

ШИЗОФРЕНІЯ: ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ ТА УСПАДКОВУВАНІСТЬ

Омельченко Е.М., Приходько А.М., Тимченко О.І.

ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ

Шизофренія – мультифакторне захворювання, для якого характерні відхилення, пов'язані з порушенням сприйняття, мислення, поведінки, емоційної сфери. Поширеність цієї хвороби в країнах Європи та в США становить приблизно 1-2%. Найбільш важкі форми цього захворювання проявляються в дитинстві, проте їх число не перевищує 5% від усіх випадків [7]. Середній вік початку захворювання варіює від 20 до 33 років. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у США цей показник дорівнює 21 ± 6 років, а, наприклад, у Німеччині та Данії – 33 ± 9 років. У Росії середній вік виникнення шизофренії становить 32 ± 9 років. Цифри для Росії, можливо, завищені, оскільки при розрахунку за нижню межу брали 18 років, а не 15, як в інших країнах. Також зазначають, що у чоловіків шизофренія маніфестує в більш молодому віці, ніж у жінок [14-16].

Первинна профілактика обмежується медико-генетичним консультуванням потенційних батьків про ризик виникнення шизофренії у потомства. Мета такого консультування – на основі оцінки психічного стану батьків і вивчення їх генеалогічних даних визначити ризик виникнення шизофренії у потомства і сприяти в ухваленні рішення щодо народження дитини. Прийнято вважати, що при одному з батьків, що хворий на шизофренію, ризик виникнення цього ж захворювання у дітей дорівнює 14%, якщо обоє батьків страждають шизофренією, ризик підвищується до 46%. У випадку розвитку шизофренії у одного з дизиготних близнюків ризик її виникнення у другого становить 23%. Якщо близнюки монозиготні, ризик зростає до 48-70%. Якщо хворі родичі другого ступеня споріднення (бабусі, дідусі, дядьки, тітки), то величина ризику розвитку шизофренії становить всього 4-5%. Вторинна профілактика шизофренії (попередження загострень і рецидивів) і третинна (уповільнення, призупинення процесів формування психічних дефектів) полягають в тривалій

амбулаторної фармако-та психотерапії і соціально-реабілітаційних заходах [4,6,11].

Відповідно до сучасних уявлень, шизофренія є спадковим захворюванням. Однак, тип її успадкування остаточно не встановлений. Превалюють уявлення про полігенний тип, тобто захворювання кодується поєднаною дією декількох генів. Близько 10% випадків шизофренії виникають спонтанно, без будь-якого генетичного вантажу в сім'ї. Шизофренія успадковується приблизно в 70% випадків, з яких близько 5% відводиться випадкам виникнення шизофренії у зв'язку з генною мутацією в тілі 22-ї хромосоми. Приблизно 30% дітей з подібною рідкісною мутацією стають шизофреніками або мають шизофреноподібні розлади. Крім того, у даної групи дітей, як правило, є вади розвитку лицьового черепа або м'яких тканин обличчя [2,3,5,9,12,17].

Існує два основних напрямки, за якими вивчають вплив спадковості на захворюваність. Один з них спрямований на виявлення кількісного вкладу спадковості на виникнення захворювання, інший займається пошуком і виявленням генів, відповідальних за виникнення, зокрема, психічних розладів. Для отримання кількісної оцінки ролі спадковості у розвитку захворювання вивчаються сім'ї, в яких воно часто зустрічається. Також вивчають близнюкові пари: таким способом визначається відсоток збігу захворювання – конкордантність. Ефективним підходом є вивчення прийомних дітей з психічними порушеннями, він дозволяє розмежувати внесок генетичних факторів і факторів внутрішньосімейного середовища в розвиток досліджуваного розладу [4-6,11,12].

