

Психозы подросткового возраста

И.А. Марценковский

Марценковский Игорь Анатольевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Детская психиатрия», заведующий отделом медико-социальных проблем терапии психических расстройств Украинского научно-исследовательского института социальной и судебной психиатрии и наркологии Министерства здравоохранения Украины, доцент кафедры детской неврологии и медико-социальной реабилитации Национальной медицинской академии последиplomного образования им. П.Л. Шупика Министерства здравоохранения Украины, Киев

Эволюция понимания психоза: от психодинамической концептуализации к описательному прагматизму современных диагностических систематик

Психоз — явно выраженное (тяжелое) нарушение психической деятельности, характеризующееся бредом, галлюцинациями, помрачением сознания, при котором психические реакции грубо противоречат реальной ситуации, что отражается в расстройстве восприятия реального мира, дезорганизации поведения и отсутствии критического отношения к своему состоянию и поведению.

С точки зрения Зигмунда Фрейда, психоз — это одно из трех возможных нарушений психической деятельности наряду с неврозом и пerversией. С точки зрения Карла Густава Юнга, психоз — это заполнение индивидуального сознания архетипическим бессознательным содержанием. В современной аналитической психологии психотические симптомы рассматриваются не как свидетельства болезни или отклонения от нормы, а как послания бессознательного на символическом языке, требующего решения актуальной для индивида проблемы. Считается, что сами симптомы, будучи рассмотрены символически, содержат указание на суть этой проблемы и возможное направление ее решения.

В МКБ-10 и DSM-IV не используется традиционная дифференциация неврозов и психозов, которая была использована в МКБ-9 (хотя и намеренно сохраненная без каких-либо попыток дать дефиниции этим понятиям). Вместо того чтобы следовать дихотомии невроз — психоз, расстройства теперь сгруппированы в соответствии с основными общими характеристиками и описательной схожестью, что делает классификацию более удобной для использования. Термин «психотические» сохранен как удобный описательный термин, в частности, в F23. (острые и преходящие психотические расстройства) и F32.3. (тяжелый депрессивный эпизод с психотическими симптомами). Использование этого термина не подразумевает психодинамические механизмы, а просто указывает на наличие бреда, галлюцинаций или некоторых форм нарушения поведения, таких как резкое возбуждение и гиперактивность, выраженная психомо-

торная заторможенность и кататоническое поведение. Для обозначения психических расстройств с помрачением сознания используется дефиниция делирия, например при органическом поражении мозга или интоксикации, не связанной с применением психоактивных веществ — F05.0., при деменции — F05.1., острой интоксикации психоактивными веществами — F(10–19).05.

Детские и подростковые психозы: клиническая сущность и диагностические категории

Дефиниции психозов детского и подросткового возраста не сформулированы в качестве четких диагностических категорий, но широко используются в клинической практике. О психозе или психотической симптоматике наиболее часто говорят в контексте обоснования применения антипсихотической терапии или желая подчеркнуть принадлежность расстройства к спектру шизофрений.

Перечень психотических симптомов у детей четко не обозначен. У детей дошкольного и младшего школьного возраста с расстройствами общего развития бред и галлюцинации не встречаются, тем не менее, многие детские психиатры считают, что термин «психозы раннего детского возраста» может использоваться как синоним дефиниции «расстройства спектра аутизма». Тяжелые нарушения перцепции и внимания у таких детей вызывают существенное снижение ясности осознания окружающей действительности, нарушение восприятия реального мира и дезорганизацию поведения, позволяющие рассматривать симптомы аутизма в качестве психотических.

В то же время зрительные галлюцинации у детей не всегда квалифицируются как психотические симптомы. Различают зрительные иллюзии и галлюцинации периферического и центрального органического генеза. К обманам зрительного восприятия центрального органического генеза относятся фотопсии, акаозмы, иллюзии, связанные с нарушением так называемого сенсорного синтеза, неврологические галлюцинации, связанные с поражением рецепторов, проводящих путей и центров. Такие обманы восприятия минимально влияют на сознание ребенка и его поведение, их диагностика требует первоочередного исключения неврологического заболевания. Различают также зрительные галлюцинации, возника-

ющие под влиянием интоксикации или стресса при помрачении сознания. Такие зрительные галлюцинации в МКБ-10 и DSM-IV квалифицируются как проявления делирия.

Большинство психотических расстройств в подростковом возрасте являются первым приступом заболевания. Этим в значительной степени объясняются диагностические трудности, поскольку естественный стереотип течения заболевания невозможно установить без результатов длительного катамнестического наблюдения. Расстройство может оказаться первым приступом шизофрении или биполярного аффективного расстройства с многократными рецидивами в течение последующей жизни, может быть вызвано употреблением психоактивных веществ, например каннабиноидов или галлюциногенов, может оказаться не типологизированным психотическим эпизодом с последующим полным выздоровлением и отсутствием каких-либо проявлений расстройств психики в будущем.

На этапе первичного эпизода психоза следует стремиться установить диагноз, руководствуясь диагностическими критериями МКБ-10 или DSM-IV. С. Hollis (2000) в своем катамнестическом исследовании подростков, поступивших в больницу Модсли (Великобритания, Лондон) с диагнозом психоза, продемонстрировал, что если первый психотический приступ расстройства соответствовал критериям шизофрении или биполярного расстройства, дальнейшее течение заболевания редко приводило к пересмотру диагноза. Однако у некоторых подростков, особенно со смешанной клинической картиной или с симптомами шизоаффективного психоза, неопределенность проявлений заболевания не позволяет квалифицировать расстройство сразу. В таком случае правильнее установить диагноз психоза (первого психотического эпизода) без какого-либо дополнительного уточнения и делать более осторожный прогноз относительно течения заболевания в дальнейшем.

Более сложной является задача диагностики шизофрении и биполярного расстройства на продромальном этапе, до появления психотических симптомов. Для шизофрении и биполярного расстройства, манифестирующих в детском и подростковом возрасте, характерны длительные продромальные психические нарушения

с полиморфной и синдромально не завершённой клинической картиной. При отсутствии данных многолетнего катамнеза решить проблему этиопатогенетической концептуализации имеющихся нарушений удаётся редко.

Факторы, затрудняющие диагностику шизофрении в подростковом возрасте

Социальные факторы и стигма оказывают существенное влияние на диагностику тяжелых психических расстройств, прежде всего шизофрении и биполярного расстройства в детско-подростковом возрасте.

Исследование, проведенное в Украинском научно-исследовательском институте социальной и судебной психиатрии, продемонстрировало, что стигматизированные слои населения — наркозависимые, дети из социально дезадаптированных семей, лишенные родительской опеки и воспитывающиеся в интернатах, сироты, родители которых имеют психиатрические диагнозы или находятся в местах лишения свободы, выходцы из семей, плохо интегрированных с коренным населением (эмигранты и национальные меньшинства) имеют повышенный риск того, что у них будет диагностировано тяжелое психическое расстройство, а также того, что любые нарушения психики и поведения у них будут расценены как проявления шизофрении. Эти данные совпадают с результатами исследования R.M. Murray (2001), который доказал, что заболеваемость шизофренией в стигматизированных группах в 2–6 раз выше, чем в общей популяции.

Страх родителей перед стигматизацией, с которой связана диагностика психического расстройства у ребенка и оказанием ему психиатрической помощи обуславливают позднее обращение к психиатру. Для этих опасений существуют определенные основания. Психиатрический диагноз может создавать ограничения при выборе профессии, поступлении в учебные заведения, заключении брака. В то же время именно ранняя формальная диагностика психического расстройства позволяет рассчитывать на своевременную и качественную медицинскую помощь, льготы при приобретении медикаментов, социальную защиту. Формальный диагноз часто помогает облегчить понимание со стороны членов семьи того факта, что проблемы ребенка связаны не с плохим характером или неправильным воспитанием, а с нейрхимическими нарушениями мозговой деятельности. Наличие формального диагноза побуждает родителей к поиску информации о причинах заболевания, факторах, которые ухудшают или улучшают медицинский и социальный прогноз.

На продromальном этапе шизофрении в подростковом возрасте наблюдается определенная диссоциация между неопределенностью, аморфностью симптоматики и тяжестью нарушений социального функционирования. Социальная дезадаптация может быть более показательным индикатором наличия серьезного психического заболевания, чем психопатологическая симптоматика. Подростки с тяжелыми про-

явлениями социальной дезадаптации нередко попадают в поле зрения органов опеки и попечительства, милиции, которые должны быть компетентны в вопросах ранних проявлений психотических расстройств.

Появление продуктивной психопатологической симптоматики у подростков (галлюцинаций, бредовых идей, симптомов психического автоматизма) не всегда становится причиной обращения за психиатрической помощью. Нарушения ощущения и восприятия могут эффективно диссимулироваться или трактоваться родителями как проявления паранормальных способностей ребенка. Негативная симптоматика приводит к грубой социальной, прежде всего школьной, дезадаптации, однако некоторые из подростков даже при наличии тяжелых дефектных состояний продолжают фактически фиктивное посещение учебных заведений.

