



11-й Всемирный конгресс по биологической психиатрии

23-27 июня, г. Киото, Япония



Для начала несколько слов о Японии и японской медицине. В этой стране прежде всего обращает на себя внимание ухоженность каждой самой маленькой части местности, чистота, красота и необычность растений. Японцев отличают порядок в действиях, невиданная предупредительность, культурное обхождение во всем, улыбки, поклоны, благодарности. Медицина в Японии страховая. В среднем страховка составляет 10% доходов наемных работников. Она покрывает 70% стоимости лечения, остальное нужно доплачивать. Принципы медицинской помощи основаны исключительно на желании людей лечиться, личном выборе и свободном рынке услуг. Что-то в организме «сломалось» – ищи нужного специалиста. При вызове скорой помощи пациент сам выбирает, в какую больницу его отвезти. С возраста после 40 лет или при хроническом заболевании каждый гражданин должен носить при себе записку, в которой указано, куда его следует везти, на случай бессознательного состояния. В доме такую записку хранят в бутылочке в холодильнике, чтобы персонал скорой помощи мог ее сразу найти. Уровень психиатрической помощи очень высокий, в Японии множество научных групп, университетов. В то же время многие годы в стране сохраняется довольно высокий уровень суицидов, что является маркером психиатрического неблагополучия общества. Причины? Маленькая территория со средним населением крупных городов 6-8 млн, нехватка рабочих мест. Жесткие традиции: быть покорным, покладистым, приятным, что часто идет вразрез с возможностью чего-либо добиваться в жизни.



О.П. Мостовая

Организатор конгресса – Всемирная федерация обществ биологической психиатрии (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP). WFSBP создана в 1974 г., объединяет 63 национальных общества и профессионалов более чем 70 стран мира, издает журнал World Journal of Biological Psychiatry. Открыли работу конгресса Президент WFSBP, профессор Florence Thibaut (Франция), председатели международного и локального организационных комитетов профессор Norbert Muller (Германия) и профессор Masatoshi Tekeda (Япония).

В работе конгресса приняли участие 2 тыс. делегатов из 153 стран. Это не только ученые и врачи, но и медицинские сестры, психологи и другие специалисты. Несмотря на проведение конгресса в Японии, большинство участников (54%) представляли европейские страны, на втором месте по численности делегаций были страны Азии (33%).

Конгресс проходил в Киотском международном конференц-центре, на окраине старой столицы Японии в окружении парка, озер и гор. Работа началась с 7 утра и заканчивалась в 18.30. Параллельно проходили сессии в девяти залах. Темы, представленные на конгрессе, охватили весь спектр психических расстройств во всех возрастных группах: психозы (в первую очередь – шизофрения), депрессии, биполярные расстройства, суициды, деменции, пищевое, тревожное, обсессивно-компульсивное, посттравматическое, стрессовое и связанное с перенесенным стрессом расстройство, гиперактивность с дефицитом внимания, расстройства спектра аутизма, эпилепсию и др. Все эти нарушения рассматривались с точки зрения причин их возникновения, клинических проявлений и результатов лечения. Принципиально важно было то, что в большинстве докладов проводились трансвозрастные данные о течении расстройств. Особенно актуально это для нарушений из спектра аутизма, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), которые хорошо изучены в детском возрасте, но недостаточно квалифицированы во взрослом. Многие темы были связаны с нейроанатомией, нейрофизиологией, нейробиологией. Самое сильное впечатление от конгресса – это высокая корреляция биологических и психологических паттернов.