В результаті застосування описаних вище підходів можна оцінити ступінь успадкованості того чи іншого захворювання і розрахувати відносний ризик його виникнення у родичів хворого і його нащадків. Успадкованість або коефіцієнт успадковування – це показник, що відображає внесок генетичних факторів у варіабельність досліджуваної

ознаки. Підкреслимо, що успадковуваність не можна ототожнювати з генетичною схильністю, яку оцінюють за допомогою інших показників, використовуючи, наприклад, величину відносного ризику. Для виявлення генів, пов'язаних з психічним розладом, досліджували ізольовані соціальні спільноти, в яких накопичується цей розлад. Наприклад, ряд робіт такого роду проводили серед жителів тихоокеанських островів, а також у закритих від зовнішнього світу релігійних громадах. Перевагою таких досліджень є можливість встановити спільного предка і простежити передачу захворювання з покоління в покоління [2,4-6].

Іншим методом є пошук гена, порушення в структурі якого імовірно можуть викликати розвиток захворювання ("ген-кандидат"), і вивчення того, наскільки його поліморфізм пов'язаний з розвитком досліджуваного захворювання. Поліморфізм, обумовлений змінами в послідовності нуклеотидів в ДНК, представлений різними варіантами. Це може бути заміна одного нуклеотиду на інший, або видалення послідовності нуклеотидів (делеція), або зміна числа повторюваних послідовностей нуклеотидів. Такі зміни можуть не впливати на активність (експресію) гена, тобто не мати будь-яких наслідків для організму, пов'язаних із зміною біохімічної активності. В інших випадках заміни нуклеотидів або зміна числа їх повторюваних послідовностей можуть впливати на синтез відповідного ферменту, і тоді відмінності між людьми з різними поліморфними варіантами гена будуть виявлятися вже на біохімічному рівні. Як правило, ці відмінності не є причиною розвитку ніяких захворювань. Однак, наприклад, зміна активності ферменту моноамінооксидази (МАО), може бути пов'язана з деякими особливостями психіки [5,9,14,16].

Слід зазначити, що саме для шизофренії розмах коливань між «нормою» та «патологією» є найбільшим. Спектр психічних проявів досить широкий. Навіть психічно нормальні люди відрізняються один від одного за різними психологічними характеристиками. Людей відрізняють один від одного не лише вроджені індивідуальні риси, а й різниця в їх розвитку, що пов'язана з протіканням їх життя. Риси, що визначають ва-

ріації індивідуальності людини та такі, що формують акцентуованість особистості не завжди легко розділити. При цьому можна з упевненістю сказати, що приблизно у половини здорових людей вираженість окремих психологічних характеристик може досягати проміжного/пограничного стану між нормою і психічним порушенням (такий стан називають "акцентуацією", що може мати різний рівень вираженості). Акцентуацією називають своєрідне загострення окремих емоційних і поведінкових рис у людини, яке, тим не менш, не досягає рівня розладу особистості (психопатії). Акцентуація – це по суті ті ж індивідуальні риси, але вони мають тенденцію до переходу в патологічні стани. При більшій вираженості вони накладають відбиток на особистість як таку, і, в кінці кінців, можуть набувати патологічного характеру, руйнуючи структуру особистості. Особистості, які визначаються як акцентуовані, не є патологічними. Оскільки, при іншому тлумаченні необхідно було б прийти до висновку, що нормальною слід вважати лише середню людину (середня норма), а будь-яке відхилення від такої норми мали б визнати патологією. Грань між акцентуацією і психопатією дуже розмита, тому лікарі при постановці хворому діагнозу "розлад особистості" орієнтуються на можливості для адаптації людини з такими порушеннями в суспільстві. Щоб проілюструвати різницю між здоровою людиною і людиною з психічним розладом, можна порівняти людей з параноїдним складом особистості і параноїдних психопатів. Параноїдні особистості – це люди, для яких характерні норолічність, відсутність почуття гумору, дратівливість, надмірна сумлінність, нетерпимість до несправедливості. При параноїдному розладі особистості основними симптомами захворювання є: постійне невдоволення чим-небудь, підозрілість, войовничо-скрупольозне ставлення до питань прав особистості, тенденція до переживання своєї підвищеної значимості, схильність до своєрідного тлумачення подій. Практично кожен з нас стикався з подібними людьми у своєму житті і може згадати, якою мірою навколишні можуть миритися з їх поведінкою або відкидати її. За акцентуацією психічних проявів слідує так звані прикордонні/ межові розлади, до яких відносять

