

Библиография

1. German Society for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics. S3-Leitlinie Schizophrenie. www.awmf.org.
2. German Association of the Scientific Medical Societies. Guidance manual and rules for guideline development. www.awmf.org.
3. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD et al. J Clin Epidemiol 2013;66:719-25.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
5. Gaebel W, Riesbeck M, Wobrock T. Int Rev Psychiatry 2011;23: 379-87.

DOI:10.1002/wps.20706

Шизофрения как манипулятивное паразитарное проявление: можем ли мы собрать воедино кусочки эволюционной головоломки?

Martin Brüne. Schizophrenia as parasitic behavior manipulation: can we put together the pieces of an evolutionary puzzle?. World Psychiatry 2020;19(1):119-20.

Вызывает беспокойство тот факт, что диагноз шизофрении все еще связан с плохим прогнозом в отношении качества жизни и функционирования в обществе, и что ожидаемая продолжительность жизни людей с этим диагнозом снижается примерно на 14,5 лет по сравнению с населением в целом¹. За последние десятилетия ситуация изменилась незначительно, несмотря на интенсивные исследования в области разработки лекарств и психотерапии. Это требует свежих идей, касающихся этиологии расстройства для разработки новых подходов к лечению.

И хотя не вызывает сомнения, что шизофрения наследуется, десятилетия исследований не дали окончательный ответ относительно ее генетики. Одним из немногих воспроизводимых результатов является то, что гены, относящиеся к иммунологической компетентности, играют важную роль, особенно вовлеченные в главный комплекс гистосовместимости². Также неясно, почему предрасполагающие гены остаются в генофонде, несмотря на их пагубное влияние на размножение, что делает шизофрению «эволюционной загадкой»³.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что некоторые случаи шизофрении связаны с латентной инфекцией *Toxoplasma gondii*, протозойного агента, который, как известно, поражает теплокровных животных⁴. По сути, люди с антителами к *T. gondii* имеют в 2,7 раза повышенный риск развития шизофрении по сравнению с непораженными субъектами, и риск развития шизофрении, связанной с инфекцией, намного превышает риск, передаваемый каким-либо одним геном, предположительно вовлеченным в этиологию заболевания⁴. В свете цифр, свидетельствующих о том, что около двух миллиардов человек во всем мире инфицированы *T. gondii*, и наблюдений за тем, что риск заражения этим агентом зависит от генетической структуры главного комплекса гистосовместимости², существует явная необходимость изучения этих ассоциаций более подробно.

Репродуктивный цикл *T. gondii* сложен, и кошки являются основным хозяином для полового размножения. Фекалии кошек содержат ооцисты, которые могут инфицировать промежуточных хозяев оральным путем. Там произведенные бесполом путем бразидиозиты перемещаются в мозг, сердце и другие органы, где создают кисты и остаются там до конца жизни хозяина. Репродуктивный цикл *T. gondii* замыкается, когда кошки питаются инфицированными животными.

T. gondii обладает потенциалом активно влиять на поведение промежуточного хозяина для его собственной репродуктивной выгоды. Например, грызуны, зараженные *T. gondii*, проявляют пониженную бдительность для хищников.

Поразительно, что зараженные крысы теряют свое врожденное качество избегания запаха мочи кошки. Вместо этого они, кажется, в «самоубийственной» манере, наоборот, приближаются к местам с выраженным запахом кошки (мочи), таким образом повышая риск быть съеденным.

Экспериментальные данные исследований на грызунах показывают, что паразит управляет допаминовой системой хозяина и воздействует на глутаматергические нервные пути, что полностью согласуется с преобладающими моделями нейротрансмиттеров шизофрении.

Но как быть с поведенческими проявлениями инфекции *T. gondii* у людей-хозяев? Может ли шизофрения рассматриваться как возможное фенотипическое выражение манипуляции паразитом? Фактически большинство исследователей считают, что человеческая инфекция является «случайностью» воздействия *T. gondii*⁴. Однако с эволюционной точки зрения можно утверждать, что генетически уязвимые ранние люди (и их предки) были потенциальной целью для того, чтобы стать промежуточным хозяином, как грызуны в настоящее время. Манипулирующее действие *T. gondii* на людей могло быть направлено на их исключение из социального сообщества, поскольку у стадных видов, таких как *Homo sapiens*, особи больше подвержены хищничеству, будучи изолированными от социальной группы⁶.

Следуя этой линии рассуждений, многие «основные» симптомы, связанные с шизофренией, подтверждают идею о том, что расстройство может быть фенотипическим коррелятом воздействия *T. gondii*, в конечном итоге способствующей социальной изоляции. Например, социальные когнитивные нарушения заставляют пациентов полагать, что у других есть злые намерения, уступая место параноидальным идеям, вызывающим социальную отчужденность или агрессию против предполагаемого противника, что в конечном итоге способствует маргинализации личности. Негативные симптомы, такие как аффективная сглаженность, апатия или абулия, приводят к отторжению от окружающих, и многие пациенты не воспринимают социальное взаимодействие как вознаграждение⁷. Вместе с тем предположить, что типичные признаки и симптомы, связанные с шизофренией, могли служить в прошлом биологическим интересам паразита, то есть способствовать хищничеству хозяина, заставляя человека покинуть социальное сообщество или быть исключенным из него.