Как продемонстрировало наше исследование, преподаватели учебных заведений часто не рассматривают проблемы, возникшие у их учеников, как проявления психических расстройств. Макросоциальное окружение ребенка при анозогностической позиции семьи редко становится причиной обращения за психиатрической помощью. Показано, что в Украине такие подростки часто не получают психиатрическую помощь до тех пор, пока не начинают демонстрировать аутодеструктивное поведение или представлять опасность для окружающих.

Несвоевременный доступ к эффективному лечению приводит к углублению страданий подростка, переживающего тяжелый экзистенциальный кризис, вызванный болезненными переживаниями. Часть подростков способны критично оценить свою социальную несостоятельность и демонстрируют адекватную эмоциональную рефлексию. Это побуждает их активно искать помощь, в отличие от подростков, которые занимают анозогностическую позицию и отвергают любые предложения помощи.

Другой причиной противодействия ребенка и семьи медицинской помощи может быть хотя и своевременный, но не продуманный, часто травматичный, первый контакт с врачом-психиатром.

Дестигматизацию психиатрической помощи детям, предоставление ее в максимально приемлемых для семьи условиях, преимущественно за пределами психиатрических больниц, психообразовательную работу на макросоциальном уровне (ознакомление широких слоев населения с проявлениями наиболее распространенных психических расстройств, дедемонизацию этих расстройств), привлечение врачей общей практики, педагогов к ранней диагностике психических расстройств, психообразовательную работу с группами первичной поддержки ребенка мы рассматриваем как ведущие предпосылки ранней диагностики и терапии психотических расстройств у подростков.

Средовые факторы риска, которые обуславливают манифестацию шизофрении в детском возрасте

Наследственные факторы являются определяющими в этиологии шизофрении,

однако среда, в которой проявляется генный полиморфизм, также влияет на течение болезни, в частности определяет возраст ее манифестации.

Взаимодействие генетических и средовых факторов является несомненно важным. Эту проблему обсуждали родоначальники учения о шизофрении E. Kraepelin (1919), E. Bleuler (1950), R.M. Murray (1987).

Современные взгляды на этиологию шизофрении также опираются на концепцию взаимодействия генетических и средовых факторов. В настоящее время шизофрения концептуализируется как заболевание, при котором различные средовые факторы риска влияют на комплексный набор (совокупность) репрезентативных генов. Генотип шизофрении характеризуется определенной вариативностью, полиморфизмом различных по тяжести новых и старых мутаций (Tsuang M.T. et al., 2001; van Os J., Sham P., 2003).

Наибольшей проблемой остается определение индивидуального риска заболевания. Открытым остается вопрос о том, каким образом генетический полиморфизм соотносится с клиническим разнообразием индивидуальных фенотипов, за счет каких механизмов средовые факторы обуславливают релевантность клинических проявлений у конкретных пациентов.

Исторически пионеры концепции шизофрении были более уверены в доказательствах ее наследственности, нежели обусловленности заболевания действием внешних факторов. Рассматривая природу шизофрении, Эйген Блейлер (1950) писал: «Шизофрения является независимо от внешних условий и обстоятельств». Эмиль Крепелин (1919) также приписывал наследственности решающее значение, однако отмечал, что: «... вредные для эмбриона воздействия и повреждения должны играть определенную роль в развитии раннего слабоумия». Определенное значение в генезе шизофрении он отводил воспалительным заболеваниям головного мозга в детском возрасте, травмам мозга, эмоциональным последствиям лишения свободы, которые рассматривал в качестве средовых факторов риска.

Со времен Эйгена Блейлера и Эмиля Крепелина были предложены и исследованы новые средовые факторы риска. Их изучение дало понимание того, что генный полиморфизм является необходимой, но в целом недостаточной для объяснения заболевания предпосылкой. Общепризнанным считается факт того, что конкордантность шизофрении у монозиготных близнецов далека от 100% (Cardno A.G. et al., 1999).

Целью проведенного нами исследования был скрининг средовых факторов риска у лиц с шизофренией, заболевших в возрасте до 18 лет. Отобранные для исследования по данным анализа литературы факторы риска рассматривались нами как возможные предикторы манифестации шизофрении в раннем возрасте или факторы, которые могли повлиять на ее течение, в частности прогредиентность.

Исследование проводили в течение 2010–2011 гг. в рамках научного проекта

«Определить факторы, определяющие вариации риска психических расстройств у детей», финансируемого Европейской комиссией в рамках 7-th Framework Programme on Research, Technological Development and Demonstration и первого этапа научно-исследовательской работы «Научно обосновать, разработать и внедрить критерии качества оказания медико-социальной помощи больным шизофренией», финансируемой Министерством здравоохранения Украины.

Некоторые из изучаемых факторов риска были хорошо задокументированы, например ранние риски: задержка развития плода, гипоксия, вредности, непосредственно предшествовавшие манифестации шизофрении: употребление наркотических веществ, немедицинское применение медикаментов, психические травмы, психические заболевания родителей, миграция. Действие других факторов — нарушения родительской привязанности, употребление родителями наркотических веществ и алкоголя в период зачатия, неправильное половое воспитание и нарушения психосексуального развития ребенка, вирусные заболевания в период беременности установить было труднее.

Факторы риска, предшествующие заболеванию, мы условно разделили на три группы по временным интервалам, в течение которых они действуют: факторы внутриутробного развития — в возрасте до 1 года, дошкольного — школьного возраста, подросткового возраста (таблица). Такое разделение факторов риска является достаточно произвольным, поскольку несколько факторов риска действуют на протяжении разных периодов жизни ребенка.

Средовые факторы риска шизофрении, действующие внутриутробно и в течение 1-го года после рождения

Выявление факторов риска, действующих антенатально, перинатально и в течение короткого времени после рождения ребенка, стало основой теории, согласно которой шизофрения рассматривается как следствие нарушения нейроразвития (Migay R.M., Lewis S.W., 1987). Доказано, что средовые факторы, взаимодействуя с генетическими факторами в течение базовой фазы формирования нервной системы, обуславливают тонкие нарушения дифференцировки нейротрансмиттерных систем, например приводят к закладке чрезмерной плотности дофаминовых рецепторов. Именно эти особенности дифференцировки дофаминергической системы мозга являются предикторами риска развития у ребенка тикозных расстройств (синдрома де ла Туретта) и шизофрении.

Среди индикаторов отклонений в нейроразвитии в преморбиде больных с шизофренией, по результатам исследований с использованием методов нейровизуализации мозга, описывают наличие разнообразных структурных нейроморфологических и нейротрансмиттерных нарушений. У таких детей установлено накопление стигм дизэмбриогенеза, наблюдаются отдельные психотические симптомы и поведенческие проблемы. Результатом многочисленных исследований стало описание средовых факторов риска для шизофрении, которые действуют в течение 1-го года жизни, задолго до того, когда какие-либо симптомы шизофрении могут быть квалифицированы. К этим факторам были отнесены акушерские (родовые) осложнения, антенатальная/постнатальная инфекции и другие факторы, действующие в период развития мозга.

Осложнения во время родов и риск заболевания шизофренией

Aaron Joshua Rosanoff еще в 1930 г. высказал предположение, что родовая травма является одним из вероятных факторов риска заболевания шизофренией. М. Кэннон и соавторы (2003) провели почти исчерпывающий метаанализ исследований в этой области и описали 10 антенатальных и постнатальных акушерских осложнений, которые позднее были сгруппированы в три категории: 1) осложнения в период беременности (маточные кровотечения, предэклампсия, сахарный диабет, несовместимость по резус-фактору); 2) нарушения роста и развития плода (недостаточная масса тела при рождении, врожденные пороки развития, маленькая окружность головы); 3) патология во время родов (асфиксия, атония матки, выполненное по ургентным показаниям кесарево сечение). Дизайн-эффект для акушерских факторов риска был относительно низким (odds ratio (OR) <2).

Для случаев шизофрении с ранней манифестацией, аутизма дизайн-эффект был достоверно выше, что позволяет квалифицировать патологию во время родов как средовый предиктор не столько шизофрении, сколько группы расстройств, отождествляемых с нарушениями нейроразвития.

В последние годы установлена прямая взаимосвязь между тяжестью вызванных гипоксией плода акушерских осложнений и ранним началом шизофрении. Продемонстрировано, что вентрикулодилатация боковых желудочков мозга и уменьшение массы гиппокампа у недоношенных подобны микроструктурным изменениям мозга при шизофрении. Возможно, что гипоксия

плода взаимодействует с генами и создает условия для их экспрессии. Учитывая данные о том, что большинство идентифицированных для шизофрении генов-кандидатов имеют отношение к функционированию глутаматной системы, интересной является гипотеза Пауля Феарона (2004), который высказал предположение, что экспрессия ряда генных мутаций и экзацирация шизофрении вследствие акушерских осложнений опосредуется глутаматергической эксайтотоксичностью.

Время года при рождении и роль инфекций при ранней манифестации шизофрении

Дети, рожденные зимой или в начале весны в северном полушарии имеют более высокий риск заболеть шизофренией в последующей жизни, чем родившиеся в другое время года или в средних широтах. Дизайн-эффект (OR) для времени рождения в северном полушарии составляет 1,07 при доверительном интервале (confidence interval — CI) 1,05–1,08. Это означает, что специфический риск заболеть шизофренией для родившихся в зимне-весенний период в северном полушарии составляет 3,3%.

