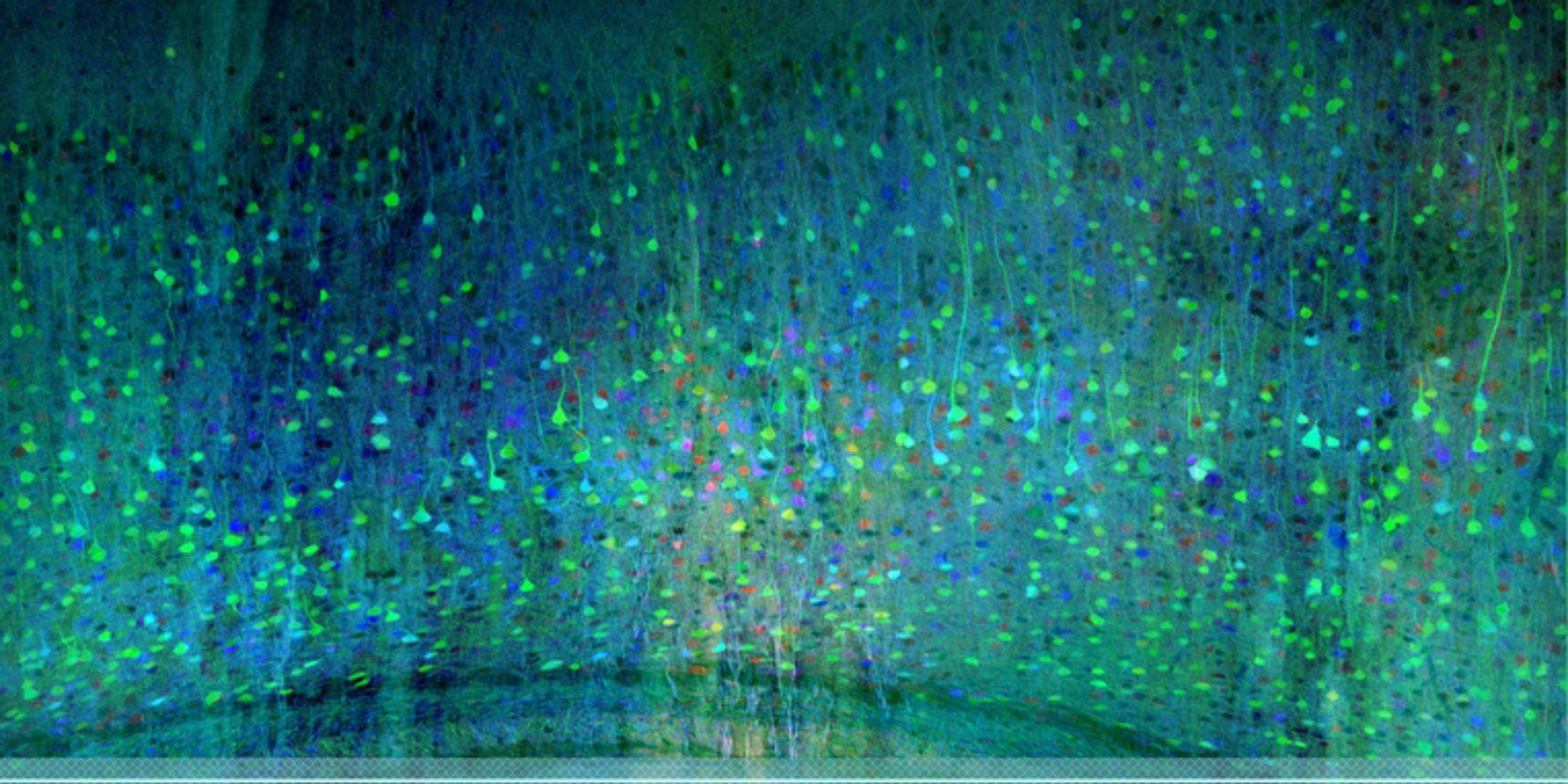


СОВЕТ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПСИХИАТРОВ

НОВОСТИ ПСИХИАТРИИ & НЕЙРОНАУК

ВЫПУСК #6, МАРТ, 2019

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)

Технические редакторы:
Фёдорова Елизавета Юрьевна (Москва, НМИЦ ПН им. В.П.Сербского)
Пальчикова Екатерина Игоревна (Санкт-Петербург, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева)

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

Обзоры статей подготовили:

Филиппов Дмитрий Сергеевич (Санкт-Петербург, СпбГУ)
Корнеева Ксения Кирилловна (Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова)
Вирт Кристина Олеговна (Москва, ПНИ №34)
Черапкин Егор Степанович (Дальнегорск, ГБУЗ ПКПБ №5)
Кибитов Андрей Александрович (Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова)
Касьянов Евгений Дмитриевич (Санкт-Петербург, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева)
Сергей Крат (Санкт-Петербург, ЗАО «Биокад»)

«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

5 Итоги работы Совета молодых ученых РОП в 2018 году

Фундаментальные нейронауки

6 Цитоскелетная теория в психиатрии (авторский текст)

8 Аутоантитела в плазме как биомаркер шизофрении

9 Толщина коры головного мозга и вербальные галлюцинации

10 Грани серотонина: от детских травм до суицида

11 Психоз и электрическая активность мозга

12 Аутизм и некодируемые участки ДНК

13 Дофаминовые ошибки прогнозирования

14 Нейробиология предсмертных переживаний

16 Генетика отличников: интеллект и безумие

17 Нейровизуализация механизмов награды при патологическом влечении к азартным играм

Клинические нейронауки

20 Шизофреноподобные психозы позднего возраста

21 Клинические маркеры резистентной шизофрении

22 Агрегация психических расстройств в семьях (концепция вырождения Мореля на современный лад)

24 Самоповреждения и пограничное расстройство личности

24 Телесное “Я”: Феномен искажённого тела при шизофрении

26 Телесная карта эмоций при шизофрении

27 Шизофрения и программы раннего вмешательства

28 Ошибки в диагностике деменции с помощью шкал

29 Фокус на двигательную систему при психозе

30 Шизофрения и риск деменции

32 Насилие над детьми и психотический опыт

33 Кататония – не только шизофрения

34 Шизофрения и расстройства личности

35 Сон и когнитивные функции

36 Психотический опыт в странах с разным уровнем дохода

37 Ранняя шизофрения и развитие мозга

37 «Злые голоса»: негативное содержание галлюцинации

38 Феномен музыкальных галлюцинаций

40 Социальная ангедония при шизофрении

41 Социальная когниция при шизофрении

42 Шизофрения и расстройства аутистического спектра

Фармакотерапия и неинвазивные методы лечения

44 Гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков – пути решения (авторский материал)

48 Клозапин: лечение поздней дискинезии

49 Слабости исследований антидепрессантов

50 Лечение шизофрении с зависимостью от ПАВ

51 Гипонатриемия и антипсихотики

52 Дозы антипсихотиков и детская смертность

53 Антидепрессанты при эпилепсии

55 Приём вальпроатов при беременности и СДВГ у потомства

57 Мета-анализ эффективности антипсихотиков в пожилом возрасте

58 Повышая эффективность антидепрессантов

61 Польза инъекционных антипсихотиков длительного действия

Развитие нейронаук

63 Психические расстройства в СМИ

Итоги работы Совета молодых ученых РОП в 2018 году

Прошедший 2018 год был достаточно продуктивным для нас:

- мы провели достаточно содержательную серию вебинаров по психотерапии, в которой приняло участие более 1000 участников из более чем 50 регионов России и других стран (рис.1). Записи веинаров доступны тут http://smu.psychiatr.ru/вебинары-сму-роп/
- закончили проект «Многоцентровое клиническое исследование русскоязычной версии диагностического интервью для психозов» и начали новый по адаптации и валидизации клинической шкалы оценки негативных расстройств CAINS (совместно с Университетом Пенсильвании, США) - https://psychiatr.ru/news/879
- открыли новые региональные отделения в Брянске и Калининграде
- выпускали Дайджест новостей Психиатрии и нейронаук, а также регулярно переводили на русский самый цитируемый в мире журнал - Всемирная психиатрия (World Psychiatry) - http://wpanet.org/detail.php?section_id=10&content_id=670
- проводили тематические коллоквиумы на научных конференциях в Санкт-Петербурге, Рязани, Оренбурге, Волгограде, Томске и др. городах
- поддержали проведение двух выездных Школ ECNP в Волгограде и Санкт-Петербурге
- продолжили развитие сотрудничества с международными ассоциациями: WPA, EPA, UEMS и др.
- развиваем возможности информирования наших членов о грантовой поддержке и обучении (сейчас функционирует наш сайт smu.psychiatr.ru, группы в FB и VK, имеется регулярная рассылка).

и многое многое другое...

Новый 2019 год мы встретили традиционной Олимпиадой «Игры разума-2019» и подготовкой к школе Суздаль-2019. Планируем также в этом году серию вебинаров по реабилитации, по клиническим рекомендациям в психиатрии (первый вебинар этой серии уже вышел - https://youtu.be/B8ALlLtFNdQ) а также продолжение научной, образовательной и публикационной деятельности.

Приглашаем Вас вступать в наши ряды: smu.psychiatr.ru

к.м.н. И.А. Федотов
Председатель СМУ РОП
Ассистент кафедры РязГМУ

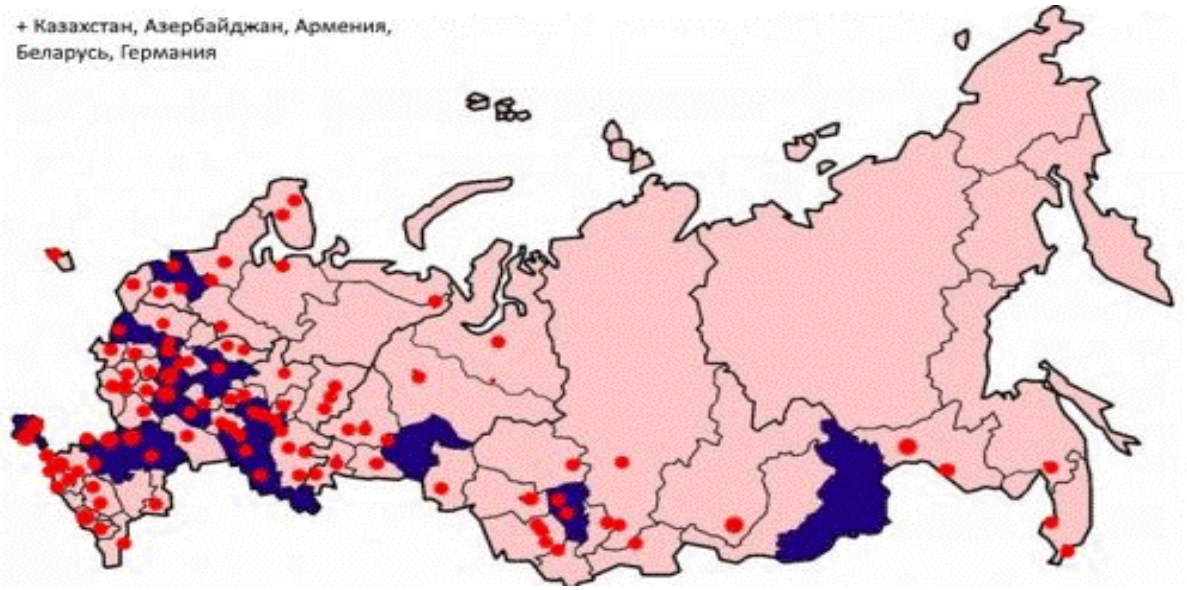


Рисунок 1. География участников вебинаров по психотерапии в 2018 году

Цитоскелетная теория в психиатрии (авторский текст)

В последние годы в биологической психиатрии нейромедиаторная теория является доминирующей. Справедливость и актуальность нейромедиаторной теории подтверждается большим числом биологических исследований (о содержании нейромедиаторов в ткани мозга, по изучению полиморфизмов генов, вовлеченных в обмен нейромедиаторов), а также успешным клиническим опытом применения препаратов, действующих на систему нейротрансмиттеров. Однако есть и альтернативные теории, набирающие популярность. Об одной из них доложил доктор Ил Хван Ким (Dr. Il Hwan Kim) из университета Дюка в рамках своего семинара в центре наук о здоровье университета штата Теннесси (UTHSC). Его доклад назывался "Изучение нейрональных сетей мозга, относящихся к психиатрическим симптомам".

Наверняка, многие врачи, биологи и все, кто изучал физиологию в высших учебных заведениях, слышали про белок актин. Скорее всего, слово "актин" сразу ассоциируется со словосочетанием актин-миозиновый комплекс, вспоминаются нервные волокна и теории мышечного сокращения. Кто-то вспомнит про цитоскелет – белковые структуры, которые поддерживают форму клетки. Сразу же из глубин памяти появляются "туманные" микрофиламенты, тубулины и кератины. Однако если вы хорошо знакомы с нейроцитологией и нейрогистологией, то вспомните также, что актин играет важную роль в синапсообразовании: небольшие отростки дендритов (дендритные шипики) могут появляться и исчезать, помогая при этом формировать новые синапсы на своей поверхности. Именно благодаря дендритным шипикам и синаптической динамике нервная система может эффективно обрабатывать, воспроизводить информацию и, в целом, поддерживать свою пластичность.

Формирование дендритных шипиков происходит за счет полимеризации актина и ветвления актиновых структур. Как видно из рисунка (Рис. 1), для ветвления актина требуется специальный комплекс белков Arp2/3. Этот комплекс "садится" на материнский актиновый филамент, и на его базе начинает расти дочерний актиновый филамент. Таким образом формируется древообразная структура, создающая дендритные шипики,и на основе которой держится все "волшебство" нервной системы.

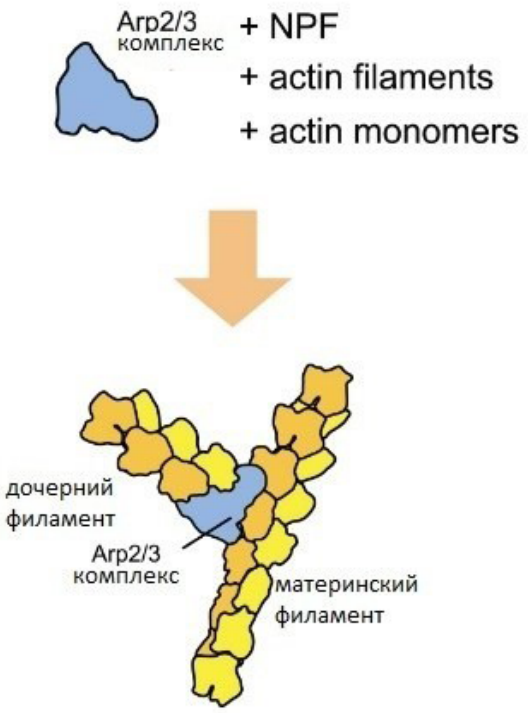


Рис 1. Схема ветвления актиновых филаментов (адаптировано из [4]).

Следовательно, если система дендритных шипиков нарушена, то Следовательно, если система дендритных шипиков нарушена, то следует ожидать нейрокогнитивный дефицит, или же, по меньшей мере, дисбаланс. На рисунке (рис. 2) показаны отростки нейронов

мыши дикого типа (верхние изображения) и отростки нейронов с прижизненно выключенным (инактивированным) комплексом Arp2/3 (нижние изображения). Как можно заметить, существующие дендритные шипики у мутантов исчезают, а новые не появляются. В ряде исследований выявлено, что мутантные по комплексу Arp2/3 мыши демонстрируют ненормальное локомоторное поведение [1]. Более того, Arp2/3-мутантные мыши после введения антипсихотиков (галоперидол, клозапин) демонстрируют нормализацию поведения. В статье [2] обсуждается шизофрения в контексте изменения экспрессии гена Arp2/3.

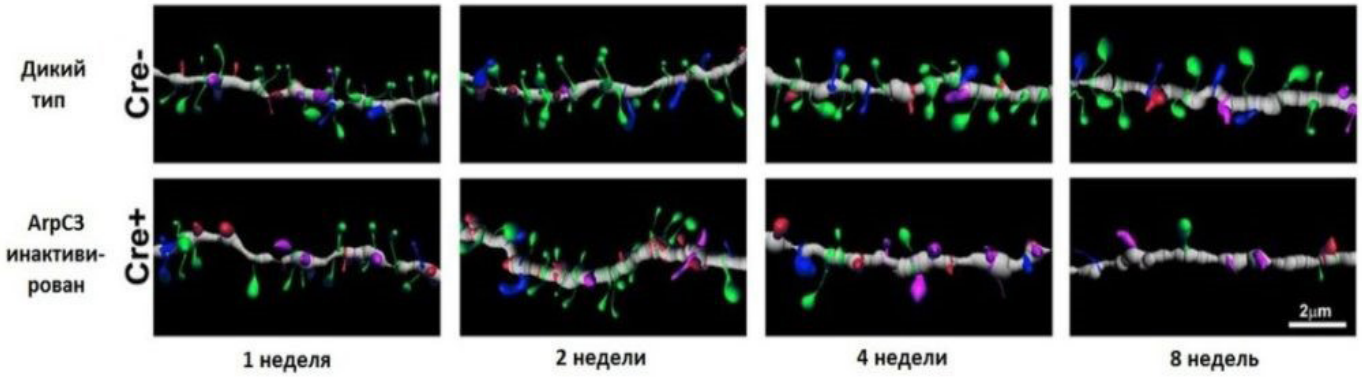


Рис. 2. Динамика формирования дендритных шипиков у мышей дикого типа (верхний ряд) и с инактивированным геном ArpC3 (нижний ряд) в течение восьми недель (адаптировано из [3]).

На рисунке (Рис. 3) показаны данные, полученные на основе анализа моторной активности (общая длина передвижений) мышей с интактным и инактивированным геном ArpC3 (это субъединица комплекса Arp2/3) с применением галоперидола (0.1 мг/кг, 0.2. мг/кг) и клозапина (0.5 мг/кг). Показаны три временные точки после введения антипсихотиков. В исследовании использовалась система инактивации гена Cre-LoxP, для простоты можно интерпретировать это как инактивированный ген (по-научному это генотип Arpc3 f/f; Camk2a-Cre).

По первым двум столбцам можно заметить, что у мышей с инактивированным геном ArpC3 общая дистанция передвижений значительно больше, чем у мышей с интактным геном (примерно в 6 раз). Если проанализировать диаграмму далее, то видно, что с течением времени антипсихотические средства сокращают разницу в моторной активности между мышами с интактным и инактивированным геном.

Ответ мутантных мышей на антипсихотические препараты объясняется тем, что потеря функциональной активности комплекса Arp2/3 непосредственно влияет на дофаминэргические синапсы вентральной области покрышки и черной субстанции (DA-producing VTA/SNc neurons).

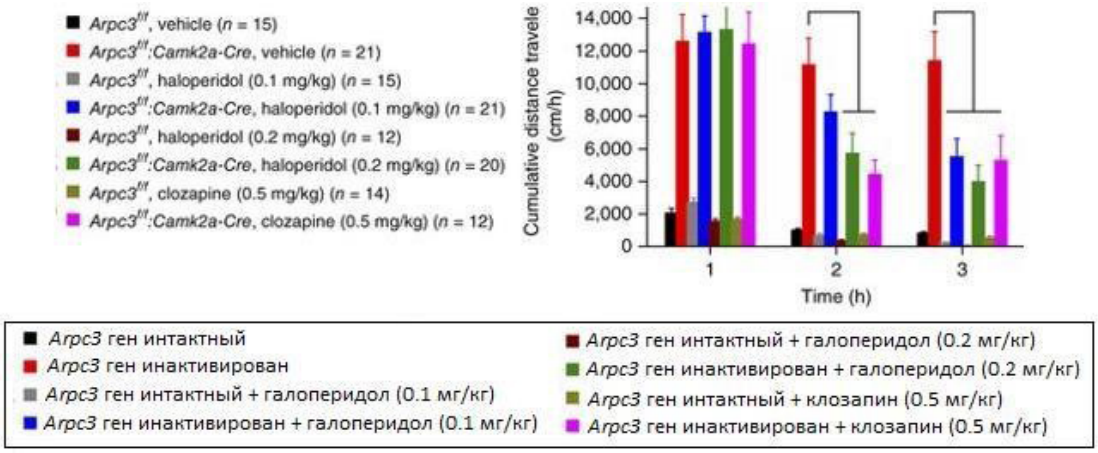


Рис. 3 Сравнение уровня моторной активности мышей дикого типа, мышей с инактивированным геном ArpC3, без и с использованием антипсихотических средств по трем временным точкам (адаптировано из [1])

На данный момент нет однозначных данных, описывающих биологическую сторону психотической симптоматики, но регулярно появляется информация о новых генах, которые могут вносить вклад в ее развитие. В обзоре о конкондартности шизофрении описывается наследуемость шизофрении на основании близнецовых исследований. В целом, сомнений о генетической природе, или, как минимум, о генетическом вкладе в развитие психических расстройств остается все меньше, однако пройдет еще много лет, прежде чем в психиатрическую практику войдут диагностические системы оценки рисков и предимплантационная диагностика. Расширение понимания биологических основ психиатрии существенно увеличит рецепторный арсенал психофармакологии, позволит проводить более селективную терапию и даже откроет возможности для доманифистационной коррекции в психиатрии.

Автор текста: Крат С.

Источники:

Kim, Il Hwan, et al. "Spine pruning drives antipsychotic-sensitive locomotion via circuit control of striatal dopamine." Nature neuroscience 18.6 (2015): 883.

Datta, Dibyadeep, et al. "Altered expression of ARP2/3 complex signaling pathway genes in prefrontal layer 3 pyramidal cells in schizophrenia." American Journal of Psychiatry 174.2 (2016): 163-171.

Kim, Il Hwan, et al. "Disruption of Arp2/3 results in asymmetric structural plasticity of dendritic spines and progressive synaptic and behavioral abnormalities." Journal of Neuroscience 33.14 (2013): 6081-6092.

Helgeson, Luke A., and Brad J. Nolen. "Mechanism of synergistic activation of Arp2/3 complex by cortactin and N-WASP." Elife 2 (2013): e00884.

Аутоантитела в плазме как биомаркер шизофрении

В исследовании, опубликованном в журнале Nature в 2014 году, было выявлено 108 генетических локусов, тесно связанных с шизофренией. На основании полученных данных было проведено другое исследование, недавно опубликованное в Schizophrenia Bulletin, согласно которому у индивидов с шизофренией изменяется количество антител в плазме крови. В частности, повышается содержание иммуноглобулина G (anti-TRANK1 IgG), как реакция на частицы белков генов, связанных с шизофренией.

Whelan R. et al. изучили 169 проб плазмы крови пациентов с шизофренией с целью определения количества циркулирующих антител, направленных против пептидов генов, связанных с данным психическим расстройством. Уровни антигенов оценили с помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа и затем сравнили с контрольными пробами 187 добровольцев без шизофрении.

Всего было выбрано 18 антигенов на основании их высокой выраженности как в тканях головного мозга, так и в В-лимфоцитах. Шесть антигенов у пациентов с шизофренией показали повышенное содержание в плазме (DPYD, MAD1L1, ZNF804A, DRD2, TRANK1, MMP16), а три — пониженное (TSNARE1, TCF4, VRK2) по сравнению с контрольными образцами Кроме того, антиген anti-TRANK1 показал чувствительность в 20,7% и специфичность в 95,2%, так что в дальнейшем его можно использовать как биологический маркер для определённой подгруппы пациентов. Когда учёные оценили эффект от лечения антипсихотиками, выяснилось, что рисперидон понижает уровень антител в плазме в целом, но не оказывает никакого действия на anti-TRANK1 IgG. Ни один другой препарат не повлиял на количество антител.