неврози, психогенні депресії, розлади особистості (психопатії). Замикають цей спектр хвороб ендогенні психічні захворювання, найбільш поширеними з яких є шизофренія і маніакально-депресивний психоз. Крім перерахованих вище відхилень діти можуть страждати на захворювання, що виникають через різні порушення у розвитку психічних функцій. Дані порушення призводять до неадекватного інтелектуального та емоційного розвитку дитини, яке може виражатися в різних проявах розумової відсталості, аутизмі, гіперактивності, криміногенній поведінці, дефіциті уваги (підвищеній відволікаємості). Особистість і психіка будь-якої людини являє собою унікальне поєднання різних властивостей, що формуються під впливом безлічі факторів, серед яких спадковість далеко не завжди відіграє провідну роль. Тим не менш, вчені всього світу вже давно намагаються відповісти на питання: які саме властивості особистості людини визначаються спадковістю, і наскільки зовнішні чинники здатні подолати генетичні у формуванні психологічного складу особистості [1,2,8,9,13,17].

Одним з перших на це запитання спробував дати відповідь англійський дослідник лорд Гальтон. Його книга "Спадковість геніальності", що побачила світ у кінці 19-го століття, по праву вважається однією з перших серйозних робіт у цій галузі медичного знання. У 20-му столітті складається і розвивається нова галузь науки – психогенетика (генетика поведінки), а також починається вивчення генетичної складової основних психічних захворювань – шизофренії і маніакально-депресивного психозу. В кінці 80-х років минулого століття з'являються перші роботи, присвячені молекулярно-генетичним дослідженням шизофренії, а в 1996 році було заявлено про виявлення генів, що визначають темперамент людини. Генетичні фактори відіграють значну роль у формуванні психологічних властивостей особистості людини. Так вважають, що основні психологічні риси людини успадковує у своїх батьків на 40-60%, а інтелектуальні здібності успадковуються на 60-80%. В даний час вчені всього світу активно вивчають молекулярно-генетичні основи поведінки людини, а також ведуть пошук генів, пов'язаних з розвитком

психічних захворювань. Стратегія пошуку таких генів ґрунтується, зокрема, на використанні психобіологічної моделі, яка була запропонована відомим американським психологом Р. Клоніджером. Відповідно до цієї моделі, основні риси темпераменту тісно пов'язані з певними біохімічними процесами, що відбуваються в мозку людини [11,12,14].

Наприклад, така риса темпераменту людини, як прагнення до пошуку нових відчуттів, тяга до ризику, названа автором "пошук новизни", обумовлена активністю дофамінів, в той час як серотонінова система відповідає за виникнення реакцій страху, тривожності в певних ситуаціях і відповідна риса отримала назву "уникнення шкоди". Дофамін і серотонін – речовини, які відіграють важливу роль у передачі сигналів по нейронних мережах мозку. Іншими словами, ці речовини відповідають за виникнення у людини тих чи інших реакцій на певну ситуацію: наприклад, загострюють або притупляють почуття небезпеки. Так, учасники подібних досліджень проходили спеціальні психологічні тести, що дозволяють кількісно виміряти риси темпераменту [1,2].

Далі генетики визначали різницю в поліморфізмі генів, що беруть участь в обміні серотоніну або дофаміну у цих людей, і порівнювали вираженість психологічних відмінностей у носіїв різних генетичних варіантів. В якості гена-кандидата при вивченні "пошуку новизни" розглядали ген рецептора дофаміну четвертого типу DRD4. У цьому гені був виявлений поліморфізм, що виявляється в зміні числа нуклеотидних повторів – у різних людей це число варіювало від 4 до 7. Виявилось, що особи, які мають аллель з числом повторів 7, відрізнялися більшою тягою до "пошуку новизни", ніж особи з числом повторів, рівним 4. Такий висновок дозволяє говорити про те, що в середньому володарі алелі 7 більш допитливі і екстравагантні, більш імпульсивні і дратівливі, а також частіше схильні порушувати правила, які заважають їм.

