

Соколова И.В.¹, Сиденкова А.П.²

Современные представления о биологических механизмах возникновения психотических феноменов при альцгеймеровских деменциях

1-ООО «Клиника Уральская», г. Екатеринбург; 2-ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г.Екатеринбург

Sokolova I.V., Sidenkova A.P.

Modern ideas about the biological mechanisms of the emergence of psychotic phenomena in Alzheimer's dementia

Резюме

Значение психотических расстройств при деменциях позднего возраста обусловлено их неблагоприятным прогнозом не только на дальнейшее когнитивное функционирование больного, но и на его соматическое функционирование, данные расстройства имеют высокое стрессогенное влияние на лиц, ухаживающих за пациентом. Их встречаемость неуклонно увеличивается, они являются основной причиной госпитализации больных в специализированные стационары. При этом механизмы их становления изучены недостаточно. Настоящий литературный обзор показал, что с позиций биологических подходов, психотические симптомы при деменциях являются многофакторными по своей природе, они детерминированы генетическими, нейромедиаторными, иммунными и иными воздействиями.

Ключевые слова: психотические расстройства при деменции, болезнь Альцгеймера

Summary

The significance of psychotic disorders in dementias of late age is due to their unfavorable prognosis not only for the further cognitive functioning of the patient, but also for its somatic functioning, these disorders have a high stressor effect on caregivers. Their occurrence is steadily increasing, they are the main reason for hospitalization of patients in specialized hospitals. However, the mechanisms of their formation have not been studied enough. This literary review has shown that from the standpoint of biological approaches, the psychotic symptoms in dementia are multifactorial in nature, they are determined by genetic, neurotransmitter, immune and other effects.

Key words: psychotic frustration at dementia, Alzheimer's disease

Введение

Изучение психотических симптомов при деменциях позднего возраста актуально по нескольким причинам: с одной стороны встречаемость тяжелых когнитивных расстройств неуклонно увеличивается, с другой стороны, их значение сложно недооценить, поскольку именно эти психопатологические образования с большей степени детерминируют бремя деменций и неблагоприятный прогноз для больного. Пути формирования психотических явлений при деменциях до настоящего времени изучены недостаточно. Настоящий литературный обзор представляет собой попытку обобщения научных концепций и мнений в отношении механизмов возникновения данных расстройств. Можно выделить два основных направления поиска причины становления психоза при деменциях: биологическое и психосоциальное. Настоящий литературный обзор посвящен анализу научной информации о влиянии биологических факторов на становление пси-

хозов при деменциях. К настоящему времени в наибольшей степени изучается вклад фактора наследования в общенезологическое становление той или иной деменции. Хотя, наблюдения отдельных зарубежных авторов установили связь между носительством аллелей $\epsilon 4$ 19 при болезни Альцгеймера и развитием бредовых психозов у этих пациентов [1]. Результаты продолжительного лонгитудинального исследования иллюстрируют высоковероятностную связь между множественным носительством аллелей $\epsilon 4$ и развитием бреда при альцгеймеровской болезни [2]. Эти результаты были подтверждены в других лонгитудинальных исследованиях, доказывающих, что носительство Апо $\epsilon 4$ аллель увеличивает риск развития бреда в 3,4 раза [154]. В кросс-секционном исследовании выявлена связь носительства АРОЕ $\epsilon 4$ аллеля с наличием бредовых идей на ранней стадии болезни [3]. При этом мнения о генетическом опосредовании психоза при деменции неоднозначны. Большинство исследователей не

допускают связей между АРОЕ генотипом и психотическими симптомами [4, 5, 6, 7].

Интегративный подход, господствующий в современной психиатрии способствует становлению обобщенного взгляда на генез психических расстройств. В работах отечественных авторов представлены сведения об активности процессов апоптоза при эндоформных психозах [8]. Выявлено значимое снижение нейротрофических факторов BDNF и NTRK2 в префронтальной коре и гиппокампе при психотических расстройствах в сравнении с психически здоровыми лицами [9]. При умеренном когнитивном снижении совокупность факторов, свидетельствующих о дефиците мнестической функции, выявление аполипопротеина E 4, повышение в цереброспинальной жидкости уровня фосфорилированного тау-протеина (p-tau 244), нейровизуализационные признаки нейродегенерации прогностически неблагоприятны для развития бреда [10].

