

# ВТОРИЧНЫЕ ПСИХОЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

MATCHERI S. KESHAVAN<sup>1</sup>, YOSHIO KANEKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA;

<sup>2</sup> Longwood Psychiatry Residency Training Program and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Перевод И.А.Мартынихин

---

*Психотические расстройства, вызванные соматическими заболеваниями или употреблением психоактивных веществ, в совокупности называют вторичными психозами. В этой статье мы сперва рассмотрим историческую эволюцию понятия вторичных психозов, их противопоставление психозам первичным и то, как это противопоставление вытеснило прежнее, вводившее в заблуждение, деление психозов на органические и функциональные. Далее мы очертим клинические характеристики вторичных психозов и подходы к их диагностике. Такие черты, как атипичные клинические проявления, связь во времени с какой-либо диагностируемой медицинской причиной, свидетельства о прямой физиологической взаимосвязи с этиологическим агентом и отсутствие данных за первичный психоз, который мог бы лучше объяснить клиническую картину, должны предполагать диагноз вторичного психоза. Наконец, мы обсудим, каким образом изучение вторичных психотических расстройств может помочь понять патофизиологию первичных, идиопатических, психических расстройств, таких как шизофрения. Мы проиллюстрируем это положение обсуждением трех вторичных психотических расстройств – психозов, связанных с височной эпилепсией, велокардиофациальным синдромом и анти-NMDA рецепторным энцефалитом, – исследования которых позволяют предложить, соответственно, нейроанатомическую, генетическую и нейрохимическую модели патогенеза шизофрении.*

**Ключевые слова:** Вторичные психозы, височная эпилепсия, велокардиофациальный синдром, анти-NMDA рецепторный энцефалит, шизофрения

**World Psychiatry – Volume 12, Number 1 – February 2013 – P. 4-15**

---

## Оглавление

Расстройства, проявляющиеся вторичными психотическими симптомами .....	2
Дифференциальный диагноз: вторичный психоз или шизофрения .....	11
Могут ли вторичные психозы помочь раскрыть патофизиологию шизофрении? .....	14
Выводы.....	16

Классификация психических расстройств продолжает порождать дискуссии. Идея о том, что психозы можно разделить на связанные с явной анатомической патологией (органические) и не связанные с такой патологией (функциональные) доминировала более ста лет (1). К сожалению, такое деление психозов иногда вводило в заблуждение, особенно в первые десятилетия 20-го века, когда функциональное приравнивалось к психогенному и этиология шизофрении объяснялась психологическими факторами, такими как родительское воспитание.

В последние десятилетия наблюдается постепенное признание того, что целесообразнее классифицировать психические расстройства на вторичные, когда они обусловлены соматическим заболеванием или употреблением психоактивных веществ, и на первичные (идиопатические), если симптоматика не может быть объяснена действием каких-либо других причин. В этом контексте из DSM-IV были исключены термины «органическое» и «функциональное», которые использовались в ранних пересмотрах (2). Акцент был перемещен с анализа наличия или отсутствия значимой патологии головного мозга (которую часто трудно диагностировать даже при многих неврологических заболеваниях) на этиологию (известную, предполагаемую или неизвестную). В DSM-IV также существует разделение на психозы вторичные по отношению к соматическому заболеванию и на вторичные по отношению к употреблению психоактивных веществ.

В данной статье противопоставление первичных и вторичных психозов используется для более глубокого понимания природы психических расстройств, поскольку термин «первичный» имеет то преимущество, что он не исключает нейробиологическую основу психоза. Ниже мы описали не только многообразие вторичных психозов, но и то, как их изучение может помочь выявить нейробиологический субстрат, который лежит в основе первичных (идиопатических) психических расстройств. Мы стремились составить краткий обзор того, что известно в этой области в настоящее время и предложить подход к дифференциальной диагностике между первичными и вторичными психотическими расстройствами.

## **Расстройства, проявляющиеся вторичными психотическими симптомами**

Практически любое психоактивное вещество, назначаемое лекарство или медицинское состояние могут оказывать влияние на функционирование нервной системы и приводить к развитию различной психопатологической симптоматики, в том числе психозов (табл. 1).

### **Черепно-мозговая травма**

Предполагается, что черепно-мозговая травма (ЧМТ) может быть фактором риска шизофреноподобных психозов, хотя систематических исследований взаимосвязи между этими состояниями недостаточно.

**Таблица 1. Возможные причины вторичных психозов**

	<b>Примеры</b>	<b>Необходимые исследования</b>
Травма	Черепно-мозговая травма	КТ, МРТ
Аутоиммунные заболевания	Системная красная волчанка, анти-NMDA рецепторный энцефалит	Титры аутоиммунных антител
Генетические/наследственные заболевания	Велокардиофациальный синдром, агенез мозолистого тела	Кариотипирование, МРТ
Интоксикации и расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ	Фенциклидин, МДМА, ЛСД, каннабиноиды, алкоголь. Отравления свинцом, ртутью, мышьяком	Тщательные сбор анамнеза, экспресс тесты на содержание наркотических веществ в моче, обследование на содержание тяжелых металлов
Ятрогенные заболевания	Противомаларийные препараты, стероиды, изониазид	Тщательный сбор анамнеза в отношении используемых медикаментов
Цереброваскулярные заболевания	ОНМК, субдуральная гематома	КТ, МРТ
Объемные внутричерепные образования	Опухоли головного мозга	КТ, МРТ
Нарушения обмена веществ	Феохромоцитома, метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Вильсона	Уровень катехоламинов в моче; уровни арилсульфатазы А, меди, церулоплазмينا
Нарушения питания	Пеллагра, дефицит витамина В12, витамина D	Уровни В12, фолиевой кислоты, D3
Инфекционные заболевания	Нейросифилис, токсоплазмоз, ВИЧ-инфекция	Исследования для исключения сифилиса, титры ВИЧ антител, глюкоза, белок спинномозговой жидкости
Нейродегенеративные и демиелинизирующие заболевания	Деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, хорей Гентингтона, рассеянный склероз, атаксия Фридрейха	МРТ, КТ, ЭЭГ, вызванные потенциалы
Пароксизмальные расстройства	Комплексные парциальные припадки, височная эпилепсия	ЭЭГ, в т.ч. с депривацией сна, видео ЭЭГ-мониторирование
Эндокринные расстройства	Гипертиреозидизм, гипотиреозидизм, гиперпаратиреозидизм	Уровни кальция, гормонов щитовидной железы в крови