Психозы и воспаление

Многие доклады касались нарушений иммунитета, воспалительных агентов и

их связи с развитием психических дисбалансов. Профессор Мюнхенского университета Norbert Muller (Германия) представлял группу, которая активно занимается изучением иммунитета и воспаления в психиатрии. В начале доклада он привел цитату 1890 г. Paul Borner, который заметил связь между психозами и воспалением. Позже разные исследователи отмечали повышенные риски развития психических нарушений у детей, матери которых страдали аутоиммунными заболеваниями. Предлагается индекс восприимчивости, который повышается при наличии у матери токсоплазмоза, наличия вирусов герпеса и Эпштейна-Барр. Сочетание шизофрении и инфекций в 2,5 раза превышает количество случаев шизофрении без инфекций. Наблюдается высокая ассоциация между шизофренией и аутоиммунными механизмами, маркерами воспаления, что натолкнуло исследователей на мысль о применении нестероидных противовоспалительных препаратов при шизофрении. Исследования селективного ингибитора ЦОГ-2 цефекоксифа показали его способность восстанавливать ингибиторные процессы при возникновении воспаления. Лечение амисульпридом в комплексе с цефекоксифом в дозе 400 мг было эффективнее в два раза по сравнению с амисульпридом и плацебо. Подобные исследования цефекоксифа в сочетании с рисперидоном или оланзапином также показали повышение эффективности лечения при условии, что это «свежий случай». При этом было обнаружено влияние ЦОГ-2 ингибиторов на негативные, позитивные и когнитивные симптомы шизофрении. Обнаружено повышение С-реактивного белка у пациентов с расстройствами настроения, в частности с депрессией. В семи исследованиях у больных с сочетанием различных депрессий (больших, биполярных, смешанных, быстроциклических) с артритом применение цефекоксифа давало хорошие результаты, исключением была только большая депрессия. Исследованиями группы, которую представляет N. Muller, установлено, что при психозах и расстройствах настроения возникает активация и клеточного, и гуморального иммунитета, редукция объема таламуса, поводка эпителиума и некоторых других отделов мозга, что указывает на их связь с воспалением.

Бессонница как регуляторная модель СДВГ и аффективных расстройств

Много внимания на конгрессе уделялось СДВГ и его связям с другими расстройствами. В рамках симпозиума

«Мания и СДВГ» профессор Ulrich Hegerl из Лейпцигского университета (Германия) представил доклад «Бессонница как регуляторная модель СДВГ и аффективных расстройств». Связь между манией и СДВГ очевидна. Их проявления похожи, они часто коморбидны между собой и по отношению к другим расстройствам. Гиперактивность в рамках биполярного расстройства (БР) наблюдается в 85% случаев, БР в рамках СДВГ – в 22%. Исследования бессонницы как глобального нарушения мозгового функционирования направлены на понимание связи этих состояний. Исследования ночной ЭЭГ пациентов с бессонницей показали следующее. В состоянии бодрствования наблюдалась десинхронизация с доминантной окципитально-фронтальной альфа-активностью. По мере вхождения в сон появляется альфа-активность в затылочных отделах, которая распространяется через париетальные отделы к фронтальным. При этом доминантной активностью отличается дельта и тета. Затем дельта и тета-активность наблюдаются тотально. В последующем усиливается десинхронизация, что сопровождается двигательным беспокойством. Появление К-комплексов сопровождается периодами десинхронизации. Начало сна проходит с понижением вольтажа ЭЭГ. Эти проявления свидетельствуют о недостаточной способности мозга проделывать сложную интегративную работу во время сна. Дезинтеграция и тревога стоят за паттернами десинхронизации, медленной активности, снижения вольтажа на ЭЭГ. Английский термин vigilance (что можно перевести как «бодрствование», «бдение», хотя в данном контексте – это скорее «недосыпание») объясняет процессы, происходящие при мании или расстройствах настроения. Недосыпание вызывает нестабильность работы мозга, что создает когнитивный дефицит, с одной стороны, и гиперчувствительность, ведущую к гиперактивности и импульсивности – с другой. Как реакция на дефицит сна происходит генерализация беспокойного поведения. Эти механизмы присутствуют и при наличии мании, и в случае СДВГ. При СДВГ наблюдаются когнитивный дефицит, гиперчувствительность, импульсивность, гиперактивность, некачественный сон. При мании также отмечаются расстройства мышления («скачка мыслей»), двигательное ускорение, импульсивность и часто дефицит сна. U. Hegerl предложил новый термин vigilance stabilisation syndrome – синдром стабилизации недосыпания.

Предлагается выделять клинические варианты мании и СДВГ с синдромом стабильного недосыпания, что требует лечения нарушений сна у таких пациентов.

Недосыпание (vigilance) претендует на роль универсальной модели развития аффективных расстройств. При большой депрессии наблюдается пролонгированный сон, сверхпробуждение, нарушение стадий сна, очень удлиняется засыпание. Дестабилизация недосыпания обладает антидепрессивным и проманическим эффектом. Депривация сна ведет к понижению уровня депрессии и увеличению мании. Пролонгированный сон, наоборот, приводит к повышению уровня депрессии и понижению мании. При дифференциальной диагностике СДВГ, мании и депрессии регуляция недосыпания может служить косвенным критерием. Пациенты с синдромом недосыпания, как правило, являются респондерами к психостимуляторам. Исследования модафинала показали его эффективность при острой мании. Также есть положительный эффект от метилфенидата. При психозе с острой манией эти препараты применяют как свитчинг («переключение») с терапии антипсихотиками.

