ВПЛИВ КАНАБІНОЇДІВ та інших середовищних факторів на ризик маніфестації шизофренії

Ю.А. Войтенко, І.А. Марценковський,
Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, м. Київ

Шизофренія – захворювання, в ґенезі якого спадковим факторам традиційно відводиться визначальне значення, а роль середовищних безпідставно недооцінюється. Конкордантність монозиготних близнюків складає близько 50%, проте решта випадків хвороби, як вважається, зумовлена іншими факторами, такими як перинатальні ускладнення, перенесені інфекції, психологічні травми у дитячому віці, вплив соціального оточення та вживання психоактивних речовин.

З метою вивчення факторів зовнішнього середовища, які впливають на ризик маніфестації розладів спектра шизофренії (F20-F29), зокрема вживання канабіноїдів та інших психоактивних речовин, було проведене клінічне дослідження.

Матеріали та методи дослідження

У процесі дослідження було рандомізовано 108 хворих (50 жінок, 58 чоловіків) віком від 17 до 35 років. Контрольну групу склали 46 осіб групи ризику, які мали випадки захворювання в родинному анамнезі, проте на час обстеження були психічно здоровими. Динамічне спостереження рандомізованих пацієнтів та осіб контрольної групи проводилося протягом двох років.

З допомогою розробленого нами напівструктурованого інтерв'ю у батьків рандомізованих пацієнтів та осіб, включених до контрольної групи, було зібрано інформацію про наявність середовищних факторів, які могли бути пов'язані з підвищенням ризику маніфестації шизофренії, досліджені клініко-динамічні особливості перебігу захворювання.

Результати дослідження та їх обговорення

Обговорення отриманих результатів та співставлення їх з даними літератури дозволяє виділити фактори зовнішнього середовища, які діють протягом різних періодів розвитку індивіда.

1. В антенатальний період: під час вагітності матері та протягом перших днів життя (шкідливості під час вагітності, вживання препаратів, перенесені інфекції, ускладнення при пологах, невисока вага при народженні, асфіксія, резус-конфлікт, ендокринопатії та ін.).

2. У ранньому дитячому віці: психологічне травмування, порушення батьківсько-материнської прив'язаності, насильство в сім'ї, соціальна й емоційна депривація та ін.

3. У підлітковому віці: вживання психоактивних речовин, особливо канабіноїдів, низький соціальний рівень, безробіття, урбанізація, еміграція, расова дискримінація, несприятлива ситуація в сім'ї, незадовільні умови проживання та ін.

За характером дії серед середовищних впливів прийнято розрізняти предиспонуючі, преципітуючі та підтримуючі фактори ризику:

- предиспонуючі фактори визначають ступінь вразливості індивіда: конституційна особливість, особистісні риси, характер, спадкові чинники, перинатальні впливи;
- преципітуючі фактори ризику, тобто події, які передують маніфестації: стрес, соціальні фактори, вживання психоактивних речовин;
- підтримуючі фактори, які сприяють подальшому розвитку захворювання: соціальне середовище, відсутність лікування, коморбідні захворювання.

Середовищні фактори, які здійснюють вплив на тлі генетичної предиспозиції, сприяють більшій вразливості індивіда до розладу [1].

У рандомізованих в цьому дослідженні хворих порівняно з контрольною групою спостерігалося накопичення випадків дії низки чинників зовнішнього середовища, зокрема вік матері при народженні дитини від 40 років – 20,4% (n = 22), перенесені захворювання матері під час вагітності – 11,1% (n = 12), наявність соціальної депривації, насилля і психологічної травми в ранньому дитинстві 38,9% (n = 42), вживання алкоголю і канабісу в підлітковому віці – 19,4% (n = 21).

Отримані результати дозволили встановити кореляційний зв'язок між психологічною травмою у дитинстві та вживанням психоактивних речовин з ранньою соціальною дезадаптацією і більш злоякісним перебігом шизофренії. Впливу інших середовищних факторів не встановлено, проте ми не виключаємо такого зв'язку.