При дослідженні, що стосувалося перенесення серотоніну, виявили, що певні поліморфізми також можуть позначатися на психіці людини. Виявилось, що активність відповідного гена обумовлена числом нуклеотидних повторів в його структурі, що в кін-

цевому результату впливає на рівень надходження серотоніну в мозок. Були знайдені 2 алелі цього гена, які позначають як довгий і короткий. При вивченні темпераменту у носіїв різних алелів було виявлено, що носії короткого алелю є більш тривожними людьми в порівнянні з носіями довгого алелю. Однак слід зазначити, що кожен із згаданих вище генів вносить лише невеликий внесок у прояв окремої психологічної ознаки. Наприклад, вплив поліморфізму гена, що відповідає за перенесення серотоніну, на вираженість тривожності у людини становить лише 3-4%. Вважають, що за виникнення тієї чи іншої психологічної ознаки відповідають не менше 10-15 генів, при цьому формування психічного розладу, або ж стійкої риси темпераменту, наприклад, агресивності, можливе лише за умови виникнення цілого ряду генетичних змін [3,5,10,14,15].

Оцінки успадкованості шизофренії дають дуже високий відсоток – від 38 до 89%. Однак реальний ризик розвитку цього захворювання (навіть за наявності генетичної схильності) набагато нижче – навіть у однойцевих близнюків він становить тільки 48%. Якщо порівнювати з іншими мультифакторними хворобами, то ситуація насправді набагато спокійніша, ніж, приміром, з успадкуванням деяких форм раку, ревматизму або цукрового діабету II типу [7,10,16].

Розвиток шизофренії, як і ревматизму, діабету залежить від факторів зовнішнього середовища. Проте у випадку психічних розладів до цих пір достовірно невідомо – від яких саме. Наприклад, ми маємо двох однойцевих близнюків. У них ідентичні гени. Один хворий на шизофренію, інший її не має. Ризик у другого захворіти 46%. Але не 100%, як би слід було чекати, якби визначальну роль грали гени. На сьогоднішній день виділено кілька негенетичних факторів, вплив яких збільшує ризик виникнення шизофренії: народження в зимові місяці, народження в густонаселеній місцевості, вірусні інфекції, ускладнені вагітність і пологи, і деякі психосоціальні фактори, наприклад, еміграція. Зокрема, було встановлено, що в даному випадку генетично близнюки відрізнялися один від одного тим, що частина генів у

хворого близнюка була закрита від зчитування, гени були з метильною групою, і вони перестали працювати. Звідки взялася метильна група? Які фактори сприяли її появі? До цих пір невідомо [14-16].

Обстеження дітей, народжених від хворих на шизофренію батьків і згодом усиновлених здоровими сім'ями, показало, що у них ймовірність розвитку захворювання була на рівні 10%, в той час як у біологічних дітей їх прийомних батьків ця ймовірність становила 1,5%. В іншому дослідженні вивчався психічний стан прийомних дітей, від яких відмовилися хворі на шизофренію батьки. Було виявлено, що у цих дітей набагато частіше виникали прикордонні/ межові розлади (наприклад, розлади особистості) у порівнянні з дітьми, біологічні батьки яких були психічно здорові [12].