Кроме того, в ходе исследования было замечено выраженное изменение содержания циркулирующих антител иммуноглобулина, которые противодействуют пептидным антигенам, кодированным генами шизофрении. Whelan R. et al. выдвинули предположение, что эффект от антипсихотиков частично зависит от регуляторных функций иммун-

ной системы.

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., Касьянов Е.Д.

Источники:

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature. 2014;511:421–427.

Whelan R., St. Clair D., Mustard C. J., Hallford P., Wei J. Study of Novel Autoantibodies in Schizophrenia. SchizBull. doi:10.1093/schbul/sbx175

Толщина коры головного мозга и вербальные галлюцинации

Вербальные галлюцинации (ВГ) — один из самых распространённых симптомов шизофрении, который проявляется у 60-70% пациентов (согласно данным Всемирной организации здравоохранения от 1998 г.). Кроме того, ВГ присутствуют в ряде других расстройств, — например, при аффективных расстройствах психотического уровня, а также при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. До сих пор до конца не известно происхождение ВГ, но методы нейровизуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяют изучить структурные изменения в отдельных участках головного мозга.

Во время ВГ пациент слышит речь, отчётливую, с полной силой обычного восприятия, не добровольно и не зависящую от мыслей индивида. Голосов может быть несколько, они могут "доноситься" извне или изнутри головы, иногда говорить от второго или третьего лица (последнее принято называть симптомами Шнайдера первого ранга). Одни пациенты узнают в голосах знакомых; другие считают, что голос принадлежит кому-то, кого уже встречали, но не способны определить личность говорящего. Некоторые не различают галлюцинации и реальность, поэтому могут подойти к незнакомцу и обвинить его в том, что сказал голос. Регистр речи также бывает разный: иногда позитивный, в таких случаях пациенты редко обращаются за помощью; но, как правило, речь носит негативную эмоциональную окраску; также бывает, что пациенты описывают слышимое одновременно и как агрессию, и как голос поддержки.

Köse et al. провели систематический обзор исследований, свидетельствующих о связи между ВГ и изменением толщины кортикального слоя в областях, связанных с восприятием языка в височной коре. Согласно критериям включения, пациентам должен был быть выставлен диагноз шизофрении или другого психотического расстройства (бредового расстройства, шизофреноформного расстройства, шизотипического, шизоаффективного расстройства или неуточнённого психоза), а также дано точное указание на наличие ВГ в группе пациентов с галлюцинациями. Из десяти найденных исследований под критерии выборки подошло шесть.

Во всех исследованиях указывается, что ВГ связаны с истончением височной коры. В трёх [1,2,3] исследованиях отмечено значительное истончение извилины Гешля (ИГ) в левом полушарии (отвечает за восприятие речи), в одном [4] сообщается об истончении коры в правом полушарии (отвечает за эмоциональное восприятие). Shergill et al. обнаружили активизацию обеих сторон ИГ во время ВГ.

Исследователи рекомендуют в дальнейшем провести первые трансдиагностические исследования о связи между ВГ и истончением коры головного мозга при шизофрении, поскольку ВГ проявляется также и при других психических расстройствах.

Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализиро-

ванного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.

Автор перевода: Корнеева К.К., Касьянов Е.Д.

Источники:

1. Mørch-Johnsen, L., Nesvåg, R., Jørgensen, K.N., Lange, E.H., Hartberg, C.B., Haukvik, U.K., et al 2017b. Auditory cortex characteristics in schizophrenia: Associations with auditory hallucinations. Schizophr. Bull. https://doi.org/10.1093/schbul/sbw130

2. Oertel-Knöchel, V., Knöchel, C., Rotarska-Jagiela, A., Reinke, B., Prvulovic, D., Haenschel, C., et al 2013. Association between psychotic symptoms and cortical thickness reduction across the schizophrenia spectrum. Cereb. Cortex. https://doi.org/10.1093/cercor/bhr380

3. van Swam, C., Federspiel, A., Hubl, D., Wiest, R., Boesch, C., Vermathen, P.,et al, 2012. Possible dysregulation of cortical plasticity in auditory verbal hallucinations-A cortical thickness study in schizophrenia. J. Psychiatr. Res. 46, 1015–1023. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.016

4. Chen, X., Liang, S., Pu, W., Song, Y., Mwansisya, T.E., Yang, Q., Liu, H., Liu, Z., Shan, B., Xue, Z., 2015. Reduced cortical thickness in right Heschl's gyrus associated with auditory verbal hallucinations severity in first-episode schizophrenia. BMC Psychiatry. https://doi.org/10.1186/s12888-015-0546-2

5. Köse G., Jessen K., Ebdrup B. H., Nielsen M. Ø. Associations between cortical thickness and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia: A systematic review, Psychiatry Research: Neuroimaging (2018), doi: https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2018.10.005

6. Shergill, S.S., Brammer, M.J., Williams, S.C., Murray, R.M., Mcguire, P.K., 2000. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. Arch. Gen. Psychiatry 57, 1033–1038. https://doi.org/yoa9342 [pii]

Грани серотонина: от детских травм до суицида

Известно, что нарушения серотонинергической передачи ассоциированы с повышенным суицидальным риском, а также с развитием большого депрессивного расстройства (БДР) и расстройств, связанных с употреблением алкоголя (РСУА). Для того, чтобы определить возможные сходства и различия в патофизиологии данных заболеваний, Underwood et al. провели масштабное исследование, в ходе которого post mortem изучалось распределение серотониновых транспортеров (SERT), 5-HT1A и 5-HT2A рецепторов в префронтальной и передней поясной коре правого полушария. Для этого использовали срезы данных анатомических областей, обработанные радиографическими метками. Также авторы попутно изучали возможное влияние негативных детских переживаний (early life adversity) на серотонинергическую систему и, как следствие, на последующее повышение риска суицида, БДР и РСУА.

Авторы обнаружили, что уровень SERT был снижен в вентральной префронтальной коре у людей, совершивших суицид, и в большей степени был ассоциирован с имевшимся БДР. Прошлые нейровизуализационные исследования также показали снижение уровня SERT у лиц, совершивших незавершенную суицидальную попытку. Однако Underwood et al. предполагают, что снижение SERT по всей префронтальной коре является скорее звеном, а не всем механизмом патофизиологического процесса развития БДР. Гипофункция конкретно в вентральной зоне префронтальной коры, вероятно, ухудшает возможность удерживать себя от аутоагрессивных действий и, таким образом, повышает суицидальный риск. С другой стороны, авторы также обнаружили повышение SERT у лиц, страдавших расстройствами, связанными с употреблением алкоголя.

Кроме того, было обнаружено повы-

шение 5-HT1A рецепторов в вентролатеральной префронтальной коре в общей группе совершивших суицид, а также в группе страдавших РСУА и совершивших суицид. Значимой связи между имевшимся БДР и уровнем 5-HT1A рецепторов обнаружено не было. В некоторых опубликованных ранее исследованиях не была обнаружена связь между повышением уровня данных рецепторов и суицидом. Однако Underwood et al. отмечают, что в тех исследованиях не проводилось разделение результатов по анатомическим областям или же вообще не исследовалась вентролатеральная префронтальная кора. Таким образом, можно предположить, что различия в уровне 5-HT1A рецепторов неоднородны и зависят от конкретной анатомической области.

Результаты ПЭТ-исследований in vivo также противоречивы: одни авторы сообщают о повышении уровня обнаруженных 5-HT1A рецепторов у депрессивных пациентов как в стадии обострения, так и в ремиссии; другие авторы, наоборот, сообщают о снижении. Underwood et al. связывают это с возможной разницей в методе регистрации связывания рецептора с меткой. Авторы также обнаружили повышение 5-HT1A рецепторов у лиц, страдавших РСУА, в префронтальной коре, но не в передней поясной.

Было обнаружено повышение уровня 5-HT2A рецепторов у лиц, страдавших БДР и РСУА и совершивших суицид. Однозначных выводов о корреляции между уровнем 5-HT2A рецепторов и имеющимся БДР или РСУА сделать пока не удается. Вероятно, это связано с использованием различных лигандов для выявления рецепторов. Кроме того, Underwood et al. обнаружили положительную корреляцию между уровнем 5-HT2A рецепторов и агрессией, часто ассоциированной с суицидальным поведением.

Также авторы показали, что перенесенная детская психологическая травма ассоциирована с повышением уровней SERT, 5-HT1A и 5-HT2A рецепторов. Однако в исследованиях In vivo было обнаружено снижение SERT у пациентов, имевших негативные детские переживания и страдающих на момент исследования БДР. Подобные изменения обусловлены влиянием стресса на эпигенетические механизмы, регулирующие экспрессию генов соответствующих звеньев серотонинергической системы.

Таким образом, найденные различия свидетельствуют о том, что связанные с серотонином патофизиологические процессы неодинаковы при расстройствах, связанных с употреблением алкоголя, депрессии и суициде. Кроме того, свой вклад в изменение серотонинергических систем вносят пережитый в раннем возрасте стресс и негативные детские переживания.

Автор перевода: Кибитов А.А.

Источники: Underwood MD, Kassir SA, Bakalian MJ, Galfalvy H, Dwork AJ, Mann JJ, Arango V. Serotonin receptors and suicide, major depression, alcohol use disorder and reported early life adversity. Transl Psychiatry. 2018 Dec 14;8(1):279. doi: 10.1038/s41398-018-0309-1.

Психоз и электрическая активность мозга

У пациентов с острым психозом часто наблюдается нарушение сна. Кроме того, в последнее время все больше данных о том, что отклонения в процессе сна играют значительную роль в развитии и поддержании психоза. Так, депривация сна у здоровых индивидов может стать причиной психотических симптомов (в том числе, галлюцинаций и бреда параноидного характера). Более того, нарушения сна часто встречается у индивидов с высоким риском развития психоза. Также известно, что с помощью как объективного, так и субъективного восприятия степени недостатка сна можно определить интенсивность слуховых галлюцинаций, параноидальных мыслей и бреда воздействия у пациентов с шизофренией.

В целом, у лиц с шизофренией наблюдается меньшая продолжительность и недостаточное качество сна, более ко-

роткая фаза быстрого сна (REM-фаза) и фаза медленного сна (NREM-фаза) по сравнению со здоровой контрольной группой. Castelnovo et al. обратили внимание на определённые электрофизические характеристики активности ЭЭГ во время сна, в том числе, на медленные волны. Медленные волны представляют собой волны с большой амплитудой, более низкой частотой, положительными и отрицательными отклонениями. Пик их действия достигается во время самой глубокой стадии (III и IV стадии) NREM-фазы сна, когда происходят основные восстановительные процессы организма.

Во время одного из опытов исследователи случайно обнаружили пониженную активность медленных волн у пациентов с шизофренией. Те же симптомы были отмечены у госпитализированных пациентов с острыми психотическими симптомами. Однако до недавнего времени никто не анализировал изменения в интенсивности медленных волн, связанных с началом психоза.

Kaskie et al. провели высокоэлектродную ЭЭГ (64 электрода) во время сна и измерили ряд параметров медленных волн, таких как мощность, восходящая и нисходящая амплитуда и плотность у пациентов с первым психотическим эпизодом, и затем сравнили результаты с данными здоровой группы.

Оказалось, что у всех пациентов плотность медленных волн была ниже нормы, вне зависимости от конечного диагноза (шизофрения или другие психотические расстройства). Таким образом, данные ЭЭГ-феномены можно считать биологическим маркером острого психоза.

Исследователи отметили, что в дальнейшем желательно провести исследования с большим количеством участников, поскольку из 20 пациентов данного исследования диагноз шизофрении был поставлен только 14-ти, т.е. по медленным волнам было невозможно определить разницу между индивидами с шизофренией и другими расстройствами. Кроме того, есть вероятность, что лечение, направленное на стабилизацию плотности медленных волн во время сна, может предотвратить переход к психозу или обострению психотических симптомов заболевания.

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., Касьянов Е.Д.

Источники:

Rachel E. Kaskie, Kathryn M. Gill, Ferrarelli F. Reduced frontal slow wave density during sleep in first-episode psychosis. Schizophr. Res., https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.10.024

Castelnovo, A., Graziano, B., Ferrarelli, F., D'Agostino, A., 2017. Sleep spindles and slow waves in schizophrenia and related disorders: main findings, challenges, and future perspectives. Eur. J. Neurosci. 8 (8), 2738–2758.

Bosch, P., Lim, S., Staudte, H., Yeo, S., Lee, S.H., Barisch, P., Perriard, B., Van den Noort, M., 2018. Pharmacological treatment for long-term patients with schizophrenia and its effects on sleep in daily clinical practice: a pilot study. Medicines 5 (2).

Аутизм и некодируемые участки ДНК

В последнее время появляется всё больше работ, посвящённых изучению наследственной природы расстройств аутистического спектра (РАС). В новой статье Brandler W.M. et al., опубликованной в журнале Science, учёные представили результаты изучения взаимосвязи РАС и наследуемых от отцов некодирующих участков ДНК. Авторы предположили, что редкие наследуемые различия в их структуре тоже имеют отношение к развитию РАС.

В своей работе исследователи изучили влияние цис-регуляторных элемен-

тов – некодирующих фрагментов ДНК, регулирующих экспрессию генов, находящихся на той же хромосоме. Было исследовано 829 семей (в эксперимент были включены 880 человек, страдающих аутизмом, 630 здоровых респондентов, их родители).

Люди с генетическими мутациями, которые являются установленными факторами риска развития аутизма, в исследование включены не были. Следовательно, внимание учёных было направлено на выявление некодирующих участков ДНК, которые, возможно, связаны с риском развития РАС.

Для начала авторы выделили варианты кодирующих и некодирующих участков ДНК. Затем они проверили, наследуются ли эти элементы. В результате было обнаружено, что участки ДНК, кодирующие белки и подвергшиеся делеции, чаще передавались от родителей к детям, страдающим РАС. Цис-регуляторные элементы, в свою очередь, чаще наследовались детьми с аутизмом только от отцов. Также были обнаружены спонтанные мутации в ДНК детей.

Эти новые данные были успешно подтверждены в новом исследовании, в котором был изучен геном более 6000 человек. И вот к каким выводам пришли авторы:

- наследование цис-регуляторных элементов имело место в 0,77% случаях аутизма;
- структурные варианты кодирующих участков ДНК встречались в 1,21% случаях аутизма;
- дополнительное наследование патогенных вариантов генома встречалось в 1,9% случаев аутизма;
- Спонтанные мутации в кодирующих участках ДНК случались в 5,1% случаев аутизма.

Таким образом, влияние материнской и отцовской частей ДНК на развитие РАС у потомства различно. И для ранней диагностики, а также для последующего изучения РАС, возможно, необходимо продолжить изучение цис-регуляторных элементов ДНК.

Автор перевода: Вирт К.О.

Источники: Brandler W.M., Antaki D., Guiral M., Kleiber M.L., Whitney J., Maile M.S., Sebat, J. Inherited Variations in Noncoding Sections of DNA Associated with Autism. Science. 30.05.2018.

Дофаминовые ошибки прогнозирования

Некоторое время назад учёные с помощью нейровизуализации смогли выявить повышенный уровень выработки дофамина в стриатуме у пациентов с психозом без медикаментозного лечения. Затем с помощью компьютерного анализа было обнаружено, что фазовое выделение дофамина отображает валентность и магнитуду несоответствий между ожидаемым и полученным результатом вознаграждения (известные как "ошибки прогнозирования вознаграждения", ОПВ — reward prediction errors, RPE). Также высказывалось предположение, что фазовое выделение дофамина отображает работу системы мотивации в ответ на сенсорные раздражители и внутренние представления. A. Heinz et al выдвинули теорию, что возникновение бредовых идей связано с нерегулируемыми, сильными и внезапными "выстрелами" дофамина, из-за которых возникают неуместные значимые стимулы. Эти стимулы мотивируют пациентов зацикливаться на них — данный феномен носит название аберрантного выделения важности (aberrant salience attribution).

Дофаминергические ошибки прогнозирования (ОП) и связанные с ними когнитивные процессы можно проследить с помощью общей компьютерной платформы, проанализировав процесс суждения об окружающей среде, которое формирует субъективную модель мира. В своём обзоре исследователи обратились к записям предиктивного кодирования по Байесу для изучения психотических симптомов и нервной цепи, связанной с изменением обработки информации во время психоза. Томас

Байес, английский математик XVIII века, утверждал, что убеждения — не только составляющее высшего уровня мышления, но и то, что позволяет просчитать вероятность того или иного события при неизвестной окружающей или внутренней среде, а также то, что может и поддаваться, и не поддаваться осознанию. Если у убеждения высокая степень неуверенности (слабое убеждение), то ошибочная привязка сенсорной информации будет играть высокую роль в обновлении убеждения. Если убеждение сильное, то ошибочная привязка игнорируется и практически не влияет на изменение убеждения.

Предиктивное кодирование (ПК) можно считать приемлемым применением теории Байеса в качестве биологического алгоритма. ПК позволяет представить убеждения в виде иерархической структуры, в которой несоответствие между первичными убеждениями и входящими сигналами приводит к ОП. Так, при шизофрении в результате нарушения баланса между кодированием первичных убеждений и обработкой сенсорной информации сигнальная система ОП срабатывает неадекватно, и не только в дофамин-зависимой подкорковой зоне, но и в самой коре головного мозга.

В дальнейшем исследователи рекомендуют обратить особое внимание на обработку слуховой информации, которая до сих пор не до конца изучена. Кроме того, следовало бы применить мультимодальную визуализацию, в т.ч., магнитно-резонансную спектроскопию одновременно возбуждающих и тормозных медиаторов и их метаболитов с помощью позиторно-эмиссионной томограммы моноаминергической нейротрансмиссии. Модель Байеса по принятию решений рекомендуется включить в формальный подход к динамическим взаимодействиям между зонами головного мозга, например, в метод динамического причинно-следственного моделирования. Этот метод уже успешно применяли для выявления подгрупп шизофрении, основываясь на степени нарушения когнитивных функций и негативных 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., Касьянов Е.Д.

Источники:

Heinz A., Graham K. Murray, Schlagenhauf F., Sterzer P., Anthony A. Grace, James A. Waltz. Towards a Unifying Cognitive, Neurophysiological, and Computational Neuroscience Account of Schizophrenia. Schiz. Bull. doi:10.1093/schbul/sby154

Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. Brain Res Brain Res Rev. 1993;18:247–291.

Deserno L, Sterzer P, Wüstenberg T, Heinz A, Schlagenhauf F. Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. J Neurosci. 2012;32:12–20.

Brodersen KH, Deserno L, Schlagenhauf F, et al. Dissecting psychiatric spectrum disorders by generative embedding. Neuroimage Clin. 2014;4:98–111.

Нейробиология предсмертных переживаний

В бесконечном стремлении понять, что происходит после смерти, люди уже давно отметили редкий феномен предсмертных переживаний, дающий, как кажется, некоторые подсказки. Люди, пережившие клиническую смерть, часто сообщают о том, что видели и испытывали события, меняющие жизнь, например, ярко-белый свет в конце длинного туннеля, воссоединение с умершими родственниками или любимыми домашними животными. Но, несмотря на кажущуюся сверхъестественную природу данного опыта, эксперты утверждают, что наука может объяснить причину подобных переживаний.

Что такое предсмертный опыт?

Предсмертный опыт – это глубокое психологическое событие с мистическими элементами. Обычно это происходит у людей, близких к смерти, или в ситуациях интенсивной физической или эмоциональной боли, но также может происходить после сердечных приступов или черепно-мозговых травм, или даже во время обморока (потери сознания из-за падения артериального давления). Данный опыт довольно сильно распространён – треть людей, которые приближались к смерти, сообщали, что испытывали подобные переживания.

Общие феномены, о которых сообщают люди, – это чувство удовлетворенности, психическая оторванность от тела (например, переживания вне тела – аутопсихическая дереализация), быстрое движение по длинному темному туннелю и приближение к яркому свету.

Культура и возраст также могут влиять на то, что люди испытывают на смертном одре. Например, многие индийцы сообщают о встрече с индуистским королем мертвых Ямраджем, в то время как американцы часто утверждают, что встретили Иисуса. Дети обычно описывают встречу с друзьями и учителями «на свету».

Большинство сообщений о предсмертных переживаниях являются эмоционально-положительными, что способствуют уменьшению тревоги и ощущению "жизни". Однако некоторые околосмертные переживания негативны и включают в себя такие чувства, как отсутствие контроля, осознание небытия или адские образы.

В чем причина предсмертного опыта?

Нейробиологи O.Blanke and S. Dieguez предложили два типа предсмертных переживаний. Первый тип, связанный с левым полушарием мозга, отличается измененным ощущением времени и ощущением полета. Второй тип, связанный с правым полушарием, характеризуется видениями, общением с духами, восприятием голосов, звуков и музыки. Хотя до сих пор неясно, почему существуют разные типы переживаний у людей, близких к смерти.

Височные доли также играют важную роль в предсмертных переживаниях. Эта область мозга связана с обработкой сенсорной информации и памятью, поэтому патологическая активность в этих областях может вызывать странные ощущения.

Несмотря на несколько теорий, которые использовались для объяснения предсмертных переживаний, понять причины их возникновения довольно сложно. Религиозные люди верят, что предсмертные переживания служат доказательством жизни после смерти, в частности, отделения духа от тела. В то время как научные объяснения предсмертного опыта концептуализируют его как деперсонализацию, которая представляет собой чувство отрешенности от тела.

Но из-за причудливого характера этих переживаний появились другие объяснения. Некоторые исследователи утверждают, что эндорфины, высвобождаемые во время стрессовых событий, могут вызывать нечто вроде предсмертного опыта, в частности, путем уменьшения боли и усиления приятных ощущений. Точно также анестетики, такие как кетамин, могут имитировать характеристики предсмертного опыта.

Другие теории предполагают, что предсмертные переживания возникают из-за диметилтриптамина (ДМТ), психоделического препарата, который встречается у некоторых растений. R. Strassman, профессор психиатрии, наблюдал в исследовании с 1990 по 1995 год, что люди испытывали предсмертные мистические переживания после инъекции ДМТ. Согласно Страсману, тело имеет естественный ДМТ, синтезирующейся при рождении и смерти. Тем не менее, нет убедительных доказательств в поддержку данной точки зрения.

Существуют также гипотезы, связывающие предсмертный опыт со следствиями церебральной аноксии – недо-

статком кислорода в мозге. Так, было выявлено, что летчики, которые испытывали потерю сознания во время сильного ускорения, описывали ощущения, близкие к предсмертному опыту, например, туннельное зрение. Недостаток кислорода может вызвать патологическую активность височной доли, что, в свою очередь, может привести к галлюцинациям.

В настоящее время нет четкого объяснения того, почему возникают предсмертные переживания. Но продолжающиеся исследования говорят о сохраняющемся стремлении понять это загадочное явление, которое являет собой смысл, надежду и цель для многих людей, и в то же время подтверждает желание человека выжить после смерти.

Автор перевода: Касьянов Е.Д.

Источники: The Conversation"Are Near Death Experiences Hallucinations?." http://neurosciencenews.com/near-death-hallucinations-10377/ (accessed December 18, 2018

Генетика отличников: интеллект и безумие

Когнитивные функции играют важную роль в умственном и физическом состоянии человека. Хорошие когнитивные функции в молодости — фактор пониженного риска ряда психических расстройств в дальнейшем. Верно и обратное: некоторые психические расстройства приводят к снижению когнитивных способностей. Кроме того, достаточно высокие когнитивные способности влияют на способность детей к обучению и социальное положение во взрослой жизни.