Fujii и Ahmed (3) провели обзор сообщений с описаниями в общей сложности 69 случаев, к которым они ретроспективно применили критерии DSM-IV. Они пришли к выводу, что ЧМТ может быть либо основной причиной психоза, либо может способствовать развитию психоза косвенно за счет судорожного синдрома, ставшего её результатом. Однако данная работа имеет значимый недостаток, связанный с гетерогенностью клинических случаев, включенных в анализ. В когортном исследовании 3552 финских ветеранов Великой Отечественной войны (4) сообщается о развитии психозов после ЧМТ в 8,9% случаев, но значительная доля открытых травм, возможное наличие сопутствующих заболеваний, а также отсутствие стандартных диагностических инструментов ставит под сомнение возможность распространить эти результаты на все случаи ЧМТ.

Данные других исследований, в том числе эпидемиологических исследований и исследований случай-контроль, указывают на то, что ЧМТ может лишь незначительно увеличивать риск психозов, хотя для людей с генетической предрасположенностью к развитию психоза повышение риска может быть большим (5-7). Считается, что риск развития психозов выше в тех случаях, когда ЧМТ является тяжелой, диффузной, затрагивает лобные и височные доли и сопровождается патологическими находками на электроэнцефалограмме и при нейровизуализационных исследованиях (8-10). Когда шизофреноподобный психоз развивается как последствие ЧМТ, он обычно характеризуется преимущественно бредовыми идеями преследования и слуховыми галлюцинациями при относительной малой выраженности негативной симптоматики (3, 8). Учитывая эти данные, будут оправданы дальнейшие исследования взаимосвязей ЧМТ и генетических факторов риска развития шизофрении.

### **Аутоиммунные заболевания**

При аутоиммунных заболеваниях психозы редки, хотя известно, что при системной красной волчанке (СКВ) их частота по разным оценкам варьирует в диапазоне от 1 до 11% (11-13). Ретроспективный анализ показывает, что при СКВ психозы чаще всего развиваются в начале заболевания. Примерно в 30-60% случаев психоз диагностируется одновременно с диагнозом СКВ, и до 80% психозов выявляется в течение первого года от постановки диагноза СКВ (13-15). Хотя психоз может быть первым симптомом при СКВ, обычно он возникает вместе с другими симптомами волчанки, чаще всего с поражениями кожи и артритом (13).

Симптоматически волчаночные психозы часто проявляются паранойей, слуховыми и зрительными галлюцинациями, бредом величия (14). Иммуносупрессивная терапия, включающая стероидные гормоны и противомаларийные препараты, обычно приводит к разрешению психотической симптоматики, хотя эти препараты сами по себе могут вызывать психозы, что создает дополнительные диагностические трудности (14).

Среди аутоиммунных заболеваний психозы могут развиваться не только при СКВ. Психозы могут возникать при рассеянном склерозе (16,17), они были описаны при болезни Хашимото (18,19).

## **Наследственные/генетические заболевания**

Велокардиофациальный синдром (velocardiofacial syndrome, VCFS), который более детально будет обсуждаться ниже, обусловлен гетерозиготной делецией региона q11.2 двадцать второй хромосомы. При этом синдроме отмечается значимая, но пока не идентифицированная, взаимосвязь между генетикой и психозом. У 25-30% пациентов с VCFS развиваются симптомы, схожие с симптомами шизофрении (20-23).

VCFS представляет особый интерес, потому что результаты нейрокогнитивного тестирования, изменение структуры головного мозга, психотическая симптоматика и особенности ответа на лечение, наблюдаемые при этом расстройстве, схожи с теми, что выявляются при шизофрении (24).

Среди других генетических заболеваний, при которых могут возникать психозы, синдром Прадера-Вилли (при котором частота развития шизофреноподобных психозов составляет приблизительно 16%) (25,26), хорея Гентингтона (частота 5-16%) (27,28) и синдром Фара (29,30).

## **Интоксикации и расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ**

Лица, употребляющие психоактивные вещества, могут переносить психотическую симптоматику в различных ситуациях, в том числе при острой интоксикации, синдроме отмены, делирии (вызванном или интоксикацией, или отменой), вызванных употреблением психоактивных веществ расстройствах настроения с психотическими симптомами и психозах. Последние лучше всего охарактеризовать как психозы, при которых симптоматика начинается во время употребления психоактивных веществ, но сохраняется в течение нескольких дней или недель при отсутствии дальнейшего употребления вещества.

К веществам, в наибольшей степени способным приводить к развитию психозов, относят стимуляторы (амфетамин, кокаин) (31-33), каннабис (34,35) и психотомиметики (фенциклидин, кетамин) (36,37). Опиаты и никотин не продемонстрировали ясно способности вызывать психозы, тогда как алкоголь и бензодиазепины могут вызывать психозы только при состояниях отмены (33,38,39). Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД) и 3,4-метилendioкси-N-метамфетамин (МДМА) могут вызывать галлюцинации при острой интоксикации, но нет четких доказательств того, что они способны вызывать длительные психотические расстройства (40,41).