Пошуку генів-маркерів шизофренії присвячені численні дослідження. Зокрема, були виявлені специфічні ділянки на хромосомах 1, 6, 8, 13 і 22, де з великою ймовірністю можуть бути розташовані ці гени. Так, у хворих на шизофренію частіше зустрічаються певні поліформні варіанти генів рецептору серотоніну, рецептору дофаміну, однак ці ж зміни пов'язані, як уже згадувалося, і з проявом деяких інших психологічних ознак і психічних порушень. Практичні висновки, які ми можемо зробити, спираючись на представлені цифри і факти, полягають в наступному – інформація про наявність психічних захворювань у родоводі прийомної дитини допоможе прийомним батькам передбачати потенційні труднощі у розвитку дитини і можливо їх уникнути. Як приклад можна навести результати багаторічного дослідження, проведеного в Ізраїлі. Спостерігали дві групи дітей, народжених від хворих на шизофренію батьків. Діти з однієї групи виховувалися у своїй рідній сім'ї, а діти з іншої групи росли в кібуці, де їм були забезпечені близькі до ідеальних, на думку засновників кібуців, умови життя та виховання. Однак через 25 років виявилось, що у вихованців такого ідеального дитячого будинку шизофренія й афективні захворювання зустрічалися частіше, ніж у дітей, які виростили в сім'ї, нехай навіть не зовсім благополучній у зв'язку з хворобою батьків [5,6,12,16].

Висновки

Встановлення реальних коефіцієнтів успадковування шизофренії можливе тільки в результаті проведення класичного епідеміологічного дослідження, що дозволить надати конкретні пропозиції щодо профілактики цього соціально значущого захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акцентуированные личности: Пер. С нем. / Карл Леонгард; Предисл. и ред. В.М. Блейхера. – 2-е изд. Стер. – К.: Выща шк.. Головное изд-во, – 1989. – 375 с., С. 12-14.
2. Александров А.А. О преморбидных особенностях характера у под ростков с вялотекущей шизофренией / А.А. Александров // В кн Патохарактерологические исследования у подростков Л. Ленингр н и психоневрол ин-т им. В.М. Бехтерева, – 1981, – С. 97-102.
3. Ещенко Н.Д. Биохимия психических и нервных болезней. / Н.Д. Ещенко – Москва, СПбГУ, – 2004. – 204 с.
4. Вроно М.Ш. Шизофрения в детском и пубертатном возрасте / М.Ш. Вроно // В кн Руководство по психиатрии / Под ред А.В. Снежневского. – М. Медицина, – 1983. – С. 355-360.
5. Воронков Б.В. Детская и подростковая психиатрия. / Б.В. Воронков. – Москва, Наука и техника, – 2009. – 240 с.
6. Мамцева В.Н. Детская и подростковая психиатрия. / В.Н. Мамцева. – Санкт-Петербург, Медицина, – 2003. – 432 с.
7. Дроздов А.А. Справочник психотерапевта. Профилактика шизофрении / А.А. Дроздов, М.В. Дроздова. – 2005. – 328 с.
8. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. / А.Е. Личко. – Л Медицина, – 1983 – 256 с.
9. Менделевич В.Д. Психиатрия и наркология / В.Д. Менделевич, С.Я. Казанцев, Е.Г. Менделевич, Р.Г. Садыко. / – Санкт-Петербург, Академия, – 2005. – 368 с.
10. Жиль Делез. Тысяча плато. Капитализм и шизофрения. / Жиль Делез, Феликс Гваттари. – Санкт-Петербург, У-Фактория, Астрель, – 2010. – 896 с.
11. Шахматова И.В. Генеалогические исследования / И.В. Шахматова / В кн Шизофрения Мультидисциплинарное исследование. – М.: Медицина, – 1972, – С. 160-186.
12. Шендерова В.Л. Клинико-генетическое исследование малопрогрессирующей и злокачественной юношеской шизофрении / В.Л. Шендерова. // Журн невропатол и психиатр. – 1974, – Вып.1, – С. 74-84
13. Андреас С. Шесть слепых слонов. Понимание себя и друг друга / С. Андреас. – Москва, Твои книги, – 2010. – 704 с.
14. Гильбурд О.А. Шизофрения. Семиотика, герменевтика, социобиология, антропология. / О.А. Гильбурд. – Санкт-Петербург, Видар-М, – 2007. – 360 с.
15. Снежневский А.В. Шизофрения / А.В. Снежневский. – Москва, МЕДпресс-информ, – 2009. – 160 с.
16. Питер Б. Джонс. Шизофрения. / Питер Б. Джонс, Питер Ф. Бакли. – Санкт-Петербург, МЕДпресс-информ, – 2008. – 192 с.
17. Costello A.I., Grunn J, Domamani J Aetiological factors in young schizophreme men. – Brit J Psychiat, – 1968, – Vol.114, – №509, – P. 433-441/

ШИЗОФРЕНИЯ: ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ И НАСЛЕДУЕМОСТЬ

Омельченко Е.М., Приходько А.Н., Тимченко О.И.