За даними літератури, внутрішньоутробне інфікування може порушувати нейророзвиток, зокрема процес формування нейротрансмітерних систем моноамінів, потенційно збільшуючи ризик захворювання як на шизофренію, так і на розлади спектра аутизму [2]. Методологічно сучасні дослідження етіопатогенетичного впливу перенесених під час вагітності інфекцій пройшли шлях від вивчення даних анамнезу, встановлення зв'язку інфекції на основі епідемії в популяції до досліджень, що ґрунтуються на визначенні біомаркерів інфекційних хвороб у перинатальний період, із наступним вивченням поширеності шизофренії у потомства. Перші дослідження, що стосуються впливу інфекції на розвиток шизофренії,

проводилися на основі аналізу епідеміологічних даних, зокрема вивчалася захворюваність на вірус грипу у населення та визначався зв'язок із поширеністю шизофренії у потомків [3]. Дане дослідження продемонструвало, що серед матерів, які народили дітей під час пандемій грипу, ризик випадків захворювання на шизофренію серед їх дітей був достовірно вищим, ніж у загальній популяції. Доведеним вважається той факт, що народження у зимові й весняні місяці пов'язане з підвищеним ризиком захворювання на шизофренією. Пік народження осіб із даною патологією відмічено в січні, лютому та березні [4]. Пік захворюваності на шизофренію у народжених у зимові та весняні місяці більш притаманний міським, ніж сільським мешканцям, причому в районах з високою щільністю населення спостерігалося зростання частоти народження хворих на шизофренію саме в зимові місяці. Слід відмітити, що дана закономірність стосується жителів північної півкулі. Вірусні інфекції, поширення яких залежить від скупчення людей і відбувається переважно у весняні та зимові місяці, можуть пояснити встановлені залежності.

У ході інших досліджень вивчалася поширеність шизофренії з використанням баз даних на основі документованих акушерських звітів. Перевагою цих досліджень було те, що до уваги брався не лише певний інфекційний фактор, наприклад вірус грипу, а сукупність причин, включаючи пологові травми та ускладнення вагітності. Виявлено, що під впливом материнської генітальної інфекції у період зачаття в п'ятикратному розмірі зростає ризик шизофренії, що підтверджено порушеннями вербальної пам'яті, нейромоторної системи та дефіцитом оперативної пам'яті у потомків [5].

Доведено, що інфекції дихальних шляхів у другому триместрі вагітності підвищують ризик маніфестації шизофренії удвічі [6]. Дослідження, проведене в Копенгагені з вивчення перинатальних факторів ризику шизофренії, продемонструвало, що вірогідність виникнення шизофренії внаслідок впливу материнської бактеріальної інфекції у першому та другому триместрах вагітності зростає приблизно вдвічі [7]. Ще в одному дослідженні протягом понад 40 років спостерігали за жінками, що лікувалися під час вагітності з приводу урогенітальних інфекцій (Кларк та ін., 2009). Встановлено безпосередню кореляцію між захворюванням на пієлонефрит та на шизофренію у народженої дитини [8].

Сучасні серологічні дослідження підтвердили вплив інфекційних біомаркерів під час вагітності у матерів на зростання ризику розвитку розладів шизофренічного спектра у народжених ними дітей. В одному з таких досліджень було отримано достовірні дані про підвищений вміст цитокінів у крові матері в другому триместрі вагітності, що було пов'язано зі зростанням розладів шизофренічного спектра в їхніх дітей [9]. В інших дослідженнях підвищений рівень цитокінів також був зафіксований при кількох неінфекційних захворюваннях, таких як кровотеча, прееклампсія, діабет, резус-конфлікт, порушення розвитку й живлення плоду (низька вага при народженні, гіпоксія, недостатність вітаміну D_3 та фолієвої кислоти, вроджені вади розвитку, зменшення окружності голови), а також ускладнення пологів (асфіксія, атонія матки і кесарів розтин), кожне з яких пов'язане з шизофренією і може негативно впливати на розвиток плоду.