Тезис о том, что разные психические расстройства могут иметь один нейронатомоический субстрат, подтвердил симпозиум, посвященный изучению островка, который проводили специалисты из Индии. Были рассмотрены темы «островок и шизофрения» (профессор Rajesh Nagrap), «островок и тревожные расстройства» (профессор Anu Kant Mital), «островок и расстройства настроения» (профессор M.S. Reddy). Передняя вентральная область островка участвует в процессах мышления и эмоций, осуществляет связь между префронтальной корой и лимбической системой. Задняя ее область участвует в сенсомоторных реакциях. При психозах наблюдается изменение объема серого вещества в островке. Подобные явления также наблюдаются и при эуимических вариантах БР. Передняя инсулярная кора участвует в формировании опыта, регуляции эмоций, поведения. С этим отделом ассоциируют эмоциональную перцепцию, идентификационную стимуляцию, продукцию аффективных состояний: автоматическую и связанную со случаем. Идентификация является сложным процессом, который включает работу островка, миндалина. Продукция аффективных состояний включает дорсальную часть островка и гиппокамп. В группах

высокого риска развития психозов меняется объем островка и миндалины. При БР нарушаются функциональные связи между островком и миндалиной. Правый островок имеет позитивную связь с правой миндалиной при мании, левый островок — с левой миндалиной при депрессии. Изменение активности островка позволяет прогнозировать эффект лечения препаратами, психотерапии и других методов. Активность правого островка в состоянии отдыха мозга ассоциируется с плохим ответом на эсциталопрам и хорошим на когнитивно-поведенческую психотерапию. Растущий интерес исследователей к изучению островка связан с тем, что он в большей степени влияет на процессы эмоциональной регуляции, чем лимбическая система, как считалось ранее.

Биполярное расстройство: от понимания нейробиологии к ранним интервенциям

В рамках этого симпозиума профессор **Tomas Hajek** (Канада) представил данные о прогрессировании структурных изменений мозга в случае БР. Патологические изменения при БР начинаются в прецентральной коре. Вследствие нарастающих процессов активации иммунитета, нейровоспаления, отека мозговой ткани происходит срыв образования синаптических связей и развивается поражение гиппокампа с уменьшением его объемов. В настоящее время БР рассматривают как предшествующее деменции и паркинсонизму. Вопреки устоявшемуся мнению, что БР протекает без или почти без снижения психических функций, даже при большом числе перенесенных фаз и любой продолжительности болезни описаны случаи умеренного когнитивного снижения у пациентов с БР, которое может переходить в деменцию. В цереброспинальной жидкости определяется биомаркер патологического амилоида — тау-протейн. Назначение лития на ранних стадиях позволяет замедлять этот патологический каскад. Литий оказывает нейропротекторное действие, положительно влияя на объемы гиппокампа и миндалины, синаптогенез, когнитивные функции, но индивидуальный ответ на литий в значительной степени генетически детерминирован.

Профессор **Michael Berk** (Австралия) продолжил тему профилактики прогрессирования БР с помощью ранней интервенции. При БР происходит очень быстрое прогрессирование психических нарушений, поэтому поиски возможностей ранней интервенции остаются актуальными. Существует обратная зависимость между длительностью и количеством эпизодов БР. Докладчик привел клинический пример пациентки 16 лет, у которой чем больше отмечалось манических эпизодов, тем сильнее снижались интеллектуальные функции. В сообщении Rosa Asta (2012) предложены четыре функциональные стадии БР. В этих стадиях различаются реакции на лечение. При первом эпизоде, что соответствует I стадии, вальпроаты дают более выраженный эффект, чем литий. Чем дольше болезнь, тем менее очевиден результат воздействия лития. С помощью когнитивно-поведенческой терапии в 70% случаев удается достичь успеха на начальных стадиях. Немаловажно психообразование семьи пациента, особенно по поводу эпизодов мании. Высокий эффект при первом эпизоде дает атипичный нейролептик оланзапин — до 94%. Но чем больше эпизодов переносит пациент, тем ниже воздействие препарата. Присоединение антидепрессантов по эффективности близко к плацебо, и чем дольше они применяются,

тем менее выражен их эффект. Доказано нейропротекторное влияние лития и вальпроатов, что коррелирует со стабилизацией эмоций.