В недавнем исследовании G. Davies et al изучили когнитивные функции, опираясь на генетическую вариацию, поскольку они сильно зависят от наследственности. Исследователи проанализировали генетические данные биобанка Великобритании, чтобы определить влияние генетики на выполнение трёх типов когнитивных заданий, а также на успехи в образовании. Из 500 000 данных было отфильтровано более 112 000 индивидов, не проживающих в домах престарелых, в возрасте от 40 до 73 лет.

Участникам было предложено выполнить задания на скорость реакции и ответить на вопросы, оценивающие их логику и память. Предварительно давали несколько пробных заданий.

Для определения скорости реакции участники проходили игру, упрощённый аналог "Snap": на экране появлялись две карты, и если изображения на них совпадали, надо было как можно скорее поставить галочку в соответствующем окошке.

Вопросы второго задания были словесные и числовые, например: "Если брат матери Маши — отец сестры Димы, то кто тогда Маша для Димы?"(варианты ответов: тётя, сестра, внучка, двоюродная сестра, никто, не знаю, не хочу отвечать); или "Если 60 больше половины от 75, умножьте 23 на 3. Если нет, вычтите 15 из 85" (ответы: 68, 69, 70, 71, 72, не знаю, не хочу отвечать). Для первого типа вопросов учитывалась скорость ответа в миллисекундах, для второго — количество верных ответов из общего числа (13).

Задания на память не менее классические. На сенсорном дисплее в течение 5 секунд показывалось 12 карт, расположенных хаотично, затем карты скрывались и участники должны были за наименьшее количество попыток нажать по памяти на соответствующие пары. Ограничений по времени и количеству ошибок не было, в результате учитывалось общее число ошибок.

Для ответа на последний вопрос, "Какое у Вас образование?" нужно было выбрать один из предложенных вариантов: неполное школьное, полное школьное, диплом бакалавра или аналогичное, диплом магистра или аналогичное, диплом специалиста или аналогичное, кандидат наук, доктор наук, другая профессиональная квалификация (например, медбрат/медсестра или учитель), ни одно из перечисленных, не хочу отвечать. Высшее образование было менее,

чем у трети.

Davies et al выявили новые гены/локусы, связанные с индивидуальными различиями когнитивных функций, в частности, локус на хромосоме 12q24, который содержит ингибитор роста SH2B3, а также активный участок РНК – ATXN2, который принято связывать с такими заболеваниями, как сахарный диабет 1 типа, множественный склероз, спинально-церебеллярная атаксия 2 типа, болезнь Пакркинсона. В частности, наиболее значимым оказался участок на 22 хромосоме, на котором находится ген цитохрома P450 (CYP2D6), который использует гидрокситриптамины (например, серотонин) и нейростероиды как эндогенные субстраты, что может отчасти обосновывать связь между когнитивными функциями и психическими расстройствами. А с учётом связи этого участка с метаболизмом лекарственных средств, будет интересно в дальнейшем посмотреть на него с точки зрения медикаментозного лечения и истории психических расстройств.

Автор перевода: Корнеева К.К., Касьянов Е.Д.

Источники:

Davies G et al. Genome-wide association study of cognitive functions and educational attainment in UK Biobank (N=112 151). Molecular Psychiatry volume21, pages758–767 (2016), doi: https://doi.org/10.1038/mp.2016.45

Deary I.J., Johnson W. Intelligence and education: causal perceptions drive analytic processes and therefore conclusions. Int J Epidemiol 2010; 19: 1362–1369.

Rui L. SH2B1 regulation of energy balance, body weight, and glucose metabolism. World J Diabetes 2014; 5: 511–526.

Krapohl E, Plomin R. Genetic link between family socioeconomic status and children's educational achievement estimated from genome-wide SNPs. Mol Psychiatr 2015; 21: 437–443.

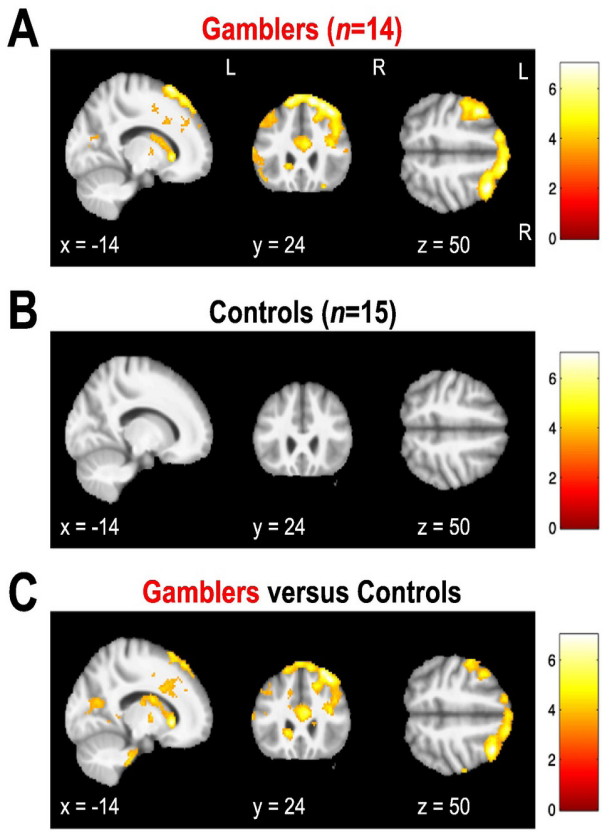
Нейровизуализация механизмов награды при патологическом влечении к азартным играм

Патологическое влечение к азартным играм (gambling disorder, GD) классифицируется в DSM-5 как поведенческая зависимость. По своим клиническим и поведенческим проявлениям данное состояние схоже с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ (substance use disorders, SUDs). Так как при игровой зависимости отсутствуют изменения, обусловленные нейротоксичностью психоактивных веществ, нейровизуализационные исследования GD позволяют отчетливо увидеть ключевые проявления самого синдрома зависимости. В то же время, сведений, способных составить единую нейробиологически обоснованную теорию возникновения поведенческих зависимостей, все еще мало. Авторы недавнего обзора, опубликованного в журнале Molecular Psychiatry, постарались собрать всю имеющуюся информацию об активности системы награды в головном мозге (с помощью фМРТ) и нейромедиаторной функции (с помощью ПЭТ), а также данные структурных МРТ-исследований.

Во многих исследованиях показано достоверное уменьшение серого вещества при SUDs в различных областях головного мозга. При GD некоторыми авторами также наблюдалось уменьшение серого вещества во фронтальной коре, гиппокампе, амигдале, покрышке, таламусе, а также в орбитофронтальной коре и мозжечке. Однако это уменьшение носит гораздо менее выраженный характер, чем при SUDs. В исследованиях, посвященных SUDs, было показано, что уменьшение серого вещества во фронтальной коре влияет на принятие рискованных решений и восприятие отсроченной выгоды. Кроме того, было показано, что у пациентов с GD уменьшение серого вещества в мозжечке и орбитофронтальной коре связано с восприятием риска (усиленное неприятие потери). По данным диффузионной МРТ было обнаружено,

что при GD ухудшается целостность белого вещества схожим с SUDs образом. Тем не менее, пока неясно, связаны ли прямо наблюдаемые поражения серого и белого вещества при GD с изменениями механизмов награды.

Данные фМРТ-исследований системы награды при GD достоверно свидетельствуют о дисрегуляции работы вентральной части стриатума, медиальной префронтальной коры, орбитофронтальной коры и связанных регионов, островка и дорсолатеральной префронтальной коры. Однако сделать вывод об однозначной направленности этих изменений нельзя. В одних отделах может наблюдаться гипореактивность, в других – гиперреактивность. Следует отметить, что подобная несогласованность наблюдается и при SUDs.



Карта результатов проверки по t-критерию (цветовое выделение). Области мозга, показывающие положительную квадратичную связь между величиной BOLD-сигнала (blood-oxygen-level dependent – зависящий от уровня оксигенации крови) и увеличением соотношения выигрыш-проигрыш (gain-loss) в азартных играх A) у азартных игроков; B) в группе контроля; C) при сравнении двух групп. Карты формировались при P < 0,001 (без коррекции)

Данные ПЭТ позволяют оценить состояние нейромедиаторных систем при развившейся игровой зависимости. Во многих исследованиях не было найдено различий в связывании дофаминовыми радиолигандами D2 – и D3-рецепторов между группами GD и контроля. Не было обнаружено разницы и в связывании 5-HT1B-рецептора, а также других изменений в серотониновой системе. Одно исследование показало увеличение связывания ГАМКа-рецепторов, что может приводить к растормаживанию дофаминовых систем. В некоторых исследованиях было выявлено увеличение высвобождения дофамина в вентральном стриатуме и других зонах, что связано с тяжестью игровой зависимости, импульсивностью и рискованным поведением. Подобная картина отличается от наблюдаемой при SUDs, где происходит снижение высвобождения дофамина и доступности D2-рецепторов.

Известно о роли опиоидной системы в формировании механизмов награды. Кроме того, имеются данные клинических исследований, показавших эффективность налтрексона и налмефена в снижении тяги к азартным играм. Тем не менее, однозначных достоверных выводов об изменении доступности мю-опиоидных рецепторов при GD сделать пока не удается.

Таким образом, данные методов нейровизуализации позволяют не только увидеть схожие черты GD и SUDs, но и подчеркнуть разницу между данными расстройствами. Вероятно, способность азартных игр непрерывно активировать дофаминовые системы (так как они сопряжены с максимальной неопределенностью) может обуславливать схожие моменты в нейровизуализационной картине GD и SUD. Психоактивные вещества вызывают повышение дофамина до сверхфизиологического уровня, что может частично объяснить различия в нейровизуализационной картине этих двух синдромов.

Подготовил: Кибитов А.А.

Источники: Clark L., Boileau I., Zack M.

Neuroimaging of reward mechanisms in Gambling disorder: an integrative review. Mol Psychiatry. 2018 Sep 13. doi: 10.1038/s41380-018-0230-2

Gelskov SV, Madsen KH, Ramsoy TZ, Siebner HR. Aberrant neural signatures of decision – making: pathological gamblers display cortico-striatal hypersensitivity to extreme gambles. Neuroimage. 2016;128:342–52.

Шизофреноподобные психозы позднего возраста

Давно известно, что психическое заболевание может привести к отчуждению, дискриминации и изоляции, а чем старше человек с психотическим расстройством, тем меньше у него шансов получить качественную медицинскую помощь. В медицинской среде обычно выделяют две группы лиц с шизофренией (старшая возрастная группа): а) индивиды с ранним развитием шизофрении, которые просто достигли старшего возраста; б) индивиды с поздней шизофренией (ПШ) (после 40 лет) или очень поздним психозом шизофренического типа (ОППШТ) (после 60 лет). В научных кругах нередко пренебрегают старшими возрастными группами. Cort E. et al. подготовили общие клинические рекомендации на основе имеющихся работ.

Одним из наиболее частых затруднений, с которым сталкиваются специалисты при лечении пожилых людей — коморбидные медицинские проблемы, в частности, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания. В такой ситуации принято руководствоваться принципом минимального вмешательства, чтобы выявить и сократить вторичное влияние бредовых симптомов на функциональные способности индивида. Важно до постановки диагноза ОППШТ провести дифференциальный диагноз с другими расстройствами (см. таблицу)

Дифференциальный диагноз расстройств у лиц позднего возраста, протекающих с психозом, симптомами нарушения чувствительности или ухудшением когнитивных способностей, и ОППШТ

- Деменция — болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, васкулярные и фронтотемпоральные деменции (напр., болезнь Пика), а также другие нейродегенеративные заболевания и обратимые причины деменции

- Делирий — проявляется в изменении сознания, быстром развитии, с латентным периодом и сильных нарушениях сознания.

- Аффективное расстройство — биполярное аффективное расстройство или психотическая депрессия

- Бредовые расстройства

- Психоз, индуцированный психоактивными веществами — включая алкогольный делирий у госпитализированных пациентов с алкогольной зависимостью или абстинентным синдромом вследствие седативно-гипнотических средств

- Психоз, вызванный общими медицинскими состояниями (соматическими заболеваниями), — обширный перечень, в который входят симптомы психоза, связанные с неврологическими, эндокринологическими, ревматологическими и метаболическими расстройствами

Пожилые люди с психозом — крайне ранимая группа. Ярко выраженные симптомы могут привести к принятию решений, опасных для них самих или окружающих. Опыт бреда преследования может привести к самоизоляции, к применению крайних мер самозащиты (например, многозапорные замки, оружие) или попытке суицида.

Побочные эффекты, связанные с применением антипсихотиков (например, падение, утомление, экстрапирамидные побочные эффекты и др.), проявляются в большей степени у старшей возрастной группы при использовании антипсихотиков первого поколения (например, галоперидол), в связи с чем

лучше назначать антипсихотики второго поколения. Экстрапирамидным побочным эффектам в большей степени подвержены пациенты с ОППШТ, чем индивиды с ранним началом. Кроме того, серьёзные затруднения при лечении антипсихотическими лекарственными препаратами (в частности клозапином и оланзапином) могут вызвать набор веса, диабет и метаболический синдром, — данные факторы риска следует учитывать. К другим побочным эффектам относятся ксеростомия (сухость во рту), запоры и задержка мочеиспускания (из-за повышенной антихолинергической активности клозапина и оланзапина).

В целом, все специалисты сходятся во мнении, что краеугольным камнем при лечении пациентов с ОППШТ являются атипичные антипсихотики; рекомендуется регулярно отслеживать физическое состояние пациентов и использовать пониженные дозы препаратов. Все вмешательства должны проводиться с взаимного согласия пожилого человека и врача. Потенциально можно добиться высоких результатов и нефармакологическими способами. Не следует пренебрегать методами, которые применяются при лечении более молодых лиц с шизофренией. Кроме того, молодые пациенты могут способствовать улучшению отношения к пожилым индивидам с шизофренией и оказывать им поддержку.

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., Касьянов Е.Д.

Источники:

Elizabeth Cort, MSc; Jennifer Meehan, MSc; Suzanne Reeves, PhD; and Robert Howard, MD. Very Late–Onset Schizophrenia-Like Psychosis. Journal of Psychosocial Nursing v56, n1, 2018.

Barak, Y., Aizenberg, D., Mirecki, I., Mazeh, D., & Achiron, A. (2002). Very late-onset schizophrenia-like psychosis: Clinical and imaging characteristics in comparison with elderly patients with schizophrenia. Journal of Nervous and Mental Disease, 190, 733-736.

Cohen, C.I., Vahia, I., Reyes, P., Diwan, S., Bankole, A.O., Palekar, N.,…Ramirez, P. (2008). Focus on geriatric psychiatry: Schizo – phrenia in later life: Clinical symptoms and social well-being. Psychiatric Services, 59, 232-234. doi:10.1176/appi.ps.59.3.232

Reeves, S., McLachlan, E., Bertrand, J., D'Antonio, F.D., Brownings, S., Nair, A.,… Howard, R. (2017). Therapeutic window of dopamine D2/3 receptor to treat psychosis in Alzheimer's disease. Brain, 140, 1117-1127. doi:10.1093/brain/aww359

Talaslahti, T., Alanen H.M., Hakko, H., Iso – hanni, M., Häkkinen, U., & Leinonen, E. (2015). Patients with very-late-onset schizophrenia-like psychosis have higher mortality rates than elderly patients with earlier onset schizophrenia. International Journal of Geriatric Psychiatry, 30, 453-459. doi:10.1002/gps.4159

Клинические маркеры резистентной шизофрении

Анализ определённых клинических маркеров позволяет точно спрогнозировать ответ пациентов с диагнозом шизофрении на лечение антипсихотиками. Iasevoli F. et al. проанализировали данные 45 амбулаторных больных в возрасте от 18 до 65 лет, которым был поставлен диагноз шизофрении со стабилизированной симптоматикой, в том числе с постоянной психотической симптоматикой без случаев ухудшения (продолжительность расстройства более пяти лет). Исследователи попытались определить признаки, по которым пациенты с шизофренией, не поддающейся лечению антипсихотиками, отличаются от индивидов с противоположной ситуацией. В ходе анализа учёные обратили внимание на такие клинические факторы, как функциональные возможности и лёгкий неврологический дефицит (дискретные нарушения в координации движений,

сенсорной интеграции, в балансе и последовательности сложных моторных действий – прим. ред.).

За пациентами наблюдали в течение четырёх недель. У восьми из них значение по шкале оценки позитивных и негативных синдромов снизилось менее, чем на 25%, — их отнесли к группе не поддающихся лечению антипсихотиками. У 26 пациентов показатели сократились почти вдвое. Степень снижения показателей у 11 пациентов оказалась в диапазоне между 25% и 50%, и их отнесли к группе частично поддающихся лечению, — за ними наблюдали ещё четыре недели. К концу второго периода шестерых пациентов из оставшейся опытной группы отнесли к группе не поддающихся лечению антипсихотиками, пятерых — к группе респондеров.

С помощью кривой ROC (Receiver Operating Characteristic — кривая соотношений правильного и ложного обнаружения сигналов) исследователи обнаружили, что число госпитализаций, дозы антипсихотиков, продолжительность болезни и общий показатель лёгкого неврологического дефицита, который оценивался с помощью Neurological Evaluation Scale (NES), играют особую роль в состоянии пациента. К не менее важным факторам развития шизофрении, не поддающейся лечению антипсихотиками, учёные также отнесли плохие условия жизни и нарушение социального функционирования.

Авторы исследования выдвинули предположение, что результаты, свидетельствующие о роли лёгкого неврологического дефицита в прогнозировании ответа на антипсихотическую терапию, указывают на существование отдельного подтипа шизофрении, возникновение которого, по всей видимости, связано с патологическим нейроонтогенезом. Подтип шизофрении, не поддающейся лечению антипсихотиками, можно предполагать у индивидов с повышенным значением лёгкого неврологического дефицита, высокими дозами антипсихотиков, низким психосоциальным функционированием и большим количеством госпитализаций. Учёные считают, что своевременное отнесение пациентов к резистентным случаям способно помочь специалистам более быстро определить наиболее подходящий вид терапии.

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., Касьянов Е.Д.

Источники: Iasevoli F, Avagliano C, Altavilla B, et al. Evaluation of a few discrete clinical markers may predict categorization of actively symptomatic non-acute schizophrenia patients as treatment resistant or responders: a study by ROC curve analysis and multivariate analyses. Psychiatry Res. 2018. doi:10.1016/j.psychres.2018.08.109

Агрегация психических расстройств в семьях (концепция вырождения Мореля на современный лад)

В последние десятилетия клинические, эпидемиологические и генетические исследования продемонстрировали частое сочетание шизофрении и других серьезных психических расстройств в семьях. Так, метаанализ 38 семейных исследований обнаружил семейную агрегацию шизофрении и биполярного аффективного расстройства. Buckley et al. сообщили о высокой распространенности тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с шизофренией, а исследование Bipolar and Schizophrenia Young Offspring показало, что у потомства родителей с шизофренией был повышен риск синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Другое популяционное исследование показало, что у детей с расстройством аутистического спектра (РАС) в 2,2-2,5 раза чаще встречаются родители с шизофренией.

Более того, согласно недавним исследованиям, посвящённым шизофрении, БАР, РАС и СДВГ, у пациентов с данными диагнозами наблюдаются схожие генетические нарушения. Однако, по мнению учёных из Национального исследовательского медицинского института Тайваня, степень риска, которому подвержены родственники первой степени родства, требовалось определить отдельно. C-M Cheng et al. проанализировали данные более 150,000 пациентов с шизофренией и почти 230,000 родственников первой степени родства из разных слоёв общества с такими же расстройствами и вычислили процент риска (по медицинским записям 2001-2010 гг.).

Исследователи вычислили соотношение пациентов к общей численности населения, которым был поставлен диагноз одного из вышеперечисленных расстройств (по меньшей мере дважды), а также пациентов, которые являются их родственниками первой степени. Включив в формулу полученные данные, они вывели относительную вероятность расстройства.

Высокая степень риска развития серьёзных психических расстройств заметили в самых разных видах родственной связи, а именно, у родителей, детей, братьев и сестёр, а также у близнецов. Однако наиболее высокому риску развития психических расстройств подвержены близнецы (под близнецами исследователи понимали тех, у кого совпадают родители и день рождения; проверить другие параметры не было возможности). Также были получены данные относительно каждой нозологии: шизофрения может манифестировать у 46.88% родственников первой степени родства, БАР – у 15.13%, РАС — у 12.27%, депрессивное расстройство – 5.60%, СДВГ — у 2.1%. Для родителей, детей и братьев-сестёр эти значения гораздо ниже и практически не отличаются: относительная вероятность шизофрении составляет около 6%, БАР — 3,35%, депрессивное расстройство – 2.19% РАС — 2.29%, СДВГ — 1.78%. Более того, данное исследование демонстрирует семейную агрегацию шизофрении, БАР, депрессивного расстройства, РАС и СДВГ.

Однако C-M Cheng et al. отмечают, что результаты исследования имеют ряд ограничений: фактические процентные соотношения заболеваний в полтора-два раза (иногда и больше) отличаются от процента вычисленной ими относительной вероятности. Неточность они объясняют тем, что некоторые данные включения были недоступны в базах данных (например, являются ли родственники полно – или полукровными; практически не было сведений о влиянии окружающей среде и уровне образования).

Тем не менее, полученные результаты в очередной раз служат напоминанием для специалистов в области медицины о необходимости проверять и отслеживать психическое состояние родственников первой степени родства с шизофренией. Необходимы трансдиагностические исследования основных психических расстройств для лучшего понимания причин их развития.

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., Касьянов Е.Д.

Источники:

C-M Cheng, W-H Chang, M-H Chen et al. Co-aggregation of major psychiatric disorders in individuals with first-degree relatives with schizophrenia: a nationwide population-based study. Molecular Psychiatry (2017) 00, 1–8. doi:10.1038/mp.2017.217

Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 1187–1192.

Owen MJ, Craddock N, Jablensky A.

The genetic deconstruction of psychosis. Schizophr Bull 2007; 33: 905–911.

Самоповреждения и пограничное расстройство личности

Самоповреждения в подростковом возрасте могут быть признаками развивающегося расстройства личности, или предпосылками к суицидальной попытке и даже к завершённому суициду. Но на сегодняшний день имеется крайне мало данных о специфических нарушениях в мозговых структурах при данном феномене. Самоповреждения связывают с аффективными нарушениями в виду недостатка коркового управления эмоциями, как при пограничном расстройстве личности у взрослых. При данном расстройстве наблюдаются структурные и функциональные нарушения в некоторых фронтальных областях головного мозга: в передней поясной коре, островковой доле, дорсолатеральной префронтальной коре.

5 ноября 2018 года в журнале Cambridge University Press вышла статья Theodore P. Beauchaine et al., в которой авторы с целью сравнения объёма серого вещества изучили результаты МРТ головного мозга 20 девушек в возрасте от 13 до 19 лет, наносящих себе повреждения, и 20 человек в качестве контрольной группы.

В результате было обнаружено уменьшение серого вещества мозга в островковой извилине с двух сторон, в правой нижней лобной извилине и в других соседних структурах, ответственных за эмоции и саморегуляцию. Также исследователи заметили, что объём серого вещества в островковой и нижней лобной извилинах находится в обратнопропорциональной связи с эмоциональной дисрегуляцией, связанной с самооценкой.

Исходя из вышесказанного, авторы сделали вывод, что эмоциональные нарушения, приводящие к самоповреждению, затрагивают не все области головного мозга, отвечающие за формирование пограничного личностного расстройства.

Автор перевода: Вирт К.О.