Нейробиологические маркеры психотических феноменов при деменциях разнообразны. В их перечень включают активных нейтрофины, нейроглиальный белок S100 (маркер поражения ЦНС при психических расстройствах старости), дисбаланс корковых и подкорковых нейротрансмиттеров (допамин, ацетилхолин, γ -аминонасытная кислота), активность медиаторов воспаления (цитокнины и гистамин) [11, 12, 13]. Отдельные исследования актуализировали значение дефицита холинергической нейротрансмиттерной системы и нарушение баланса между ацетилхолином и другими нейромедиаторами в становлении не только когнитивных, но и психотических расстройств [14].

Исследования роли экзогенных факторов в формировании психотических расстройств позволили зарубежным авторам сформулировать гипотезу о влиянии нейроинфекции на риск возникновения психозов в старости, доказав, что холинотитический эффект подавляет функцию микроглии у больных с нейродегенеративными расстройствами, способствует неконтролируемому нейровоспалению, что в конечном счете приводит к нейродегенерации, с дальнейшим нарушением холинергической целостности [15]. По мнению G. Lee, A. I. Schafer (2012), снижение активности холинергической передачи является основной нейрофизиологической причиной бреда [16]. Влияние иных нейромедиаторных систем на становление психотических феноменов менее изучено. Одни авторы связывают появление эндоформных бредовых психозов при легкой выраженности альцгеймеровской деменции с повышением активности допаминовой системы (в частности рецепторы D2/D3 типа) [17]. Другие исследователи отвергают факт вовлеченности доamina в развитие психоза при когнитивных расстройствах. Отдельные исследования связи бредовых симптомов при болезни Альцгеймера с изменениями структуры рецепторов доamina не выявили возможных паттернов такого влияния [18].

Изучение иммунных агентов, в частности цитокинов (интерлейкин-2, фактор некроза опухоли), показало их вероятную роль среди других биологических механизмов, участвующих в бредообразовании. В результате

цитологических исследований обнаружен чрезмерный уровень кортизола, экспрессия циклооксигеназы ЦОГ-1 в микроглии и периваскулярных макрофагах [16, 19]. Выявлены также и биохимические корреляты бреда при тяжелых когнитивных расстройствах позднего возраста, так установлено, что азот мочевины крови/креатинин ≥ 18 ; снижение альбумина, изменение уровня натрия, калия, глюкозы предрасполагают к развитию бреда [20].

Поиск морфологического субстрата психотических симптомов детерминировал заявление о связи патологии лобной доли правого полушария, медиальных височных долей, атрофией корковых и гиппокампальных структур с бредообразованием [16, 21, 22]. Разнообразная психопатологическая, в том числе и психотическая патология, при начальном цереброваскулярном поражении детерминирована дезорганизацией церебральной гемодинамики в переднее - корковых отделах ЦНС [23].

Особенностями возраст-специфических психических расстройств являются своеобразный и тяжелый по проявлениям и динамике характер большинства психических заболеваний пожилых, коморбидность психических нарушений с выраженной соматической и неврологической патологией [23]. Соматогенное влияние на развитие и течение психического расстройства, описанное многими авторами, является возраст-специфическим [24]. Это наиболее справедливо в отношении психозов помрачения сознания. Среди основных причин формирования делириозного синдрома называются: инфекционные процессы, общесоматические заболевания, травмы, токсическое действие лекарственных препаратов, экологические факторы, авитаминоз (недостаток витамина B1, запущенные случаи дефицита витамина B12), болезни центральной нервной системы, сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, декомпенсация сердечно-сосудистой деятельности и др.), лихорадка, сепсис, отмена некоторых лекарственных средств, отравление M-холиноблокаторами, ингаляционные анестетики, снижение уровня гемоглобина, сосудистые факторы, тяжесть недостаточности мозгового кровообращения, а также увеличение возраста больного [21, 25, 27]. Прогностическое значение коморбидной соматической патологии для исхода терапии психотических расстройств при деменциях определяется, например, тем, что отягощенность течения сосудистого патологического процесса сахарным диабетом снижает результативность лечения острой спутанности.