Существует много потенциальных механизмов, с которыми связывают влияние сезона рождения на риск заболевания шизофренией: высокая частота акушерских осложнений, недостаточность солнечной инсоляции, неблагоприятные температурные воздействия, сезонные изменения рациона питания, сезонные генетические влияния, влияние перенесенных в период беременности инфекционных заболеваний.

Наличие связи между эпидемиями гриппа, такими, как пандемия 1957 г., и манифестацией шизофрении среди потомков матерей, которые были беременны в то время, установлено в нескольких исследованиях. Небольшое количество рандомизированных случаев заболевания шизофренией детей, рожденных от матерей, переболевших гриппом в период беременности, накладывало ограничения и на точность статистических расчетов. Ограничения этих исследований были также обусловлены тем, что оценка проводилась на основании анамнестических данных родителей пациентов, большинство из которых достигли преклонного возраста.

Не так давно С. Браун (2004) провел ретроспективное анамнестическое обследование женщин, которые проживали в Калифорнии и в 1960 г. во время пандемии гриппа были беременными. Заболеваемость шизофренией у потомков женщин, переболевших гриппом в I триместр беременности, была выше в 7 раз.

Таблица

Внутриутробное развитие — 1-й год жизни	Средовые факторы риска, предложенные для шизофрении	
	Дошкольный — младший школьный возраст	Подростковый возраст
Акушерские факторы риска, связанные с осложнениями во время родов	Дефицит эмпатии у матери, несформированность родительской привязанности, несформированность объекта привязанности у ребенка	Злоупотребление медикаментами, употребление наркотиков
Сезон (время года) рождения	Жестокое отношение к ребенку со стороны референтной группы (насилие, сексуальное насилие)	Миграция/этнические особенности
Антенатальная/постнатальная инфекция	Травмы головы	Факторы, связанные с урбанизацией
Недостаточное питание матери (недоедание)	—	Влияние социальных факторов
Психическая травма матери	—	Катастрофальные жизненные события

Важные доказательства связи перенесенной вирусной инфекции и заболевания шизофренией получены на животных моделях. Л. Ши и соавторы в 2003 г. создали модель, в рамках которой беременные крысы, инфицированные гриппом, дали жизнь потомкам с ненормальным поведением. По мнению исследователей, эффект модели может быть объяснен материнским иммунным ответом на перенесенную вирусную инфекцию.

Риск заболевания психозами повышают и другие вирусные инфекции, перенесенные матерями в период беременности. Удивительно значимые корреляции между материнскими антителами к второму подтипу вируса герпеса (herpes simplex type 2) и поздними психозами (OR 5,8; CI 1,7–19,3), установлены в 2001 г. в США участниками Национального перинатального проекта (National Collaborative Perinatal Project).

Постнатальная инфекция также может играть определенную роль в повышении риска заболевания шизофренией. Нейроинфекция, перенесенная в возрасте до 14 лет, коррелирует с умеренно высоким риском заболеваемости шизофренией во взрослом возрасте. Установлена корреляционная связь между менингитом, перенесенным в возрасте до 4 лет, и психозами у взрослых. *Toxoplasma gondii*, внутриклеточный паразит, признана еще одним предполагаемым этиологическим агентом, который действует до и после рождения ребенка и повышает у него риск развития психозов.

Другие связанные с беременностью средовые факторы риска шизофрении

Влияние неинфекционных средовых агентов, действующих внутриутробно, таких как психическая травма, недостаточное питание, курение матери в период беременности, сахарный диабет, резус-конфликт также относят к числу факторов, предположительно повышающих риск развития шизофрении у детей.

В ряде исследований изучали связь между переживанием стрессового события в период беременности и риском возникновения психотических расстройств на протяжении всей последующей жизни. Риск манифестации шизофрении оказался выше у потомства матерей, переживших катастрофу, например немецкое вторжение и оккупацию Нидерландов в 1940 г., наводнение в Южной Голландии в 1953 г. Исследования детей женщин, которые были беременными и пережили психическую травму во время шестидневной войны Судного дня (Yom Kippur War) в Израиле, не подтвердили связи материнского стресса с более высоким риском заболевания шизофренией у детей. Таким образом, выводы о влиянии материнского стресса в период беременности на повышение риска заболевания шизофренией среди их потомства являются несколько преждевременным.

Родительская смерть как причина психической травмы в период беременности матери и детства исследована М.О. Хаттуненом и П. Нисканеном (1978). Они установили шестикратное повышение риска развития шизофрении среди тех, кто

потерял отца до рождения, по сравнению с теми, кто потерял его в детстве.

Среди средовых факторов риска развития шизофрении также рассматривается влияние внутриутробного голодания и гипотрофии плода. Убедительные доказательства связи недостаточного питания плода с более высоким риском заболевания шизофренией содержатся в исследовании беременных, родивших после голландской голодной зимы середины 1940-х годов. Дети, рожденные от матерей, переживших голод в I триместр беременности, продемонстрировали достоверно более высокий показатель госпитализаций по поводу шизофрении. Установлена корреляционная связь между голоданием матери в I триместр беременности и структурными нарушениями мозга по данным магнитно-резонансной томографии. Не установлено, какой механизм лежит в основе влияния алиментарного фактора на риск манифестации шизофрении: недостаток определенных аминокислот, витаминов, микроэлементов или общий дефицит калоража питания. Обсуждается возможная значимость низкого уровня витамина D.

Обеспечение витамином D младенцев в возрасте до 1 года в одном из контролируемых исследований на финской популяции имело протекторное влияние, снижая риск манифестации шизофрении во взрослом возрасте. Это же исследование не подтвердило наличия связи между уровнем витамина D в сыворотке крови новорожденных и риском развития у них шизофрении. С. Озер и соавторы (2004) показали, что витамин D-зависимый рахит IIA подтипа и психозы наследуются независимо. Нарушения метаболизма гомоцистеина и низкий уровень фолатов в сыворотке крови беременных также рассматриваются как возможные предикторы нарушений нейроразвития плода и манифестации шизофрении у детей по достижении ими зрелого возраста.

Средовые факторы риска шизофрении, связанные с ранним детским возрастом

Особое значение придается ряду факторов, действующих в возрасте до 3 лет: особенностям воспитания ребенка, ранней потере родителей, наличию холодной, эмоционально незрелой матери, невозможности сформировать объект привязанности, жестокому обращению или сексуальному развращению в малолетнем возрасте лицами группы первичной поддержки ребенка.

Специфическое воспитание ребенка

Насколько особенности воспитания детей, имеющих предрасположенность к развитию психических расстройств, в частности шизофрении, влияют на риск заболевания? Каким образом должно учиться при воспитании ребенка наличие у него повышенного риска психического заболевания?

Влияние воспитания ребенка на реализацию риска манифестации у него шизофрении впервые доказано в израильском исследовании, результаты которого опубликованы в 1985 г. Было исследовано влияние эффекта воспитания детей в кибу-

цах на риск развития у них психических расстройств в зрелом возрасте (кибуцы — общинные поселения, функционирующие по принципу коммуны. Жители кибуцев имеют простой, неустроенный быт, строго придерживаются религиозных канонов). Исследователи пришли к выводу, что воспитание детей в кибуцах повышает риск развития психических расстройств, однако не обязательно шизофрении.

Нарушение родительской привязанности

Риск манифестации шизофрении в зрелом возрасте имеет корреляционную связь с наличием нарушений взаимодействия в системе «мать — младенец». В 2002 г. в журнале «Archives of General Psychiatry» опубликованы результаты крупного лонгитудинального исследования новорожденных и их матерей. Матери детей, у которых в зрелом возрасте была диагностирована шизофрения и шизоформные расстройства во время рандомизации достоверно чаще, по сравнению с контрольной группой, имели атипичные взаимодействия в системе мать — ребенок (OR 2,65; CI 1,2–5,6).

Подобные ассоциации не были подтверждены для матерей детей с другими психическими нарушениями, такими как биполярное, тревожное и рекуррентное депрессивное расстройство.

Усыновление детей с высоким семейным риском шизофрении

Усыновление детей с высоким семейным риском шизофрении не снижает риск заболевания. Качество воспитания усыновленного ребенка влияет на заболеваемость. Результаты популяционного лонгитудинального исследования, опубликованные в 1994 г. в Британском журнале психиатрии демонстрируют, что у усыновленных детей, чьи матери страдали шизофренией, как и ожидалось, заболеваемость шизофренией, биполярным расстройством и другими тяжелыми психическими расстройствами в течение последующей жизни была существенно выше, чем в контрольной группе усыновленных.

Жестокое обращение и сексуальное надругательство

Существуют многочисленные доказательства того, что жестокое обращение, сексуальное надругательство над малолетним ребенком повышают риск раннего развития психотических расстройств и диагностики шизофрении в зрелом возрасте.