Таким чином, вплив інфекційних чинників та інших факторів, які діють внутрішньоутробно, є значимим фактором, що призводить до зростання випадків шизофренії у майбутньому.

Іншим беззаперечним фактом, асоційованим з маніфестацією шизофренії, є психічна травма у ранньому дитячому віці, коли дитина піддається емоційній та соціальній депривації, зазнає емоційного, фізичного чи сексуального насилля, при порушеннях формування батьківсько-материнської прив'язаності, вихованні в неповній сім'ї, кризових взаємовідносинах, жорстокому поводженні з дітьми.

У низці досліджень було доведено наявність безпосереднього зв'язку між ранньою психічною травмою та наступною маніфестацією шизофренії. Серед хворих на шизофренію дослідження дозволяють встановити вищий рівень психологічного травмування у дитячому віці, ніж серед дорослого населення в цілому. Діти, які зазнали психологічної травми, мають підвищений ризик маніфестації психотичних розладів у більш ранньому віці, з більш злоякісним перебігом розладів спектра шизофренії. У клініці психотичних розладів у таких хворих переважають слухові псевдогалюцинації [10]. Інші дослідження доводять, що у випадку психологічної травми у вигляді сексуального насильства маніфестація психотичної симптоматики відбувається через 1-2 роки [11]. Психологічне травмування у вигляді хронічного стресу, тобто коли дитина перебуває у стресовій ситуації майже щодня, наприклад у разі соціальної деривації чи при конфліктних відносинах в сім'ї, частіше пов'язане з розвитком шизофренії порівняно з пацієнтами з одномоментним психологічним травмуванням. Можливо припустити, що свідчення про психічну травму в осіб з психозами пов'язане з підвищеною реактивністю особистості до стресу, що може розглядатися в межах теорії поведінкової сенсибілізації [12].

Дослідження Phillips et al. (2011) дозволяють концептуалізувати поведінкові механізми реагування. Автори описують різні способи реагування на стрес здорових індивідів та хворих на шизофренію і роблять припущення, що корекція копінг-стратегій, спрямованих на фіксацію адаптивного типу реагування, шляхом навчання навичкам подолання стресу, може бути важливим компонентом профілактичних заходів розладів шизофренічного спектра [13].

Щодо біологічного пояснення даної теорії, вчені провели дослідження на моделях тварин і довели зв'язок стресу та наступного експериментального психозу з порушенням нейробіологічних систем, зокрема гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи [14].

На підставі досвіду когнітивно-поведінкової терапії пацієнтів із психотичними симптомами, розроблені когнітивні моделі, що пояснюють природу галюцинацій та маячення [15-17]. Так, наприклад, переживання особи, яка зазнала знущання в дитинстві й на даний час має маячні ідеї переслідування, можна пояснити

тим, що попередній життєвий досвід навчив її уважно стежити за погрозами з боку оточуючих, і тепер в умовах стресу, очевидно, розум стає надмірно уважним та сприймає загрозу навіть там, де її насправді немає. Хоча природа зв'язку психологічної травми із психотичними симптомами повністю не відома, у вчених на даному етапі немає заперечень щодо наявності такої кореляції.

Значними факторами ризику маніфестації шизофренії є патологічне сімейне середовище, порушення батьківсько-материнської прив'язаності, що чинить суттєвий вплив на розвиток та перебіг шизофренії [18]. Оцінене співвідношення генетичних впливів і факторів середовища. В осіб з високим генетичним ризиком розвитку шизофренії та у випадку незадовільних сімейних обставин шизофренія маніфестувала у 36% випадків, тоді як в осіб з генетичним ризиком та за умови задовільних сімейних обставин маніфестація відбувалася лише в 6% випадків. Серед осіб з невисоким ризиком розвитку психозу фактори оточення суттєво не впливали на ризик захворювання. Тому сімейне оточення саме по собі не може призвести до шизофренії, проте його негативний вплив у генетично вразливих осіб веде до зростання ризику маніфестації захворювання.