Современные терапевтические подходы к шизофрении в основном зависят от антидопаминергического действия антипсихотических препаратов. Интересно, что некоторые антипсихотические средства обладают антипаразитарными свойствами из-за химического сходства с природными рас-

тельными средствами защиты от паразитов⁴. Это наводит на мысль, что эффективность лекарств при лечении шизофрении может быть частично связана с антипаразитарным эффектом лекарств. Однако доступные в настоящее время препараты против инфекции *T. gondii* не способны ослабить симптомы шизофрении.

Паразитическое манипулирование поведением широко распространено в природе, но недостаточно изучено как причинный фактор заболевания у людей. Это связано с тем, что знания о взаимодействии паразита с хозяином и других эволюционных аспектах, имеющих отношение к медицине, все еще не реализованы в учебных программах медицинских школ⁸. Таким образом, как врачи, так и фармацевтические компании не обращают внимания на предполагаемые механизмы паразитарного действия.

Тем не менее, если предпринять действия, чтобы развить вышеупомянутые эволюционные идеи, можно было бы увидеть шизофрению как наследственный «пережиток» со времени, когда ранние люди становились жертвами крупных кошачьих хищников. Дальнейшие исследования шизофрении могут больше сосредотачиваться на изучении связи между инфекцией *T. gondii*, клинической симптоматикой, способствующей социальной изоляции, и генетическими факторами, включающими главный комплекс гистосовместимости и другими иммунологически важными генами, такими как DISC1⁹, некоторые из которых были положительно отобраны во время эволюции человека.

В конечном итоге может оказаться, что существует вероятность лечить причину шизофрении, путем разработки новых антибиотиков против латентного токсоплазмоза, а не (или в дополнение к) повторяющихся попыток улучшить эпифеномены этого состояния.

Martin Brüne

Department of Psychiatry, Psychotherapy and Preventive Medicine, Ruhr-University Bochum, LWL University Hospital, Bochum, Germany

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Резников М.К.

Библиография

1. Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. World Psychiatry 2017;16:30-40.
2. Blanchard N, Dunay IR, Schlüter D. Parasite Immunol 2015;37:150-8.
3. Brüne M. Neurosci Biobehav Rev 2004;28:41-53.
4. Webster JP, Kaushik M, Bristow GC et al. J Exp Biol 2013;216:99-112.
5. Howes O, McCutcheon R, Stone J. J Psychopharmacol 2015;29:97-115.
6. Tomasello M. Eur J Soc Psychol 2014;44:187-94.
7. Lee J, Jimenez AM, Reavis EA et al. Schizophr Bull 2019;45:620-8.
8. Abed R, Brüne M, Wilson DR. World Psychiatry 2019;18:370-1.
9. Kano SI, Hodgkinson CA, Jones-Brando L et al. Mol Psychiatry 2020;25:194-205.

DOI:10.1002/wps.20637

Возможное учащение случаев пневмонии, в том числе с летальным исходом, при приеме клозапина в сравнении с другими антипсихотиками второго поколения

Jose de Leon, Emilio J. Sanz, G. Niklas Norén et al. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. World Psychiatry 2020;19(1):120-21.

В 2005 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) запросило предупреждение на вкладыше в упаковках антипсихотических препаратов второго поколения (second-generation antipsychotics, SGA), указывающее на то, что использование этих препаратов было связано с повышенной смертностью у пожилых людей с нарушениями поведения. Одной из причин смерти, упомянутой в отчете FDA, была пневмония.

С тех пор все больше данных свидетельствуют о том, что пациенты, принимавшие клозапин, особенно подвержены развитию пневмонии. В Тайване Hung et al.¹ обнаружили, что клозапин был единственным антипсихотическим препаратом, связанным с явным дозозависимым увеличением риска рецидивирующей пневмонии (скорректированное соотношение риска = 1,40), причем пациенты, повторно принимавшие препарат, имели более высокий риск, чем получавшие это только до исходной пневмонии. В 25-месячном ретроспективном исследовании, проведенном в США, пневмония возникла у 34% пациентов, принимавших клозапин (отношение шансов = 4,07 в сравнении с общей популяцией), в то время как значительного увеличения риска пневмонии при применении рисперидона не наблюдалось². В 12-летнем исследовании, проведенном в другой больнице США, пневмония была основной причиной госпитализации пациентов, принимавших клозапин (19% случаев)³.

Повышенный риск пневмонии от клозапина можно объяснить нарушениями глотания, характерными для всех SGA; повышенным риском седации и гиперсаливации на фоне приема; и не до конца понятными эффектами клозапина на иммунную систему⁴.

Пневмония во время лечения клозапином может быть, в частности, летальной. В британском исследовании, посвященном прекращению приема лекарств, пять случаев смерти от пневмонии были обнаружены среди 529 пациентов, принимавших клозапин, и ни одного среди 250 пациентов, получавших рисперидон длительного действия⁵. В датском реестре Rodhe et al.⁶ занимались исследованием миокардита, возникающего в течение 2 месяцев после 3262 случаев начала приема клозапина у амбулаторных больных. Ни один из 26 случаев смерти не был вызван миокардитом, в то время как пневмония стала причиной 7 смертей (2,1 на 1000 пациентов), что делает ее, безусловно, основной причиной смерти.

С 2002 года было опубликовано много случаев интоксикации клозапином во время пневмонии или других тяжелых инфекций. Систематический обзор литературы 2016 года выявил 40 случаев⁷. Воспаление высвобождает цитокины, ингибирующие основной метаболический фермент клозапина, CYP1A2, что повышает уровень клозапина. Клозапин имеет узкий терапевтический диапазон, и сильное воспаление при пневмонии может вызвать интоксикацию клозапи-