Сложные взаимосвязи наблюдаются между предрасположенностью к психотическим расстройствам и зависимостями от психоактивных веществ. Существуют доказательства как того, что генетическая предрасположенность к психозу в сочетании со злоупотреблением психоактивными веществами может приводить к развитию психозов, так и того, что люди с такой предрасположенностью могут быть более склонны к злоупотреблению психоактивными веществами.

Интоксикационные психозы могут также развиваться при отравлениях тяжелыми металлами, включая свинец (42), ртуть и мышьяк (43).

## **Ятрогенные психозы**

Интоксикационные психозы могут быть вызваны многочисленными лекарственными препаратами центрального действия и обычно характеризуются острым нарушением когнитивных функций в дополнение к психотическим симптомам.

По литературным данным показатели распространенности психозов у пациентов, получающих глюкокортикоиды, существенно различаются, хотя есть свидетельства, что при расстройствах настроения, вызванных приемом глюкокортикоидов, психотическая симптоматика наблюдается чаще, чем при первичных расстройствах настроения. Психозы обычно развиваются в начале приема глюкокортикоидов (от нескольких часов до нескольких недель после приема первой дозы глюкокортикоидов, хотя чаще всего это происходит в течение первых нескольких дней) (44).

Пожилые пациенты имеют особый риск развития интоксикационных психозов при приеме препаратов с антихолинергическими свойствами (45,46) и бензодиазепинов (47,48). Возникновение психотических симптомов после начала лечения изониазидом отмечается все чаще (49), неблагоприятное воздействие этого препарата относят к изменению уровня катехоламинов и серотонина в связи ингибированием моноаминоксидазы. Прием противомаларийных препаратов, в том числе хлорохина и мефлохина, приводит к повышению риска развития психозов, причем этот риск выше у пациентов с наличием психических расстройств в анамнезе (50,51). Некоторые другие классы лекарственных препаратов могут также способствовать развитию психотической симптоматики, особенно если их концентрации в крови оказываются токсическими, среди них антидепрессанты (52), антиконвульсанты (53), противорвотные (54), противопаркинсонические препараты (55), нейролептики (47), опиоиды (47), антагонисты гистамина (56), антибиотики (57).

## **Цереброваскулярные заболевания**

В постинсультном периоде психозы развиваются приблизительно у 3-4% пациентов (58,59). Хотя психотические симптомы могут возникать при поражениях любых областей мозга, наиболее часто они возникают при височно-теменно-затылочных поражениях (59). Клиническая картина психозов в постинсультном периоде отличается от шизофрении: чаще присутствуют зрительные, тактильные и обонятельные галлюцинации (60-62). Галлюцинации у больных, перенесших инсульт, разделяют на развернутые галлюцинации и галлюциноз, отличием которого является эгодистонность и сохранение понимания того, что обманы восприятия не являются реальностью (63).

Хотя систематических исследований взаимосвязи между сосудистой деменцией и развитием психотических симптомов было недостаточно, тот факт, что психозы наблюдаются с одинаковой частотой как при сосудистой деменции, так и при болезни Альцгеймера, свидетельствует против того, что существует какой-либо специфичный механизм развития психозов при цереброваскулярных заболеваниях (64).

Исследования, в которых искали доказательства наличия цереброваскулярных нарушений у пациентов, у которых в позднем возрасте возникали психозы, дали противоречивые результаты (65). Основываясь на ограниченных данных, в настоящее время трудно сделать вывод, в какой степени цереброваскулярные заболевания предрасполагают к развитию психотических симптомов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть данную взаимосвязь.

## **Объемные внутричерепные образования**

Опухоли мозга являются редкой, но важной причиной развития вторичных психозов, есть доказательства того, что распространенность внутричерепных опухолей у пациентов с психическими расстройствами повышена (66-68). Симптоматика психозов, вторичных по отношению к внутричерепным опухолям, может быть неотличима от шизофрении, хотя при них чаще отмечаются зрительные галлюцинации, несистематизированный бред и отсутствие формальных расстройств мышления (69-72).

Опухоли, локализованные в области височных долей или лимбических структур, чаще приводят к развитию психозов. В одном из исследований было продемонстрировано, что 20% опухолей в височной доле приводят к развитию психотической симптоматики (69, 73). При этом не было показано никаких связей между гистологическим типом опухоли и частотой психозов, хотя низкодифференцированные, медленно растущие опухоли чаще производят к развитию психотической симптоматики при отсутствии неврологических симптомов (74).

Нейровизуализация при помощи компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) рекомендуется для всех пожилых пациентов с впервые выявленным психозом и у пациентов, у которых выявляется локальная очаговая симптоматика при клиническом обследовании (75).

## **Нарушения обмена веществ**

Нарушенная нейрональная коннективность, которая является одним из предполагаемых патогенетических механизмов развития шизофрении, может также наблюдаться при метаболических расстройствах, приводя к нарушениям функционирования нейронов и к их гибели. Например, несмотря на то, что лизосомальные болезни накопления обычно приводят к раннему формированию тяжелого неврологического дефицита, а часто и к смерти, существуют подростковые и взрослые формы этих заболеваний, которые ассоциированы с вторичными психозами. Такие расстройства, как болезнь Ниманна-Пика типа С, болезнь Тея-Сакса и альфа маннозидоз, скорее всего, приводят к развитию психотических симптомов за счет действия патологического процесса на развитие нервной системы, в том числе синаптический прунинг, миелинизацию и изменения коннективности (76-78). Аналогичные нарушения нейрональной коннективности и развития нервной системы обнаруживаются при лейкодистрофиях, а форму метахроматической лейкодистрофии с поздним началом можно считать примером взаимосвязи между этой группой заболеваний и вторичными психозами (76, 79).