Показником несприятливого перебігу шизофренії є висока емоційна залученість батьків, що призводить до більш тривалих загострень та зниження рівня соціального функціонування [19]. Хворі на шизофренію, що мешкають в умовах високої емоційної залученості батьків, мають високу ймовірність рецидиву психотичних розладів (65% рецидивів протягом 1 року), на відміну від тих, які не проживають у таких умовах (35% рецидивів протягом 1 року).

Вважається доведеним, що значну роль у маніфестації шизофренії відіграє психологічне травмування в ранньому дитячому віці, коли дитина піддається емоційній та соціальній депривації, зазнає емоційного, фізичного чи сексуального насилля, при порушеннях формування батьківсько-материнської прив'язаності, кризових стосунках у сім'ї, жорстокому поводженні з дітьми. Психологічна травма є досить поширеною у продромальний період серед хворих на шизофренію та пов'язана з більшою тяжкістю позитивної симптоматики.

У підлітковому віці фактором, пов'язаним із розвитком шизофренії, є вживання психоактивних речовин (ПАР), особливо канабісу, що часто провокує маніфестацію первинного психотичного епізоду [20]. Канабіноїди разом із алкоголем є найбільш уживаними серед ПАР, їх вживання досить розповсюджене серед людей з психотичними розладами [21, 22]. Численні дослідження підтверджують, що хворі на шизофренію приблизно в два рази частіше вживають ПАР, аніж пацієнти в загальній популяції [23]. Крім того, вживання канабісу є значним фактором ризику суїцидальної поведінки серед осіб із психотичними розладами [24].

Беззаперечно, існує взаємозв'язок вживання ПАР та шизофренії, але питання природи цього зв'язку залишається дискусійним. Чи відіграє вживання ПАР етіологічну роль у розвитку шизофренії, чи хворі на розлади спектра шизофренії більш схильні до вживання ПАР? За даними ретроспективних досліджень, приблизно третина осіб вживали ПАР саме до маніфестації психозу [25]. Хоча і у даному випадку результати можуть трактуватися неоднозначно, оскільки можлива картина, коли особи в доманіфестний період вживали ПАР на тлі хворобливих переживань компенсаторно для «пом'якшення симптомів».

Різняться думки й щодо зв'язку ПАР із перебігом шизофренії. Досить часто вживання ПАР пов'язують з менш сприятливим перебігом шизофренії та більшою тяжкістю нейрокогнітивних порушень [26, 27]. За результатами інших досліджень, хворі на шизофренію, які вживають канабіноїди, мають менш тяжкий перебіг захворювання [28].

У нашому дослідженні переважна більшість хворих почала вживати ПАР до маніфестації захворювання, але надалі інтенсивність їх застосування збільшувалася. Посилення вживання канабіноїдів було кореляційно пов'язане із загостреннями, підвищенням тривожного афекту, екстрапірамідної симптоматики.

Що стосується морфологічної бази зв'язку вживання канабіноїдів з шизофренією, на початку 90-х рр. XX ст. було генетично детерміновано рецептори чутливості до канабісу, що переважно локалізуються у стріатумі, гіпокампі, мозочку та меншою мірою в мигдалині, проміжному мозку та корі головного мозку [29]. Рецептори знаходяться на пресинаптичних закінченнях, що вивільняють ГАМК, глутамат, серотонін, дофамін. Взаємодія між цими рецепторами та ендогенними канабіноїдними лігандами (анандамід, етаноламід арахідонової кислоти) призводить до обмеження виділення нейротрансмітерів та появи симптомів шизофренії. Дана теорія отримала назву ендоканабіноїдної гіпотези шизофренії [30]. Зрозуміло, що вживання канабісу чинить такий самий вплив, як і ендогенний канабіноїдний нейротрасмітер, діючи на відповідні структури головного мозку, тим більше що у підлітковому віці все ще відбувається розвиток даних структур. Нервова система підлітка стає особливо чутливою, оскільки в даний період відбуваються пікові підвищення рівня ендоканабіноїдів [31]. Окрім того, вживання канабісу призводить до підвищення рівня позаклітинного дофаміну, що порушує функцію дофамінергічних нейронів. Таку ж взаємодію, що веде до розвитку шизофренії, було відмічено по відношенню до зв'язку між раннім стресом та психічною травмою в дитячому віці [32].