По мнению профессора факультета психологии Оклендского университета Джона Рида (2001), воздействие на мозг малолетнего ребенка травматических событий вызывает нейробиологические изменения, подобные тем, которые описаны при шизофрении: активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нарушение дифференцировки моноаминовых нейротрансмиттерных трактов, нарушение процесса синаптического сокращения с сохранением чрезмерной плотности дофаминовых рецепторов в гиппокампальных структурах, медиобазальную и церебральную атрофию, вентрикулодилатацию.

Связь между жестоким отношением к ребенку в течение первых 3 лет жизни

и риском заболевания шизофренией в течение последующей жизни исследователи объясняют в рамках диатез-стресс модели психоза. П.А. Гарет и соавторы (1999) настаивают на связи детской психической травмы с последующими нейрочувствительными нарушениями, ассоциированными с развитием во взрослой жизни психотических симптомов.

Нейрочувствительные изменения под влиянием психической травмы на 1-м году жизни предположительно являются подобными когнитивным нарушениям при шизофрении. Особое значение имеют нарушения социальной перцепции и эмоциональной когниции.

Сексуальное надругательство над ребенком не является этиологически специфичным для детско-подростковых психозов, однако в рамках клинической картины шизофрении оно может находить выражение в особых психотических симптомах. С инцестом и сексуальным надругательством в анамнезе ребенка могут быть связаны навязчивые воспоминания с сенсорными (тактильными, слуховыми и обонятельными) феноменами, паранойяльный бред, тактильные и обонятельные галлюцинации. Эти симптомы не являются специфичными для шизофрении, они наблюдаются и в общей популяции, часто — при злоупотреблении психоактивными веществами.

Травмы головы

Травмы головы рассматриваются как возможный фактор повышения риска манифестации шизофрении у людей с предрасположенностью к заболеванию. У взрослых людей тяжелые повреждения мозга могут сопровождаться шизофреноподобными психотическими симптомами.

Связь среднетяжелой травмы головы в детском возрасте и ее отдаленных последствий с шизофренией у взрослых не доказана. Некоторые ретроспективные исследования по типу случай — контроль нашли слабые корреляции между травмой головы в детском возрасте и манифестацией шизофрении в последующей жизни.

В выборке детей из семей со множественными факторами риска заболевания, те, которые страдали шизофренией, достоверно чаще, по сравнению с сиблингами, имели травмы головы в анамнезе (OR 2,35; CI 1,03–5,36). Связь между травмой головы в детском возрасте и развитием психоза имеет практическое значение только для незначительного числа пациентов с высоким риском заболевания шизофренией.

Средовые факторы риска шизофрении, связанные с подростковым возрастом

Если факторы риска шизофрении, связанные с ранним детским возрастом, используются для этиопатогенетической концептуализации шизофрении как нарушения нейроразвития, средовые факторы риска, ассоциированные с подростковым возрастом и взрослой жизнью, чаще поддерживают предствление о социальных и психологических механизмах возникновения заболевания. Они могут рассматриваться как пусковые, провоцирующие ма-

нифестацию у предрасположенных к заболеванию лиц или модифицирующие течение, в частности прогрессивность эндогенного процесса, факторы.

Злоупотребление психоактивными веществами (наркотиками) и активация нейротрансмиссии дофамина

Может ли употребление наркотических веществ быть причиной манифестации шизофрении? На эту тему было много дебатов, и в конце концов связь между использованием наркотических веществ и эксацербацией психотических расстройств была доказана.

Р.М. Мюррей и соавторы (2003) в монографии «Эпидемиология шизофрении» систематизировали данные с позиций доказательной медицины. В 2003 г. в исследовании, проведенном в Тайване, установлено, что раннее и длительное применение метамfetаминa может повышать риск развития психозов в течение последующей жизни. Также было установлено, что случаи заболевания шизофренией в семейной истории или наличие преморбидных шизотипических или шизотипических свойств личности повышают риск возникновения психотических симптомов при применении психостимуляторов.

Доказано влияние на манифестацию шизофрении употребления каннабиноидов. Давно известно, что интоксикация каннабиноидами может усугублять тяжесть психотической симптоматики и ускорять эксацербацию психотической симптоматики, однако, дополнительно установлено, что систематическое употребление марихуаны может непосредственно влиять на риск заболевания шизофренией, повышая вероятность ее манифестации.

В 1987 г. С. Андерсен и соавторы из Каролинского университета исследовали призванных в вооруженные силы Швеции юношей в возрасте 18–20 лет и выявили более высокий уровень манифестации в последующей жизни шизофрении среди пользователей марихуаны по сравнению с юношами, не употреблявшими наркотики (relative risk = 2,4). Позднее С. Замитт из Кардиффского университета (2002) продолжил это исследование, расширив когорту рандомизированных юношей и увеличив период наблюдения. Исследователи исключили из группы рандомизированных призывников случаи шизотипических личностных расстройств и продромальной шизофрении, после чего подтвердили наличие ассоциации между употреблением марихуаны и манифестацией заболевания. В 2002 г. Л. Арсенулт и соавторы представили результаты еще одного лонгитудинального проспективного исследования, которое выявило ассоциацию между употреблением подростками марихуаны и симптомами шизофрении в последующей жизни.

У подростков, регулярно употреблявших марихуану в 15-летнем возрасте, после достижения совершеннолетия симптомы шизофрении отмечались чаще, чем в популяции. У тех потребителей марихуаны, у которых в течение исследования симптомы шизофрении оставались конт-

ролируемыми и шизофрения не была диагностирована, в 4 раза чаще, чем в популяции, наблюдались шизотипальные расстройства. В 2002–2003 гг. были обнаружены результаты широкомасштабных лонгитудинальных исследований, проведенных в Израиле, Новой Зеландии и Нидерландах, которые продемонстрировали связь между употреблением марихуаны в подростковом возрасте и психозами в последующей жизни.

Приведенные данные могут и должны применяться при промоции психического здоровья у склонных к употреблению марихуаны молодых людей. Л. Арсенулт, учитывая распространенность употребления конопли и заболеваемость шизофренией в США, степень влияния индивидуального уровня потребления каннабиноидов на риск манифестации шизофрении, подсчитала, что отказ от употребления марихуаны подростками позволит снизить риск заболевания шизофренией на 8%.

Появляется все больше доказательств того, что марихуана является пусковым механизмом шизофрении, особенно у людей, предрасположенных к заболеванию. Употребление марихуаны ускоряет манифестацию болезни и фактически является более сильным фактором риска ранней манифестации, чем другие факторы риска. Мужчины, употребляющие марихуану, заболевают шизофренией в среднем на 6,9 лет раньше, чем не употребляющие.

Может ли марихуана вызвать шизофрению у потребителя марихуаны, которые ранее не были склонны к заболеванию? Однозначного ответа на этот вопрос до настоящего времени нет.

Лечение шизофрении и психотических расстройств у детей. Применение атипичных антипсихотиков, основанное на принципах доказательной медицины

В последнее десятилетие в США и в Украине наблюдается устойчивая тенденция роста частоты назначения детям и подросткам атипичных нейролептиков.

В США назначение антипсихотиков детям удвоилось, при этом по меньшей мере 41,3% новых пациентов не имели подтвержденного диагноза психического расстройства, для которого лечение атипичными антипсихотиками на момент их назначения было бы рекомендовано директивами Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration — FDA). В Украине назначение антипсихотиков детям обычно декларативно связано с диагностикой психотической симптоматики, но критерии диагностики такой симптоматики достаточно размыты.

Наиболее частыми причинами необоснованного назначения детям антипсихотиков второй генерации в США являются синдром дефицита внимания и гиперактивности, депрессия, расстройства поведения, в том числе оппозиционно-вызывающее расстройство, расстройства адаптации. В Украине атипичные антипсихотики вне принципов доказательной медицины на-

значают детям с психическими расстройствами вследствие органического поражения мозга/минимальной мозговой дисфункцией: органическим личностным расстройством, двигательной расстройственностью (гиперкинетическим расстройством), пациентам с оппозиционно-демонстративным и социализированным поведенческими расстройствами, детям с соматоформными и обсессивно-компульсивными расстройствами.

Основанием для применения атипичных антипсихотиков у детей и подростков являются их доказанные в международных контролируемых исследованиях на детях эффективность и безопасность. Данные, полученные на взрослых пациентах, не должны экстраполироваться на детскую популяцию.

Директивы FDA и Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency — EMEA) в полной степени соответствуют этим требованиям. Показания к применению в Украине любого из зарегистрированных для детской практики атипичных антипсихотиков основываются на результатах тех же международных контролируемых исследований, что и нормативные документы FDA и EMEA.

На протяжении 5 последних лет FDA существенно расширила список рекомендуемых для применения у детей атипичных нейролептиков, ввела новые показания, одобрила применение ряда препаратов с 5-летнего возраста. Аналогичные изменения, либерализующие применение антипсихотиков в педиатрии, были одобрены и EMEA.

К рисперидону, рекомендованному для лечения агрессивных нарушений при расстройствах из спектра аутизма с 6 лет, шизофрении у подростков с 13 лет, а также для кратковременного лечения маниакальных или смешанных эпизодов биполярного расстройства у подростков с 10 лет был добавлен арипипразол с идентичными показаниями для применения. Позднее для лечения шизофрении с 13 лет и маниакальных/смешанных эпизодов биполярного расстройства у подростков с 10 лет были одобрены кветиапин, оланзапин и zipразидон. Тем не менее, именно рисперидон остается наиболее часто назначаемым в детской психиатрической практике антипсихотиком.