По существующим данным психотическая симптоматика развивается у 50% пациентов с метахроматической лейкодистрофией с поздним началом и болезнью Ниманна-Пика типа С (76). Кроме того, были описаны случаи психозов у пациентов с митохондриальными заболеваниями. Считается, что к развитию психозов в этих случаях приводит лейкодистрофия, которая также может наблюдаться при митохондриальных заболеваниях (80-82).

Распространенность психозов при болезни Вильсона, при которой происходит аномальное накопление меди в тканях печени и головного мозга, составляет от 2 до 11% (83,84). Психозы при болезни Вильсона характеризуются не только типичными симптомами, такими как галлюцинации, бред, расстройства мышления, но и множеством дополнительных симптомов, включая эйфорию, сексуальную озабоченность, гебефрению и кататонию (85).

## **Нарушения питания**

Связь дефицита веществ, поступающих с пищей, и психопатологической симптоматики исследовалась и обсуждалась на протяжении десятилетий. Существуют доказательства того, что психические расстройства при дефиците витамина В12 могут возникать при отсутствии признаков гематологических или неврологических нарушений (86, 87). Описанные случаи психозов, вызванных дефицитом витамина В12, были представлены бредом преследования, слуховыми и зрительными галлюцинациями, дезорганизацией мышления и психомоторным возбуждением, при этом данная симптоматика не поддавалась лечению нейролептиками, но полностью разрешалась после парентерального введения витамина В12 (88-90). Дополнительным свидетельством существования подобной взаимосвязи являются данные о том, что у пациентов с психотической депрессией отмечаются значительно более низкие уровни В12, чем у пациентов с непсихотической депрессией (91).

Хотя возможность влияния дефицита фолиевой кислоты на развитие психозов является сомнительной, есть некоторые доказательства того, что назначение фолиевой кислоты больным шизофренией способствует улучшению состояния (92). Психотические симптомы, включающие слуховые галлюцинации, бред преследования и бред паразитарной инвазии, изредка развиваются при пеллагре (дефиците витамина РР), хотя это происходит почти исключительно у лиц хронически употребляющих алкоголь (93, 94).

## **Инфекционные заболевания**

Нейросифилис в прошлом часто приводил к госпитализациям в психиатрический стационар. В 1900 году 5% всех институализированных психически больных имели диагноз прогрессирующего паралича (95). Заболеваемость сифилисом снова возросла с появлением вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), и пациенты с психопатологическими симптомами нейросифилиса вновь стали попадать в поле зрения психиатров (96). Такие пациенты могут иметь как психотические, так и аффективные симптомы, которые трудноотличимы от первичных психических расстройств (97). Лечение нейросифилиса антибиотиками и, в случае необходимости, дополнительная антипсихотическая терапия, обычно останавливает прогрессирование заболевания, но не обращает его вспять, т.к. нарушение психического состояния связано с потерей нейронов (98), хотя есть сообщения о случаях значительного клинического улучшения (99-100).

По разным оценкам частота развития психозов, связанных с ВИЧ-инфекцией, колеблется в пределах от 0,23% до 15%, при этом психозы обычно возникают либо на поздних стадиях ВИЧ-инфекции или когда у пациентов формируется синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) (101, 102). Симптоматика психозов, вызванных ВИЧ-инфекцией, представлена бредом преследования, величия, ипохондрическим бредом, галлюцинации являются вторым важным кластером симптомов (103). Эффект воздействия высокоактивной антиретровирусной терапии на психотические симптомы остается неясными, и его оценка дополнительно осложняется тем, что побочные эффекты антиретровирусных препаратов включают галлюцинации (102). Хотя нейролептики, как правило, эффективны при данных психозах, пациенты с ВИЧ подвергаются повышенному риску развития экстрапирамидных расстройств и поздней дискинезии, особенно при использовании типичных антипсихотических препаратов (101, 104).



Предполагаются и другие инфекционных причины вторичных психозов, в том числе заражение *Toxoplasma gondii*. Такое предположение основано на том, что была выявлена повышенная распространенность антител к *Toxoplasma gondii* у пациентов с шизофренией (105, 106).

Наконец, появляется все больше доказательств, подтверждающих, что пренатальные инфекции являются факторами риска развития шизофрении. Хотя по-прежнему недостаточно доказательств, что такие пренатальные инфекции, как грипп, токсоплазмоз, краснуха, вирус простого герпеса или сифилис, могут быть связаны с развитием вторичных психозов (109-113).

## **Нейродегенеративные и демиелинизирующие заболевания**

Хотя данные о психозах при рассеянном склерозе (РС) были противоречивы, последние исследования свидетельствуют о том, что РС действительно увеличивает вероятность развития психозов (17). В крупном канадском популяционном исследовании были получены данные, что от 2 до 4% пациентов с РС переносят психоз (114). Бред является основным симптомом психозов при РС, в то время как галлюцинации и негативные симптомы встречаются редко (115). Данные о временной взаимосвязи между симптомами РС и психозами неоднозначны (74, 115). Психотические симптомы при РС могут быть связаны с поражением белого вещества перивентрикулярной области и височных рогов, однако их точный патогенез еще предстоит уточнить (116). Хронические психозы при РС кажутся редкостью.