Источники: Theodore P. Beauchaine, Colin L. Sauder , Christina M. Derbidge, Lauren L. Uyeji, Self-injuring adolescent girls exhibit insular cortex volumetric abnormalities that are similar to those seen in adults with borderline personality disorder, Cambridge University Press. Dev Psychopathol. 2018 Nov 5:1-10. doi: 10.1017/S0954579418000822

Телесное “Я”: Феномен искажённого тела при шизофрении

Особый теоретический и клинический интерес представляют собой феномены искажённого тела (ФИТ — abnormal bodily phenomena, ABP) у пациентов с шизофренией (в отечественной психопатологии, в зависимости от контекста, данные феномены могут трактоваться как сенестопатии или как расстройства схемы тела – аутометаморфопсии – прим. ред.). Тело — одно из самых важных измерений самоощущения и наиболее примитивная форма самосознания. Переживание собственного тела является неотъемлемой частью ежедневной жизни, посредством которого развивается связанное ощущение самого себя как единого целого. Такое состояние часто нарушается при шизофрении, что приводит к патологическому ощущению трансформации (изменённая форма/структура или перемена в композиции) или глубоким изменениям местной чувствительности. В этом отношении ФИТ определяет ключевую черту ранимости при шизофрении, а именно, нарушение базового ощущения воплощённости себя. Одна из проблем современной психиатрии — точное определение ФИТ для шизофрении и разграничение их признаков от других расстройств. Этим вопросом занялись G. Stanghellini et al. в своём недавнем исследовании.

За 15 лет опытные психиатры провели беседы с 550 амбулаторными пациентами с шизофренией (с одним или не-

сколькими психотическими эпизодами в анамнезе) и аффективными расстройствами. Целью бесед было выделить экспериментальные структуры с помощью самоописания , поэтому пациентам задавали открытые вопросы, на которые они должны были ответить наиболее полно и описать свои ощущения, особенно акцентируя внимание на времени, месте, теле и феномене себя. В ходе беседы специалисты пытались раскрыть качественные черты испытываемых ощущений и изобразить их как яркие личные описания, а не просто измерить и дать шаблонное описание. В частности, вопросы касались патологического пограничного феномена, — его изначально не было в опроснике, но он постоянно всплывал в ответах пациентов. Каждая беседа длилась около 90 минут.

Вопросы разнились от самых общих (Вы довольны своим телом? Достаточно ли хорошо Ваше тело ориентируется в пространстве?) до требующих точного ответа (Кажется ли Вам иногда, что какая-то часть Вашего тела не работает, например, мертва или является посторонним объектом?). Некоторые вопросы были наводящими и основанными на сказанном самим пациентом (Вы сказали, что чувствуете себя роботом. То есть безжизненным? Или как машина? Можете рассказать поподробнее?). Также вопросы касались других абнормальных феноменов (Расскажите, пожалуйста, что-нибудь, что поможет мне понять Ваше ощущение мира. Как течёт время (например, быстро или медленно)? Пространство — какое оно (большое или ограниченное)? Как Вы ощущаете себя по отношению к другим предметам и людям (Вы с ними связаны или существуете отдельно)?

Почти 70% пациентов (210 из 301) рассказывали как минимум об одном ФИТ. ФИТ чаще встречался у индивидов с острым расстройством (75%, 150 из 191), чем с хроническим (58%, 60 из 103). Всего специалисты выделили 4 типа ФИТ:

— динамизация, у 155 индивидов (расстройство границ тела: "Области тела, в которые входят какие-то силы", композиции тела: "Чувствовал, что на месте рта должны быть волосы", выделение органа наружу: "Половина вагины снаружи");

— морбидная объективизация, у 110 пациентов (тело наиболее "вещественно": "Она была запрограммирована, как робот");

— дисморфофобия и феномен дисморфии ("Тело изменилось", "Нос меняется в зеркале", "Грудь больше, кости меньше", "Жёлтая кожа");

— феномен боли ("В теле что-то горит", "Ощущение, будто режут разные части тела", "Боль в спине").

В качестве контрольной группы были взяты пациенты с тяжёлой депрессией. У 56 пациентов из 100 проявились ФИТ, но иные, чем у пациентов с шизофренией: не было нарушения границ себя и выворачивания органов, нет ощущения процесса, скорее итог ("позвоночник сломан", "сердце почти остановилось", "желудок упал"); ощущение "распада" или "разрывания" у пациентов с депрессией направлено внутри себя, в то время как у пациентов с шизофренией тело распадается на части само по себе.

Исследователи предполагают, что признаками шизофрении являются такие ФИТ, как длящиеся во времени ощущения разделения/разрывания и предметности/механизации. Эти признаки не проявляются у индивидов с депрессией, т.о. определение этих факторов может помочь специалистам разделить людей с психическими расстройствами с рядом неоднородных соматических жалоб.

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., Касьянов Е.Д.

Источники:

Stanghellini G., Ballerini M., Blasi S., Mancini M., Presenza S., Raballoe A., Cutting J. The bodily self: A qualitative study of abnormal bodily phenomena in persons with schizophrenia. Comprehensive Psychiatry 55 (2014) 1703–1711, http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsych.2014.06.013.

Stanghellini G, Ballerini M. Qualitative analysis. Its use in psychopathological research (editorial). Acta Psychiatr Scand 2008;117(3):161-3.

Gallagher S. Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. Trends Cogn Sci 2000;4(1):14-21.

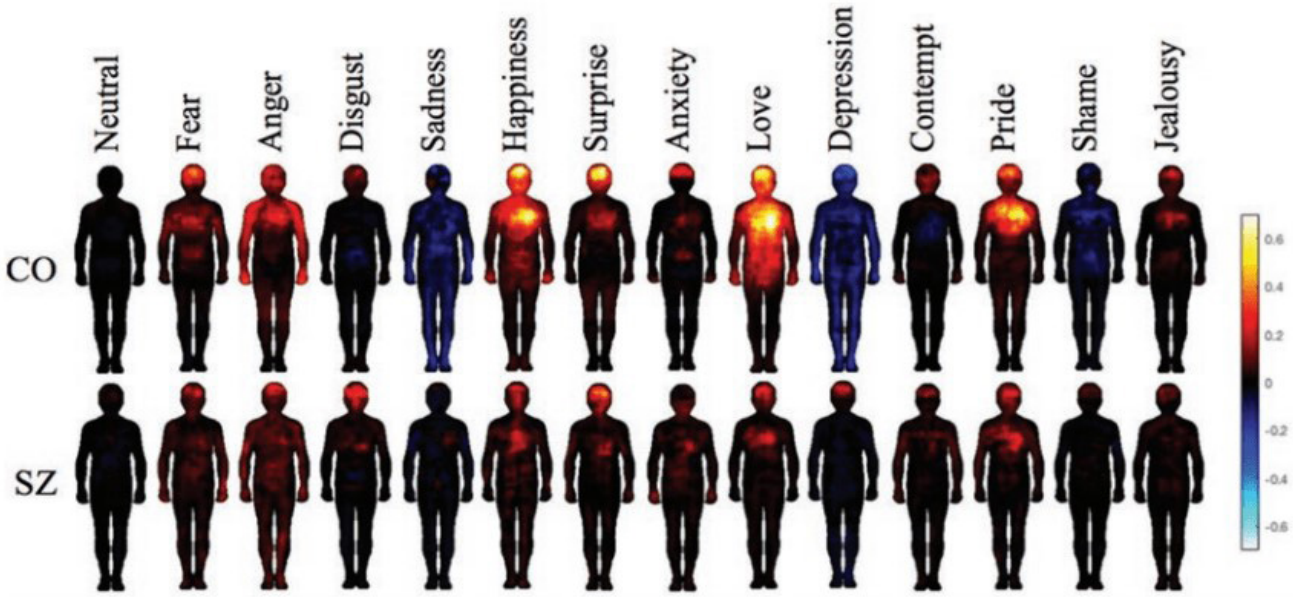
Телесная карта эмоций при шизофрении

Нарушение восприятия самого себя сыграло центральную роль в создании первых теорий по шизофрении. Связанные с данным расстройством нарушения телесного Я, упоминаются как в рассказах от первого лица, так и в феноменологических исследованиях. Отклонения в самовосприятии проявляются на преморбидных и продромальных стадиях и предсказывают риск развития шизофрении, но не депрессии или биполярного расстройства.

Телесное самовосприятие неотделимо от чувств и эмоций. Телесные ощущения (такие как температура, покалывание, боль, давление, раздражение) и переживание различных эмоций (например, грусть, радость, страх, злоба) сопровождаются определённой степенью активности в островковой доле, а также мозговом стволе и промежуточном мозге. Воспоминание об эмоциональном переживании также активирует автономную нервную систему и вызывает ощущения, похожие на настоящий опыт. Важно отметить, что переживание эмоций выражается и через изменение ощущений тела, что напрямую передаётся в речи через метафоры: душа в пятки ушла, голова кипит и проч.

В случае с шизофренией возникают глубокие изменения в ощущении тела и искажённое представление о восприятии эмоций и их выражения. Lénie J. Torregrossa et al провели исследование с применением нового топографического метода: они попросили 26 пациентов и здоровых индивидов раскрасить определённым образом участки тела в зависимости от испытываемой эмоции. Участникам заранее выдали листок с определением 14 эмоций, которые нужно было изобразить.

Ответы обрабатывались с помощью



программы EmBODY, в которой участники закрашивали тело с описанием ощущения под ним курсором мышки. На рисунке показаны результаты эксперимента. В первой строке — оценка здоровой группы, в нижней — пациентов с шизофренией (эмоции слева направо: нейтрально, страх, злоба, отвращение, грусть, счастье, удивление, беспокойство, любовь, депрессия, соблазн, гор-

дость, стыд, ревность).

Видно, что пациенты воспринимают эмоции почти в два раза более притуплено, чем здоровые лица. Ощущения у контрольной группы, вызванные с помощью воспоминаний, тесно связаны с пережитым опытом. У пациентов с шизофренией этого не происходит, вероятно, из-за "урезанной" способности моделировать события. Это, в свою очередь, может оказывать влияние на способность вспоминать. Кроме того, в связи с такой особенностью восприятия может иметь место искажённая, неадекватная реакция на происходящее. Но истинность данной теории под вопросом.

Исследователи полагают, что проведённый ими эксперимент подчёркивает необходимость обращать внимание на феномен телесности в связи с последствиями шизофрении на социальном и функциональном уровнях.

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., Касьянов Е.Д.

Источники:

Lénie J. Torregrossa, Matthew A. Snodgress, Seok Jin Hong, Heathman S. Nichols, Enrico Glerean, Lauri Nummenmaa, and Sohee Park. Anomalous Bodily Maps of Emotions in Schizophrenia. Schiz Bull doi:10.1093/schbul/sby179

Hietanen JK, Glerean E, Hari R, Nummenmaa L. Bodily maps of emotions across child development. Dev Sci. 2016;19:1111–1118.

Northoff G, Duncan NW. How do abnormalities in the brain's spontaneous activity translate into symptoms in schizophrenia? From an overview of resting state activity findings to a proposed spatiotemporal psychopathology. Prog Neurobiol. 2016;145–146:26–45.

Шизофрения и программы раннего вмешательства

Известно, что ранняя постановка диагноза и скорейшее лечение способствуют улучшению прогноза, уменьшают вероятность летального исхода, и процесс лечения в клинических условиях проходит менее болезненно. Кроме того, логично предположить, что итог будет гораздо лучше, если предотвратить болезни ещё до того, как у индивидов группы риска появятся симптомы. Стремление найти способы предотвращения болезней до возникновения симптоматики привело к созданию скрининговых программ для самых разных заболеваний, от диабета до нескольких разновидностей рака; программы раннего вмешательства стали важной частью современного здравоохранения. К ним, в том числе, относятся понятия "ультра высокий риск" (УВР) и "высокий клинический риск" (ВКР), — как "переход" к расстройству определённого спектра, например, шизофренического. Термины появились около двадцати лет назад.

В недавней статье Sinan Guloksuz & Jim van Os обратились к проблеме необходимости внедрения скрининговых программ в здравоохранении как наиболее эффективного способа предотвратить развитие психических расстройств.

По их данным, решающим фактором степени "перехода" является не прогностическая ценность скринингового инструмента для ВКР/УВР, а вычисление степени повышения риска в определённом случае. На данный момент процент "переходов" в следующую стадию принято вычислять в рамках таких стратегий выборки в медицинских учреждениях, как количество оказанных медицинских услуг, интенсивность просветительских мероприятий, количество самообращений и изучение параметров включения/исключения. Когда в связи с этой проблемой появились первые исследования, процент количества "переходов" составлял в них около 40%, теперь же данное значение сократилось до 15%, что связано с "разбавлением" данных

из-за расширения программ по УВР/ВКР, которые теперь проводятся в большем масштабе.

Следующий вопрос заключается в том, насколько экономически оправдано для системы здравоохранения применение программ по УВР/ВКР и "переходам", если учесть, что самих случаев УВР/ВКР крайне мало. Недавний анализ записей электронной системы Лондона и Мельбурна показал, что 16.3% пациентов, получивших медицинскую помощь в связи с первым психотическим эпизодом (ППЭ), изначально обращались в местные продромальные центры. При этом только 4.1% соответствовали критериям УВР/ВКР и впоследствии "перешли" в следующую стадию, а остальным 12.3% поставили диагноз ППЭ ещё в продромальных центрах. Похожие данные были также подсчитаны в остальном мире. Несмотря на растущую в геометрической прогрессии популярность программ по УВР/ВКР, почти нет данных по их экономической эффективности.

Более пятидесяти лет назад учёные Вильсон и Юнгнер разработали критерии метода выборки, которые теперь полностью применяются в программе по УВР/ВКР, кроме одного, самого важного пункта: доступности эффективного лечения для предотвращения заболевания. Получается, что скрининговая система лишь даёт отсрочку фактической постановке диагноза при развитии болезни.

В связи с вышеперечисленным, авторы статьи полагают, что для действительно эффективного проведения программ по раннему вмешательству необходимо сначала сформировать стратегию, основанную на доказательных фактах и анализах данных, а потом уже предпринимать необходимые действия.

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, Касьянов Е.Д.

Источники:

Sinan Guloksuz, Jim van Os. Need for evidence-based early intervention programmes: a public health perspective. Evidence Based Mental Health Nov 2018, 21 (4) 128-130; DOI: 10.1136/ebmental-2018-300030

Ajnakina O, Morgan C, Gayer-Anderson C, et al. Only a small proportion of patients with first episode psychosis come via prodromal services: a retrospective survey of a large UK mental health programme. BMC Psychiatry 2017;17:308.

Davies C, Cipriani A, Ioannidis JPA, et al. Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: a network meta-analysis. World Psychiatry 2018;17:196–209.

Ошибки в диагностике деменции с помощью шкал

Клинические руководства по диагностике и лечению деменций рекомендуют использовать стандартизированные когнитивные шкалы, однако до сих пор неясно, какие именно шкалы являются наиболее подходящими для скрининга на деменцию. Согласно новому исследованию, опубликованному в Neurology Clinical Practice, использование шкал для оценки когнитивных функций нередко сопряжено с неправильной классификацией синдрома деменции. Janice M. Ranson at al. изучили предикторы ошибочной диагностики деменций у 824 пожилых участников с помощью трёх шкал для оценки когнитивных функций: самая известная – MMSE (Mini-Mental State Examination), MIS (Memory Impairment Screen) и альтернативный вариант – тест на называние животных (Animal naming) – семантические категориальные ассоциации по Лурии.

Учёные обнаружили, что у 35,7% участников было неправильно диагностировано когнитивное снижение по крайней мере по одной шкале, в то время как у 1,7% участников – по всем трем шкалам.

Более высокие ложноотрицательные результаты и более низкие ложноположительные результаты по MMSE зависели от количества формальных лет обучения. У инвалидов и лиц, находившихся в интернате для престарелых, отмечалось снижение ложноотрицательных и повышение ложноположительных результатов при использовании теста на называние животных и шкалы MIS. Кроме того, возраст, различные нарушения зрения и принадлежность к небелой расе также наиболее последовательно были связаны с ложноположительными результатами.

Синдром деменции часто неправильно классифицируется при использовании кратких когнитивных оценок, в основном из-за специфических ошибок самих шкал. В связи с чем, более низкий порог для диагностики деменции может уменьшить неправильную диагностику деменции, например, среди лиц с низким уровнем образования или лиц, проживающих в домах престарелых. В таком случае, повторная оценка когнитивных функций может оказаться очень полезной.

Это важно, потому что ложноотрицательные результаты могут отсрочить во времени правильную диагностику деменции, что может привести к упущению возможности своевременного доступа к лечению и медицинским услугам, а ложноположительные результаты, в свою очередь, могут привести к ненужным направлениям на исследования и материальным тратам, что будет затрагивать как семьи пациентов, так и службы здравоохранения.

Комментарий переводчика: Необходимо также помнить и про клинические особенности многих деменций, которые проявляются флуктуациями когнитивного дефицита (деменция с тельцами Леви, деменция при болезни Паркинсона, постинсультная и другие сосудистые деменции, делирий разной этиологии). Нередко пациенты с такими заболеваниями могут демонстрировать результаты нейрокогнитивного тестирования на уровне нормы или умеренного когнитивного снижения.

Автор перевода: Касьянов Е.Д.

Источники: Janice M. Ranson et al. Predictors of dementia misclassification when using brief cognitive assessments. Neurology: Clinical Practice Month 2019 vol. 9 no. 1 1-9 doi:10.1212/CPJ.0000000000000566

Фокус на двигательную систему при психозе

Два года назад американский психиатр Кеннет Кендлер обратил внимание, насколько мало врачи и учёные придают значение двигательным нарушениям при психических расстройствах по сравнению с началом XX века. Скорее всего, это связано с внедрением антипсихотических препаратов в середине прошлого столетия, вызывающих разнообразные экстрапирамидные побочные эффекты, которые маскируют "спонтанные" неадекватные движения. В результате о понятии моторной патологии как ключевого симптома психоза забыли на следующие пятьдесят лет. В то же время, современное поколение учёных, занимающихся психиатрической генетикой, изучающих лиц с высоким риском развития психоза и пациентов, которые не получали медикаментозное лечение, разработало новое видение двигательной дисфункции.

Например, Национальным Институтом Психического Здоровья (США) был утверждён шестой раздел Исследовательских Критериев Доменов (Research Domain Criteria (RDoC)), посвященный симптомам моторных заболеваний. Кроме того, в пятом издании "Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам" (DSM-5) для кататонии выделена отдельная диагностическая категория, где была подчеркнута её связь со множеством расстройств. Тем не менее, в то время как механистическое и дименсиональное понимание моторного поведения привлекло повышенное внимание, фокус на соответствующие предметы исследования долгое время отсутствовал.

Подобный подход — серьёзное упущение, как считают Mittal V.A. et Walther S. В 1990-е годы Walker E. et Lewine R.J. заметили, что у младенцев с замедленным развитием двигательной функции и отклонениями в моторике в дальнейшем развивалась шизофрения [1]. Опираясь на эту работу, следующие исследователи понаблюдали за индивидами группы высокого риска и подтвердили, что необычная моторная деятельность (например, спонтанная дискинезия) характеризует, а в дальнейшем предвосхищает развитие болезни [2].

Благодаря развитию технологий в наши дни в подобных исследованиях можно получить более точные результаты. Apthorp et al. инструментальным методом изучили осаночное колебание у пациентов с шизотипическим расстройством личности, шизофренией и сравнили их с группой здоровых лиц. Неадекватные покачивания, указывающие на плохое функционирование мозжечка, наблюдались в обеих группах пациентов. А ещё в одном исследовании учёным удалось с помощью нейровизуализации определить признаки нейроциркуляторных расстройств [4].

Кроме того, исследователи обращались к возможным способам лечения. Из-за дисфункции моторики нарушаются и сложные поведенческие процессы, такие как восприятие и жестикуляция. Например, Schülke et al. проследили за жестами, сопровождающими речь, и заметили, что уменьшение возбудимости фронтальной коры (с помощью катодной стимуляции) повысило количество правильных ответов пациентов в задании, где надо было определить, соответствует ли жест актёра его речи.

Психические расстройства характеризуются целым рядом трансдиагностических отклонений двигательной функции и их подтипами (например, сила сжатия, лёгкий неврологический дефицит, движение глаз). Mittal V.A. et Walther S. полагают, что подобное поведение играет большое значение в клинической картине расстройств шизофренического спектра. В отличие от некоторых известных симптомов психоза, отклонения в двигательной функции — легко заметные маркеры патологии. Авторы статьи полагают, что именно на них следует обращать внимание в клинической практике в первую очередь.

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., Касьянов Е.Д.

Источники:

Walker E., Lewine R.J. Prediction of adult-onset schizophrenia from childhood home movies of the patients. Am J Psychiatry 1990;147:1052–1056.

Mittal VA, Neumann C, Saczawa M, Walker EF. Longitudinal progression of movement abnormalities in relation to psychotic symptoms in adolescents at high risk of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2008;65:165–171.

Apthorp D, Bolbecker A, Bartolomeo L, O'Donnell BF, Hetrick W. Postural sway abnormalities in schizotypal personality disorder [published online ahead of print October 30, 2018]. Schizophr Bull. doi:https://doi.org/10.1093/schbul/sby141

Mittal VA, Bernard JA, Northoff G. What can different motor circuits tell us about psychosis? An RDoC perspective. Schizophr Bull. 2017;43:949–955.

Mittal V.A., Walther S. As Motor System Pathophysiology Returns to the Forefront of Psychosis Research, Clinical Implications Should Hold Center Stage. Schizophr Bull, sby176, https://doi.org/10.1093/schbul/sby176

Шизофрения и риск деменции

Деменция — одно из самых распространённых заболеваний позднего возраста. Для деменции характерны прогрессивная потеря когнитивных функций,

поведенческие нарушения, социальная дезадаптация, что в итоге и приводит к инвалидности или смерти от вторичных причин. Согласно недавнему обзору, на сегодняшний день от деменции страдает 44 миллиона людей, при этом каждый год заболевает 7,7 миллиона. Если так будет продолжаться, то каждые 20 лет число пациентов будет увеличиваться вдвое.

В ряде исследований была предпринята попытка найти общие механизмы развития шизофрении и деменции. Однако полученные выводы были противоречивы. Laisheng Cai & Jingwei Huang провели метаанализ существующих исследований на английском языке, найденных в базах данных PubMed, Embase, и Web of Science до 23 декабря 2017 года. Из более чем 700 исследований было отобрано 6 (5 063 316 индивидов, 206 694 случая).

Выяснилось, что пациенты с шизофренией больше подвержены развитию деменции, чем здоровые лица. Интересно, что женщины заболевают деменцией чаще, чем мужчины. Вероятно, это связано с тем, что многие женщины в итоге теряют своих мужей и живут в одиночестве до 80-85 лет, женщины часто берут в мужья тех, кто старше их, мужчины статистически живут меньше женщин. Одиночество тесно связано с риском деменции. Кроме того, после менопаузы у женщин понижен уровень эстрогенов, что приводит к определённым физиологическим изменениям, которые влекут за собой нарушения в работе нейронов и головного мозга в целом. Эти сбои выражаются в снижении когнитивных способностей, в частности, ухудшении кратковременной памяти. Главным генетическим фактором риска деменции принято считать аллели аполипопротеина e4 (APOE4). Кроме того, как считают исследователи, женщины в целом склонны к переменам настроения, бессоннице, раздражительности, беспокойству и депрессии, которые напрямую влияют на работу мозга и ускоряют развитие деменции.