Однако даже пересмотренные директивы FDA и EMEA сохранили жесткие ограничения для применения нейролептиков второй генерации у детей и подростков, вступающие в острое противоречие с практикой, несомненно, более широкого назначения этих препаратов. Детские психиатры не в полной степени удовлетворены доказательной базой и директивами FDA и EMEA по применению антипсихотиков второй генерации в педиатрической практике. Для этого есть некоторые основания. С точки зрения производителей лекарств регистрация показаний к применению антипсихотиков в детском возрасте экономически мало рентабельна. Организация многоцентровых контролируемых исследований лекарственных препаратов на детской популяции также сопряжена с серьезными этическими огра-

ничениями. Планирование и получение разрешений на проведение таких исследований требует большего времени, в силу чего регуляторные сведения об эффективности и безопасности психотропных препаратов у детей отстают от быстрого роста частоты их назначения детям. В Украине такое отставание является более значительным, чем в странах Европейского Союза и США.

Психиатры, врачи общей практики, назначая атипичные нейролептики детям, не всегда принимают во внимание результаты последних контролируемых клинических исследований и потенциальные побочные эффекты, включающие увеличение массы тела, развитие метаболического синдрома и сахарного диабета, повышение артериального давления, нарушения сердечного ритма (тахикардию, удлинение интервала Q-T), гиперпролактинемия, снижение когнитивного функционирования и школьной успешности, суицидальный риск.

В США наиболее высоким является уровень бездоказательного назначения арипипразола (77,1%). Лидером среди антипсихотиков по обоснованности назначениям детям в нашей стране является тиоридазин, не рекомендованный для применения в детской практике в США и странах Западной Европы.

Детскими психиатрами Украины необоснованно редко используются специальные безопасные режимы применения атипичных антипсихотиков у детей разного возраста, игнорируется потенциальный риск лекарственных взаимодействий при политерапии. Полипрагматия и назначение нейролептиков детям в возрасте до 5 лет является одним из наиболее проблемных вопросов детской психофармакотерапевтической практики в Украине.

Для того, чтобы повысить эффективность и безопасность применения атипичных антипсихотиков в детской практике, прежде всего следует повысить требования к качеству диагностики. Необходимо убедиться, что ребенку обоснованно, в строгом соответствии с диагностическими критериями МКБ-10, установлен психиатрический диагноз, требующий лечения атипичными антипсихотиками.

Детскими психиатрами, к сожалению, нередко устанавливаются некорректные, игнорирующие диагностические критерии диагнозы. Такая диагностика затрудняет проведение терапии, опирающейся на корректное использование результатов международных контролируемых исследований.

Побочные эффекты, связанные с влиянием нейролептиков второй генерации на центральную нервную систему

При применении атипичных антипсихотиков у детей часто наблюдаются **сонливость и седация**, которые относятся к перечню наиболее важных побочных эффектов из числа тех, которые необходимо учитывать. На их выявление и предупреждение у детей направлено медленное титрование. Не следует допускать ситуации, при которой дети, получающие терапию, будут спать на уроках.

Сонливость, существенно влияющая на способность обучения, у большинства детей возможна в течение 1-й недели применения атипичных антипсихотиков. Дети рано ложатся спать, засыпают во время уроков. Снижение разовой дозы, распределение ее на несколько приемов, как правило, позволяют устранить или смягчить побочные эффекты. В дальнейшем многие дети адаптируются к седативному действию и не демонстрируют сонливости в дневное время. Если дозу антипсихотика у таких детей повышать очень медленно, явного седативного эффекта и сонливости в дневное время удастся избежать.

Могут ли атипичные антипсихотики, наряду с седативным эффектом и сонливостью, вызывать у детей не связанные с седацией **когнитивные нарушения**? Этот аспект клинического действия указанной группы препаратов остается дискуссионным как для детской, так и для взрослой психиатрической практики. Психиатры нередко описывают улучшение когнитивного функционирования под влиянием терапии атипичными антипсихотиками при шизофрении у подростков. При этом они часто не могут дать ответ на вопрос: в какой степени те или иные антипсихотики влияют на качественные и количественные характеристики мышления и памяти у детей? Этот вопрос актуален при назначении антипсихотиков детям дошкольного и младшего школьного возраста. FDA включило информацию о когнитивных нарушениях, вызываемых атипичными антипсихотиками, в базы данных по их безопасности.

Экстрапирамидные побочные эффекты традиционно рассматриваются в качестве центральной проблемы безопасности терапии классическими нейролептиками у взрослых. Принято различать мышечную ригидность, тремор, акинезию (проявления паркинсонизма) и беспокойство (акатизию). Экстрапирамидные побочные эффекты отмечаются, хотя и значительно реже, при лечении нейролептиками второй генерации.

Дети и подростки наиболее восприимчивы и чувствительны к таким побочным эффектам. Они наблюдаются при применении препаратов в более низких, по сравнению со взрослыми, дозах. Дети и подростки со временем нередко адаптируются к применению нейролептиков, что проявляется в смягчении экстрапирамидной симптоматики, повышении доз антипсихотиков, при приеме которых побочные эффекты не наблюдаются. Медленное наращивание дозы, снижение пиковых концентраций нейролептика в сыворотке крови ребенка позволяет предупредить появление опасных экстрапирамидных побочных эффектов.

Каким образом можно снизить пиковые сывороточные концентрации нейролептиков? Мы предлагаем увеличение кратности приема препарата, при этом суточную дозу нейролептика следует разбить на 2–3–4 приема.

В начале терапии антипсихотиками чаще приходится сталкиваться с **дистонией**. Она может развиваться даже после однократного приема первой дозы

антипсихотика или в течение первых дней лечения, очень болезненно переносится ребенком и может стать причиной его последующей некомплаентности. Риск развития дистонии связан с применяемой дозой. Снизить его можно за счет медленного и тщательного титрования препарата.

Явления медикаментозного паркинсонизма чаще развиваются в течение первых 7–10 дней терапии нейролептиками.

Акинезия — ощущение двигательной скованности — нередко ошибочно рассматривается как закономерное следствие психолептического действия атипичного антипсихотика. Если дозу нейролептика своевременно не снизить, акинезия сменяется акатизией.

Акатизия — это клинический синдром, характеризующийся постоянным или периодически возникающим неприятным ощущением внутреннего двигательного беспокойства, внутренней потребности двигаться или менять позу и проявляющийся в неспособности больного долго сидеть спокойно в одной позе или долго оставаться без движения. Нередко акатизия, возникающая на 1-й неделе лечения расценивается специалистом как усиление тревоги или экзакербация маниакальной симптоматики. Врач трактует появившуюся симптоматику тем, что нейролептик еще не успел подействовать, а психолептическое действие у атипичных антипсихотиков выражено незначительно, и нередко принимает ошибочное решение о более быстром наращивании дозы препарата.

При лечении детей атипичными антипсихотиками врачи нередко вынуждены решать сложную задачу квалификации первичного ответа на препарат: следует различать связанную с чрезмерной дозой акатизию и усиление тревоги и эмоциональной нестабильности при обострении основного состояния при применении терапевтически неэффективных доз. Акатизия при применении нейролептиков у детей с нарушениями активности и внимания может приводить к усилению гиперактивности и импульсивности и к появлению тяжелой эмоциональной нестабильности.

При проведении дифференциальной диагностики важно выяснить: испытывает ли ребенок психический дискомфорт от необходимости много двигаться или при попытке сдерживать свою неусидчивость? При тревоге или маниакальной симптоматике дети никогда не предъявляют таких жалоб.

Дискинезии в виде стойких насильственных движений мышц лица, плеч, ног, пальцев рук, языка у больных, получающих лечение нейролептиками, принято связывать с последствиями длительной терапии классическими нейролептиками. Показано, что дискинезия существенно снижает качество жизни, стигматизирует пациентов, затрудняет социальные коммуникации, создает сложности при трудоустройстве.

Низкое качество жизни и стигматизацию больных шизофренией нередко связывают с **поздней дискинезией**. Существует точка зрения, что стигма общественного восприятия больных с шизофренией в большей степени ассоциирована именно с этим

экстрапирамидным побочным эффектом, чем с продуктивными и негативными симптомами расстройства.

Традиционными факторами риска развития поздней дискинезии являются пожилой возраст, женский пол, принадлежность к белой расе. У взрослых, получающих атипичные антипсихотики >1 года, риск развития поздней дискинезии в 6 раз ниже по сравнению с терапией конвенционными нейролептиками в течение аналогичного периода.

Установлен более низкий риск развития этого осложнения у детей и подростков по сравнению со взрослыми. При анализе историй болезни 783 детей и подростков, получавших лечение рисперидоном в течение >1 года, поздняя дискинезия зарегистрирована в 0,4% случаев.

Специалистам необходимо следить за частотой этого осложнения. Она может возрасти с течением времени, поскольку наблюдается тенденция применения в детской психиатрической практике атипичных антипсихотиков в более высоких дозах и увеличения средней продолжительности лечения.