На что еще нужно обратить внимание у пациента с психотическими симптомами?

Актуальный доклад «Врожденные нарушения метаболизма в психиатрии» сделал профессор **Frederic Sedel** (Франция). Известно около 500 генетически детерминированных болезней (ферментопатии, лизосомальные болезни накопления и др.), относящихся к этой категории, с распространенностью примерно 1:1000. Наиболее коварные, ауто-сомно-рецессивные заболевания, составляют до 80%. Они могут манифестировать в любом возрасте, частота вовлечения нервной системы очень высокая. Заподозрить врожденные метаболические расстройства следует в случаях внезапного появления атипичных психиатрических симптомов у молодых людей, резистентности к лечению нейролептиками. Ассоциированные структурные изменения мозга могут быть обнаружены методами нейровизуализации. Что дает выявление врожденных нарушений метаболизма? Это коренным образом может изменить стратегии ведения пациентов. Им могут быть предложены специальные диеты, заместительная терапия. Некоторые заболевания полностью излечимы при условии раннего выявления и назначения заместительного лечения. Яркий пример, известный многим, — болезнь Вильсона-Коновалова.

Клинический пример 1. Женщина, 56 лет, после хирургического вмешательства. В послеоперационном периоде развились острая параплегия, спутанность сознания, переходящая в кому. В анамнезе — четыре года назад перенесенный психоз с визуальными галлюцинациями. Были выполнены исследования обмена аминокислот. Обнаружено нарушение обмена метионина, гомоцистеина. Проведено лечение: бетаин 10 г/сут, фолиевая кислота 50 мг/сут, гидроксикобаламин 1 мг/сут внутримышечно в течение 3 нед. Состояние нормализовалось и оставалось нормальным через 3 мес.

Клинический пример 2. Женщина, 22 года: делюзия, спутанность сознания, нарушение координации движений. В анамнезе 15 лет назад были проблемы с речью, в возрасте 20 лет — церебеллярная атаксия. После обследования выявлена болезнь Ниманна-Пика — наследственное нарушение липидного метаболизма с накоплением липидов в первую очередь в печени, селезенке, легких, костном мозге и головном мозге. Относится к лизосомным болезням накопления и характеризуется ауто-сомно-рецессивным наследованием.

Редкий вариант тяжелого врожденного нарушения метаболизма липидов — церебротендинозный ксантоматоз (синдром Ван-Богарта-Шерера-Эпштейна). Клинически характеризуется прогрессирующей неврологической дисфункцией, преждевременным атеросклерозом и катарактой. У детей болезнь проявляется нарушением обучаемости, катарактой, диареей. У взрослых — полинейропатией, поведенческими нарушениями, агрессивностью, хронической диареей.

С диагностикой и лечением врожденных метаболических патологий пока остаются большие проблемы. Нарушения обмена обычно множественные и взаимообусловленные. Многие сложные расстройства метаболизма не имеют названия, а у большинства пациентов с метаболическими

расстройствами не удается установить диагноз. Менее чем в 10% случаев устанавливается точный диагноз генетической болезни.

Шизофрения и возможности превентивного лечения психозов

Японское общество биологической психиатрии настойчиво предлагает изменить этот термин на «дизинтегративный психоз» в связи с высокой стигматизацией дефиниции «шизофрения» и травмирующим влиянием на пациентов. К этим аргументам добавляется все больше данных о генетических и эпигенетических механизмах возникновения и развития психозов, результатов нейровизуализации, выделения возможных биомаркеров. Несмотря на моральное согласие практически всех специалистов, очень сложно будет переходить на новую терминологию в отношении шизофрении, так как формулировка диагноза связана с препаратами, предназначенными для лечения, социальной помощью, экспертными вопросами. Но к этому нужно идти, и постепенно готовится почва для отказа от термина, который в свое время определил фундаментальные категории в психиатрии.

Пленарная лекция профессора **Peter Falkai** (Мюнхенский университет, Германия) называлась «Прощай, Крепелин: шизофрения как расстройство регенеративного потенциала человеческого мозга». Э. Крепелин знаменит тем, что в 1893 г. выделил шизофрению в качестве самостоятельного расстройства психики, но под термином dementia praecox («преждевременное слабоумие»), которым он обозначал острую дисфункцию психической деятельности у молодых людей, постепенно приводящую к когнитивному снижению. Сам термин «шизофрения» (от греч. «шизо» — расщепляю и «френ» — разум) ввел швейцарский психопатолог Э. Блейлер в начале XX века. Он подчеркивал, что главная особенность шизофрении — не слабоумие, а «нарушение единства» психики. Детальное описание феноменологии и классификация шизофрении, сделанные Крепелиным и Блейлером в начале XX века, не утратили актуальности и сегодня. Но исследования этиологии и нейробиологии этого расстройства вышли на качественно новый уровень, хотя загадка шизофрении еще далека от решения.