Изложены современные подходы к оценке вклада наследственности в возникновении шизофрении и исторический ракурс данной проблемы. Установление коэффициентов насле-

довання шизофренії можливо тільки в результаті проведення класического епідеміологічного дослідження, що дозволить надати конкретні пропозиції по профілактиці цього захворювання.

SCHIZOPHRENIA: A GENETIC PREDISPOSITION AND HERITABILITY

E. Omelchenko, A. Prikhodko, O. Timchenko

Presents modern approaches to assessing the contribution of heredity in the occurrence of schizophrenia and historical perspective of the problem. The establishment of the coefficients of inheritance of schizophrenia is only possible as a result of classical epidemiological studies, which will provide specific suggestions for the prevention of this disease.

УДК 615.28:613.49

ГАРМОНІЗАЦІЯ З ЄВРОПЕЙСЬКИМИ СТАНДАРТАМИ МЕТОДІВ ОЦІНКИ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЗІНФІКУЮЧИХ ЗАСОБІВ (огляд літератури)

Сурмашева О.В., Росада М.О.

*ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ
Державна санітарно-епідеміологічна станція Дарницького району м. Києва*

Розвиток сучасних дезінфектологічних технологій, використання дезінфекційних засобів (ДЗ) в лікувально-профілактичних закладах, у побуті та на виробництві дозволили значно зменшити ризик виникнення та розвитку інфекційних захворювань серед населення [1,2]. Проте залишається чимало питань стосовно безпеки застосування ДЗ для здоров'я людини та навколишнього середовища, визначення їх специфічної активності, розвитку резистентності до ДЗ, адекватних режимів та методів обробки об'єктів при їх застосуванні для знезараження у вогнищах інфекційних захворювань та профілактичному використанні та ін.

Ключовим аспектом серед перерахованих проблем є отримання об'єктивних даних стосовно специфічної дії існуючих та нових розроблених дезінфекційних засобів. Адже відомо, що мікроорганізми, які відносяться до різних таксономічних груп, володіють різною стійкістю до антимікробних речовин, в тому числі й дезінфектантів.

У більшості країн світу (в Європі, США, Росії, Білорусії та ін.) [3,5,6-16] на сьогодні вже прийняті нормативні документи, що дозволяють дослідним лабораторіям використовувати стандартні методи для

об'єктивної оцінки специфічної дії ДЗ. На жаль, Україна досі не тільки не приймає участі в зарубіжних наукових експертних радах в цій галузі, але й не має власних експертних груп, які б вирішували питання методологічного забезпечення в цій галузі.

Не викликає сумнівів, що для адекватної оцінки специфічної дії ДЗ, розробки режимів їх використання необхідні єдині сучасні уніфіковані методи, які б дозволяли отримувати збіжні результати в різних лабораторіях та, на кінець, дали б можливість підвищити надійність методичних вказівок щодо застосування ДЗ. В Україні нині відсутній сучасний методичний документ у цій галузі. Чинна ж досі «Інструкція по определению бактерицидных свойств новых дезинфицирующих веществ» №739-68 [4] за багатьма позиціями застаріла та не відповідає сучасним вимогам.

При оцінці специфічної дії ДЗ необхідно використання стандартних методів. Вони мають відповідати низці вимог: всі методи повинні відтворюватися; необхідно дотримуватись стандартного температурного режиму від +18⁰С до +20⁰С /3/, або, за європейськими стандартами, від +18⁰С до +25⁰С робочих розчинів; дослідження необхідно