# Новое в психиатрии

Рубрику ведет
***Станислав Иванович Костюченко –***
заведующий отделением
медико-социальной реабилитации
ТМО «ПСИХИАТРИЯ», г. Киев

Адрес для корреспонденции:
*stask@i.kiev.ua*

В данном обзоре читателям предлагается ознакомиться с несколькими последними публикациями журнала *Schizophrenia Bulletin*, которые касаются ряда вопросов эпидемиологии, нейробиологии и лечения психотических расстройств.

В статье исследователей из Нидерландов L. Krabbendam et al. обобщены данные эпидемиологических и нейробиологических исследований, в которых изучали взаимосвязь между социальными факторами риска шизофрении и возможными нейрональными механизмами их реализации (2014; 40 (2): 248-251).

В последние годы результаты крупных эпидемиологических испытаний указывали на то, что в развитии шизофрении не последняя роль принадлежит неблагоприятным факторам социальной среды. Среди них чаще других отмечали проживание в городах и принадлежность к группам социальных меньшинств. Вполне понятно, что социальные факторы риска в большей степени привлекали внимание представителей социальных наук, а не нейробиологов. Между тем дальнейшее изучение указанных выше факторов риска развития психотических расстройств определило ряд других важных средовых переменных, которые могут влиять на реализацию риска появления психозов, что в свою очередь и заинтересовало нейробиологов, в частности неблагоприятные условия жизни в раннем детстве (плохое обращение, физическое и эмоциональное злоупотребление).

Так, по данным нейровизуализационных исследований Zink et al. (2008), Kishida et al. (2012) и Tyrka et al. (2013), социальный стресс, особенно перенесенный в раннем детстве, в последующем может серьезно отразиться на развитии мозга и активности мозговых структур, участвующих в познавательных процессах и регуляции эмоций (префронтальные отделы коры головного мозга, поясная извилина, миндалина, полосатое тело). Результаты нескольких нейровизуализационных испытаний свидетельствовали о влиянии социально-экономического статуса на взаимосвязь между определенными когнитивными паттернами и особенностями структуры и функционирования мозга (Hackman et al., 2009; Selten et al., 2013).

В своем обзоре авторы подробно остановились на результатах двух недавно проведенных исследований с использованием современных методов нейровизуализации. В первом из них было показано, что у здоровых лиц, проживающих в городе, отмечается определенная нейрональная реакция на критицизм, характеризующаяся повышением активности миндалины и связанных с ней участков префронтальной коры (Lederbogen et al., 2011). В другом испытании у представителей этнических меньшинств подобные нейрональные реакции в ответ на критицизм были выявлены среди лиц, подверженных воздействию хронического стресса (Akdeniz et al., 2014).

Цель будущих планируемых исследований – установить, насколько данные по поводу нейрональных последствий социального стресса относятся к реализации риска развития шизофрении. Однако проведение таких исследований может быть связано с рядом трудностей методологического и концептуального характера, которые также рассматривались в обзоре. Следует отметить, что на сегодняшний день в ходе изучения генетических факторов риска шизофрении было установлено, что они реализуются под влиянием неблагоприятных воздействий окружающей среды, в том числе и социальных стрессоров. Что касается комбинированного подхода в изучении взаимодействий генетических и средовых факторов риска шизофрении на нейрональном уровне, он может быть полезным в открытии новых направлений терапии и профилактики.

♦♦♦

Исторически сложившееся разделение психотических и аффективных расстройств вело к тому, что изучению аффективных нарушений при психозах уделялось недостаточное внимание, поскольку они не рассматривались в качестве центральных нарушений понимания шизофрении и других психотических заболеваний. В то же время роль тревоги и депрессии при психозах подчеркивалась при бредовых расстройствах и хронических слуховых галлюцинациях. По данным исследований последних лет, особенно среди пациентов с высоким риском развития психозов, в продроме психоза одно из ведущих мест занимают тревожные и депрессивные симптомы, несмотря на то что тревожные и депрессивные расстройства концептуально и феноменологически рассматриваются как отдельные группы психических болезней.

Помимо этого, отмечалось, что аффективные симптомы могут присутствовать не только в продромальной фазе психоза, но также и в других – начала, ремиссии и рецидива психоза. Причем их продолжительность и выраженность характеризуются изменчивостью и флуктуациями. Для обозначения этих симптомов при психотических расстройствах был предложен термин «эмоциональная нестабильность».

Группой английских исследователей Marwaha S. et al. была выдвинута гипотеза, что эмоциональная нестабильность

всегда сопровождает психотические нарушения и прогнозирует их появление или сохраняется при хроническом течении психотических расстройств, независимо от нозологической принадлежности последних (2014; 40 (2): 269-277).

Для проверки этой гипотезы авторы воспользовались данными двух национальных исследований психического здоровья, проведенных в 2000 (n = 8580) и 2007 гг. (n = 7403). В них оценивали распространенность и факторы риска психических расстройств не только единовременно, но и катамнестически через 18 месяцев в подгруппе респондентов (около 30% выборки). Для диагностики психических заболеваний использовалось полуструктурированное диагностическое интервью. Для определения тяжести и выраженности психотических и аффективных симптомов применяли различные шкалы и анкеты, в том числе для оценки изменений и флуктуаций настроения.