Каким образом влияет шизофрения на развитие деменции, так и не стало до конца известно. Возможно, это связано с тем, что пациенты с шизофренией подвержены ряду таких хронических состояний, как цереброваскулярная болезнь, чрезмерное употребление психоактивных веществ, мерцание предсердий, периферическая васкулярная болезнь, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность, которые нередко предшествуют деменции. Кроме того, как шизофрения, так и деменция связаны с нарушениями в работе головного мозга. Также возможно, что развитие деменции связано с применением антипсихотиков и общим ухудшением здоровья (из-за алкоголя, наркотиков, табака и низких физических нагрузок).

Авторы работы надеются, что в дальнейшем будут проведены исследования, в которых будет изучаться связь шизофрении с конкретными причинами деменции, например, болезни Альцгеймера или сосудистой деменции. Не менее важно анализировать исследования и на других языках, кроме английского. Более того, необходимо определить факторы риска развития деменции у людей с шизофренией.

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., Касьянов Е.Д.

Источники:

Laisheng Cai, Jingwei Huang. Schizophrenia and risk of dementia: a meta-analysis study. Neuropsychiatric Disease and Treatment. doi: 10.2147/NDT.S172933

Tapiainen V, Hartikainen S, Taipale H, Tiihonen J, Tolppanen A-M. Hospital-treated mental and behavioral disorders and risk of Alzheimer's disease: A nationwide nested case-control study. Eur Psychiatry. 2017;43:92–98.

Dixon L, Weiden P, Delahanty J, et al. Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples. Schizophr Bull. 2000; 26(4):903–912.

Насилие над детьми и психотический опыт

Психотический опыт (т.е. галлюцинации и бред) встречается примерно у 5,8-12,5% населения, что неоднократно подтверждалось в мета-анализах и масштабных эпидемиологических опросах. Этот процент сильно выше процента населения с психическими расстройствами, поэтому в последнее время специалисты всё чаще обращают внимание на необходимость пересмотреть представление о том, что психотические опыты являются исключительно индикаторами риска расстройств психики. Кроме того, в наши дни проводят большое количество мета-анализов для определения связи между неблагоприятной обстановкой в детстве и психотическими опытами (а также психозами). Согласно полученным данным, неблагоприятные условия в детстве приводят в 76% случаях к психотическим симптомам и повышают риск возникновения психоза. Случаи сексуального насилия (СН) особенно часто приводят к симптомам нарушения восприятия, а случаи физического насилия (ФН) — к симптомам нарушения мышления.

Caroline Bell et al. провели масштабное исследование, в ходе которого собрали информацию о 1265 индивидах, рождённых в 1977 году в Крайстчёрч (Новая Зеландия), за весь период их жизни. Были использованы материалы, полученные во время обследований индивидов, когда они только родились, в четыре месяца, когда им был год (затем в каждый год до 16 лет), в 18, 21, 25, 30 и 35 лет. В опросах, проведённых с индивидами, когда им было 18 и 21 год, выяснилось, что 14,1% подвергались в детстве той или иной форме СН, из которых 6,3% сообщили о грубом воздействии; 17,5% заявили о случаях ФН, из которых 6,4% — о крайне грубом насилии.

В возрасте 35 лет индивидов спросили, был ли у них психотический опыт за период между двумя последними обследованиями (между 30 и 35 годами). В группе, где сообщили о СН, заявивших о психотическом опыте было в 3,2-4,3 раза больше, чем в группе без случаев СН. В противовес предыдущим исследованиям, не было выявлено чёткой связи между психотическим опытом и ФН.

Таким образом, клинические исследования показали, что многие психотические симптомы можно связать с СН, т.е. психическое расстройство не всегда изначально присущи пациентам. Исследователи предполагают, что понимание этиологической основы симптомов может помочь в процессе лечения, и хотя антипсихотики доказали свою эффективность при лечении серьёзных психических расстройств, необходимость их применения у испытавших психотический опыт, но не имеющих психического расстройства, остаётся под вопросом.

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., Касьянов Е.Д.

Источники:

Bell C.J., Foulds J.A., Horwood L.J., Mulder R.T., Boden J.M. Childhood abuse and psychotic experiences in adulthood: findings from a 35-year longitudinal study. BJPsych, doi:10.1192/bjp.2018.264

Trotta A., Murray R.M., Fisher H.L. The impact of childhood adversity on the persistence of psychotic symptoms: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2015; 45: 2481–98.

Linscott R.J., van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression

across mental disorders. Psychol Med 2013; 43: 1133–49.

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 процессами, 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, ступор, ажитация, мутизм, негативизм, вычурное поведение, гримасничание, 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), злокачественном нейролептическом 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 исследования, золпидем, по-видимому, поле-

зен 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.

Batya Swift Yasgur. The Many Misconceptions of Catatonia: Treatment Is Often Successful With the Right Knowledge. www.psychiatryadvisor.com

Шизофрения и расстройства личности

Взаимосвязь патологий личности и шизофрении является одной из центральных проблем психиатрии. Некоторые расстройства личности принято относить к факторам риска развития шизофрении и считать её предпосылками. Так, некоторые черты пограничного расстройства также напоминают симптомы шизофрении. Иерархические структуры и системы классификации симптомов позволяют иначе посмотреть на коморбидные патологии, в том числе расстройства личности. Специалисты часто не уделяют должного внимания проблеме коморбидных расстройств и не рассматривают лечение шизофрении в связке с сопутствующими расстройствами, поскольку принимают их за один из психотических симптомов либо за их побочное явление.

Расстройства личности могут превалировать как в ходе лечения болезни, так и на протяжении всей жизни пациента. В связи с этим возникают трудности по точному определению типа расстройства, постановке диагноза и по лечению. В недавнем обзоре Simonsen E. и Newton-Howes G. предлагают следующие выводы.

Специалисты не должны забывать, что психотические реакции, наблюдаемые во время пограничных расстройств, могут указывать на сопутствующее течение аффективного психоза, результат злоупотребления психоактивными веществами, побочные эффекты медикаментов, а также на симптомы, предшествующие шизофрении.

Частота случаев одновременного проявления расстройств личности и шизофрении сильно разнится, но в среднем составляет 40%. На данный момент невозможно точно определить, какой подтип личности наиболее подвержен подобному риску. Одна из гипотез возникновения коморбидных расстройств настаивает на том, что существуют определённые черты характера, из-за которых повышается вероятность протекания сразу двух болезней. Гипотезу нельзя проверить с помощью мета-анализа из-за отсутствия данных, так что вопрос о взаимосвязанности психопатологии, черт характера и наследственных факторов остаётся открытым.

Согласно наиболее достоверным сведениям, психотерапия является самым подходящим первоочередным лечением расстройств личности, в частности пограничного расстройства личности. Разработка плана лечения, позволяющая использовать элементы личностной терапии, может стать эффективным инструментом терапии симптомов 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., Касьянов Е.Д.

Источники: Erik Simonsen and Giles Newton-Howes. Personality Pathology and Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 24.04.2018 doi:10.1093/schbul/sby053

Newton-Howes G, Tyrer P, North B, Yang M. The prevalence of personality disorder in schizophrenia and psychotic disorders: systematic review of rates and explanatory modelling. Psychol Med. 2008;38:1075–1082

Сон и когнитивные функции

В то время как отрицательные эффекты депривации сна хорошо известны, авторы нового исследования обнаружили, что слишком длительный сон может также оказать пагубное влияние на головной мозг. Предварительные результаты крупнейшего в мире исследования сна показали, что люди, которые спали в среднем от семи до восьми часов в сутки, демонстрировали более высокие когнитивные способности, чем те, кто спал меньше или больше данного периода времени.

Крупнейшее в мире исследование сна было начато в июне 2017 года, и уже через несколько дней более 40 000 человек со всего мира приняли участие в онлайн-исследовании, которое состояло из подробного опросника и серии тестов по исследованию когнитивной деятельности.

Согласно результатам исследования, примерно половина всех участников спала менее 6,3 часов в сутки, что примерно на час меньше рекомендованной длительности сна. Один поразительный вывод заключался в том, что большинство участников, которые спали четыре часа или меньше, выполняли тесты так, как если бы они были почти на девять лет старше.

Ещё одно удивительное открытие заключалось в том, что сон поражал всех взрослых участников одинаково. Количество сна, связанное с высокофункциональным когнитивным поведением, было одинаковым для всех (от семи до восьми часов) независимо от возраста. Кроме того, ухудшение, связанное со слишком коротким или слишком длительным сном, не зависело от возраста участников.

«Мы нашли оптимальное количество сна – от семи до восьми часов каждую ночь – , чтобы ваш мозг работал лучше всего. Мы также обнаружили, что люди, которые спали больше, чем эти цифры, показывали такие же результаты, как те, кто спал слишком мало», – отметил Conor Wild, ведущий автор исследования.

Логический ход мысли и вербальные способности участников были двумя когнитивными функциями, наиболее сильно затронутыми сном, в то время как краткосрочная память была относительно в норме. Этот факт отличается от результатов большинства научных исследований с полной депривацией сна и наводит на мысль, что недостаточно длительный сон в течение длительного периода влияет на ваш мозг иначе, чем одна бессонная ночь.

Большинство людей в какой-то момент своей жизни не испытывают полноценного сна в течение нескольких дней, недель или месяцев. Однако последствия такого рода ежедневного ограничения сна на такие когнитивные функции, как способность запоминать и хранить информацию в памяти, решать проблемы и общаться, оставались плохо изученными. Предварительные результаты крупнейшего в мире исследования сна продемонстрировали, что правильная длительность сна должна составлять семь-восемь часов, а любые изменения в протяжённости сна связаны с ухудшением познавательных способностей человека.

Подготовил: Касьянов Е.Д.

Источники: Wild C.J. et al. Dissociable effects of self-reported daily sleep duration

on high-level cognitive abilities. Sleep. 2018 Sep 13. doi: 10.1093/sleep/zsy182.

Психотический опыт в странах с разным уровнем дохода

В психиатрии известна связь между психотическим опытом (ПО) и риском развития полноценного психического расстройства. При этом ПО может возникнуть и сопутствовать жизни пациента длительное время, не развиваясь в полноценную болезнь. Примерно у 7% населения западных индустриальных стран наблюдается та или иная форма ПО, подходящая под категорию высокого риска развития психоза. Подобные случаи в медицинской практике принято называть предрасположенностью к психическим расстройствам [1], или расширенным психическим фенотипом [2]. Кроме того, ПО связаны с такими нарушениями психики, как тревожное расстройство и повышенный риск суицидального поведения.

При этом основная часть существующих исследований основаны на случайной выборке среди западных, индустриальных, развитых, демократических частей населения, главным образом, в США и Европе. Однако появились свидетельства о том, что полученные данные не отображают ситуацию в остальном мире: количество случаев ПО в отдельно взятой стране зависит также от уровня дохода населения.

Wüsten C. et al проанализировали данные за 2016 и 2017 года, куда вошли более 7,000 пациентов из 13 стран с разным уровнем дохода (5 стран со средним и низким уровнем дохода (ССНУД — Гана, Индия, Индонезия, Колумбия, Мексика) и 8 — с высоким (СВУД — Великобритания, Канада, Германия, Голландия, Бельгия, Швеция, Франция, Испания, США) согласно критериям Всемирного банка (ВНД≥12,235$)). Пациентам предлагалось пройти онлайн-опрос по самоанализу психического состояния CAPE (Community Assessment of Psychic Experiences), который позволяет предварительно определить наличие у индивида ПО (столкновение с необычным, галлюцинации, паранойя, магическое мышление, идеи величия) или проявления негативных симптомов (абулия, социальная самоизоляция, эмоциональное уплощение).

Примечательно, что, несмотря на примерно одинаковую частоту возникновения симптомов у пациентов, жители ССНУД видят проявление ПО менее болезненным и тревожным, чем жители СВУД. Последние считали удручающим все ПО, кроме магического мышления. Возможно, это связано с культурными различиями. Согласно шкале культурных особенностей Хофстеде (превалирование признака индивидуализма или коллективизма в определённой народности) СВУД относятся к культурам индивидуализма, в противовес ССНУД. Большее значение, которое жители СВУД придают индивидуальности и ответственности, вероятно, заставляет их воспринимать ПО как более серьёзную угрозу саморазрушения. Помимо этого, жители развитых стран испытывают меньше трудностей в отделении реальности от плодов воображения; в ССНУД психотические опыты чаще становятся патологией.

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., Касьянов Е.Д.

Источники: Mark W, Toulopoulou T. Psychometric properties of “community assessment of psychic experiences”: review and metaanalyses. Schizophr Bull. 2016;42:34–44

van Os J, Linscott RJ. Introduction: the extended psychosis phenotype–relationship with schizophrenia and with ultrahigh risk status for psychosis. Schizophr Bull. 2012;38:227–230

Wüsten C., Schlier B. et al. Psychotic Experiences and Related Distress: A

Cross-national Comparison and Network Analysis Based on 7141 Participants From 13 Countries. Schizophr Bull. doi:10.1093/schbul/sby087

Ранняя шизофрения и развитие мозга

На сегодняшний день когнитивные нарушения после первого эпизода шизофрении остаются малоизученными, так как практически во всех лонгитудинальных исследованиях не производилась стратификации выборки по возрасту. 3 октября 2018 года в журнале JAMA Psychiatry вышла статья Tara A. Niendam et al., где исследовалась зависимость активности префронтальной коры головного мозга в первые 2 года (от манифестации) течения шизофрении.

В исследование были включены пациенты с рано начавшейся шизофренией в возрасте от 12 до 25 лет, а также здоровые добровольцы из группы контроля. Состояние префронтальной коры головного мозга проверяли при помощи МРТ через 6; 12; и 24 месяцев после манифестации заболевания. Когнитивные функции оценивались при помощи методики AX Continuous Performance Task (AX-CPT). По мере накопления результатов, пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от уровня активности префронтальной коры головного мозга и поведенческих аномалий. Для оценки результатов также проводился анализ влияния антипсихотических препаратов на полученные показатели.

Исследование длилось с октября 2004 года по июль 2013 года. В нём приняли участие 180 человек: 87 из них страдали шизофренией (средний возраст составил 19,6 лет), 93 человека вошли в контрольную группу (средний возраст – 18,8 лет). В результате сравнения респондентов с рано начавшейся шизофренией и респондентов из контрольной группы не было выявлено стойкого поведенческого и функционального дефицитов в работе головного мозга в первые два года после начала заболевания.

Следовательно, на сегодняшний день не существует убедительных доказательств того, что из-за рано начавшегося шизофренического процесса происходит повреждение или нарушение развития головного мозга в первые годы после начала болезни. Данные выводы говорят в пользу нейроонтогенетической теории развития шизофрении, нежели нейродегенеративной.

Подготовила: Вирт К.О.

Редакция: Касьянов Е.Д.

Источники: Tara A. Niendam, Kimberly L. Ray, Anna-Maria Iosif. Association of Age at Onset and Longitudinal Course of Prefrontal Function in Youth With Schizophrenia. JAMA Psychiatry, 03.10.2018

«Злые голоса»: негативное содержание галлюцинаций

Вербальные галлюцинации (ВГ) встречаются в целом ряде психических расстройств, таких как шизофрения, биполярное аффективное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, пограничное личностное расстройство и др., и значительно ухудшают качество жизни пациентов. ВГ также возникают у части населения без психотического опыта. Возникает вопрос, почему одна группа людей может справиться с психотическим опытом и остаться частью общества, а другая — страдает от социального и функционального несоответствия и нуждаются в психологической реабилитации.

В ряде случаев возможно разграничить клинические случаи от неклинических по тому, какие эмоции несёт "голос": отрицательные или положительные. Согласно статистике, в 88% случаев пациенты, слышавшие негативные голоса, относятся к клинике. В 100% случаев при шизофрении голоса имеют отрицательный характер, в 93% — при диссоциативном расстройстве и всего в 53% — у здоровых лиц.

Негативное содержание ВГ имеет большое значение в процессе определения необходимости оказания помощи тому, кто их испытывает. Согласно обзо-

ру исследований, проведённому F. Larøi et al., ВГ представляют собой опыт, во время которого определённые мыслительные процессы ощущаются как посторонние и слышимые. С наибольшей вероятностью это происходит на фоне негативных эмоций в связи с нарушением восприятия из-за не полностью обработанных травмирующих событий (в том числе, обработанных диссоциативно) или попытки сознания справиться с физической или социальной угрозой. Слова, которые проговаривает "голос", скорее всего, формируются из окружения в настоящий момент, культуру и прошедшие переживания, хотя не обязательно несут отрицательный характер. Нередко негативное содержание голосов усиливается из-за ответной реакции личности, например, враждебного оспаривания в ответ или попыток подавить голос. Разница в культуре сказывается на способе справиться с голосом: ответить или подавить.

Можно применить традиционные методы переструктурирования сознания и работы с негативными установками, но пока мало изучена их эффективность в случае с резистентными "голосами". Зато проведено достаточно исследований по методам вмешательства, направленных на укрепление положительных Я-схем [1]. В ходе эксперимента [2] 2012 года van der Gaag et al. применили методы тренировки соревновательной памяти с целью усилить положительные воспоминания, не связанные с негативным содержанием голоса. Результаты исследования показали, что симптомы депрессии улучшились, но на "голоса" проведённые сессии практически никак не повлияли.

Авторы советуют провести больше исследований по влиянию травм на развитие негативного содержания "голосов". Кроме того, следует обратить внимание на методы нейростимуляции зоны Брока и миндалевидного тела, связанных с возникновением негативных ВГ. Наконец, необходимо беседовать с самими пациентами, которые слышат "голоса", чтобы лучше понимать факторы происхождения и поддержания галлюцинаций.

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., Касьянов Е.Д.

Источники:

Hall, P. L., & Tarrier, N. (2005). The cognitive-behavioural treatment of low self-esteem in psychotic patients: A pilot study. Behaviour Research and Therapy, 41(3), 317–332.

van der Gaag, M., van Oosterhout, B., Daalman, K., Sommer, I. E., & Korrelboom, K. (2012). Initial evaluation of the effects of competitive memory training (COMET) on depression in schizophrenia-spectrum patients with persisting auditory verbal hallucinations: A randomized controlled trial. British Journal of Clinical Psychology, 51(2), 158–171.

Larøia F., Thomas N., Aleman A., Fernyhough C., Wilkinson S., Deamer F., McCarthy-Jones S. The ice in voices: Understanding negative content in auditory-verbal hallucinations. Clin Psych Rev 67 (2019) 1–10. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.11.001

Феномен музыкальных галлюцинаций

Музыкальные галлюцинации – это разновидность слуховых галлюцинаций, при которой пациенты слышат мелодии или песни при отсутствии слуховых стимулов. Музыкальные галлюцинации сами по себе не имеют диагностического значения. Тем не менее, этот необычный феномен может встречаться при различных психиатрических и соматических расстройствах.

Музыкальные галлюцинации были впервые описаны Ballinger в 1846 г. С тех пор в литературе описано не менее 500 случаев музыкальных галлюцинаций, что позволяет расценить эту психопатоло-

гию как редкую.

В отличие от других форм слуховых галлюцинаций, музыкальные для большинства пациентов являются приятным опытом. В одном из клинических случаев, описанных Doluwerra et al., пациентка слышала религиозные песни, находила в них утешение и сожалела о начатом лечении, лишившем ее этих приятных переживаний.

Галлюцинаторная музыка часто является приятной для пациентов еще и из-за того, что имеет особое значение для них и вызывает приятные воспоминания. Weerasundra et al. сообщают о пациенте, слышавшем мелодию, игравшую на его свадьбе 50 лет назад. В клиническом случае, описанном Doluwerra et al., пациентка слышала песни популярного певца, которые часто слушала в детстве.

Тот факт, что музыкальные галлюцинации обладают личной значимостью и вызывают удовольствие, породил споры об истинной природе этого феномена. Например, Keshavan et al. в 1992 году высказал предположение, что музыкальные галлюцинации появляются из-за воспоминаний, которые пациентам трудно забыть. Однако другие авторы, например, Weerasundra et al. настаивают на том, что данный феномен является именно истинной галлюцинацией.

Известно, что музыкальные галлюцинации сопровождают заболевания, имеющие различную этиологию. Наиболее распространенными причинами являются нарушения слуха, расстройства психотического спектра, различные "органические" расстройства, такие как, эпилепсия, новообразования мозга, черепно-мозговые травмы, энцефалит, рассеянный склероз, а также интоксикация некоторыми препаратами. Golden et al. в 2015 году идентифицировали причины музыкальных галлюцинаций на выборке, состоящей из 393 пациентов, испытывавших данный феномен. Было показано, что 39% данных пациентов имели психиатрический диагноз, 25% – неврологический, а у 15% так и не была найдена ясная причина.

Имеется ряд сообщений о возникновении музыкальных галлюцинаций в рамках так называемого слухового варианта синдрома Шарля-Бонне. Повреждение слуховых трактов на любом из уровней приводит к нарушению слуха и может вызвать музыкальные галлюцинации. Одной из версий, пытающихся объяснить возникновение галлюцинаций у глухих пациентов, является наличие у них феномена «коркового высвобождения» (release phenomenon). Согласно данной теории, возникающая вследствие глухоты сенсорная депривация слуховой коры приводит к спонтанной активности в слуховых путях, что и вызывает музыкальные галлюцинации.

Данный феномен также может быть обусловлен структурными повреждениями головного мозга, особенно височных долей. Высказывались предположения, что музыкальные галлюцинации возникают чаще при поражениях недоминатной височной доли, так как именно она связана с восприятием музыки. Однако в более современных исследованиях данная гипотеза латерализации оспаривается.

Музыкальные галлюцинации редко встречаются при первичных психотических расстройствах. В исследовании, проведенном Golden et al. в 2015 году, было показано, что у большинства психиатрических пациентов с музыкальными галлюцинациями была диагностирована депрессия или биполярное расстройство. Шизофрения была диагностирована лишь у 2% пациентов. Музыкальные галлюцинации, появляющиеся во время психозов, в отличие от вызванных другими причинами, часто имеют неприятную чувственную окраску.

Информации, посвященной лечению музыкальных галлюцинаций, в настоящий момент не так много. В большинстве случаев музыкальные галлюцинации исчезают при терапии основного заболевания. Неоднократно показано, что проявления слухового варианта синдрома Шарля-Бонне исчезают при улучшении слуха. Сообщается также об успешных случаях исчезновения музы-

кальных галлюцинации при терапии основного заболевания антидепрессантами или антипсихотиками и даже при использовании ноотропов.

В литературе все еще имеется мало сведений об этом удивительном феномене. Необходимы будущие исследования этиологии, нейробиологии и лечения этой редкой, но уникальной психопатологии.

Автор текста: Кибитов А.А.

Источники:

Doulwerra Y., Surawerra C. Those Who Hear Music: Three Cases on Musical Hallucinations. Case Reports in Psychiatry. 2018 Jun 27;2018:9361382. doi: 10.1155/2018/9361382

Evers S., Ellger T. The clinical spectrum of musical hallucinations. Journal of the Neurological Sciences. 2004;227(1):55–65. doi: 10.1016/j.jns.2004.08.004.

Weerasundera R. Musical hallucinations: a case report. Sri Lanka Journal of Psychiatry. 2013;4(1):p. 18. doi: 10.4038/sljpsyc.v4i1.5723

Keshavan M. S., Davis A. S., Steingard S., Lishman W. A. Musical hallucinosis: a review and synthesis. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 1992;5:211–223.

Golden E. C., Josephs K. A. Minds on replay: Musical hallucinations and their relationship to neurological disease. Brain. 2015;138(12):3793–3802. doi: 10.1093/brain/awv286.

