

## ДЕБЮТ ШИЗОФРЕНИИ КАК СЛЕДСТВИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ КАННАБИСА В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

**Субботин О.**

Психиатрическая клиника Оснабрюк, Германия  
Отделение острых психозов

По данным лонгитудинальных исследований, проведенных в последние годы в странах западной Европы: Голландии, Бельгии, Германии, Швейцарии, а также в Новой Зеландии, Австралии и США, произошло значительное увеличение потребления каннабиса среди населения и омоложение потребителей этого наркотика [2, 5, 8, 9, 16, 22].

Так, по результатам статистических исследований в 2005 г. в Германии 31% молодежи в возрасте 12—25 лет употребляли каннабис, что свидетельствует об удвоении числа потребителей по сравнению с 1976 г. (15% подростков и молодых людей). По данным Ehrenreich, в 1992 г. в Германии наблюдалось 26% 13-летних потребителей каннабиса, в 1996 г. — 41%. С 2003 г. происходит дальнейший рост потребителей этого наркотика среди молодежи [8].

Психоз как первое проявление шизофрении, возникающий вследствие потребления каннабиса, в последние годы является предметом бурной дискуссии в специальной научной литературе. Наличие этой связи у большинства авторов не вызывает сомнения [18, 20, 22].

Изменения возрастной характеристики потребителей каннабиса при значительном омоложении принимающих его лиц многие авторы все больше расценивают как дополнительный фактор риска в развитии шизофренических психозов [2, 9, 15].

Результаты исследования голландских авторов университета Маастрихт, изучавших популяцию молодых потребителей каннабиса в возрасте 14—25 лет ( $n = 2437$ ), подтверждают зависимость развития в дальнейшем психоза шизофрении от потребления каннабиса в подростковом возрасте [12]. Работы новозеландских и

швейцарских исследователей также подтвердили эту взаимосвязь [3, 19].

На основании результатов этих исследований считается, что риск развития психоза шизофрении (МКБ-10: F 23.1; F 20.X) особенно высок при начале потребления каннабиса в подростковом возрасте.

Симптоматически отграничить острые транзиторные шизофрениформные и шизофренические психозы, особенно при первом обращении больных, чрезвычайно сложно.

Известно, что транзиторные, индуцированные каннабисом психотические эпизоды, определяемые как интоксикационные психозы (МКБ-10: F 12.04), продолжаются не более 48 часов. Шизофрениформные затяжные каннабисные психозы (МКБ-10: F 12.50—F 12.53) могут длиться несколько недель. Эхоподобные психозы, так называемые «flashbacks» (МКБ-10: F 12.70), появляются спустя несколько недель после интенсивного потребления каннабиса.

Появление первых шизофренических психозов (МКБ-10: F 23.1), часто параноидно-галлюцинаторного типа, обычно наблюдается с 21-го по 25-й год жизни. Развитие психоза, как правило, уже не связано с непосредственным конзумом наркотических средств, пусковым моментом в их возникновении часто являются сильные стрессовые состояния [15].

Период абстиненции может составлять многие годы, а употребление каннабиса пациентом в прошлом удается установить только ретроспективно, из анамнеза. После первой манифестации шизофренические психозы часто приобретают рецидивирующее течение, с периодами обострений и ремиссий, принимая затем хроническую форму (МКБ-10: F 20.X) [8, 21].

---

**Subbotin O.**

**SCHIZOPHRENIA PSYCHOSIS DEBUT AS AN EFFECT OF CANNABIS TAKING IN ADOLESCENTS**

Возможные механизмы патологического воздействия каннабиса на нейрональном уровне в чувствительные периоды развития мозга давно являются предметом обсуждения в научной литературе.

По мнению нейробиологов, период с 16 до 18 лет заслуживает особого внимания, так как в это время заканчивается реорганизация нейронных структур преимущественно в зоне префронтального кортекса. Этот процесс получил название синаптической элиминации — «*pruning*». Именно в зоне префронтального кортекса происходит окончательное формирование эндогенной трансмиссерной каннабионидной системы, выполняющей на протяжении всей жизни защитную антипсихотическую функцию мозга [7].

В настоящее время идентифицированы три типа эндогенных каннабионидных рецепторов (CB 1, CB 2, CB). Наиболее распространенным в мозге является рецептор CB 1, расположенный в неокортексе, лимбической системе и базальных ганглиях [10, 14].

Предполагается, что антипсихотическая защита осуществляется посредством эндогенного трансмиссера анандамид (*arachidonylethanolamid*) [3].