Распространенность психотических симптомов в изучаемой выборке составила от 0,1 до 2,2%. В общей популяции эмоциональная нестабильность встречалась у 14% респондентов, тогда как среди таковых с психотическими симптомами в исследовании 2000 г. она составила 53%, а 2007 г. – 77%. Таким образом, вероятность наличия эмоциональной нестабильности у респондентов с психотическими симптомами была в 6,4 (95% доверительный интервал [ДИ] 3,4-11,9) и в 16,2 (95% ДИ 7,4-35,6) раза выше для двух исследований соответственно, чем в общей популяции. При катамнестической оценке этот показатель заметно снижался, но оставался значимым. Более стойкой эмоциональная нестабильность оставалась среди лиц с бредовыми идеями, что может быть связано с большей их стойкостью по сравнению с респондентами со слуховыми галлюцинациями. Эмоциональная нестабильность прогнозировала появление как бредовых идей, так и слуховых галлюцинаций.

По мнению авторов публикации, полученные данные указывают на взаимосвязь между психотическими симптомами и эмоциональной нестабильностью. Кроме того, эмоциональная нестабильность, вероятно, может играть ведущую роль в возникновении и сохранении психотических симптомов. Учитывая тот факт, что на сегодняшний день эмоциональная нестабильность не рассматривается в качестве отдельного и четко определенного феномена, эти данные могут иметь значение как для дальнейших исследований, так и для клинической практики. В частности, авторы подчеркивают необходимость последующего изучения нарушений эмоциональной регуляции при психотических расстройствах и практического использования хорошо известных когнитивно-поведенческих техник, улучшающих навыки эмоциональной регуляции (например, декатастрофизации, преодоления острых негативных эмоций, переключения внимания и др.).

♦♦♦

С появлением инъекционных антипсихотиков (АП) длительного действия появилась надежда снизить высокий уровень рецидивов шизофрении. Однако результаты рандомизированных клинических испытаний (РКИ) последних лет не указывали на превосходство использования этих средств над пероральным приемом АП. Международная группа исследователей Kishimoto T. et al. выполнила систематический обзор и метаанализ РКИ продолжительностью больше шести месяцев, посвященных сравнению инъекционных АП длительного действия и пероральных АП (2014; 40 (1): 192-213). Основным критерием оценки результатов была наибольшая продолжительность времени до рецидива. При применении вторичных методик учитывали рецидивы в группах пациентов к 3, 6, 12, 18 и 24-му месяцам катамнестического наблюдения, а также прекращение испытаний по причине побочных эффектов или неэффективности препарата, госпитализации и несоблюдение приема лечения.

В систематический обзор было включено 21 РКИ (n = 5176). Наибольшее время до рецидива при приеме инъекционных АП длительного действия и пероральных АП значимо не отличалось (21 РКИ, n = 4950, относительный риск [ОР] 0,93, 95% ДИ 0,80-1,08; p = 0,35). Схожие результаты были получены также при отдельном анализе только амбулаторных пациентов (12 РКИ, ОР 0,93, 95% ДИ 0,71-1,07; p = 0,31).

Однако анализ испытаний, в которых сравнивали АП первого поколения, и исследований, опубликованных до 1991 г. (особое внимание уделяли флуфеназину – модитену депо), указывал на превосходство иньекционных АП длительного действия по основной методике оценки результатов (10 РКИ, ОР 0,82, 95% ДИ 0,69-0,97; p = 0,02 и 8 РКИ исключительно флуфеназина, ОР 0,79, 95% ДИ 0,65-0,96; p = 0,02 соответственно). Совокупный анализ РКИ эффективности АП первого поколения не свидетельствовал о каких-либо отличиях иньекционных АП длительного действия от пероральных АП по вторичным методикам оценки данных. В РКИ, опубликованных до 1991 г., указывалось на превосходство инъекционного АП длительного действия модитена депо над пероральными АП первого поколения по количеству госпитализаций и прекращению испытаний по причине неэффективности.

В ходе ранее проводившихся систематических обзоров РКИ, в которых сравнивали эффективность инъекционных АП длительного действия и перорального приема АП в профилактике рецидивов шизофрении, был выявлен один серьезный недостаток таких испытаний, а именно предвзятость отбора участников. Таким образом, пациенты, принимающие участие в исследовании, отличаются от таковых в условиях повседневной клинической практики. Чаще других указывалось следующее отличие – многие больные, которым назначают инъекционные АП длительного действия, рассматривают такое назначение как своего рода «принудительную» меру, тогда как в РКИ пациенты добровольно соглашаются принимать эти препараты. Кроме того, если обсервационные исследования (уровень доказательности ниже) свидетельствуют о превосходстве эффективности инъекционных АП длительного действия над пероральными, при совокупном анализе результатов РКИ это преимущество не обнаруживается. Исключение составляют исследования АП первого поколения. Результаты проведенного метаанализа подтверждают необходимость дальнейшего изучения инъекционных форм АП второго поколения в условиях РКИ, дизайн которых подходил бы для пациентов повседневной психиатрической практики.