Данные о распространенности психотических симптомов при болезни Альцгеймера (БА) значительно варьируют. В одной из работ проведен обзор 55 исследований, общая распространенность психозов составила 41%, при этом 36% пациентов имели бред и 18% галлюцинации (117). Первые три года от начала БА характеризуются ростом частоты новых случаев психотических симптомов, после чего, как представляется, эта частота не меняется (117, 118). Психозы при БА чаще всего представлены бредовыми идеями, обычно ущерба или отношения, ложными узнаваниями, зрительными галлюцинациями, которые встречаются чаще, чем слуховые (119). Эти симптомы, как правило, сочетаются с другими психопатологическими симптомами, включая агрессию, возбуждение, апатию и депрессию (120).

Считается, что при фронто-теменных деменциях психозы развиваются реже, примерно у 20% пациентов, при этом при некоторых подтипах частота выше (121, 122).

## **Эпилепсия**

Шизофреноподобные психозы при эпилепсии исследовались на протяжении столетия и накоплены убедительные доказательства, что хронические психозы чаще встречаются у пациентов с эпилепсией, чем в общей популяции. Психотические синдромы при эпилепсии традиционно классифицируют в зависимости от их временной связи с эпилептическими припадками. Иктальные психозы представляют собой психотические симптомы, наблюдаемые во время бессудорожных припадков, как правило, они длятся от минут до нескольких часов и представлены галлюцинациями и параноидным бредом (65). Постиктальные психозы - краткие психотические эпизоды, которые обычно длятся от часов до нескольких дней, следуют после серии припадков, представлены бредом, галлюцинациями и аффективными симптомами, как

правило, проходят в течение нескольких дней (123, 124). Хронические психозы при эпилепсии также хорошо известны, недавние исследования выявили относительный риск равный 2,48 (125, 126).

Феноменологически психозы, связанные с эпилепсией, трудно отличить от шизофрении, а предположение, что они характеризуются более доброкачественным течением и относительно малой выраженностью негативных симптомов, не подтверждается данными литературы (65, 125). Факторами риска развития вторичных психозов являются тяжелые формы эпилепсии с несколькими типами припадков (127), эпилептический статус в анамнезе (125), резистентность к лекарственной терапии (65). Ассоциация височной эпилепсии с развитием психотических симптомов обсуждается более подробно ниже.

## **Эндокринные болезни**

Хотя психотические симптомы, вызванные ненормальным функционированием щитовидной железы, встречаются не очень часто, имеются описания случаев психозов при тиреотоксикозе, гипотиреозе и при быстром изменении уровня тиреоидных гормонов. Психозы были описаны как симптомы тиреотоксикоза при болезни Грейвса (128), тиреотоксическом кризе (129), токсическом узловом зобе (130), подостром тиреоидите (131), немом тиреоидите (132). Гипотиреоз также связан с развитием психозов, в одном из исследований сообщается, что от 5-до 15% пациентов с микседемой имеют некоторые формы психотических симптомов (133-135).

Тиреоидные психозы не содержат характерных симптомов психотического кластера, таких как слуховые и зрительные галлюцинации, бред. Большинство пациентов имеют аффективные нарушения (130, 136). Лечение патологии щитовидной железы приводит к разрешению психоза, так что антипсихотики необходимы только при острых состояниях (128, 132, 136). При этом быстрая коррекция аномальных уровней гормонов щитовидной железы может как вызвать, так и усугубить течение имеющегося психоза (137,138).

Связь гиперпаратиреоза и гиперкальциемии с психопатологической симптоматикой хорошо известна, хотя конкретная распространенность психозов у пациентов с гиперпаратиреозом остается неизвестной. Существуют описания клинических случаев пациентов со слуховыми и зрительными галлюцинациями, бредом преследования и дезорганизацией мышления при гиперкальциемии, вызванной гиперпаратиреозом (139, 140). Имеющиеся данные показывают, что коррекция гиперкальциемии, обычно за счет паратиреоидэктомии, приводит к разрешению психотических симптомов без последующих рецидивов (139 - 141).

Хотя такие случаи редки и мало исследованы, но существуют данные, что гипопаратиреоз может также провоцировать развитие психоза. В обзоре 268 случаев гипопаратиреоза, опубликованном в 1962 году, сообщалось, что 11% обследованных пациентов имели психотические симптомы, чаще при хирургически индуцированном гипопаратиреозе (142). Последующие сообщения подтвердили развитие психотических симптомов при гипопаратиреозе и подчеркнули тот факт, что для симптоматического улучшения необходима нормализация магния и кальция в дополнение к лечению нейрореплетиками (141, 143).

## **Дифференциальный диагноз: вторичный психоз или шизофрения**

Выявление причинно-следственных связей между психозом и употреблением психоактивных веществ или соматической болезнью – непростая задача. Заподозрить скрытую первопричину психоза в виде соматического заболевания будет вполне оправданный с логической стороны первый шаг, если психоз встречается в общемедицинской сети. Сопутствующие соматические заболевания также весьма распространены у пациентов с психическими расстройствами, особенно среди пожилых людей. А вот заподозрить и выявить соматические болезни у молодых пациентов с психозами в условиях психиатрических учреждений можно считать более сложной задачей.

В процессе дифференциальной диагностики между первичными и вторичными психозами сперва важно установить наличие соматического заболевания. Следующий шаг – установление причинно-следственной связи между состоянием здоровья и психозом; выявить такую связь часто бывает трудно, но три ключевых признака могут оказать в этом помощь: атипичность клинической картины, связь во времени и биологическая обоснованность.