Социальная ангедония при шизофрении

Гедонистическую функцию, или способность получать удовольствие, в том числе от социального взаимодействия и причастности к обществу, принято считать признаком, который свойственен здоровому человеку. Ангедония, напротив, наблюдается чаще у людей с теми или иными психическими расстройствами и является трансдиагностическим признаком расстройств шизофренического спектра, депрессивного расстройства, расстройств пищевого поведения и опиоидной зависимости, а также болезни Паркинсона.

Risner M. et al. изучили с помощью Антиципаторной и консумматорной межличностной шкалы удовольствия (The Anticipatory and Consummatory Interpersonal Pleasure Scale — ACIPS) уровень социальной и межличностной способности получать удовольствие у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством.

Исследователи провели статистическую обработку данных пациентов психиатрического комплекса Шаар-Менаше (Израиль). Всего было опрошено 174 пациента, при этом из исследования исключались индивиды с серьёзными неврологическими расстройствами (например, тяжелыми травмами головы, эпилепсией, органическими поражениями мозга), деменцией, умственной отсталостью, а также беременностью. Опрос состоял из семнадцати вопросов, на которые нужно было выбрать один из шести пунктов шкалы (от “совсем не про меня” до “очень про меня”). Чем ниже баллы по шкале (минимальное значение 17, максимальное — 102), тем выше степень ангедонии. Кроме того, учёные обратили внимание на ряд основных психосоциальных факторов, таких как, например, самооценка, получаемая социальная поддержка, качество жизни, личная оценка успешности выздоровления и др.

Результаты исследования показали, что при наиболее тяжёлой симптоматике способность получать удовольствие снижена. У группы индивидов с социальной ангедонией понижены все психосоциальные факторы. Такие люди меньше проводят времени в обществе, почти не тратят его на отдых и досуг, а также меньше довольны своей жизнью. Примечательно, что у пациентов с шизоаффективным расстройством учёные отметили меньшую выраженность социальной ангедонии, чем с у пациентов шизофренией (84.3 ± 1.8 против 76.2 ± 1.7).

Таким образом, способность получать удовольствие от жизни и социальных контактов напрямую зависит от общего состояния человека. По мнению учёных, при оказании психиатрической помощи необходимо вмешиваться в процессы развития ангедонии. Состояние пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством может стать лучше при лечении, направленном на социальную ангедонию, например, с помощью укрепления навыков социального взаимодействия, когнитивных вмешательств, нацеленных на предотвращение убеждений с характером пониженного удовольствия.

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., Касьянов Е.Д.

Источники:

Michael S. Ritsner , Yael Ratner , Nina Mendyk , Diane Carol Gooding. The characterization of social anhedonia and its correlates in schizophrenia and schizoaffective patients. Psych Res https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.003

Ritsner, M.S., Arbitman, M., Lisker, A., 2011. Anhedonia is an important factor of health-related Quality of Life deficit in schizophrenia and schizoaffective disorder. Journal of Nervous and Mental Disease 199 (11), 845-853.

Nguyen, A., Frobert, L., McCluskey, I., Golay, P., Bonsack, C., Favrod, J., 2016a. Development of the Positive Emotions Program for schizophrenia: An intervention to improve pleasure and motivation in schizophrenia. Frontiers in Psychiatry 7.

Gooding, D.C., Pflum, M.J., Burgin, C.J., Winston, T.M., 2015a. Individual differences in hedonic experience. Psychiary Research 229, 524-532.

Социальная когниция при шизофрении

Социальная когниция (СК) — это способность составлять представление об отношениях между самим собой и другими членами общества и умение использовать эти представления для свободного управления социальным поведением. Трудности в СК проявляются при расстройствах шизофренического спектра и оказывают влияние на функциональные исходы и деятельность в обществе. На данный момент принято считать, что особенности СК при шизофрении не пропадают с течением времени, присутствуют в продромальном периоде, а также у родственников первой степени.

В то же время, пока не существует чёткого представления, как относиться к дисфункции СК при шизофрении. Согласно ряду исследований, такое отклонение проявляется далеко не у всех: в зависимости от типа задания на СК с ним справлялись от 30% до 41,5% пациентов с шизофренией; от 20% до 50% пациентов делают такой же выбор, как и здоровые индивиды. Французские исследователи Etchepare A. et al. решили самостоятельно сравнить характер СК у пациентов с шизофренией и у здоровой группы лиц.

В опросе приняли участие 131 здоровый доброволец (носители французского в возрасте от 18 до 65 лет без серьёзных нарушений психики, не употребляющие наркотики и не получившие высшего образования в области психологии), а также 101 пациент с такими же критериями включения (кроме того, пациенты были клинически стабильны, то есть им не назначался новый лекарственный препарат за последний месяц, и у них не было психиатрической коморбидности).

В итоге оказалось, что профили здоровой группы отличались от профилей пациентов. Здоровые индивиды совершали хаотичные ошибки (как правило, в распознавании эмоций по лицу и аффективной модели психического состояния). Пациентов с шизофренией, напротив, можно было разделить на три группы по

уровню функционирования СК (высокий, средний или низкий уровень распознавания эмоций). Вероятно, это частично связано с некоторыми нарушениями при шизофрении (нейрокогнитивная дисфункция или алекситимия), которые ассоциированы со средним и низким профилями СК. Ключевые зоны головного мозга, отвечающие за распознавание эмоций практически неактивны у пациентов с шизофренией, в противоположность другим зонам, не связанных с эмоциями.

Получается, что при шизофрении нарушения СК не систематичны и являются индивидуальными особенностями, что говорит о необходимости предварительно составлять нейрокогнитивный портрет для понимания этиологии нарушений. В дальнейших исследованиях авторы советуют провести нейровизуализационные обследования индивидов с разным профилем СК.

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.; Касьянов Е.Д.

Источники:

Aurore Etchepare, Solenne Roux, Jean-Marc Destaillats, Florian Cady, David Fontanier, Geoffroy Couhet, Antoinette Prouteau. What are the Specificities of Social Cognition in Schizophrenia? A Cluster-Analytic Study comparing Schizophrenia with the General Population. Psych Res https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.042

Green, M.F., Horan, W.P., Lee, J., 2015. Social cognition in schizophrenia. Nat. Rev. Neurosci. 16, 620–631. doi:10.1038/nrn4005

Hoekert, M., Kahn, R., Pijnenborg, M., Aleman, A., 2007. Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. Schizophr. Res. 96, 135–145. doi:10.1016/j.schres.2007.07.023

Шизофрения и расстройства аутистического спектра

Расстройства аутистического спектра (РАС) — гетерогенные расстройства, для которых характерны трудности во взаимодействии с обществом, а также ограничивающие и повторяющиеся действия. Симптомы РАС проявляются рано и остаются на протяжении всей жизни, что отрицательно влияет на экономическую сторону жизни семьи и общества в целом. Тем не менее, до сих пор не разработаны эффективные средства для лечения РАС в клинических условиях. Из-за социальных, когнитивных и поведенческих ограничений, вызванных РАС, лица с данным расстройством более подвержены таким физическим осложнениям, как ожирение или желудочно-кишечные расстройства (но не астме или аллергиям). Более того, РАС коморбидны иным психическим расстройствам, таким как шизофрения или синдром дефицита внимания и гиперактивности.

Известно, что шизофрения и РАС взаимосвязаны: об этом говорят определённые генетические, нейровизуализационные, нейрохимические процессы, а средовые факторы. В недавних исследованиях учёные пытались определить, подвержены ли пациенты с РАС шизофрении больше, чем контрольная здоровая группа лиц, но ответ на этот вопрос оставался неоднозначным. Zheng Z. et al. провели систематический обзор существующих исследований на английском языке.

В качестве источников были использованы PubMed, Embase, и Cochrane Library. Из 8137 потенциально подходящих статей в итоге выбрали 59. Исследователи посчитали общее количество пациентов в исследованиях; оказалось, что лица с диагнозом РАС всё же с большей вероятностью приобретают в течение жизни расстройство шизофренического спектра (от 3,4 до 52%). Такой результат подтверждается наличием ряда общих у обоих расстройств внешних факторов

риска: возрастом родителей, гестационным набором веса, дефицитом витамина D. Кроме того, при шизофрении и РАС специалисты отмечают схожие отклонения с помощью нейровизуализации: у пациентов снижен объём серого вещества в лимбико-стриато-таламической области. Также при обоих расстройствах наблюдаются изменения в веретенообразной извилине и миндалевидном теле. Обе этих анатомических структуры связаны с притупленным эмоциональным восприятием. Более того, у шизофрении и РАС обнаруживаются общие гены, ассоциированные с развитием данных патологий. Данные гены экспрессируются в мозге и влияют на его анатомическое строение и изменённую регуляцию дофамина.

Для клиницистов в ходе лечения важно определить наличие РАС при шизофрении и наоборот, как минимум, чтобы выписать правильные лекарственные средства и спрогнозировать дальнейшее развитие расстройства. Кроме того, такой шаг позволит лучшим образом понять специфику обоих расстройств. В дальнейшем исследователи рекомендуют провести крупномасштабные работы со стандартизированными критериями и инструментами.

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.,Касьянов Е.Д.

Источники:

Zhen Zhen , Peng Zheng, Xiaobing Zou. Association Between Schizophrenia and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. International Society for Autism Research, Wiley Periodicals, Inc., DOI: 10.1002/aur.1977

Abdallah, M. W., Greaves-Lord, K., Grove, J., Norgaard-Pedersen, B., Hougaard, D. M., & Mortensen, E. L. (2011). Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorders: Findings from a Danish historic birth cohort. European Child & Adolescent Psychiatry, 20, 599–601.

Stahlberg, O., Soderstrom, H., Rastam, M., & Gillberg, C. (2004). Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders. Journal of Neural Transmission, 111, 891–902

Фармакотерапия и неинвазивные методы лечения

Гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков – пути решения (авторский материал)

Гиперпролактинемия (ГПРЛ) – увеличение уровня пролактина в сыворотке крови – является одним из наиболее распространенных побочных эффектов, связанных с антипсихотической терапией. Наиболее часто ГПРЛ развивается при приёме "типичных" нейролептиков, а также некоторых антипсихотиков "второго поколения", таких как палиперидон, рисперидон и амисульприд [1]. ГПРЛ обнаруживается у 30-70% пациентов, принимающих их непрерывно [2], и до 80% у тех, кто принимает данные препараты краткосрочно (особенно у молодых людей) [3].

Повышенный уровень пролактина в течение многих лет лечения может привести к развитию остеопороза, низкому уровню эстрогенов, повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний и, возможно, повышенному риску рака молочной железы и рака эндометрия [4]. Помимо вреда здоровью, ГПРЛ может усиливать стигму, засчёт сексуальной дисфункции или гинекомастии у мужчин, что также значительно влияет на приверженность к терапии [5].

Физиология пролактина

Пролактин представляет собой полипептидный гормон, секретируемый лактотрофными клетками переднего отдела гипофиза согласно циркадным ритмам. Максимальный уровень пролактина достигается после 4 часов ночного сна, а минимальный – через 6 часов после пробуждения [6]. Уровень циркулирующего пролактина является результатом сложного баланса стимулирующих и ингибирующих факторов, опосредованных различными нейромедиаторами и гормонами, которые прямо или косвенно воздействуют на лактотрофные клетки. Главная функция данных клеток – инициирование секреции грудного молока, а наиболее важными физиологическими стимулами для секреции пролактина являются кормление грудью, повышение уровня эстрогенов, сон, половой акт и стресс.

Секреция пролактина ингибируется дофамином, секретируемым туберо-инфундибулярными нейронами, при связывании с D2-рецепторами мембран лактотрофных клеток. Антипсихотики, блокирующие дофаминовые D2-рецепторы, препятствуют естественному действию дофамина, в связи с чем повышается уровень пролактина [4]. Другие факторы, такие как ГАМК, соматостатин, ацетилхолин и норадреналин, также оказывают ингибирующее действие на секрецию пролактина, хотя оно значительно слабее, чем у дофамина.

Нормальные и повышенные уровни пролактина

Нормальным показателями уровня пролактина считается менее 530 мЕ/л для женщин и менее 430 мЕ/л для мужчин. Различаются три степени повышения уровня пролактина: лёгкая степень – менее 1000 мЕ/л, умеренная степень – от 1000 до 1600 мЕ/л и тяжёлая – более 1600 мЕ/л [7].

Степень тяжести ГПРЛ обусловливается тем, что степень гипогонадизма пропорциональна повышенному уровню пролактина. Наиболее частая нефизиологическая причина ГПРЛ – это применение лекарственных препаратов, среди которых антипсихотики занимают лидирующие позиции.

Как уже говорилось в начале статьи, наиболее часто ГПРЛ вызывают рисперидон, палиперидон, амисульпирид, а также большинство антипсихотиков "первого" поколения (особенно галопе-

ридол и флуфеназин) [1, 8]. Напротив, другие "атипичные" антипсихотики, такие как арипипразол, азенапин, клозапин, кветиапин и зипрасидон, являются наиболее благоприятными в отношении увеличения уровня пролактина в сыворотки крови [9].

Клинические проявления гиперпролактинемии

Клинические проявления ГПРЛ, вызванные антипсихотичсеской терапией, такие же, как и у психически здоровых людей с ГРПЛ. Симптомы ГПРЛ не всегда возможно диагностировать в краткосрочной перспективе, т.к. они становятся очевидными лишь через некоторое время после начала лечения. Часто пациенты сами не сообщают о своих жалобах, например, при сексуальных дисфункциях, опасаясь непонимания.

У женщин высокий уровень пролактина в крови часто вызывает гиперэстрогенизм с ановуляторным бесплодием и нарушением менструаций. Так, у некоторых женщин наблюдаются изменения менструальных выделений, а сами менструации могут стать нерегулярными, вплоть до полного исчезновения (аменорея). У женщин, которые не беременны и не кормят грудью, может начаться выделение грудного молока – галакторея. Распространённость галактореи у пациентов с шизофренией, получающих терапию антипсихотиками, составляет по разным оценкам от 10% до 50%. Галакторея наиболее часто встречается у женщин в пременопаузе, чем у мужчин и у женщин в постменопаузе. Частым симптомом также является боли в груди, особенно когда уровень пролактина начинает повышаться в первый раз, поскольку пролактин способствует изменениям тканей в грудных железах (галакторея и гинекомастия является следствием пролиферативных эффектов пролактина на эпителиальные клетки). Некоторые женщины могут потерять либидо (интерес к сексу), а сам половой акт может стать болезненным из-за сухости слизистой влагалища [4].

У мужчин наиболее распространенными симптомами ГПРЛ являются снижение либидо, сексуальная дисфункция, эректильная дисфункция, бесплодие и гинекомастия. Гинекомастия была обнаружена у мужчин, принимающих рисперидон, с нормальными уровнями пролактина, что свидетельствует о гиперчувствительности пролактиновых рецепторов [10]. Поскольку у мужчин нет надежного индикатора, такого как менструация, чтобы сигнализировать о проблеме, многие мужчины с ГПРЛ долго не обращаются к врачу. Мужчины также часто не могут признать постепенную потерю своей сексуальной функции или либидо. Только после лечения некоторые мужчины понимают, что у них была проблема с сексуальной функцией [4].

В долгосрочной перспективе, ГПРЛ может привести к развитию остеопороза, низкому уровню эстрогенов, повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний и, возможно, повышенному риску рака молочной железы и рака эндометрия [4].

Существует ограниченное число доказательств того, что ГПРЛ напрямую влияет на липидный и углеводный обмены [11]. Была описана ассоциация между ГПРЛ и дислипидемией: рецепторы к пролактину экспрессируются в жировой ткани, где пролактин снижает активность липопротеинлипазы и тормозит секрецию адипонектина, что приводит к инсулинорезистентности.

Недавние исследование женской популяции, не имеющей психиатрических диагнозов, показывает, что ГПРЛ имеет прямое негативное воздействие на когнитивные функции [12], что может возникать из-за низкого уровня гонадных стероидов. Также было отмечено, что у мужчин низкие уровни тестотерона были связаны с ухудшением памяти и зрительно-пространственной ориентации [13].

Как правильно определить уровень пролактина?

Большинство профессиональных эндокринологических сообществ сошлись во мнении, что достаточно одного ана-

лиза крови на определение уровня пролактина для постановки диагноза при условии, что место венепункции ранее не было травмировано [14]. Процесс забора крови может быть произведён в любое время в течение дня, в положении больного лёжа через час после пробуждения или принятия пищи.

Если первые результаты анализа продемонстрировали высокие уровни пролактина, необходимо исключить вторичный характер ГПРЛ, обусловленный высокими уровнями циркулирующего макропролактина (молекулы пролактина большого размера, как правило, образующиеся при соединении пролактина и антител IgG, или гликозилирования мономерного пролактина), который может приводить к картине псевдопролактинемии. Данное явление встречается у 20-40% пациентов с ГПРЛ.

Если макропролактин был исключён в качестве причины, и ГПРЛ была подтверждена, необходимо приостановить в течение 72 часов приём антипсихотика, или заменить его на другой препарат, который не вызывает подъём пролактина и аналогичен по эффективности для пациента. Затем анализ крови на пролактин должен быть повторён. Если ГПРЛ сохраняется или её невозможно ослабить отменой препарата, рекомендуется проведение МРТ или высокоточной КТ гипофиза для исключения пролактиномы [4].

Для раннего выявления гиперпролактинемии и связанных с ней симптомов был предложен ряд рекомендаций, которые следует учитывать при работе с пациентами с необходимостью длительного лечения антипсихотиками.

Рекомендации по диагностике гиперпролактинемии

1) Необходимо детально собирать первичный анамнез. Врачу стоит обратить внимание на историю остеопороза, рака груди, пролактиномы у самого пациента и его родственников, информацию о менструальном цикле и желании забеременеть у женщин, а также оценить наличие галактореи или гинекомастии.

2) Пациент должен быть информирован о проявлениях ГПРЛ после того, как она была диагностирована на основании лабораторного анализа.

3) Важно систематически определять уровень пролактина у всех пациентов, принимающих антипсихотическую терапию (перед началом терапии, после 3-х месяцев лечения, а также после 3-х месяцев от повышения дозы).

4) Если у пациента уже была ранее диагностирована ГПРЛ, то необходимо оценить статус гонадных гормонов с определением базальных уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также тестостерона с пролактином, чтобы исключить гипогонадизм.

5) Внимательно выявлять клинические симптомы ГПРЛ, особенно у тех пациентов, которые сами жаловаться не будут.

6) Если ГПРЛ была обнаружена у пациентов, принимавших антипсихотическую терапию более 5 лет, необходимо провести изучение плотности костной ткани для оценки риска остеопороза [4].

Лечение гиперпролактинемии

Подход к лечению ГПРЛ зависит от выраженности клинических проявлений и их влияния на жизнь пациента. Необходимо тщательно взвесить все преимущества и недостатки продолжения прежнего лечения или инициирования новой терапевтической стратегии.

В случае ГПРЛ лёгкой (менее 1000 мЕ/л) или средней (1000 до 1600 мЕ/л) степени с наличием клинических проявлений требуется лечебное вмешательство, адаптированное к каждому конкретному случаю. Это может быть снижение дозы (первостепенно), замена антипсихотика или добавление препарата со способностью к снижению уровня пролактина (арипипразол).

В случае тяжёлой ГПРЛ (более 1600 мЕ/л) всегда требуется лечебное вме-

шательство, даже если нет клинических проявлений, из-за риска развития в средней и долгосрочной перспективе остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний, а также, возможно, рака молочной железы или рака эндометрия [4].

В современых клинических рекомендации по ведению пациентов с ГПРЛ, вызванной приёмом антипсихотической терапии, учёные и врачи не рассматривают в качестве первого выбора использование препаратов с пролактин-ингибирующим эффектом, но не отрицают такую возможность в случаях, когда другие методы коррекции оказываются неэффективными [15, 16]. С этой целью в эндокринологической практике используют агонисты дофамина: бромокриптин — 2,5-7,5 мг в сутки, в 2-3 приема, каберголин — 0,5-1 мг в неделю, в 2 приема [16].

Ведущие российские специалисты в области эндокринологической психиатрии, учитывая сложности в подборе антипсихотической терапии и нежелание порой менять эффективный антипсихотик, предлагают следующий алгоритм действий [16]:

1) Снижение дозы нейролептика;

2) Назначение каберголина или бромокриптина;

3) Использование другого антипсихотика, в частности, кветиапина;

Автор текста: Касьянов Е.Д.

Источники:

1 – Bushe C, Shaw M, Peveler R. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. J Psychopharmacol. 2008;22:46-55

2- Cookson J, Hodgson R, Hiram JW. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. J Psychopharmacol. 2012;26:42-51.

3 – Laita P, Cifuentes A, Doll A, Llorente C, Cortés I, Parellada M, et al. Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2007;17:487-502.

4 – Ángel L. Montejoa, Celso Arango et. al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemiaia. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2016;9(3):158-173

5 – DiBonaventura M, Gabriel S, Dupclay. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. BMC Psychiatry. 2012;12:20.

6 – Frantz AG. Prolactin. N Engl J Med. 1978;298:201-7

7 – Serri O, Chik CL, Ur E. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. CMAJ. 2003;169:575-81.

8 – Rao VA, Bishop M, Coppen A. Clinical state, plasma levels of haloperidol and prolactin: a correlation study in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry. 1980;137:518—21.

9 -Svestka J, Synek O, Tomanová J. Differences in the effect of second-generation antipsychotics on prolactinaemia: 6 weeks open-label trial in female in-patients. Neuro Endocrinol Lett. 2007;28:881-8.

10 – Pratheesh PJ, Praharaj SK, Srivastava A. Euprolactinemic gynecomastia and galactorrheawithrisperidone—fluvoxamine combination. Psychopharmacol Bull. 2011;44:70—3.

11 – Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. Trends in endocrinology andmetabolism. TEM. 2006;17:110-6.

12 – Henry JF, Sherwin BB. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. Behav Neurosci. 2012;126:73-85

13 – Pinsky M, Hellstrom W. Hypogonadism, ADAM, and hormone replacement. Ther

Adv Urol. 2010;2:99-104

14 – Melmed S, Casanueva FF, Hoffman RA, Kleinberg LD, Montori MV, Schlechte AJ, et al., Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:273-88.

15–PevelerR.C.,BranfordD.,CitromeL.etal. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations // J. Psychopharmacol.—2008.—Vol. 22.—P. 98-103.

16 – Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Медикаментозная коррекция нейролептической гиперпролактинемии. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева | №2, 2017

Клозапин: лечение поздней дискинезии

Поздняя (тардивная) дискинезия (ПД) — экстрапирамидное нейролептическое осложнение, как правило возникающее вследствие длительного применения антипсихотиков. Нередко данное расстройство выражается в виде ворочания языком, движениями челюстью, причмокиваний, сморщиваниями/сжиманиями губ и морганием. Известно, что такой вид дискинезии чаще проявляется в пожилом возрасте. То же верно для индивидов с шизофренией: от 14% до 40% (статистические данные сильно разнятся) пациентов ПД поражает в старшем возрасте. Есть вероятность уменьшения выраженности ПД с помощью перехода на клозапин.

Thierry Q. Mentzel et al. провели систематический обзор исследований из баз данных Embase, MEDLINE и PsycINFO, которые находились по запросам "clozapine" и "tardive dyskinesia". Согласно критериям включения, пациентам был поставлен диагноз шизофрении, причём указывалось, что они перешли на монотерапию клозапином. Кроме того, в статьях обязательно указывалась степень ПД по оценочной шкале как минимум один раз до начала монотерапии и один раз после. Из 283 статей под критерии подошли 17, среди которых в четырёх исследовалась возможность лечения клинического ПД с помощью монотерапии клозапином, а в остальных тринадцати степень ПД была очень низкая или нулевая. Продолжительность наблюдений разнилась от полутора месяцев до пяти лет.