Влияние общесоматического функционирования на формирование эндоформных психозов при деменциях альцгеймеровского типа изучена недостаточно. В единичных исследованиях установлена связь бреда со снижением церебрального метаболизма и холинергической недостаточностью [28].

Исследования показали, что у большинства обследованных больных с затяжными эндоформными психозами при атрофически-дегенеративных заболеваниях выявлена органически измененная почва вследствие дополнительных экзогенно-органических вредностей (ЧМТ или интоксикации алкогольными напитками) [11, 29]. При

этом указывается, что соматические заболевания, в случаях осознания пациентами своего состояния могут переживаться ими как самостоятельные стрессовые события, выступая в роли дополнительного психотравмирующего и бредаобразующего факторов [11].

Заключение

Таким образом, анализ доступных литературных источников показал, что несмотря на актуальность проблемы психотических расстройств при болезни Альцгеймера и других тяжелых когнитивных заболеваниях, био-

логические механизмы их становления многообразны, но недостаточно изучены до настоящего времени, что, безусловно требует сосредоточения в этом направлении дальнейших исследовательских усилий. ■

Соколова И.В., к.м.н., врач-психиатр ООО «Клиника Уральская». Сиденкова А.П., д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку: Соколова И.В., irinasokolova78@mail.ru

Литература:

- Weiner M.F. Apolipoprotein E epsilon 4, other risk factors, and course of Alzheimer's disease / M.F. Weiner, G. Vega, R.C. Risser, et. al. // *Biol. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 45. – P. 633-638.
- Scarmeas N. Association between the APOE genotype and psychopathologic symptoms in Alzheimer's disease / N. Scarmeas, J. Brandt, M. Albert, et. al. // *Neurology*. – 2002. – Vol. 58. – P. 1182-1188.
- Spalletta G. Delusion symptoms are associated with APOE 4 allelic variant at the early stage of Alzheimer's disease with late onset / G. Spalletta, S. Bernardini, L. Bellincampi et. al. // *Eur. J. Neurol*. – 2006. – Vol. 13. – P. 176-182.
- Del Prete M. Neuropsychiatric symptoms and the APOE genotype in Alzheimer's disease / M. Del Prete, S. Spaccavento, A. Craca et. al. // *Neurol. Sci*. – 2009. – Vol. 30. – P. 367-373.
- Downing L.J. Geriatric psychiatry review: differential diagnosis and treatment of the 3 D's - delirium, dementia, and depression / L.J. Downing, T.V. Caprio, J.M. Lyness // *Curr Psychiatry Rep*. – 2013. – Vol. 15 (6). – 365 p.
- Panza F. Apolipoprotein E genotypes and neuropsychiatric symptoms and syndromes in late-onset Alzheimer's disease / F. Panza, V. Frisardi, D. Seripa et. al. // *Ageing Research Reviews*. – 2012. – Vol. 11 (1). – P. 87-103.
- Pritchard A.L. The effect of the apolipoprotein E gene polymorphisms and haplotypes on behavioural and psychological symptoms in probable Alzheimer's disease / A.L. Pritchard, J. Harris, C.W. Pritchard // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 78. – 123-126.
- Семке В.Я. Психосоциальные и биологические факторы психической дезадаптации (на модели неврологических расстройств) / В.Я. Семке, Е.В. Гуткевич, С.А. Иванова. – Тамск, 2008. – 204 с.
- Калуев А.В. Механизмы нейропротективного действия витамина Д3 / А.В. Калуев, К.О. Еремин, П. Туохимаа // *Вестник биологической психиатрии*. – 2004. – № 3. – С. 25-30.
- Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение / И.В. Дамулин // *М.: ММА*. – 2005. – 48с.
- Безнос С. А. Оценка влияния различных патогенных факторов на уровень социального функционирования и качества жизни психически больных позднего возраста: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Безнос Сергей Александрович. - Москва, 2008. - 204с.
- Гришанова Т.Г. Патогенез, маркеры повреждения головного мозга и интегральные оценки состояния больных при тяжелых сочетанных травмах / Т.Г. Гришанова, А.В. Будаев, Е.В. Григорьев, Г.В. Вавин // *Медицина в Кузбассе*. – 2010. – № 3. – С. 3-8.
- Кружлов Л.С. Сосудистые заболевания головного мозга с психоорганическим синдромом у пациентов позднего возраста / исследование клинко-социальных характеристик, их значения в динамике в процессе терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.18 / Кружлов Лев Саввович. - С.-П., 2007. - 38с.
- Hshieh T.T. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence / T.T. Hshieh, T.G. Fong, E.R. Marcantonio, S.K. Inouye // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. – 2008. – Vol. 63 (7). – P. 764-72.
- A van Gool W. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide / W. A van Gool, D. van de Beek, P. Eikelenboom // *Lancet*. - 2010-02-27 / - Vol. 375. - Issue 9716. - P. 773-775.
- Goldman L. Goldman's Cecil Medicine, Twenty-Fourth Edition / L. Goldman, A.I. Schafer, 2012. – Vol. 27. - P. 117-121.
- Reeves S. Increased striatal (D2/D3) receptor availability and delusions in Alzheimer disease / S. Reeves, R. Brown, R. Howard et. al. // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72. – P. 528-534.
- Craig D. Apolipoprotein E 4 allele influences aggressive behaviour in Alzheimer's disease / D. Craig, D.J. Hart, K. McCool et. al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75. – P. 1327-1330.
- Griffin E.W. Cyclooxygenase-1-dependent prostaglandins mediate susceptibility to systemic inflammation-induced acute cognitive dysfunction / E.W. Griffin, D.T. Skelly, C.L. Murray, C. Cunningham // *J. Neurosci*. – 2013. – Vol. 33 (38). – P. 15248-58.
- Rudolph J.L. Derivation and validation of a preoperative