### **Является ли клиническая картина психоза атипичной?**

Поиск соматической первопричины психоза должен быть особенно интенсивным, если его клиническая картина является атипичной. Примером являются случаи более позднего дебюта: начало психоза в возрасте 70-ти лет должно вызвать подозрение о соматическом заболевании, как о его причине. При этом следует иметь в виду, что ни один отдельно взятый клинический признак или комбинация симптомов не может надежно различить первичные и вторичные психотические расстройства. Однако если определенная особенность преобладает, это должно привлечь наше внимание. Так, выраженная дезориентация или спутанность должна вызывать подозрение. Кататонические симптомы, симптомы нарушения сознания (например, спутанность или сновидное помрачение сознания) и зрительные галлюцинации чаще встречаются при вторичных психозах. Некоторые формы бреда, в частности связанные с ложным узнаванием (например, бред Капгра), считаются более распространенными при вторичных психозах, чем при шизофрении. Наличие сложных (комплексных) галлюцинаций (например, зрительные и тактильные) также повышает вероятность вторичного психотического расстройства.

Сопутствующие симптомы, несоизмеримые тому, что можно ожидать при психотических расстройствах, также должны заставлять нас исключать основное медицинское заболевание. Например, значительная потеря веса, которая не может быть объяснена невыраженной депрессией у психотического пациента, может вызвать подозрение о соматическом заболевании.

Специфичные виды психотических симптомов могут также указывать на региональные изменения в функционировании мозга и вызвать подозрения в отношении наличия неврологического заболевания. Так, отрицание слепоты, которое может показаться бредовым, должно вызывать подозрение в отношении синдрома Антона (корковая слепота в связи с поражением зрительных отделов коры), а отрицание пареза делает необходимым исключить анозогнозию (вследствие поражения теменной коры недоминантного полушария). Аналогично

изолированные ложные узнавания (синдрома Капгра) и обонятельные галлюцинации указывают на возможное поражение височной доли.

**Имеет ли медицинское состояние или употребление психоактивных веществ временную связь с психозом?**

Диагноз вторичного психоза вероятен, если психоз начинается после начала соматического заболевания, его симптоматика изменяется в зависимости от тяжести соматического заболевания и проходит когда соматическое состояние улучшается. Примером может служить появление бреда, когда пациент с гипотиреозом прекращает принимать гормональную терапию, и разрешение симптомов после возобновления лечения. Это правило, однако, имеет множество исключений. Например, психозы при височной эпилепсии могут появляться только через несколько лет после начала приступов. И наоборот, соматическое заболевание может вызвать рецидив или просто ухудшить состояние при шизофрении, не будучи непосредственной причиной болезни.

**Не может ли психоз объясняться первичным психотическим расстройством или иным психическим расстройством?**

Сопутствующая соматическая патология очень распространена у пациентов с хроническими психотическими расстройствами, такими как шизофрения. В некоторых случаях, даже если сопутствующее соматическое заболевание может вызывать подозрение в отношении вторичного психоза, наличие семейного анамнеза шизофрении и преморбидные шизоидные черты будут говорить в пользу диагноза шизофрении. Так же, у пациентов с анамнезом аффективного расстройства, появление психотических симптомов, вероятно, связано аффективным расстройством, а не соматическим заболеванием.

**Является ли психоз прямым физиологическим следствием соматического заболевания или употребления психоактивных веществ?**

Ответ на этот вопрос зависит в первую очередь от выявления основного заболевания или факта употребления психоактивных веществ, которые могли быть этиологическим агентом. Для этого требуется тщательный сбор анамнеза, физическое и неврологическое обследование наряду с соответствующими лабораторными исследованиями. Во-вторых, даже если такой причинный фактор существует, часто бывает трудно установить, являются ли симптомы психоза прямым физиологическим следствием этого фактора. Иногда такая взаимосвязь очевидна. Например, наличие вегетативной гиперактивности (расширение зрачков, тахикардия и пр.) вместе с психотической тревогой может свидетельствовать об употреблении симпатомиметических средств, таких как амфетамин и фенциклидин, или об опухоли надпочечников.

Для каждого пациента с первым эпизодом психоза очень важно собрать подробный анамнез и провести полное физическое, в том числе неврологическое обследование и лабораторные исследования, чтобы исключить общемедицинские заболевания (табл. 2). Дополнительные исследования, такие как сканирование мозга, спинномозговая пункция и электрофизиологические исследования могут быть необходимы, особенно при атипичной клинической картине, с тем, чтобы подтвердить диагноз первичного психоза.

Вопрос о необходимости на регулярной основе проводить сканирование мозга у пациентов с подозрением на шизофрению остается спорным. Когда сканирование структур мозга (МРТ или КТ) используют в клинике как часть обследования больного с психозом, задача обычно в том, чтобы исключить объемное образование или порок развития мозга как потенциальную причину психоза. Хотя случайные находки при МРТ исследованиях больных с психозами были описаны (144), такие же находки встречаются и у психически здоровых людей (145), и в целом они редки. Таким образом, в связи с отсутствием возможности разграничения состояний на основе количественного анализа, без учета клинической картины рутинная визуализация мозга не может ничем помочь дифференциальной диагностике психозов (146).