До сих пор не известны патофизиологические механизмы ПД и влияние на них клозапина. ПД принято считать результатом повышенной восприимчивости дофаминовой системы организма: предполагается, что постоянное употребление антипсихотиков активирует постсинаптические дофаминовые рецепторы стриатума. Однако в ряде исследований было замечено, что активизация, развивающаяся постепенно, не совпадает с течением симптомов ПД, которые возникают внезапно и так же внезапно пропадают. Согласно другой теории, ПД — итог постепенного разрушения клеток вследствие повышенной выработки дофамина, из-за которой повышается количество свободных радикалов, разрушающих клетки. Трудно сказать, почему клозапин оказался настолько эффективным; возможно, это связано с антисеротониновым и антихолинергическим действием препарата. В остальном всё равно не понятно, лечит ли клозапин ПД или просто угнетает симптомы.

Во всех проанализированных исследованиях исход оказался одинаковый: клозапин уменьшал симптомы ПД при монотерапии, причём наибольший эффект достигался при лечении ПД в клинических условиях. Даже у пациентов с субклинической ПД не было замечено усиления симптомов, в большинстве случаев результат был обратный. Исследователи советуют провести больше опытов, связанных с лечением ПД с помощью монотерапии клозапином.

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

нию.

Автор перевода: Корнеева К.К., Касьянов Е.Д.

Источники:

Mentzel T.Q., van der Snoek R., Lieverse R., et al. Clozapine monotherapy as a treatment for antipsychotic-induced tardive dyskinesia: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 2018, https://doi.org/10.4088/JCP.17r11852

Tenback DE, van Harten PN, van Os J. Non-therapeutic risk factors for onset of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. Mov Disord. 2009; 24(16):2309–2315.

Слабости исследований антидепрессантов

В 1952 гг. журнал Life опубликовал материал об успехах в лечении туберкулеза. На фотографии были изображены танцующие пациенты, почувствовавшие удивительный прилив энергии во время испытаний нового лекарства – ипрониазида. Так началась история антидепрессантов первого поколения: ингибиторов МАО и ТЦА.

PATIENTS DANCE in a hallway at Sea View Hospital to demonstrate for a newspaper photographer how miraculously the drugs have restored their energy.

В 1980-90 гг. пришло время второго поколения антидепрессантов: СИОЗС и СИОЗСиН. Третьего поколения пока не видно. Другие области медицины развиваются намного быстрее, чем психофармакология. Возникает все больше сомнений в эффективности антидепрессантов.

Ответом на эти сомнения стал мощный обзор сотен исследований, опубликованный в Lancet и показывающий, что антидепрессанты на самом деле работают. Однако, следует помнить, что этот обзор основан на данных, полученных в результате исследований, у которых есть свои недостатки.

Диагноз

Авторы обзора работали с исследованиями, в которых проверялась работа препаратов при депрессии. Но депрессия – весьма гетерогенное расстройство.

DSM и МКБ создавались для клинического использования, а не для исследовательской работы. Фейнеровский критерий для исследования депрессии – симптомы должны длиться месяц. В DSM-3 и более новых версиях DSM период сокращен до двух недель.

В исследованиях часто не делают того, что делают практикующие врачи: беседы с родственниками, сбор информации из истории болезни. В большинстве исследований собираются данные о пациентах, лечащихся амбулаторно, а не в стационаре, где есть больше возможностей наблюдать за пациентом.

Ситуацию с диагнозом и оценкой ответа на лечение улучшит использование биомаркеров депрессии, которые еще предстоит найти.

Участники

Мета-обзор охватил данные о более чем 100 000 пациентов. Есть серьезные сомнения в том, что участники для исследований антидепрессантов отбираются со всей полагающейся строгостью. В США на каждом шагу можно увидеть рекламные объявления с приглашением поучаствовать в испытаниях антиде-

прессантов. Это большая проблема таких исследований – плата за участие может существенно влиять на реакцию участника на препарат.

Практика

Многие исследования, включенные в мета-обзор Cipriani A. et al, не учитывали факторы, присутствующие в "реальности", т. е. в практике врача. Начать с того, что диагноз "депрессия" не означает, что врач обязан в качестве средства первой линии использовать психофармакологию. Накапливается все больше доказательств того, что эффективность антидепрессантов зависит от степени депрессии. Например, есть данные о том, что при легкой форме депрессии СИОЗС не действуют. Есть депрессивные пациенты, которым достаточно психотерапии, чтобы прийти в норму. Включать таких людей в исследования эффективности антидепрессантов нельзя, это сильно исказит результаты.

Пока нет четкого представления о биомаркерах депрессии, в отборе участников для исследований будет очень силен субъективный фактор.

Лекарства

Любопытно, что самым эффективным антидепрессантом мета-обзор Cipriani A. et al признал амитриптилин, ТЦА, который используется уже более 30 лет.

Дело в том, что обзор охватывает период, который начинается в конце 1970 гг. В те времена психиатры прописывали ТЦА по трем причинам: они считались эффективными при тяжелой депрессии, а при легкой депрессии пациент мог лечиться у врача общей практики, не добираясь до психиатра; у ТЦА есть проблемы с переносимостью, их нужно медленно титровать по контролем врача – врачи общей практики этим не занимались, поэтому психиатры брали применение ТЦА на себя; так как ТЦА могли навредить соматическому здоровью, врачи использовали их тогда, когда были уверены, что будет положительный эффект. Отсюда большая доля задокументированных успешных случаев лечения ТЦА.

СИОЗС безопаснее. Поэтому их назначают всем подряд, и делают это не только психиатры. Отсюда разница в пропорциях успешных случаев ТЦА и СИОЗС.

Мета-обзор Cipriani A. et al говорит об эффекте плацебо в 35 % случаев. В этом нет никакой сенсации. Во-первых, это подтверждает наличие проблем с отбором участников. Во-вторых, при лечении психических заболеваний эффект плацебо не может не существовать. Сам факт участия в исследовании может оказывать активизирующее воздействие на пациента с депрессией (чтобы прийти к врачу, нужно встать пораньше, принять душ, причесаться, опрятно одеться, выйти из дома, вступить в социальный контакт и т. д.).

Автор перевода: Филиппов Д.С.

Источники: Rudorfer, M.V. Recent Findings of the Comparative Efficacy and Tolerability of Antidepressants for Major Depressive Disorder: Do We Now Know What to Prescribe? CNS Drugs (2018) 32: 807.

Лечение шизофрении с зависимостью от ПАВ

Пациенты с шизофренией и сопутствующим расстройством зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) или психотическим расстройством, вызванным употреблением ПАВ, хуже отвечают на антипсихотическую терапию. При этом, несмотря на то, что распространенность употребления ПАВ при шизофрении составляет приблизительно 40%, таких пациентов обычно исключают из клинических испытаний.

В связи с этим Krause M. et al. провели мета-анализ случайных эффектов всех рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) антипсихотических препаратов в этой подгруппе пациентов. Учёные провели поиск по нескольким базам данных до мая 2018 года и обнаружили 27 ссылок из 19 рандомизированных клинических испытаний, опу-

бликованных с 1999 г. по март 2017 г. и включавших в общей сложности 1742 участников.

Результаты исследования продемонстрировали превосходство клозапина по сравнению с «любым другим антипсихотическим средством» при употреблении каннабиса, а также превосходство рисперидона над оланзапином при зависимости от каннабиса. Кроме того, рисперидон превзошел арипипразол по эффективности в купировании позитивных симптомов у людей с расстройством, связанным с употреблением амфетамина.

Не было никаких существенных различий с точки зрения прекращения участия в исследованиях по всем причинам. Тем не менее, все результаты были основаны на небольших РКИ. В связи с чем, пока нельзя сделать надёжные выводы из-за небольшого размера выборки отдельных исследований и недостаточной отчетности. Но каковы последствия выводов данного мета-анализа для врачей и клинических рекомендаций?

Несмотря на то, что текущая версия клинических рекомендаций Национального института здравоохранения (Великобритания) за 2014 г., не содержит рекомендаций относительно выбора антипсихотических средств для этой подгруппы пациентов, Британская ассоциация психофармакологии (BAP) и Всемирная федерация обществ Биологической психиатрии (WFSBP) включили в свои руководства раздел о лечении пациентов с шизофренией и сопутствующим расстройством, связанным с употреблением ПАВ. Британская ассоциация психофармакологии рекомендует клозапин пациентам с постоянным злоупотреблением ПАВ, но эта рекомендация была основана только на единичных клинических случаях, натуралистических обследованиях или ретроспективных обзорах. Руководства WFSBP рекомендуют клозапин (в частности, при расстройстве, связанном с употреблением алкоголя), а также другие антипсихотические средства для соблюдения режима лечения. Уровень рекомендаций был очень низким из-за ограниченности доказательств.

Тем не менее, основываясь на данном обзоре девятнадцати рандомизированных исследований, лучшее, что можно сказать, это то, что клозапин и рисперидон показали некоторое превосходство в снижении потребления ПАВ, и что оланзапин, клозапин и чрисперидон показали некоторое превосходство в снижении симптомов по сравнению с некоторыми другими препаратами.

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

Автор перевода: Касьянов Е.Д.

Источники: Krause M. et al. Efficacy, acceptability and tolerability of antipsychotics in patients with schizophrenia and comorbid substance use. A systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2018 Nov 21. pii: S0924-977X(18)31966-7. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.1105.

Гипонатриемия и антипсихотики

Гипонатриемия (содержание натрия в крови <135 ммоль/л) наблюдается у 4% больных шизофренией, не принимающих антипсихотики, и у 10% пациентов с хронической шизофренией, которые принимают данный группу препаратов.

Sarah Naz Ali et al. проанализировали зафиксированные в записях MEDLINE с 1946 по 2016 года случаи пониженного содержания натрия, связанных с употреблением антипсихотиков второго поколения (АВП). 9 из 157 случаев отвечали критериям выборки (гипонатриемия после назначения АВП; из анализа исключались записи, в которых не сообщалось об уровне натрия, не было точного диагноза шизофрении, не принимались АВП или пациент был несовершеннолетним). В четырёх случаях гипонатриемия протекала на фоне синдрома неадекватной секреции антидиуретического

гормона, в двух — рабдомиолиза, в одном — в сочетании с диагнозом водной интоксикации, ещё в двух — без связи с каким-либо диагнозом.

Пациенты получали терапию следующими препаратами: рисперидон, арипипразол, зипрасидон, клозапин, оланзапин. Содержание натрия в крови пришло в норму после прекращения приёма препаратов в восьми случаях. Один пациент, принимавший оланзапин, скончался от водной интоксикации на фоне гипонатриемии.

Из результатов исследования следует, что повышение концентрации препарата увеличивает риск гипонатриемии, которая в любом случае представляет угрозу для жизни пациента. Дисбаланс электролитов может усугубить течение болезни. Этого можно избежать в большинстве случаев, прекратив приём АВП. Особую трудность представляет точное определение состояния пациента: симптомы и признаки шизофрении сложно отделить от ухудшения неврологического состояния, связанного с гипонатриемией. В связи с этим необходимо во время лечения проверять уровень электролитов в крови пациента.

Так, в одном исследовании 2010 года было замечено, что в административных отчётах могут умалчивать о протекании процесса гипонатриемии, поскольку она указана в качестве одного из побочных эффектов ряда медицинских препаратов (например, тиазидных диуретиков).

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., Касьянов Е.Д.

Источники:

Sarah N. Ali et al.Hyponatremia in Association With Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review of Case Reports. Ochsner Journal 18:230–235, 2018. DOI: 10.31486/toj.17.0059

Mannesse CK, van Puijenbroek EP, Jansen PA, van Marum RJ, Souverein PC, Egberts TC. Hyponatraemia as an adverse drug reaction of antipsychotic drugs: a case-control study in VigiBase. Drug Saf. 2010 Jul 1;33(7):569-578. doi: 10.2165/11532560-000000000-00000.

Дозы антипсихотиков и детская смертность

В недавнем исследовании Rey W. A. et al. обнаружили, что внезапная смерть среди молодёжи, принимающей повышенные дозы антипсихотиков, случается более чем в 3,5 раза чаще, чем у противоположной группы лиц. Исследователи проанализировали данные Medicaid и выделили три группы лиц от 5 до 24 лет. В первую группу входили лица, принимавшие антипсихотики орально с дозировкой более 50 мг; ко второй группе отнесли детей, принимавших препараты с дозировкой равной или менее 50 мг; в третьей группе были дети, принимавшие контрольные препараты, такие как лекарственные средства при расстройствах дефицита внимания и гиперактивности, антидепрессанты или стабилизаторы настроения. Вид смерти разделили на смерть от травм, самоубийство, внезапную смерть не от передозировки и внезапную смерть по сердечно-сосудистым причинам или из-за особенностей метаболизма.

Из 30120 участников, принимавших повышенную дозу антипсихотиков, 39,2% были женского пола в возрасте 14,5±4,8 лет, и наиболее часто им прописывали кветиапин. 28377 индивидов в возрасте 11,7±4,4 лет, принимавшие малую дозу, из которых 32,7% были женского пола, в основном употребляли рисперидон. Из 189.361 участников контрольной группы (43,4% женщины) в возрасте 12±5,1 лет 49,6% были прописаны антидепрессанты, 42,9% — лекарственные препараты при расстройствах дефицита внимания/гиперактивности, 7,5% — стабилизаторы настроения.

В первой группе было зафиксировано 40 смертей (иными словами, 146,2 человека на 100.000), что сильно превосходило количество смертей в контрольной группе (67, или 54,5 людей на 100.000). Во второй группе (принимавшие пониженную дозу антипсихотиков) было зафиксировано лишь 8 смертей (49,5 на 100.000). Риск смерти в первой группе оказался на 80% выше, чем в последней, для любого из выделенных видов смерти.

Исследователи советуют в дальнейшем оценить связь с определёнными антипсихотическими препаратами в большем масштабе, проанализировать возможные взаимодействия лекарственных средств, а также разграничивать случаи, связанные с сердечно-сосудистыми особенностями и обменом веществ. Кроме того, врачи должны осторожнее прописывать препараты и отслеживать общее состояние детей.

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., Касьянов Е.Д.

Источники: Ray W.A., Stein C.M., Murray K.T., et al. Association of antipsychotic treatment with risk of unexpected death among children and youths [published online December 12, 2018]. JAMA Psychiatry. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.3421

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 дис-

функциональна 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:

- характеристики депрессивного эпизода
- терапевтический профиль препарата при лечении депрессивных и тревожных расстройств
- возможные фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия с противоэпилептическими препаратами
- возможные побочные эффекты СИОЗС, которые могут ухудшить состояние больного эпилепсией

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 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. Замедляет метаболизм: вальпроевая кислота.	Средний/высокий
Амоксапин	200-600	Ускоряет метаболизм: карбамазепин. Усиливает седацию: топирамат.	Высокий
Кломипрамин	10-225	Снижают уровень: карбамазепин, фенитоин, топирамат.	Высокий
Мапротилин	25-150	Усиливают седацию: фенобарбитал, топирамат. Снижает уровень: карбамазепин.	Высокий

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

- амоксапин
- бупропион
- кломипрамин
- мапротилин

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

Автор перевода: Филиппов Д.С.

Источники: GórskaN, etal. Antidepressants in epilepsy. Neurol Neurochir Pol (2018)

Приём вальпроатов при беременности и СДВГ у потомства

Считается, что противоэпилептические препараты, применяемые во время беременности, увеличивают частоту возникновения пороков развития у плода, а также способствуют задержке интеллектуального развития у ребёнка. При этом известно всего 5 небольших исследований и мета-анализов, направленных на изучение влияния пренатального приёма вальпроатов на развитие синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у потомства со включением в общей сумме 816 детей с данным диагнозом. Однако, эти исследования не были достаточно убедительными.

4 января 2019 года в JAMA было описано крупное популяционное когортное исследование, проведённое Jakob Christensen, Lars H. Pedersen, Yuelian Sun с целью установления связи между приёмом матерями во время беременности вальпроатов и развитием СДВГ у их детей. Для этого были изучены дети, рождённые в период с 1 января 1997 года по 31 декабря 2011 года – всего 913302 человека. Информация о приёме матерями противоэпилептических препаратов, в том числе и вальпроатов, была получена из Национального реестра рецептов. Данные о детях с установленным диагнозом СДВГ были взяты из Национального реестра психиатрических исследований или в случае приобретении препаратов для коррекции этого состояния.

Матери 580 детей во время беременности принимали вальпроаты в качестве монотерапии или в сочетании с другими лекарствами. В сравнении с женщинами, которые не использовали средства на основе вальпроевой кислоты, они были моложе, им чаще диагностировали эпилепсию или другие психические расстройства, они больше курили во время беременности, а у их детей чаще обнаруживались врождённые пороки развития в течение первого года жизни.

Диагноз СДВГ был установлен у 29445 детей. Из 912772 детей, рождённых от матерей, чья беременность протекала без применения вальпроатов, СДВГ был диагностирован у 29396 человек (3,2%). Из 580 детей, чьи матери принимали вальпроаты во время беременности, СДВГ был обнаружен у 49 человек (8,4%). Таким образом, дети, подвергшиеся воздействию вальпроатов в пренатальном периоде имели риск развития СДВГ на 48% выше по сравнению с другой группой респондентов.

Если отграничить когорту детей, матери которых страдали эпилепсией, в связи с чем принимали во время беременности вальпроаты (516 человек) от когорты детей, матери которых тоже страдали эпилепсией, но использовали в лечении другие группы лекарств (7104 человек), то видно, что в первом случае риск развития СДВГ был 39%.

Дети, рождённые от матерей, не страдающих эпилепсией, но принимавших вальпроаты во время беременности (64 человека), по сравнению с группой детей, также рождённых от матерей без эпилепсии, но не принимавших вальпроаты (905618 человек), не показали достоверных различий в риске развития

СДВГ.

Дети матерей, принимавших во время беременности вальпроаты в качестве монотерапии (431 человек) имели риск развития СДВГ на 52% выше по сравнению с детьми от матерей, вообще не использующих противоэпилептические препараты. При этом достоверного увеличения риска развития СДВГ у детей, чьи матери принимали во время беременности лекарства других групп (карбамазепин, клоназепам, окскарбамазепин, ламотриджин), по сравнению с теми, кто не подвергался воздействию противоэпилептических препаратов в пренатальном периоде, не было.

Сравнивая использование в пренатальном периоде ламотриджина и других противоэпилептических препаратов, обнаружено, что риск развития СДВГ выше практически вдвое у тех детей, чьи матери принимали вальпроаты, а при применении карбамазепина риск увеличивается до 79%, клоназепама – до 96%, у окскарбамазепина достоверных различий не обнаружено.

Риск возникновения СДВГ у детей 580 матерей, принимавших вальпроаты в пренатальный период, был на 66% выше, чем у 719 матерей, кто принимал данные препараты до, но не во время беременности. Среди этой первой группы 499 женщинам прописывали вальпроаты с первого триместра беременности, остальным 81 – уже после первого триместра. По сравнению с детьми, не подвергавшихся воздействию этих лекарств, риск развития СДВГ был выше на 52% у первой группы, а у второй – на 22%.

По сравнению с детьми 899941 женщин, дети 204 матерей, принимавших вальпроаты в качестве монотерапии в высоких дозах (более 750 мг./дн.), имели больший риск развития СДВГ. Однако, этот риск у детей, чьи матери использовали данную группу препаратов при монотерапии, но в меньших дозах, практически не отличался в сравнении с теми, кто не подвергался воздействию вальпроатов.

Исходя из результатов обследования, можно предположить, что вальпроаты, принимаемые во время беременности, действительно увеличивают риск развития СДВГ. Однако, учитывая небольшое число детей, подвергшихся перинатальному влиянию этих лекарственных средств, у которых в последующем проявились признаки СДВГ, прежде, чем сделать выводы, следует провести дополнительные исследования. Также авторами не было получено степени вклада эпилепсии или других психических расстройств в риск развития СДВГ. Ещё авторы статьи упоминают о 4 мета-анализах с участием в общей сумме 750 респондентов, у которых влияние пренатального вальпроата на появление у потомства симптомом СДВГ обнаружено не было.

Такие различные результаты могли возникнуть в результате меньшей, чем в настоящем исследовании, выборки пациентов, а также из-за короткого периода наблюдения. Также авторы отмечают трудности в организации выборки респондентов. Во-первых, в связи с тем, что вальпроаты противопоказаны во время беременности, информации о диагнозе, тяжести течения заболевания у исследователей не было. Во-вторых, исследование проводилось на основе анализа регистрационных данных, рецептурных форм, но точных сведений о дозе принимаемых беременными женщинами препаратов у авторов не было. В-третьих, исследователи не могли проконтролировать, принимали ли матери какие-либо ещё препараты помимо вальпроатов.

Но, не смотря на вышеперечисленные неточности, исследование всё равно даёт некоторую информацию о связи между пренатальным приёмом вальпроатов и развитием СДВГ у потомства, что необходимо учитывать при назначении лечения соответствующей группе пациентов.

Автор перевода: Вирт К.О.

Источники: Jakob Christensen, Lars H. Pedersen, Yuelian Sun, Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other

Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring, JAMA, 04.01.2019

Мета-анализ эффективности антипсихотиков в пожилом возрасте

Пожилые пациенты с шизофренией — особенно ранимая группа, на которую исследователи зачастую не обращают внимания. На данный момент практически не проводилось исследований по эффективности и безопасности антипсихотиков для старшей возрастной группы. M. Krause et al. провели систематический обзор и мета-анализ с целью разработать базу данных для определения лучшего лечения для старших пациентов с шизофренией.

В анализ вошли все контролируемые клинические исследования, в которых принимали участие пожилые пациенты с шизофренией, шизофреноформным расстройством или шизоаффективным расстройством. Поиск осуществляли по 34 лицензированным на сегодняшний день антипсихотикам либо первого, либо второго поколения.

Из публикаций с 1958 по 2009 года баз данных MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Library, PubMed, Biosis, и ClinicalTrials.gov было найдено всего 18 подходящих работ с 1225 участниками. Их средний возраст составлял 66,09 лет (от 56,9 до 72,2 лет), продолжительность испытаний — от 3 до 72 недель. Чаще всего использовали рисперидон (в 9 из 18 исследований), галоперидол (7 из 18), затем оланзапин (6 из 18) и клозапин (3 из 18), а следующие препараты упоминались в одном из исследований: амисульприд, карфенаин, хлорпромазин, флуфеназин, палиперидон, плацебо, кветиапин, тиоридазин, трифлуоперазин, типичные нейролептики.

Анализ данных показал, что оланзапин оказался гораздо эффективнее галоперидола, в частности, по влиянию на негативную симптоматику. Кроме того, применение оланзапина показало не такое интенсивное повышение пролактина, а также меньшее количество средств от синдрома паркинсонизма, чем при использовании галоперидола. В единственном исследовании по плацебо-эффекту палиперидона не было выявлено особого влияния на симптомы шизофрении.

Учёные сравнили свои результаты с более масштабным исследованием, направленным на пациентов среднего возраста (средний возраст 38,4 года; 212 работ и 43 049 пациента) [2]. Оказалось, оланзапин столь же эффективен для средней возрастной группы, как и для старшей.

Из-за малого количества исследований, связанных со старшей возрастной группой, учёным не удалось собрать достаточное количество данных и выявить ценную информацию, которая позволила бы по-иному подойти к лечению пожилых людей. M. Krause et al. надеются, что в будущем это станет возможным.

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.. Касьянов Е.Д.

