

НИКОТИНОВАЯ ЗАВИСИМОСТЬ В АСПЕКТЕ ДИМЕНСИОНАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ШИЗОФРЕНИИ

Нестерович А.Н., Обьедков В.Г.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»
г. Минск, Беларусь

Актуальность. Известно, что никотиновая зависимость у больных шизофренией встречается значительно чаще, чем в общей популяции (72-90% против 24%) [1]. Такие пациенты выкуривают значительно большее количество сигарет в день, чем здоровые люди [2] и имеют в 2-6 раз повышенный летальный риск от никотин-ассоциированных сердечно-сосудистых и легочных заболеваний [3]. Данный феномен рассматривают в контексте теории «компенсаторного» аддиктивного поведения больных шизофренией, направленного на коррекцию метаболических нарушений в головном мозге путем регуляции баланса специфических медиаторов – глутамата, ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты), ацетилхолина. Механизм действия никотина объясняют его способностью увеличивать экспрессию ГАМК-производящего фермента GAD1 [2]; повышать аффинитет NMDA-рецепторов с улучшением глутаматергической активности в головном мозге [1]; стимулировать никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChRs), в частности, субтипа альфа-7 [2], а также нивелировать побочное действие нейрорептиков через активацию процессов микросомального окисления в печени [3]. Сообщается о «терапевтическом» эффекте никотина в отношении негативных симптомов шизофрении, в частности, когнитивной дисфункции [2]. Тем не менее, проблема никотиновой зависимости в аспекте клинического полиморфизма шизофрении исследовалась недостаточно.

Метаболический статус больных шизофренией является составной частью специфического «эндофенотипа», на одном полюсе которого находится генетическая гетерогенность, а на другом – клинический полиморфизм заболевания. У курящих больных он представлен «результатирующей» от «вклада» собственно морбидных эндогенных патогенетических процессов, паттернов никотин-индуцированных «сдвигов» нейротрансмиссии, а также последствий терапии нейрорептиками. В этой связи можно предположить, что сравнение профилей симптомов шизофрении у курящих и некурящих пациентов является хорошей моделью для изучения специфических никотин-зависимых «срезов» шизофренического эндофенотипа. Сравнительный анализ симптомов должен проводиться в соответствии с формализованными количественными критериями оценки и в рамках концептуально обоснованной методологической модели.

В 2005 г. экспертами ВОЗ была регламентирована модель шизофрении, основанная на трехосевой дименсиональной модели Лиддла (1995; цит. по [4]) и факторном анализе. В соответствии с дименсиональной моделью позитивные, негативные и другие расстройства в картине шизофрении выступают в качестве самостоятельных, относительно независимых размерностей – «дименсий», сгруппированных в соответствии с тремя синдромологическими осями – психотизм (бред, галлюцинации, идеаторные автоматизмы), дезорганизация (формальные расстройства мышления, странное поведение), негативные симптомы (аффективное уплощение, абулия-апатия, ангедония-асоциальность, алогия) [5]. Данные эмпирических наблюдений, подтвержденные методами математической статистики, позволили предполагать автономность патогенетических механизмов каждой из клинических размерностей, а также их относительно специфический морфологический субстрат.

Цель исследования: изучить влияние никотиновой зависимости у больных шизофренией на клинико-дименсиональную структуру заболевания; для этого была поставлена задача: сравнить выраженность симптомов шизофрении в группах курящих и некурящих пациентов.

Материалы и методы. Всего обследованы 90 пациентов (46 мужчин и 44 женщины) с диагнозом «параноидная шизофрения», установленном в соответствии с критериями МКБ-10, проходивших лечение в ГУ «РНПЦ психического здоровья» в период с сентября 2010 г. по март 2012 г. Средний возраст больных составил $28,18 \pm 4,47$ года, средняя длительность заболевания составила $8,6 \pm 3,98$ лет; в среднем пациенты госпитализировались с момента первого поступления $7,19 \pm 5$ раз.

В процессе беседы с пациентом выяснялись критерии никотиновой (табачной) зависимости, уточнялось количество выкуренных сигарет в день. На основании полученной информации все пациенты были разделены на две группы: «курящие» и «некурящие».

Для количественной оценки выраженности симптомов шизофрении использовалась шкала для оценки негативных (SANS the Scale for the Assessment of Negative Symptoms) и позитивных (SAPS the Scale for the Assessment of Positive Symptoms) симптомов. Используемая версия включала шкалу SANS, состоящую из 4 симптомов (аффективное уплощение, абулия-апатия, ангедония-асоциальность, алогия), оцениваемых по 18 признакам, и шкалу SAPS, состоящую из 4 симптомов (бред, галлюцинации, позитивные формальные расстройства мышления, странное поведение), оцениваемых по 30 признакам. Беседа с больным проводилась в форме полуструктурированного интервью, с расспросом, наблюдением за реакциями и поведением; дополнялась изучением медицинской документации и последующей количественной оценкой проявлений каждого признака по 6-балльной шкале (от 0 до 5 баллов).