Відзначимо, що вживання канабіноїдів має дозозалежний ефект: зі збільшенням дози зростає ризик розвитку шизофренії [32].

Що стосується клініки, більшість досліджень підтверджують висновок про те, що вживання канабісу хворими на шизофренію пов'язане з більш вираженою позитивною симптоматикою (галюцинації, маячні ідеї, розлади мислення) і менш вираженими негативними симптомами (апатія, соціальна самоізоляція, абулія і т. д.) [33]. Відомо, що позитивні симптоми на початковій стадії захворювання приводять до більш сприятливого перебігу та результату захворювання, тоді як негативна симптоматика погіршує прогноз. Проте перевагу позитивної симптоматики часто пов'язують лише з початковими проявами розладу та більш складним перебігом первинного

психотичного епізоду. Цікавим є дослідження симптомів у хворих на шизофренію, які припиняли вживання канабісу [34]. Так, в осіб, які вживали канабіс, шизофренія проявлялася позитивною симптоматикою порівняно з хворими, які не вживали канабіноїди. Проте у разі припинення вживання канабісу протягом 6 місяців після маніфестації шизофренії позитивна та негативна симптоматика проявлялася навіть меншою мірою, ніж серед пацієнтів із шизофренією, які не вживали канабісу. Попри все, дані проведених досліджень є суперечливими та неточними, тому що перевага позитивної симптоматики у хворих, які вживають ПАР, може бути штучною, оскільки зрозуміло, що пацієнти з негативними симптомами, зі зниженням вольової активності у зв'язку зі своїм станом не мали доступу до незаконного обігу наркотиків.

Важливі результати отримані при дослідженні когнітивних функцій у хворих на шизофренію, коморбідною із вживанням ПАР. У здорових осіб довготривале вживання канабіноїдів призводить до порушення когнітивних функцій, зокрема пам'яті, уваги, та викликає структурні зміни в головному мозку [35]. У пацієнтів з шизофренією такий вплив може викликати різноманітні клінічні прояви. Так, деякі автори доводять, що хворі на шизофренію, які протягом довгого часу вживають канабіноїди, мають вищий рівень нейрокогнітивного функціонування, ніж ті, що не мають такого досвіду [36]. Інші автори припускають, що раннє вживання канабіноїдів може відігравати захисну роль для маніфестації шизофренії в осіб з генетичною схильністю [37]. Проте зрозуміло, що такі дані не слід розглядати як спосіб допомоги хворим на шизофренію. Все ж більшість авторів схиляються до того, що раннє вживання канабіноїдів веде до більш ранньої маніфестації шизофренії і, як наслідок, до несприятливого її перебігу [35]. Слід припустити, що у разі відмови від вживання ПАР дані індивіди могли б не потрапити у поле зору психіатрів і можуть розглядатися як безсимптомні варіанти перебігу.

Висновки

Результати нашого дослідження є попередніми, проте підтверджують результати інших досліджень щодо можливої ролі перинатальних факторів, психічної травми та вживання ПАР у розвитку розладів шизофренічного спектра. Таким чином, надалі необхідне проведення дочвторинної профілактики шизофренії в осіб із генетичною предиспозицією.

Література

1. Rutter M., Pickles A., Murray R., Eaves L. Testing hypotheses on specific environmental causal effects on behavior // Psychological Bulletin. – 2001. – 127. – P. 291-324.

2. Fatemi S.H., Reutiman T.J., Folsom T.D. Maternal infection leads to abnormal gene regulation and brain atrophy in mouse offspring: implications for genesis of neurodevelopmental disorders // Schizophr Res. – 2008. – V. 99 (1-3). – P. 56-70.

3. Martin, Dombrowski S.C. Prenatal infections in Prenatal Exposures: Psychological and Educational Consequences for Children. – New York, Springer, 2008. – P. 57-86.