Поздняя дискинезия у детей может быть следствием отмены нейролептиков. Она может развиться даже после медленного прекращения терапии атипичными антипсихотиками.

Этот клинический феномен легко объяснить. Дети, прекращающие применение антипсихотиков, особенно если это происходит резко, могут иметь повышенный уровень нейротрансмиссии дофамина. Блокада дофаминовых рецепторов может вызывать активацию незаблокированных частей дофаминергической системы мозга. Обычно эти нарушения (нередко достаточно тяжелые) являются временными. Специалист должен объяснить родителям, что моторные дискинезии со временем, вероятно, будут уменьшаться. В тех случаях, когда моторные тики и вокализации выражены чрезмерно, они могут быть купированы возобновлением применения нейролептика в дозе, обеспечивающей полную редукцию симптоматики с последующим очень медленным снижением дозы. FDA рекомендует снижать дозу на 25% в месяц.

Не всегда бывает просто разграничить дискинезии, связанные с отменой нейролептиков и начальные проявления поздней дискинезии. Определяющим является выяснение времени их появления. Важно выяснить, имели ли они место до начала применения нейролептиков, менялась ли их выраженность при варьировании доз, если это имело место в процессе лечения. Важно также подтвердить комплаентность ребенка. При появлении или усилении дискинезий важно убедиться, что он продолжает принимать лекарство. Иногда, давая ребенку препарат, родители позволяют ему уйти, не убедившись в том, что лекарство проглочено. Ребенок может спрятать таблетку под языком или за щекой и впоследствии выплюнуть. В таком случае перорально диспергируемые таблетки или растворы для питья могут быть очень полезны. Таким образом, сначала следует установить чет-

кое соответствие фактического приема лекарств назначению, а затем провести квалификацию двигательных расстройств.

В детской практике очень важно различать дискинезии, вызванные терапией нейролептиками и дискинезии вследствие сопутствующих неврологических и психических расстройств. Ребенка перед началом лечения необходимо тщательно обследовать. Следует различать двигательные нарушения, связанные с гипоксическим ишемическим поражением головного мозга и родовой травмой, дискинезии при расстройствах общего развития (расстройствах из спектра аутизма), нарушения крупной и мелкой моторики у детей с гиперкинетическим расстройством.

Наличие дискинезии, связанной с неврологическим расстройством, является предиктором худшей переносимости детьми атипичных антипсихотиков. Тяжесть моторных нарушений при отмене нейролептиков у таких детей может быть большей, чем до начала их приема. Быстрая отмена терапии может приводить у них к усилению моторных нарушений, появлению моторных и вокальных тиков, патологических привычных действий. В некоторых случаях тяжелые насильственные движения и вокализации делают невозможным посещение школы.

Метаболические и эндокринные побочные эффекты применения атипичных нейролептиков в детской практике

При применении традиционных нейролептиков психиатры больше обеспокоены мониторингом экстрапирамидных побочных эффектов и риском развития поздней дискинезии. Они обычно имеют достаточный уровень компетентности для ранней диагностики неврологических побочных эффектов.

С атипичными антипсихотиками больше связаны кардиометаболические побочные эффекты — увеличение массы тела, нарушения метаболизма глюкозы и липидного обмена. Психиатры, детские психиатры не всегда имеют достаточную подготовку для раннего выявления и оценки таких нарушений.

Все антипсихотические препараты могут вызвать метаболические побочные эффекты, но вероятность их развития и степень тяжести сильно варьируют. Клозапин и оланзапин вызывают метаболические нарушения наиболее часто. Рисперидон и кветиапин имеют существенный, но более низкий, чем оланзапин и клозапин риск. В наименьшей степени могут вызывать метаболические нарушения зипразидон и арипипразол, но доказательная база безопасности применения этих препаратов в детской практике невелика.

Существует ряд доказательств того, что дети более чувствительны к метаболическим побочным эффектам, чем взрослые. Установлено, например, что у взрослых терапия арипипразолом вызывает меньше метаболических нарушений, чем у детей. Дети более чувствительны к терапии любыми антипсихотиками, такое лечение имеет более высокий риск метаболических на-

рушений и поэтому мониторинг безопасности и переносимости терапии у них должен проводиться более строго.

Прежде чем назначать ребенку атипичные антипсихотики, необходимо выяснить наличие в семейной анамнезе случаев ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Следует определить базовый уровень глюкозы натощак, липидный профиль, оценив уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности, измерить массу тела, рост и артериальное давление. Мониторировать показатели углеводного и липидного обмена, массу тела ребенка в процессе лечения рекомендуется каждые 6 мес.

Многие психиатры несвоевременно диагностируют у детей, принимающих атипичные антипсихотики, гипергликемию, явления инсулинорезистентности и дислипидемии. Они не всегда своевременно обращают внимание на повышение уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности, в частности, триглицеридов, тесно связанных с инсулинорезистентностью.

Терапия атипичными антипсихотиками часто сопровождается значительным увеличением массы тела, требующим специальных мероприятий для ее снижения. Развившиеся явления инсулинорезистентности ассоциированы с сахарным диабетом 2-го типа и требуют специального лечения.

Врачи, проводящие мониторинг побочных эффектов атипичных антипсихотиков у детей, могут и переоценивать некоторые жалобы ребенка, ошибочно расценивая их как проявления кардиометаболических нарушений.

Например, дети, принимающие атипичные антипсихотики, часто жалуются на сухость во рту. Этот симптом может необоснованно трактоваться как проявление сахарного диабета. При детальном расспросе у большинства детей выясняется, что они больше жалуются на липкость во рту, вязкость слюны, чем ощущение жажды. Кубик льда или жевательная резинка позволяют устранить неприятные ощущения, свидетельствующие о вегетативном дисбалансе на ранних этапах применения нейролептиков, а не о манифестных симптомах сахарного диабета.

Еще один пример ложнопозитивной диагностики кардиометаболических нарушений: не всегда увеличение роста и массы тела у детей, принимающих атипичные антипсихотики, свидетельствует в пользу метаболического синдрома. Важно установить не увеличение абсолютных величин, а превышение возрастных норм. Некоторые врачи общей практики обращают внимание не столько на массу тела, сколько на окружность талии детей. Увеличение окружности талии является закономерным признаком метаболического синдрома, но Американская академия педиатрии не рекомендует использовать этот показатель в качестве скринингового, прежде всего потому, что провести надежные измерения в реальной практической деятельности может быть очень сложно. Более надежным является расчетный показатель индекса массы тела (ИМТ).

Метаболический синдром диагностируют при выполнении у детей как минимум 3 диагностических критериев из 5:

1. Наличие скорректированной по полу и возрасту избыточной массы тела (ожирения) ≥ 95 перцентилей.
2. Наличие скорректированного по полу и росту высокого артериального давления ≥ 90 перцентилей.
3. Уровень триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л).
4. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) для обоих полов.
5. Повышенный базовый уровень глюкозы (гипергликемия) ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л).

Наличие С-реактивного белка также не относится к числу показателей, подлежащих скринингу при назначении детям атипичных нейролептиков. Появление С-реактивного белка тесно связано не только с токсическим действием атипичных нейролептиков, но и сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесенными вирусными и бактериальными инфекциями. Это затрудняет интерпретацию абнормальных показателей.

В реальной клинической практике гораздо проще контролировать общие индикаторы метаболического синдрома. Но также важно не игнорировать дисметаболические изменения, не достигающие критериев метаболического синдрома.

Вызванное применением атипичных антипсихотиков увеличение массы тела

Существует точка зрения, что дети с астенической конституцией имеют меньшую вероятность развития метаболического синдрома при применении атипичных антипсихотиков, чем с пикнической. Эти представления не нашли научного подтверждения. Считается доказанным, что базовый уровень ИМТ не является предиктором большей или меньшей степени увеличения массы тела в процессе терапии. Установлено также наличие лиц, склонных к проявляемости этого побочного эффекта и не склонных к дисметаболическим нарушениям при применении любых атипичных антипсихотиков. Наилучшим способом прогнозирования риска увеличения массы тела при лечении атипичными антипсихотиками является мониторинг массы тела в течение первых 4 нед применения препарата. Скорректированная по росту прибавка массы тела за эти 4 нед демонстрирует высокую степень корреляции с увеличением массы тела при последующей терапии.

Оланзапин вызывает у детей наибольшую прибавку массы тела, рисперидон и кветиапин — более умеренную. В наименьшей степени повышением ИМТ сопровождается терапия зипразидоном и арипипразолом.

Риск значительного повышения ИМТ у детей значительно выше, чем у взрослых. Значительное увеличение массы тела отмечается у 2–6% взрослых и у 25–40% детей в возрасте до 8 лет. По нашим данным, значительное увеличение массы тела при лечении детей дошкольного и младшего школьного возраста рисперидоном на-

блюдалось в 42%, оланзапином — в 83% случаев. Нами не зарегистрировано ни одного случая значительного увеличения массы тела ребенка после назначения арипипразола.