Источники:

Marc Krause, Maximilian Huhn, Johannes Schneider-Thoma, Philipp Rothe, Robert C Smith, Stefan Leucht. Antipsychotic drugs for elderly patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. European Neuropsych. (2018), https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.09.007

Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R.R., Geddes, J.R., Kissling, W., Stapf, M.P., Lässig, B., Salanti, G., Davis, J.M., 2013. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. Lancet 382 (9896), 951–962.

Sieber, C.C., 2007. Der ältere Patient–wer

ist das? Der. Internist 48 (11), 1192–1194. doi:10.1007/s00108-007-1945-3, 1190.

Повышая эффективность антидепрессантов

Большое депрессивное расстройство (БДР) является серьезным психиатрическим синдромом с высокой распространенностью и социально-экономическими последствиями. Наиболее распространенные антидепрессанты воздействуют на уровне блокады переносчиков серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-HT) и/или норадреналина. Данные препараты демонстрируют медленное развитие клинического эффекта и ограниченную эффективность, отчасти из-за активации физиологических отрицательных механизмов обратной связи, работающих через ауторецепторы (5-HT1A, 5-HT1B, a2-адренорецепторы) и постсинаптические рецепторы (например, 5 -HT3) (Рисунок – 1).

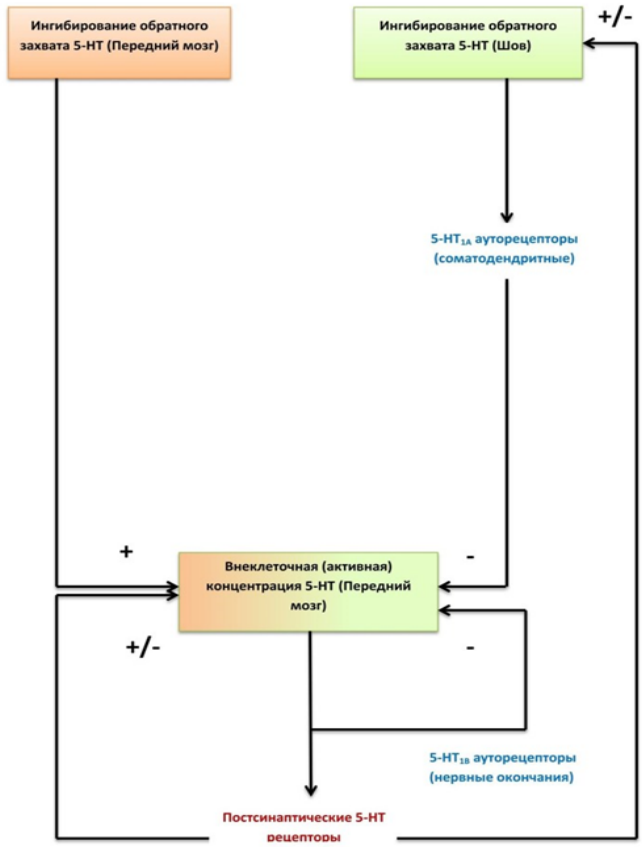


Рисунок 1

На рисунке 1 – Схематическое представление суммарного эффекта антидепрессантов, ингибирующих SERT (транспортёр серотонина) (ТЦА, СИОЗС, СИОЗСиН) на активную (внеклеточную) концентрацию 5-HT. Блокада SERT в нервных окончаниях переднего мозга имеет положительный эффект, который частично ослабляется снижением высвобождения 5-HT на окончаниях аксонов, вызванного активацией соматодендритных ауторецепторов 5-HT1A в шве среднего мозга после блокады SERT в этой области. Активация терминальных ауторецепторов 5-HT1B также способствует уменьшению локального высвобождения 5-HT. В свою очередь, активация постсинаптических 5-HT-рецепторов может влиять на высвобождение 5-HT напрямую, опосредованно с помощью интернейронов ГАМК или дистально, в постсинаптических структурах, проецирующихся на ядра шва среднего мозга, в префронтальной коре. Следовательно, активация рецепторов 5-HT1A в пирамидальных нейронах и рецепторов 5-HT3 в интернейронах ГАМК оказывает дистальную отрицательную обратную реакцию на серотонинергическую активность, тогда как активация рецепторов 5-HT2A или 5-HT4 в пирамидальных нейронах оказывает положительное влияние на активность нейронов 5-HT и высвобождение 5-HT. 5-HT3-рецепторы в интернейронах ГАМК могут также локально контролировать 5-HT посредством активации рецепторов ГАМК-В. Общий баланс между положительным и отрицательным эффектами зависит от дозы антидепрессанта. Следовательно, дозы СИОЗС в 10 раз больше, чем клинически рекомендованные дозы увеличивают активную концентрацию 5-HT в переднем мозге, но клинически рекомендованные дозы не приводят к такому увеличению и, напротив, уменьшают выделение 5-HT ниже базальных уровней. Модифицировано Artigas et al. (2001).

В результате, клинически значимые дозы ингибиторов обратного захвата увеличивают внеклеточные (активные) концентрации 5-HT в ядрах шва среднего мозга, но не в переднем мозге, о чем свидетельствуют исследования микродиализа грызунов и исследования ПЭТ-сканирования мозга приматов/человека.

В исследовании представлены три основные стратегии повышения эффективности и ускорения развития антидепрессивного эффекта.

Моноаминовая стратегия

Предотвращение механизмов самоингибирования антагонистами вышеуказанных рецепторов увеличивает доклинические и клинические эффекты антидепрессантов. Следовательно, смешанный β-адрено/5-HT1A – антагонист пиндолол ускоряет и в некоторых случаях усиливает клиническое действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Эта стратегия была использована при создании двух новых многоцелевых антидепрессантов – Вилазодона (Vilazodone) и Вортиоксетина (Vortioxetine), которые объединяют ингибирование обратного захвата 5-HT и частичный агонизм 5-HT1A-рецепторов (Рисунок 2)

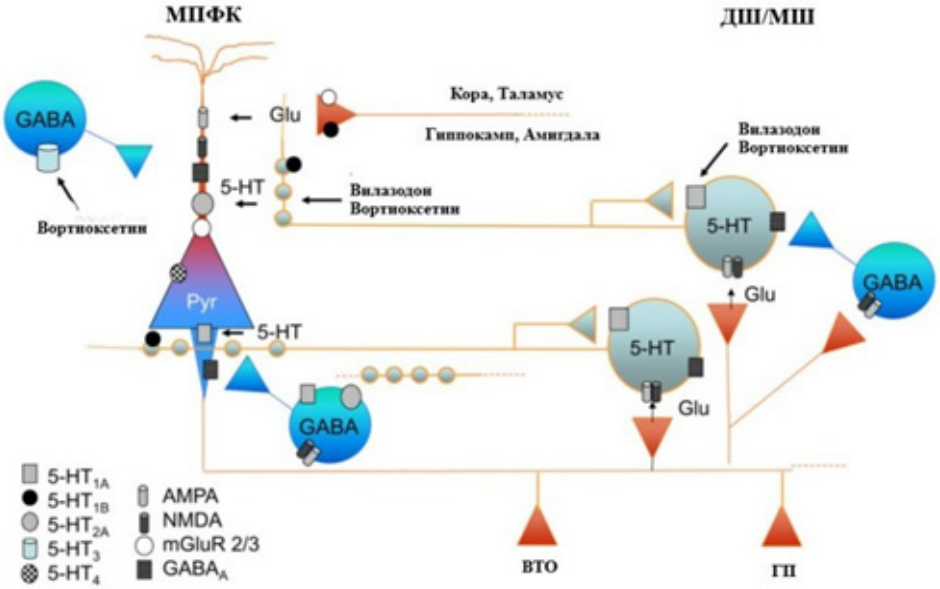


Рисунок 2

На рисунке 2 – Схематическое представление обратной связи между медиальной префронтальной корой (МПФК) и дорзальными и медиальными ядрами шва среднего мозга (ДШ и МШ соответственно), указываются также основные мишени для Вилазодона и Вортиоксетина. Аксоны пирамидальных нейронов в МПФК иннервируют ДШ и МШ и создают возбуждающие импульсы, опосредуемые рецепторами AMPA (рецепторы α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) и NMDA на 5-HT нейронах и ГАМКергических интернейронах. У анестезированных крыс физиологическая стимуляция МПФК в основном приводит к ингибирующим ответам нейронов 5-HT из-за 1) возбуждающего действия на ГАМКергические интернейроны шва 2) самоингибирующих реакций в 5-HT нейронах, опосредованных 5-HT1Aауторецепторами, после возбуждения высвобождающего 5-HT (Celada et al., 2001). Помимо блокирования SERT, Вилазодон и Вортиоксетин частично предотвращают активацию ауторецептора 5-HT1A из-за его частичного агонистического характера, что позволяет увеличить содержание внеклеточного 5-HT в области переднего мозга после блокады SERT. Это действие может также способствовать десенситизации 5-HT1A ауторецепторов. Кроме того, Вортиоксетин демонстрирует высокое родство для других 5-HT-рецепторов (5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT3 и 5-HT7) с наибольшей аффинностью для рецепторов 5-HT3. Эти рецепторы экспрессируются субпопуляцией интернейронов ГАМК, расположенных в корковых слоях I-III. Блокада рецепторов 5-HT3 снижает уровень ГАМК на рецепторах ГАМК-А и ГАМК-В, что приводит, соответственно, к i) увеличению активности пирамидальных нейронов, проецирующихся на моноаминовые ядра ствола мозга (ДШ/МШ, вентральной тегментальной области – ВТО и locus coeruleus – ГП (голубоватое пятно)), которые, в свою

очередь, возвращаются к ПФК (не показан для ВТО и ГП на данном рисунке) и ii) увеличению высвобождения 5-HT после снижения влияния на GABA-B-рецепторы, вероятно расположенные на нервных окончаниях 5-HT. В свою очередь, серотонинергические нейроны ДШ/МШ модулируют активность пирамидальных нейронов МПФК через ингибирующие рецепторы 5-HT1A и возбуждающие рецепторы 5-HT2A, расположенные на пирамидальных и ГАМКергических нейронах. Адаптировано Artigas, 2015 и Riga et al., 2016.

Вортиоксетин также демонстрирует высокую аффинность к другим 5-HT рецепторам, включая возбуждающие 5-HT3 рецепторы, расположенные в корковых и гиппокампальных ГАМК-интернейронах. Блокада 5-HT3 рецепторов Вортиоксетином усиливает активность пирамидальных нейронов в префронтальной коре, а также высвобождение 5-HT корой и гиппокампом. Преждевременно предполагать, будут ли обладать данные антидепрессанты реальным преимуществом по сравнению с ныне существующими. Тем не менее, их разработка открыла путь к будущему антидепрессантов, основанному на предотвращении локальных и дистальных механизмов самоингибирования, которые ослабляют активность моноаминов.

Глутаматергическая стратегия

Развитие глутаматергических агентов является многообещающей областью развития антидепрессантов, учитывая антидепрессивные свойства неконкурентного антагониста рецептора NMDA – кетамина. Его уникальные свойства, вероятно, следуют из активации рецепторов AMPA метаболитом [(2S, 6S; 2R, 6R)-гидроксиноркетамин (ГНК)] и mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) сигнализирования (Рисунок 3).

На рисунке 3 – Схема, показывающая предполагаемый механизм антидепрессивного действия неконкурентного антагониста рецептора NMDA – кетамина. (BDNF – нейротрофический фактор мозга, МПФК – медиальная префронтальная кора, ДШ – дорзальное ядро шва, МШ – медиальное ядро шва).

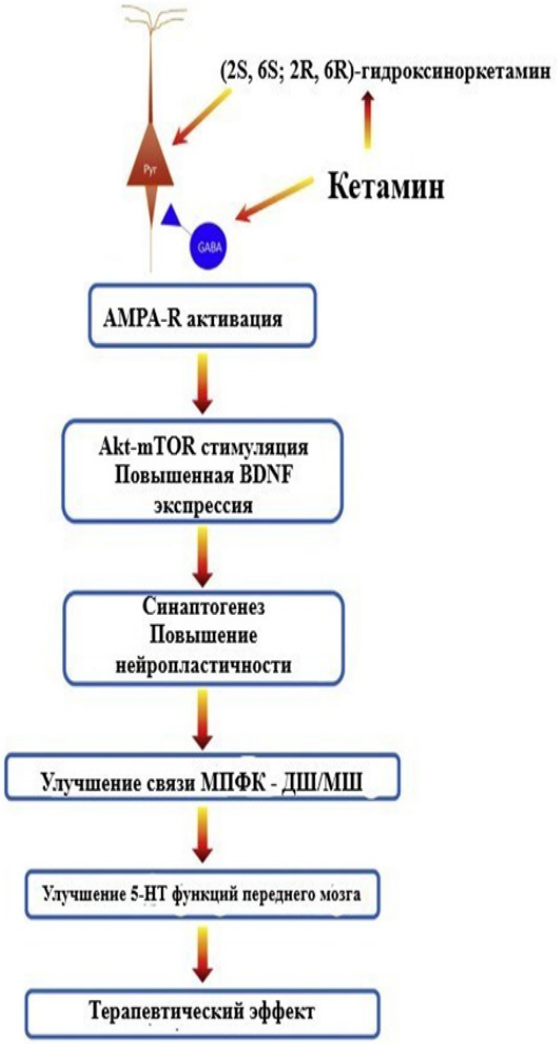


Рисунок 3

Эти эффекты увеличивают синаптогенез в префронтальных корковых пирамидальных нейронах и улучшают серотонинергическую передачу нервного импульса по нисходящим путям к ядрам шва. Это представление поддерживается прекращением подобных антидепрессанту эффектов кетамина торможением синтеза серотонина.

Ни один метод, используемый ранее, не достигал такого успеха после единственного введения как кетамин. Эти наблюдения вызвали огромный интерес в сообществе нейропсихофармакологии как способ преодоления ограничения моноаминовых препаратов и идентификации новых направлений в развитии антидепрессантов в доклинических и клинических условиях. Действительно, клинические эффекты кетами-

на ставят под сомнение пригодность фармакологических мишеней и механизмов, на которых базируются текущие разработки антидепрессантов, и указывают, что в будущем могут быть разработаны более быстрые и эффективные антидепрессанты по сравнению с ингибиторами обратного захвата моноаминов.

Стратегия малых РНК

Рассматриваются существующие доказательства, поддерживающие участие микроРНК в развитии БДР и прелиническое использование РНК интерферирующих (RNAi) стратегий, нацеленных на гены, вовлеченные в антидепрессивную реакцию. Многие микроРНК (miRNA) были связаны с БДР, часть из которых, например, miR-135 таргетный ген, вовлечены в антидепрессивный эффект. Аналогично, СИОЗС-конъюгированная малая интерферирующая РНК (siRNA) вызывает более быстрые и/или более эффективные подобные антидепрессанту реакции. Интраназальное введение сертралин-конъюгированных малых интерферирующих РНК, направленных на 5-HT1A рецепторы и SERT, вызвало намного более быстрые изменения пре- и постсинаптических антидепрессивных маркеров, чем в результате использования флуоксетина.

Использование стратегий интерферирующих РНК предлагает серию преимуществ, таких как способность предназначаться для любой кодирующей протеин мРНК с короткими РНК – например, для микроРНК или малых интерферирующих РНК – избегая неспецифического действия лекарственного средства. Эта стратегия может быть особенно полезной для модулирования экспрессии протеинов на фоне недостатка адекватных фармакологических агентов и/или когда отмеченные эффекты требуются. Однако применение этих стратегий имеет два существенных ограничения: доставка коротких РНК к мозгу и избирательное воздействие на необходимые популяции нейронов. Подход к доставке СИОЗС-конъюгированных малых интерферирующих РНК к 5-HT нейронам интраназальным путем оказался успешным для решения этих двух основных проблем, вызывая быстрый и устойчивый антидепрессантоподобный эффект у грызунов.

Автор текста: Черапкин Е.С.

Источники:

Artigas F., Bortolozzi A., Celada P. Can we increase speed and efficacy of antidepressant treatments? Part I: General aspects and monoamine-based strategies. Eur Neuropsychopharmacol. 2018 Apr; 28(4): 445-456.

Artigas F., Celada P., Bortolozzi A. Can we increase the speed and efficacy of antidepressant treatments? Part II. Glutamatergic and RNA interference strategies. Eur Neuropsychopharmacol. 2018 Apr; 28(4): 457-482.

Польза инъекционных антипсихотиков длительного действия

Лечение пациентов с шизофренией с помощью инъекционных антипсихотиков длительного действия (ИАДД) способствует значительному сокращению расходов. Однако до сих пор не было доказано, оказывает ли ИАДД такой же экономический эффект на ведение пациентов с другими психическими расстройствами. В недавнем исследовании Emmanuel Stip & Jean Lachaine наблюдали в течение периода госпитализации за пациентами не только с шизофренией, но также с биполярным аффективным расстройством, депрессивным расстройством, тревожными расстройствами и расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ. Исследователи медицинского учреждения Квебека сравнили влияние инъекционных антипсихотиков первого (ИАДД-1) и второго поколения (ИАДД-2), а также препараты, недавно одобренные канадским министерством здравоохранения, на расходы учреждения в лечении почти 4000 пациентов.

В ходе работы использовались данные Управления медицинского страхования

Квебека (Régie de l'assurance maladie du Québec, RAMQ). В анализ включались пациенты, которым прописывали приём ИАДД в период с 1 января 2008 г. по 31 марта 2012 г. Сравнение проводилось между двумя группами: а) пациенты без диагноза шизофрении vs. с диагнозом; б) пациенты с шизофренией, применявшие ИАДД-1 vs. ИАДД-2. Расходы на здравоохранение высчитывались по количеству и стоимости госпитализаций, количеству и стоимости посещений отдела интенсивной терапии, отдела скорой помощи, посещений амбулаторных пациентов и по объёму и затратам на лекарственные средства.

В группе Б для 976 пациентов из 3957 (41,9%) применялись ИАДД-1, для остальных 1020 использовали ИАДД-2. В первый год рисперидон в инъекциях был прописан 41,9%, клозапин вместе с ИАДД — 15,4%, зуклопентиксол — 19,9% случаев. На следующий год число госпитализированных сократилось вдвое. Расходы на каждого пациента уменьшились почти на 23,300$ (чуть больше 1,5 млн. рублей).

Сочетание клозапина и инъекционного рисперидона принято считать хорошей комбинацией, однако за период исследования не было выявлено улучшения состояния у пациентов с тяжёлой формой шизофрении. С одной стороны, это указывает на необходимость принятия мер предосторожности с пациентами, которые внезапно могут прекратить приём клозапина. Для таких случаев важно помнить, что ИАДД могут помочь в предотвращении рецидива. Ещё одна проблема состоит в том, что либо доза клозапина уже предельная (большая доза может нанести непоправимый ущерб), либо возникает необходимость снизить дозировку для уменьшения побочных эффектов.

Главный итог исследования — выявлено значительное сокращение расходов на лечение пациентов с помощью ИАДД, поскольку уменьшается как период госпитализации, так и использование препаратов. Рекомендуется провести дальнейшие исследования в этой области за более длительный период.

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., Касьянов Е.Д.

Источники:

Emmanuel Stip and Jean Lachaine. Real-world effectiveness of long-acting antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 3957 patients with schizophrenia, schizoaffective disorder and other diagnoses in Quebec. Ther. Adv. Psychopharmacol 1–15, DOI: 10.1177/2045125318782694

Honer WG, Thornton AE, Chen EY, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. N Engl J Med 2016; 354: 472–482.

Stip E. Cost reductions associated with longacting injectable antipsychotics according to patient age. J Clin Psychiatry 2017; 78: e1061.

Fakra E, Azorin JM, Belzeaux R, et al. Evaluating the efficacy of long acting injectable antipsychotics through clinical trials. Encephale 2016; 42: S43–S46

Психические расстройства в СМИ

Большая часть населения в первую очередь узнаёт о психических расстройствах именно из средств массовой информации (СМИ). При этом через СМИ распространяются известные заблуждения и предрассудки о психических расстройствах, ведь чаще всего о них говорится в связи с жестокими преступлениями и убийствами. В статьях акцентируется внимание на большей подверженности психически нездоровых личностей к совершению преступлений; говорится, что у них нет шанса на выздоровление, что они странные, непредсказуемые и никогда не смогут жить, как другие члены общества.

В газетах чаще всего упоминается шизофрения. Недавно были предприняты попытки уменьшить степень предубеждения относительно данного расстройства, — в ряде стран Азии его даже переименовали, однако согласно проведённым исследованиям, такой шаг мало повлиял на сложившуюся ситуацию: шизофрения по-прежнему у многих ассоциируется с тяжкими преступлениями [1,2] (в отличие от некоторых других стран [3]). Исследователи Pingani L. et al. проанализировали применение термина "шизофрения" и однокоренных слов в итальянском медиа (газета La Stampa) и предприняли попытку выявить факторы, которые усиливают негативные стереотипы у читателей.

Всего было обнаружено 15 однокоренных слов: шизофрения, шизофреник, шизофреничка, шизофреники, шизоидный, шизофренический, шизоид, шизик и прочие. Более, чем в половине статей (52,6%) больше говорилось о самом расстройстве, чем о человеке. Также интересно, что группа однокоренных слов чаще употреблялась в переносном смысле, а не в связи с психическим состоянием. Подавляющее количество заголовков "кричащие", резкие и сильно драматизированные. В то же время в статьях практически не давалось советов и рекомендаций в сфере оказания психиатрической помощи.

Помимо простого неуважения, пишут Pingani L. et al., подобные журналисты нарушают права человека: на законодательном уровне установлено, что информация о психическом здоровье индивида — личная, и не анонимно разглашать такую информацию в СМИ запрещено.

Авторы советуют обучать журналистов писать статьи таким образом, чтобы проблема предрассудков касательно шизофрении начала уменьшаться, и новости, связанные с психическим здоровьем, стали лучше по качеству (например, если не искажать медицинскую терминологию). А также направить работу цензуры на выявление статей, усугубляющие предрассудки общества.

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., Касьянов Е.Д.

Источники:

Yamaguchi, S., Mizuno, M., Ojio, Y., Sawada, U., Matsunaga, A., Ando, S., Koike, S., 2017. Associations between renaming schizophrenia and stigma-related outcomes: A systematic review. Psychiatry Clin. Neurosci. 71, 347–362. https://doi.org/10.1111/ pcn.12510.

Koike, S., Yamaguchi, S., Ojio, Y., Shimada,

T., Watanabe, K., Ando, S., 2015. Long-term effect of a name change for schizophrenia on reducing stigma. Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 50, 1519–1526. https://doi.org/10.1007/s00127-015-1064-8.

Aoki, A., Aoki, Y., Goulden, R., Kasai, K., Thornicroft, G., Henderson, C., 2016. Change in newspaper coverage of schizophrenia in Japan over 20-year period. Schizophr. Res. 175, 193–197. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.026.

Lasalvia, A., Penta, E., Sartorius, N., Henderson, S., 2015. Should the label "schizophrenia" be abandoned? Schizophr. Res. 162, 276–284. https://doi.org/10.1016/j. schres.2015.01.031.

Luca Pingania, Gaia Sampogna, Giulia Borghi, Annamaria Nasi, Sandra Coriani, Mario Luciano, Gian Maria Galeazzi, Sara Evans-Lacko, Andrea Fiorillo. How the use of the term "schizo*" has changed in an Italian newspaper from 2001 to 2015: Findings from a descriptive analysis. Psych Res https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.076.

Приглашаем к сотрудничеству активных молодых специалистов

По всем вопросам можно обращаться к редактору «Психиатрия&Нейронауки»

Касьнову Евгению

Ohkasyan@yandex.ru

СМУ РОП: SMU.PSYCHIATR.RU

ПСИХИТАРИЯ И НЕЙРОНАУКИ: PSYANDNEURO.RU