На современном этапе в изучении психозов используются человеческие и животные модели деятельности головного мозга. Исследуются генетика и влияние среды, особенно социальные факторы, изменения объемов и функционирования мозговых структур, синаптическая пластичность. Генетические исследования показывают, что у монозиготных близнецов риск заболевания шизофренией повышается до 50%, в то время как у дизиготных — до 5%. Визуализация работы мозга при шизофрении, ставшая возможной благодаря развитию методов функциональной магнитно-резонансной томографии, указывает на функциональные нарушения, затрагивающие чаще всего фронтальные и височные доли, а также гиппокамп. Современные возможности нейровизуализации позволили сопоставлять изменения в головном мозге со снижением исполнительных функций, рабочей, эпизодической, вербальной памяти, концентрации, перцепции. Шизофрения определяется как нейрональное сетевое расстройство, специфическим паттерном этой структурной аномальности является снижение объема бледного шара. Также при шизофрении наблюдается

билатеральная редукция объема гиппокампа. Анализ клеток гиппокампа показал, что это уменьшение объема происходит за счет редукции пирамидных нейронов и олигодендроцитов. При шизофрении снижение объема гиппокампа коррелирует с наличием депрессии. В частности, шизофрения с суицидальными проявлениями по объему гиппокампа сходна с депрессией с суицидальными проявлениями. Также объем гиппокампа коррелирует с дисфункцией эпизодической памяти, которая нарушается при шизофрении. При этом поражается преимущественно левый гиппокамп, больше, чем при биполярном и обсессивно-компульсивном расстройстве.

Многочисленные исследования биологической основы психозов представляют конкретные данные о том, какие нарушения в конкретных отделах мозга коррелируют с психотическими симптомами или развитием шизофрении или аффективных расстройств. Отсюда возникли идеи о скрининговом обследовании детей и проведении превентивного лечения психозов в группах высокого риска. Эта тема активно обсуждалась в дебатах.

Доклад «за» представлял профессор **David Castle** из Мельбурнского университета (Австралия). Наиболее перспективная группа риска для включения в исследования — подростки в возрасте 15 лет, когда создаются кумулятивные эффекты от всех девятиаций. Наибольшее значение придается шкале ультравысокого риска развития шизофрении (UHR, Fuser-Poli et al., 2012). Исследование Nelson et al. (2013) показало, что из 416 подростков до 15 лет с UHR у 39% впоследствии развились психотические расстройства. Лечение подростков с UHR как предпсихотическим состоянием с применением когнитивно-поведенческой психотерапии и антипсихотиков в рамках небольших клинических исследований приводило к положительным результатам по сравнению с группами без лечения (Amminger, 2010; Addington, 2011; Yung, 2011; Bechdorf, 2012).

Доклад «против» сделал профессор **Wolfgang Fleischhacker** из Инсбрукского университета. Сравнение спектра симптомов шизофрении и других психотических расстройств по DSM-IV обнаруживает большое сходство, что создает риск неправильной квалификации симптомов в подростковом возрасте. В случаях «транзиторных» психозов отличный эффект дает оланзапин, но уже через год его прием приводит к заметной прибавке массы тела, что ставит под сомнение целесообразность дальнейшего приема. Когнитивно-поведенческая психотерапия привела к тому, что у 22% пациентов психозы наблюдались повторно. Испытывались омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты у больных с высоким риском психоза (Amminger G. et al., 2010), но через три года число людей с психозом удвоилось.

Таким образом, продромальная интервенция имеет свои «за» и «против». Редукция симптомов, улучшение социального функционирования, превенция развития психозов, профилактика токсичности более высоких доз препаратов при необходимости купирования острых психозов демонстрируют потенциальную пользу такого подхода. На другой чаше весов — риск необоснованного лечения, побочные действия препаратов, стигматизация пациентов, высокие расходы. Выходом представляется длительная психотерапия, но подростки, как правило, ее избегают.

Продолжение в следующем номере.