Вызванная применением атипичных антипсихотиков гиперпролактинемия

Проблема побочных эффектов, связанных с высоким уровнем пролактина при антипсихотической терапии актуализирована клиницистами несколько десятилетий назад. При применении атипичных антипсихотиков у взрослых пациентов риск таких побочных эффектов ниже, чем при лечении конвенционными нейролептиками. Дети и подростки, как представляется, имеют более высокий риск развития побочных эффектов, связанных с высоким уровнем пролактина, чем взрослые.

При назначении детям атипичных антипсихотиков врачи в основном озабочены возможностью достижения уровня пролактина, приводящего к гипогонадизму. Высокий уровень пролактина может привести к подавлению выработки половых гормонов и нарушению полового созревания. Наряду с гипогонадизмом длительно высокий уровень пролактина сопряжен с развитием остеопороза.

Трудно сказать, какой уровень пролактина является неприемлемым с точки зрения риска развития гипогонадизма и может служить основанием для пересмотра дальнейшей терапии.

В препубертатном возрасте уровень пролактина не оказывает существенного влияния на половое развитие ребенка, а в период пубертата даже относительно невысокие уровни пролактина могут значимо влиять на половое развитие подростка.

К сожалению, нет достоверных данных о взаимосвязи между уровнем пролактина и задержкой полового развития у детей и подростков, что не позволяет прогнозировать риск развития этих осложнений по уровню пролактина в процессе терапии антипсихотиками. Также не известен субклинический уровень пролактина, который может быть потенциально вредным для развития и полового созревания ребенка в препубертатном возрасте. Необходимы дополнительные специальные исследования. Однако, если у ребенка регистрируется уровень пролактина ≥ 200 нг/мл, то это должно стать причиной беспокойства. При наличии высокого пролактина, не связанного с применением атипичных антипсихотиков, прежде всего следует исключить у ребенка опухоль гипофиза.

Текущие рекомендации сводятся к необходимости выявления клинических признаков и симптомов потенциального гипогонадизма у детей, получающих антипсихотики и, в случае позитивного скрининга, — проведения мониторинга уровня пролактина.

При наличии эндокринных нарушений, ассоциированных с гиперпролактинемией, целесообразно рассмотреть вопрос о замене атипичного антипсихотика или снижении его дозы.

Наличие аменореи или олигоменореи у девочек с неустановившимся менструальным циклом имеет относительную диагностическую значимость и не обязательно свидетельствует о дисбалансе половых гормонов. Галакторея с большей вероятностью свидетельствует о высоком уровне пролактина и нарушении уровня эстрогенов. В случае галактореи, даже без определения уровня пролактина в сыворотке крови, целесообразно снизить дозу атипичного антипсихотика. Другим признаком гипогонадизма является гинекомастия. И галакторея, и гинекомастия могут быть диагностированы как у мальчиков, так и у девочек. Увеличение массы тела у мальчиков может происходить в значительной степени за счет увеличения ткани молочной железы. В этих случаях при пальпации можно установить железистую консистенцию молочных желез.

Логично предположить, что высокий уровень пролактина и изменение уровня тестостерона и эстрогенов сопровождаются изменениями полового поведения и сексуальными дисфункциями, но клинического значения скрининг таких нарушений в детско-подростковой практике не имеет. Многие подростки не знают, как должно выглядеть нормальное сексуальное поведение в их возрасте и не в состоянии объективно оценить свою сексуальность.

Некоторые данные об эффективности и безопасности применения рisperидона в украинской педиатрической практике

Рisperидон, рекомендованный при расстройствах из спектра аутизма с 6 лет, шизофрении у подростков — с 13 лет, а также для кратковременного лечения при маниакальных и смешанных эпизодах биполярного расстройства у подростков с 10 лет, является, по-существу, единственным атипичным антипсихотиком, широко применяющимся в украинской педиатрической практике.

Наряду с оригинальным препаратом в Украине зарегистрированы и применяются 13 генерических препаратов рisperидона отечественных и зарубежных производителей.

При выборе генерического препарата определяющими являются два основных критерия — низкая стоимость и максимальное соответствие показателей биозквивалентности оригинальному лекарственному препарату. Среди рisperидонов в украинской педиатрической практике наряду с оригинальным наиболее часто применяется генерический препарат Риссет® производства компании «Тева» (Израиль).

Двенадцатимесячное открытое контролируемое исследование препарата у подростков с шизофренией, выполненное в отделе медико-социальных проблем терапии психических расстройств Украинского научно-исследовательского института социальной и судебной психиатрии и наркологии в 2010–2011 гг., продемонстрировало высокую эффективность и безопасность терапии антипсихотиком.

Исследование показало связь эффективности терапии препаратом Риссет® у респондеров во время включения их

в программу активной медико-социальной реабилитации и социальной реинтеграции.

В исследовании участвовали 39 детей в возрасте 11–16 лет с диагнозом шизофрении и шизоаффективного расстройства. Препарат Риссет® назначали в дозе 1,5–3 мг/сут в 2 приема. Контрольную группу составили 26 подростков с шизофренией и шизоаффективным психозом, получавшие лечение традиционными нейролептиками в детских психиатрических отделениях Украины. Терапию галоперидолом получали 5, зуклопентиксолом — 8, перфеназином — 5, тиоридазином — 5, хлорпромазином — 3 подростка.

Сравнительную эффективность монотерапии рisperидоном и конвенционными нейролептиками изучали в условиях психиатрического стационара и в амбулаторных условиях на фоне мероприятий по социальной реабилитации и инклюзии.

У всех подростков основной группы наблюдались положительная клиническая динамика по Шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression (CGI) scale) на 30–75%.

У детей, получивших курс медико-социальной реабилитации на фоне применения рisperидона редукция клинических проявлений по шкале PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) превышала показатели улучшения, достигнутые при медико-социальной реабилитации подростков, лечившихся конвенционными нейролептиками. Редукция выраженности продуктивных психопатологических расстройств по PANSS >50% наблюдалась через 2–3 мес непрерывной терапии рisperидоном. Ни в одном случае лечения препаратом не зафиксировано отсутствия терапевтического эффекта. Редукция продуктивных психопатологических расстройств у подростков с шизофренией при лечении рisperидоном несколько запаздывала по сравнению с опережающей редукцией негативной симптоматики. Длительная терапия рisperидоном в низких дозах оказалась более эффективной, чем терапия конвенционными нейролептиками при коррекции у подростков, больных шизофренией с когнитивными нарушениями.

У всех участников этого исследования, применявших рisperидон, наблюдалась незначительная (2–5 кг) прибавка в массе тела, 4 подростка предъявляли жалобы на значительную седацию в начале лечения. На фоне длительного применения рisperидона все побочные эффекты, кроме увеличения массы тела, имели тенденцию к нивелированию.

В одном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании получены доказательства снижения под влиянием терапии рisperидоном риска агрессивного и аутоагрессивного поведения при психических расстройствах в детско-подростковом возрасте (Findling R.L. et al., 2000).

У подростков с массой тела <50 кг рisperидон первоначально назначали в дозе 0,25 мг/сут. Если масса тела пациента превышала 50 кг, терапию начинали с дозы препарата 0,5 мг/сут. Дозу подбирали путем титрования до выявления признаков

положительной клинической динамики или проявления побочных эффектов. Окончательная доза рisperидона варьировала в диапазоне 0,75–1,5 мг/сут. Формализация оценок клинической динамики проводилась при помощи CGI и Шкалы агрессии против людей и недвижимости (Rating of Aggression Against People and/or Property (RAAPP) scale).

В течение последних 4 нед лечения рisperидоном все рандомизированные подростки стали достоверно менее агрессивными, чем пациенты контрольной группы. Средняя редукция показателей по шкале RAAPP после добавления к лечению рisperидона была достоверно выше, чем при терапии конвенционными нейролептиками и тимоизолептиками.

Аналогичные результаты получены при проведении плацебо-контролируемого рандомизированного исследования рisperидона при участии детей и подростков с ассоциальными или экстернализованными проявлениями агрессии (Buitelaar J.K. et al., 2001). В выборку включали детей и подростков с аутизмом, шизофренией, маниакальными и смешанными эпизодами биполярного аффективного расстройства, нервной анорексией. Пациенты получали рisperидон в дозе не менее 3 мг/сут или плацебо. Достоверная редукция агрессивных проявлений была подтверждена шкалированием по трем различным шкалам: CGI, BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), RAAPP.

Средняя редукция показателей по шкале RAAPP после добавления к лечению рisperидона была достоверно выше, чем при терапии конвенционными нейролептиками и при проведении плацебо-контролируемого рандомизированного исследования у детей с синдромом Туретта (Sandor P., Stephens R.J., 2000).

Таким образом, имеются серьезные основания для применения рisperидона не только при расстройствах из спектра аутизма и шизофрении, которые можно отнести к категории психотических, но и при непсихотических расстройствах поведения у детей.

Полученные нами данные и результаты контролируемых исследований других авторов позволяют говорить о том, что риск развития побочных эффектов при применении рisperидона в педиатрической практике часто необоснованно преувеличивается. Мониторинг побочных эффектов и промоция здорового образа жизни у детей и подростков, получающих терапию этим препаратом, позволяют повысить ее переносимость.