Статистическая обработка результатов исследования производилась с помощью программы SPSS'10. Все восемь симптомов шизофрении (галлюцинации, бред, странное поведение, формальные расстройства мышления, аффективное уплощение, алогия, апатия-абулия, ангедония-асоциальность), признаки, а также три измерения (позитивные расстройства, дезорганизация, негативные расстройства) исследовались на соответствие закону нормального распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения средних величин симптомов и измерений в двух выборках (курящие и некурящие пациенты) применялся t-test для независимых выборок. Для симптома «странное поведение» был использован непараметрический тест Манна-Уитни.

Результаты. Более половины всех пациентов (58,9%) систематически курили. Данная привычка сформировалась у 71,6% мужчин и 40,9% женщин. Частота курения варьировала от редкого (две-три сигареты в неделю) до ежедневного многократного (1-2 пачки сигарет в день). Из курящих пациентов преобладали лица, имеющие среднеспециальное образование (50,9%), реже – среднее\неполное среднее (37,7%) и наиболее редко – имеющие высшее образование (11,3%).

Средний балл измерения позитивных симптомов в выборке пациентов составил $31,91 \pm 14,56$ (из 90 возможных), измерения дезорганизации $17,40 \pm 8,35$ (из 60 возможных) и негативных симптомов $29,96 \pm 13,31$ (из 90 возможных).

Как видно из таблицы, практически все симптомы у курящих больных были менее выражены, чем у некурящих; однако статистически *достоверная* разница наблюдалась только для симптома «аффективное уплощение» ($p < 0,05$). Данный симптом включал следующие признаки: застывшее выражение лица, снижение спонтанных движений, бедность экспрессивных жестов, бедность зрительного контакта, эмоциональная безответность, неадекватный аффект, недостаточность речевых интонаций.

Курящие пациенты имели *достоверно* меньшую выраженность таких признаков, как застывшее выражение лица ($p < 0,01$), снижение речевой интонации ($p = 0,01$), снижение экспрессивных жестов ($p < 0,05$), а также таких признаков как: задержка ответов ($p < 0,05$) и физическая анергия ($p < 0,05$).

Таблица – Средние баллы симптомов шизофрении (SAPS, SANS) в группах курящих и некурящих больных. T-test для независимых выборок. * $p < 0,05$ ** $p = 0,058$ ¹ тест Манна-Уитни (mean rank)

| Симптомы шизофрении: | Некурящие пациенты | Курящие пациенты |
|---|--------------------|------------------|
| Галлюцинации | 11,84±5,96 | 10,49±6,77 |
| Бред | 21,65±9,73 | 20,51±9,68 |
| Странное поведение ¹ | 42,08 | 47,89 |
| Позитивные формальные расстройства мышления | 11,08±6,93 | 10,49±6,90 |
| Аффективное уплощение* | 13,76±7,05* | 10,68±6,52* |
| Алогия | 5,70±3,26 | 4,79±3,0 |
| Апатия-абулия | 5,68±2,42 | 5,02±2,49 |
| Ангедония-асоциальность | 8,0±4,49 | 7,25±4,81 |
| Позитивные расстройства | 33,19±13,58 | 30,81±15,24 |
| Дезорганизация | 17,32±8,26 | 17,45±8,48 |
| Негативные расстройства** | 33,14±13,46 | 27,74±12,87 |

Заключение. Полученные данные можно интерпретировать как очередное свидетельство в пользу «компенсаторного» эффекта никотиновой аддикции у больных шизофренией. Преимущественная «коррекция» симптома аффективного уплощения у курящих пациентов говорит об избирательности действия никотина и о специфичности задействованных нейробиологических сетей, вовлеченных в процессы эмоциональной экспрессивности и консолидации психических и моторных актов. С другой стороны, это может свидетельствовать о нивелировании типичных побочных эффектов нейрореплептов (синдром психомоторной индифферентности), что указывает на общность путей метаболизма никотина и нейрореплептов в головном мозге.

Выводы:

1. Никотиновая зависимость у больных шизофренией ассоциирована с менее выраженной аффективной уплощенностью и психомоторным обеднением.
2. Никотин-индуцированные метаболические «сдвиги» в головном мозге больных шизофренией могут быть в некоторой степени антагонистичны биохимическим эффектам нейрореплептов, уменьшать выраженность их побочного действия.
3. Курение у больных шизофренией представляет собой проявление компенсаторного, биологически обусловленного и, в некоторой степени, инстинктивного поведенческого акта, направленного на коррекцию метаболического дисбаланса в центральной нервной системе.

Литература

1. McGehee D, Heath M, Gelber S, et al. Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in the CNS by presynaptic receptors. *Science* 1995; 269:1692-1696.
2. Tregellas JR, Tanabe J, Rojas DC, Shatti S et al.: Effects of an Alpha 7-Nicotinic Agonist on Default Network Activity in Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2011; 69 (1): 7
3. Goff DC, Henderson DC, Amico E.: Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1189-1194.
4. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М., 2001. – с.51
5. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. *The American Journal of Psychiatry*. – 2005. – № 162. – p. 441-449.