**Таблица 2 Обследование пациентов для исключения вторичных психозов**

<b>Обследования первой линии (должны рутинно применяться для всех пациентов с первым психотическим эпизодом)</b>
Детальный соматический и неврологический/психиатрический анамнез
Физическое/неврологическое обследование
Нейропсихологическое тестирование
Лабораторные тесты: полный анализ крови, скорость оседания эритроцитов, глюкоза, электролиты, исследования функции щитовидной железы, печеночные ферменты, экспресс анализ мочи на содержание наркотических веществ
<b>Обследования второй линии (применяются, когда результаты обследований первой линии позволяют заподозрить определенную причину психоза)</b>
Лабораторные тесты: исключение сифилиса и ВИЧ-инфекции; концентрации тяжелых металлов в сыворотке крови, уровни меди и церулоплазмينا, уровень кальция в сыворотке, титры аутоантител (например, антинуклеарных антител для диагностики волчанки), уровень В12, фолиевой кислоты, арилсульфатазы
Нейровизуализация: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография
Электроэнцефалография, полисомнография, вызванные потенциалы
Исследование спинномозговой жидкости: глюкоза, белок, посев, криптококковый антиген
Кариотипирование

## **Могут ли вторичные психозы помочь раскрыть патофизиологию шизофрении?**

Шизофрения – распространенное заболевание, часто приводящее к инвалидности, имеющее неясную этиологию и высокую гетерогенность; возможно, понятие шизофрении включает в себя несколько идиопатических психотических расстройств (147). Чтобы подойти к более глубокому пониманию патофизиологии этого заболевания, важно выделить однородные подгруппы больных. Один из подходов к решению этой задачи является изучение синдромов с известной этиологией, клинические проявления которых близки шизофрении, то есть фенокопий этой болезни.

Для определения подходящих для изучения фенокопий шизофрении необходимо определить, что мы знаем о патофизиологии шизофрении. На анатомическом уровне шизофрения характеризуется структурными аномалиями мозга в лобной, височной, теменной долях, базальных ганглиях, таламусе и лимбической системе (148). Функциональные нейровизуализационные исследования выявили нарушения функции префронтальной области (гипофронтальность) и нарушение межполушарных и внутриполушарных взаимосвязей. На нейрохимическом уровне накопленные данные указывают на дофаминергическую, глутаматергическую и ГАМКергическую дисфункции с гипотезой N-метил D-аспартата (NMDA) рецепторной гипофункции в качестве ведущей теории патогенеза шизофрении. Некоторые данные также указывают на изменения в иммунной системе и процессах окислительного стресса (149). С этиологической точки зрения шизофрения, как полагают, высоко наследуемое заболевание (наследуемость > 70%), но некоторые факторы окружающей среды, включая вирусы, психоактивные вещества, травмы, акушерские осложнения, могут быть также вовлечены (150). Таким образом, вероятно, симптомы болезни возникают в результате комбинации генетической уязвимости и экологических стрессов.

Учитывая существенную неоднородность шизофрении, было бы трудно представить, чтобы какой-либо один вторичный психоз мог бы быть адекватной моделью, объясняющей все аспекты этого заболевания. Не удивительно, что ряд психотических расстройств, вытекающих из этиологических факторов, перечисленных в таблице 1, показывает лишь частичное сходство с тем, что мы клинически идентифицируем как шизофрению. Некоторые заболевания, однако, демонстрируют более выраженные клинические, патофизиологические или этиологические параллели с шизофренией; мы кратко обсудим их, поскольку они могут дать ключи для лучшего понимания этого заболевания.

### **Височная эпилепсия: анатомическая модель шизофрении**

По-видимому, психозы развиваются у 7-11% пациентов с эпилепсией, эта частота намного выше, чем среди населения в целом (151). Считается, что психозы, возникающие при височной эпилепсии, напоминают шизофрению, что описано Slater в классической ранней работе (125). Предрасполагающими факторами развития психозов при височной эпилепсии считают начало эпилепсии в возрасте до 20 лет, эпилепсию продолжительностью более 10 лет, комплексные парциальные припадки в анамнезе, левосторонний очаг (152).

Возникновение психозов при височной эпилепсии согласуется с сообщениями о структурных изменениях в медиальной височной коре при шизофрении (148). В частности, позитивные симптомы, такие как слуховые галлюцинации и формальные расстройства мышления, связывают со структурными изменениями в слуховой ассоциативной зоне в

верхней височной извилине (148). Поразительная отчетливость позитивных симптомов при височной эпилепсии привела к вопросу о том, может ли быть сходство между височной эпилепсией и нейрохимическими моделями шизофрении. Ando с соавторами (153) исследовали изменения центральных дофаминергических систем в каинатных моделях височной эпилепсии с метамфетамин-индуцированной двигательной активностью в качестве индекса дофаминергической чувствительности у взрослых крыс. Они нашли доказательства дофаминергической гиперчувствительности, которая может четко объяснить механизмы, лежащие в основе эпилептических психозов, и может также указывать на похожие изменения при идиопатических психозах.

### **Велокардиофациальный синдром (VCFS): генетическая модель шизофрении**

В то время как этиология шизофрении остается достоверно неизвестной, существует общее мнение, что генетические факторы оказывают существенный вклад в развитии болезни, по некоторым оценкам влияние фактора наследственности больше, чем 70%. В настоящее время шизофрения считается полигенным и многофакторным заболеванием с небольшой долей случаев, обусловленных вариацией числа копий, таких как микроделеции или микродупликации хромосомных регионов. Большая часть генетической этиологии шизофрении остается неизвестной, что требует изучения дискретных генетических синдромов, которые представлены шизофреноподобными чертами.

VCFS характеризуется большой делецией в одной из хромосом 22 (участок содержит до 30 генов), которая может быть обнаружена при генетическом тестировании. Это наиболее распространенная хромосомная микроделеция у людей, она характеризуется врожденными аномалиями сердца, дисморфизмом лица и когнитивными нарушениями в детском возрасте. У значительной части больных развиваются психические заболевания в подростковом или юношеском возрасте с расстройствами шизофренического спектра, возникающими у 25 - 30% людей с данным синдромом (20-23).