4. Brown A. S. Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia // Front Psychiatry. – 2011. – V. 2. – P. 63.

5. Babulas V., Factor-Litvak P., Goetz R. et al. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia // Am J Psychiatry – 2006. – V. 163. – P. 927-929.

6. Brown A.S., Vinogradov S., Kremen W.S. et al. Association of maternal genital and reproductive infections with verbal memory and motor deficits in adult schizophrenia // Psychiatry Res. – 2011. – P. 179-186.

7. Sorensen H.J., Mortensen E.L., Reinisch J.M. et al. Association between prenatal exposure to bacterial infection and risk of schizophrenia // Schizophr Bull. – 2009. – V. 35 – P. 631-637.

8. Clarke M.C., Tanskanen A., Huttunen M., Whittaker J.C. et al. Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia // Am J Psychiatry. – 2009. – V. 166. – P. 1025-1030.

9. Ellman L.M., Deicken R.F., Vinogradov S. et al. Structural brain alterations in schizophrenia following fetal exposure to the inflammatory cytokine interleukin-8 // Schizophr Res. – 2010. – V. 121 (1-3). – P. 46-54.

10. Arseneault L., Cannon M., Fisher H.L., Polanczyk G., Moffitt T.E., Caspi A. Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: A genetically sensitive longitudinal cohort study // American Journal of Psychiatry. – 2011. – 168. – P. 65-72.

11. Bechdolf A., Thompson A., Nelson B., Cotton S., Simmons M.B., Amminger G.P., Yung A.R. Experience of trauma and conversion to psychosis in an ultra-high-risk (prodromal) group // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2010. – 121. – P. 377-384.

12. Lardinois M., Lataster T., Mengelers R., Van Os J., Myin-Germeys I. Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2011. – 123. – P. 28-35.

13. Phillips L.J., Edwards J., McMurray N., Francey S. Comparison of experiences of stress and coping between young people at risk of psychosis and a non-clinical cohort // Behavioural and Cognitive Psychotherapy. – 2011. – P. 1-20.

14. Walker E., Mittal V., Tessner K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia // Annual Review of Clinical Psychology. – 2008. – 4. – P. 189-216.

15. Bendall S., Jackson H.J., Hulbert C.A. Childhood trauma and psychosis: Review of the evidence and directions for psychological interventions // Australian Psychologist. – 2010. – 45. – P. 8.

16. Kinderman P. Cognitive models of auditory hallucinations / In: Hagen R., Turkington D., Berge T., Grawe R.W. editors. CBT for psychosis: A symptom-based approach. – New York: Routledge/Taylor & Francis Group, 2011. – P. 12-21.

17. Turkington D., Bryant C., Lumley V. Cognitive models for delusions / In: Hagen R., Turkington D., Berge T., Grawe R.W. editors. CBT for psychosis: A symptom-based approach. – New York: Routledge/Taylor & Francis Group, 2011. – P. 22-39.

18. Miklowitz D.J., Tompson M.C. Family variables and interventions in schizophrenia / In: Sholevar G.P., Schwoeri L.D. editors. Textbook of family and couples therapy. – Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing, Inc., 2003. – P. 585-617.

19. Schlosser D.A., Zinberg J.L., Loewy R.L., Casey-Cannon S., O'Brien M.P., Bearden C.E., Cannon T.D. Predicting the longitudinal effects of the family environment on prodromal symptoms and functioning in patients at-risk for psychosis // Schizophrenia Research. – 2010. – 118. – P. 69-75.

20. Moore T.H., Zammit S., Lingford-Hughes A., Barnes T.R., Jones P.B., Burke M., Lewis G. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review // Lancet. – 2007. – 28. – 370 (9584). – P. 319-328.

21. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Results from the 2011. National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings, NSDUH Series H-44, HHSPublication No. (SMA) 12-4713. – Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2012.

22. Green B., Kavanagh D.J., Young R.M. Predictors of cannabis use in men with and without psychosis // Addict Behav. – 2007. – 32 (12). – P. 2879-2887.

Повний список літератури, який включає 37 пунктів, знаходиться в редакції.