- prediction rule for delirium after cardiac surgery // J.L. Rudolph, R.N. Jones, S.E. Levkoff, et.al // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 229-236.*
21. Adams J.G. *Emergency Medicine: Clinical Essentials / J.G. Adams, Second Edition. – 2013. – Vol. 104. – P. 905-911.*
 22. Zahinoor I. *Neuroimaging of delusions in Alzheimer's disease / I. Zahinoor, N. Minh-Quan, C. E. Fischer, T.A. Schweizer et. al. // Psychiatry Research: Neuroimaging. – 2012. – Vol. 202 (2). – P. 89-95.*
 23. Григорьева Е.А. Проблемы геронтопсихиатрии на современном этапе и формы взаимодействия учреждений медицинского и социального обслуживания / Е.А. Григорьева, Л.К. Хохлов // Межрегиональная научно-практическая конференция «Совершенствование геронтологической помощи в системе стационарных учреждений социального обслуживания Ярославской области». – 2008.
 24. Гнездилов А.С. Особенности клиники и терапевтической тактики при психозах в позднем возрасте, осложненных сомато-неврологическими декомпенсациями/ А.С. Гнездилов, С.Е. Татульян, С.В. Васильев // Пособие для врачей.- Санкт- Петербург. – 2006. – 23с.
 25. Меркин А.Г. Клинико-динамические закономерности синдрома спутанности сознания у геронтологических больных соматического стационара: автореф. дис. ...канд. мед. наук 14.01.06 / Меркин Александр Геннадьевич. - М., 2011. – 24с.
 26. Rakel R.E. *Textbook of Family Medicine / R. E. Rakel, D. P. Rakel // Eighth Edition. – 2011. – Vol. 48. – P. 1078-1090.*
 27. Silverstein J.H. *Perioperative delirium and its relationship to dementia / J.H. Silverstein, S.G. Deiner // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2013. – Vol. 43. – P. 108-15.*
 28. Blass J.P. *Cerebrometabolic aspects of delirium in relationship to dementia / J.P. Blass, G.E. Gibson // Dement Geriatr Cogn Disord. – 2011. – Vol. 10 (5). – P. 335-8.*
 29. Сиденкова А.П. Психосоциальная модель поздних деменций: дис. ... д-ра мед. наук 14.01.06 / Сиденкова Алена Петровна. – Томск, 2010. – 440 с.