Приверженность здоровому образу жизни и соблюдение режимных мероприятий

Эффективность и безопасность антипсихотической терапии у детей и подростков в значительной мере зависят от их приверженности здоровому образу жизни и соблюдения режимных мероприятий.

Применение атипичных антипсихотиков может привести к повышению аппетита и увеличению потребления ребенком продуктов питания. Необходимо контролировать количество съеденной пищи и ее кало-

раж. При соблюдении диетических рекомендаций и достаточных физических нагрузках удается существенно снизить риск метаболических нарушений.

У некоторых пациентов увеличивается потребность в курении. Курение, с одной стороны, позволяет улучшить переносимость экстрапирамидных побочных эффектов, с другой — может снизить антипсихотическую активность клозапина и оланзапина.

Эффективность zipраидона в значительной степени зависит от калоража питания. Абсорбция препарата зависит от приема пищи. Если калорийность последней <500 ккал, концентрация препарата в сыворотке крови может быть на 50% ниже.

Большой проблемой является взаимодействие атипичных антипсихотиков с ал-

коголем. Очевидно, что подросткам с психическим расстройством следует предписать воздержание от приема алкоголя и наркотиков. Другой вопрос, как обеспечить выполнение этих предписаний. Трудно быть уверенным, что подростки, интегрированные в коллектив сверстников, смогут соблюдать режим абсолютного воздержания от приема спиртных напитков. Подростки могут прекратить прием лекарства, если врач объяснит им, что смешивать лекарства с алкоголем нельзя. Необходимо обговорить с подростком реальную стратегию лечения, в том числе при эпизодическом нарушении режима абстиненции. Например, можно порекомендовать подростку в эксклюзивном случае ограничиться приемом только од-

ного напитка и перенести прием лекарства на более позднее время, например выпить его после возвращения с вечеринки домой.

Приверженность терапии является непременным условием ее эффективности. При назначении атипичных антипсихотиков детям врач всегда ищет баланс между тяжестью ухудшения социального функционирования в случае нелеченого психического расстройства и соматическими последствиями, сокращением продолжительности жизни пациентов вследствие кардиометаболических побочных эффектов. Врач должен достичь понимания ребенком сущности терапии, обучить его мониторингу побочных эффектов и проведению мероприятий, направленных на улучшение переносимости лечения.

Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. Дефиниция детского психоза в психиатрической практике используется для обозначения:

- нарушений психической деятельности у ребенка, сопровождающейся бредом, галлюцинациями или тяжелой дезорганизацией поведения
- тяжелых нарушений сознания, характеризующихся расстройством восприятия реального мира, дезорганизацией поведения и отсутствием критического отношения к своему состоянию
- одного из трех возможных нарушений психической деятельности наряду с неврозом и перверсией, в основе которого лежит заполнение индивидуального сознания архетипическим бессознательным содержанием
- расстройств из спектра шизофрении: непосредственно шизофрении, расстройств с симптомами шизофрении, при которых диагностические критерии шизофрении не выполняются
- расстройства из спектра шизофрении, биполярных расстройств, нарушений сознания вследствие органического поражения мозга.

2. Какие факторы из нижеперечисленных значимо повышают риск заболевания шизофренией в подростковом возрасте?

- антенатальная/постнатальная инфекция
- недостаточное питание (недоедание) матери в период беременности
- психическая травма матери в период беременности
- жестокое отношение к ребенку со стороны референтной группы (насилие, в том числе сексуальное)
- употребление каннабиноидов в подростковом возрасте
- наличие шизофрении у одного или обоих родителей
- все вышеперечисленные

3. Во сколько лет обычно манифестирует шизофрения?

- 0–10
- 10–20
- 20–30
- 30–40
- 40–50

4. Укажите риск развития шизофрении у детей отца, страдающего данным заболеванием?

- 1%
- 5%
- 10%
- 25%
- 50%

5. Перечислите факторы, затрудняющие диагностику шизофрении в подростковом возрасте:

- принадлежность ребенка и его родителей к стигматизированным общественным группам
- анозогностическая позиция семьи, позднее обращение к психиатру
- аморфность продуктивной психопатологической симптоматики на продромальном этапе детско-подростковой шизофрении
- некомпетентность макросоциального окружения ребенка (педагогов, сотрудников органов опеки и попечительства, милиции) в вопросах ранних проявлений психотических расстройств у подростков
- травматичный первый контакт семьи с врачом-психиатром, стигматизация психиатрической помощи
- все вышеперечисленные

6. Какие из нижеперечисленных симптомов отличают детскую шизофрению от детского аутизма?

- появление симптомов нарушения развития в возрасте >36 мес

- нарушение интеллектуального развития
- нарушение развития навыков общения
- тяжелые нарушения развития рецептивной речи
- нарушения социального функционирования
- появление продуктивной психопатологической симптоматики (галлюцинации, бред)
- диспраксические нарушения
- наличие периодов ремиссий и рецидивов

7. Какие из нижеперечисленных симптомов наиболее часто отмечаются при манифестации детской шизофрении?

- проблемы, связанные с концентрацией внимания
- нарушения сна
- бессвязная речь
- проблемы с учебой (ранее не свойственные ребенку)
- бессвязное мышление
- избегание общения (ранее не свойственное ребенку)
- обманы восприятия
- нарушения эмоционального реагирования

8. Дайте клиническое определение психопатологическому симптомокомплексу, описанному ниже: «Пятилетняя девочка убеждена в том, что она является собакой, что у нее растет шерсть; ходит на четвереньках, требует, чтобы ее кормили и поили из миски, окружающие реагировали на звуковое сопровождение в виде лая, выводили гулять на поводке, укладывали спать на коврик».

- бред преследования
- бред с идеями отношения

- тактильные галлюцинации
- слуховые (комментирующие) галлюцинации
- бредоподобное фантазирование
- бред с идеями величия
- слуховые (преследующие) галлюцинации

9. Укажите показания для применения у детей атипичных антипсихотиков:

- поведенческие расстройства, связанные с органическим поражением мозга и эпилепсией
- рефрактерный к терапии эпизод тяжелой депрессии
- острая мания при биполярном расстройстве
- гиперкинетическое расстройство

10. Укажите показания для применения атипичных антипсихотиков у детей в возрасте <7 лет:

- агрессивность и возбуждение при аутизме
- острая мания при биполярном расстройстве
- шизофрения
- генерализованное тревожное расстройство

11. Какие требования из нижеприведенных применимы к терапии шизофрении в детско-подростковом возрасте?

- предпочтение необходимо отдавать атипичным антипсихотикам, применение которых должно быть длительным и непрерывным
- антипсихотики необходимо назначать на короткие периоды — для купирования острых проявлений психоза, профилактики обострений заболевания весной и осенью
- после купирования психотической симптоматики необходима быстрая отмена антипсихотиков

- необходимо по возможности избегать комбинированного лечения (одновременного назначения ≥ 2 нейролептиков)
- терапию следует начинать с минимальных доз одобренных для детской практики антипсихотиков, титруя их до терапевтического ответа или появления побочных эффектов
- при терапии шизофрении в детско-подростковом возрасте кратность приема антипсихотика может быть большей, чем это рекомендовано инструкцией по применению для взрослых (суточную дозу препарата целесообразно разбить на 2–3–4 приема)
- если рекомендуемые дозы антипсихотика не могут быть достигнуты из-за неприемлемых побочных эффектов, следует рассмотреть вопрос о замене терапии
- если рекомендуемые дозы антипсихотика не могут быть достигнуты из-за неприемлемых побочных эффектов, следует рассмотреть вопрос о терапии в более низких дозах, хорошо переносимых ребенком

12. Перечислите атипичные антипсихотики, рекомендованные FDA для лечения шизофрении и острой мании у детей в возрасте с 12–14 лет:

- рисперидон
- арипипразол
- оланзапин
- кветиапин
- зипразидон
- все вышеперечисленные

13. Перечислите атипичные антипсихотики, рекомендованные для применения в педиатрической практике в Украине:

- рисперидон
- арипипразол
- оланзапин
- кветиапин
- зипразидон
- все вышеперечисленные

14. Перечислите атипичные антипсихотики, рекомендованные FDA для лечения агрессии, ассоциированной с аутизмом у детей в возрасте с 6 лет:

- рисперидон
- арипипразол
- оланзапин
- кветиапин
- зипразидон
- все вышеперечисленные

15. Охарактеризуйте динамику клинического состояния подростка, принимающего антипсихотическую терапию: «У пациентки 16 лет диагностирована шизофрения.

При госпитализации показатели неврологического статуса ничем не примечательны. Тем не менее, через 2 нед после начала лечения антипсихотиком отмечено, что девочка стала беспокойной, бесцельно бродит по отделению, не может сидеть на одном месте, ерзает на стуле, размахивая руками и ногами».

- экзacerbация маниакальной симптоматики
- акатизия
- поздняя дискинезия
- устранение дискинезии
- экзacerbация тревоги

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала www.umj.com.ua или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82 с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

Контактные данные:

ФИО _____

Почтовый адрес: индекс _____

область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____

квартира _____

Телефон _____

E-mail _____