VCFS может быть предложен как модель взаимосвязи между генетической уязвимостью и риском проявлений симптоматики при шизофрении. Когнитивные нарушения при шизофрении были связаны с полиморфизмом гена, кодирующего катехол-О-метилтрансферазу (COMT), фермент, участвующий в деградации дофамина. Лица с Val/Val полиморфизмом имеют более низкий уровень префронтального дофамина из-за повышенной активности COMT, что, как результат, приводит к нарушению когнитивных функций (154). VCFS связан с когнитивными нарушениями, похожими на те, что отмечаются при шизофрении, в том числе с дефицитом контроля исполнительных функций, памяти и внимания. Лица с VCFS, гетерозиготные по COMT, с Val/Met генотипом имеют лучшие познавательные способности, связанные со снижением ферментативной деградации дофамина (154). Морфологические аномалии мозга, в том числе, потеря серого вещества в префронтальной и поясной областях, аналогичные тем, которые наблюдаются при шизофрении, наблюдаются также при VCFS, и эти нарушения, вероятно, связаны с когнитивными расстройствами (155). Лонгитюдные исследования показывают, что структурные изменения мозга при VCFS могут быть предикторами появления психотических симптомов (156), хотя необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить нейробиологические и генотипические профили пациентов с VCFS, у которых развиваются вторичные психозы. Исследования нейробиологической основы психозов при VCFS, возможно, будут полезны для выяснения патофизиологии по крайней мере некоторой подгруппы пациентов с шизофренией.

## **Анти-NMDA-рецепторный энцефалит: патофизиологическая модель шизофрении**

Хотя был достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологических механизмов шизофрении, основная, ядерная дисфункция остается предметом дискуссий. Ведущими в настоящее время являются теории о том, что глутаматергические и ГАМКергические нарушения могут лежать в основе патофизиологии психозов, возможно, через глутаматергическую гипофункцию NMDA-рецепторов (157, 158). Эта модель подтверждается клиническими наблюдениями психозов, напоминающих шизофрению, которые вызывает антагонист NMDA рецепторов фенциклидин, а также нарушением связывания и экспрессии NMDA рецепторов в посмертном мозге пациентов с шизофренией (159). NMDA-рецепторы, таким образом, обеспечивают естественную биологическую модель для дальнейшего изучения и могут дать представление о сложной патофизиологической гетерогенности шизофрении.

Глутаматергическая дисфункция может возникнуть в результате нарушения ГАМК-опосредованного регулирования преимущественно глутаматергических пирамидных нейронов. Эта теория подтверждается наблюдениями пониженного синтеза ГАМК, что отражается в снижении активности 67-кДа изоформы декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD67) у пациентов с шизофренией (160). Некоторые данные также указывают на изменения иммунных механизмов при шизофрении (161). Существует необходимость в описании связей между моделью NMDA/ГАМК нарушений и теорией изменений иммунной системы при шизофрении. Исследования соответствующих форм вторичных психозов могут быть одним из способов дальнейшей разработки этой модели.

Интригующая форма вторичного психоза, который приводит к состоянию гипофункционирования NMDA-рецепторов, может дать представление о патофизиологии шизофрении. С 2007 года было опубликовано много описаний клинических случаев особой формы энцефалита, в которой у пациентов с неврологическими и психиатрическими симптомами были обнаружены аутоантитела к NR1/NR2 гетеромерам NMDA рецепторов. Dalmau с коллегами (162, 163) исследовали 100 пациентов с анти-NMDA-рецепторным энцефалитом и показали, что 77% пациентов имели различные психиатрические симптомы, включая тревогу, бессонницу, страх, бред, гиперрелигиозность, манию.

Модель, которая объединяет анти-NMDA-рецепторный энцефалит с дисфункцией ГАМК/глутамата, основана на идее, что вызванное антителами снижение числа NMDA-рецепторов могут инактивировать ГАМКергические нейроны, которые обычно служат для ингибирования внеклеточного глутамата. Без регулирующего присутствия ГАМК избыток глутамата может способствовать развитию или усилению психоза. Подобный механизм может присутствовать при шизофрении, хотя окончательных доказательств изменений глутаматергической нейротрансмиссии при этой болезни до сих пор нет. NMDA-рецептор дает представления о биологическом механизме развития психоза, что требует дальнейшего исследования, при этом вариации в особенностях дисфункции NMDA-рецепторов могут объяснять патофизиологическую гетерогенность шизофрении.

## **Выводы**

Историческое разделение психических расстройств на органические (структурные) и функциональные (чисто психологические) не давало развиваться систематическому исследованию расстройств, которые были признаны психологическими. Классификация на



основе наличия или отсутствия идентифицируемых этиологических факторов оказалась клинически более важной.

Выявление у пациентов с психозами лежащих в основе их состояний соматических, ятрогенных причин, интоксикаций может быть сложной задачей. Тщательный сбор анамнеза, осмотр и разумное использование современных лабораторных и инструментальных методов диагностики, в сочетании с общемедицинской эрудицией, помогут врачу вовремя поставить верный диагноз и выбрать оптимальное вмешательство, которое может дать хороший результат.

В полной мере изучив причины вторичных психозов, врач-ученый также проникнет в загадочную патофизиологию и этиологию первичных психотических расстройств, таких как шизофрения.

**Ссылки на литературные источники см. в оригинале статьи:**

[http://www.wpanet.org/uploads/Publications/WPA\\_Journals/World\\_Psychiatry/Past\\_Issues/English/WP\\_Feb\\_2013.pdf](http://www.wpanet.org/uploads/Publications/WPA_Journals/World_Psychiatry/Past_Issues/English/WP_Feb_2013.pdf)