По данным совместных исследований авторов Кельнского и Калифорнийского университетов, изучавших уровень содержания нейротрансмиссера в спинномозговой жидкости, было установлено его шестикратное повышение у пациентов с симптомами острого психоза, относящихся к группе риска по развитию шизофрении ( $n = 26$ ), и восьмикратное повышение у больных острым шизофреническим психозом ( $n = 47$ ) по сравнению со здоровыми пробами контрольной группы ( $n = 84$ ). Авторы высказали предположение, что прирост концентрации этого вещества в самой зоне синаптической связи нейронов может оказаться в десятки, сотни раз выше [15].

При дальнейшем исследовании был установлен парадоксальный феномен: при увеличении тяжести течения шизофрении, также как и при ее хронизации, уровень анандамида в спинномозговой жидкости значительно снижался. Таким образом, ученые могли сделать вывод о том, что больные тяжелой формой шизофрении не в состоянии вырабатывать анандамид в качестве защитного фактора, сдерживающего развитие и острое течение психоза. Доказано, что при наличии явной предрасположенности к развитию шизофре-

нии интенсивный прием каннабиса резко ускоряет проявление этого заболевания, а у лиц, давно им страдающих, усиливает выраженность продуктивной симптоматики и такие симптомы, как бред, галлюцинации, нарушения мышления. При этом прием каннабиса уменьшает выраженность негативной симптоматики в виде длительных депрессивных состояний, эмоционального обеднения, апатии, агедонии [19]. Именно поэтому многие больные шизофренией при попытке самолечения для снятия психического напряжения пытаются использовать каннабис как антистрессорное и антипсихотическое средство.

По последним данным исследований биохимии мозга считается, что экзогенный каннабис, точнее его действующее начало — *delta-9-tetrahydrocannabinol* (THC), вмешиваясь в эндогенную каннабионидную систему в качестве антагониста, блокирует анандамидрецепторы типа CB 1, периодически изменяя их функцию и задерживая формирование [6, 15].

Предполагается, что THC нарушает выработку анандамида и, как следствие, снижает защитную антипсихотическую, антистрессорную функцию эндогенных каннабионидов. При этом блокада CB 1-рецепторов в зоне гиппокампа ведет к ухудшению функции памяти и нарушению способности индивидуума к обучению [17].

В дополнение к этому ингибирование нейронных  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (GABA-нейронов) ведет к дополнительному активированию системы нейротрансмиссера дофамина, повышенная, иногда запредельно высокая выработка которого давно замечена на фоне острых шизофренических психозов [1].

Сторонники теории влияния специфического генетического фактора предприняли попытку альтернативного объяснения взаимосвязи раннего потребления каннабиса с развитием психоза шизофрении [4, 9].

В результате лонгитудинальных исследований, одними из первых проведенных учеными Новозеландского университета Otago в рамках международного проекта «*Dunedin Multidisciplinary Health Development Study*», было установлено наличие специфического генетического фактора, так называемого катехол-О-метилтрансфераза-гена (КОМТ-гена). Известно, что на биохимическом уровне КОМТ-ген играет решающую роль в продукции нейротрансмиссера дофамина, уровень которого резко повышен у больных в состоянии психоза. Ав-

торами проекта исследовалась популяция молодых людей с момента рождения до 26-летнего возраста ( $n = 1055$ ). У пробандов как с наличием, так и с отсутствием КОМТ-гена прослеживалось появление и выраженность психотических симптомов после потребления каннабиса. Было установлено, что у тех пробандов, у которых подтверждалось наличие КОМТ-гена, имелась самая высокая степень риска развития шизофренического психоза, в 11 раз превышающая степень риска его развития у пробандов с отсутствием КОМТ-гена [9].

На основании проведенных исследований было высказано предположение о том, что присутствие КОМТ-гена объясняет наличие опосредованной связи потребления каннабиса с последующим развитием шизофренического психоза. Это подтверждается тем обстоятельством, что многократному увеличению потребителей каннабиса не соответствует прирост числа случаев заболевания шизофренией. Именно поэтому проводимые ранее исследования, предполагающие существование прямой связи между развитием психоза в дебюте шизофрении и потреблением каннабиса без учета факторов, играющих моделирующую роль, вызывали трудности в интерпретации результатов. Приведенные выше данные имеют высокую значимость в повседневной врачебно-психиатрической практике.

В процессе работы в специализированной психиатрической клинике все чаще приходится встречаться с шизофреническими формами психозов у молодых пациентов в возрасте от 20 до 25 лет, потреблявших каннабис с 13-14-летнего возраста. Эти психозы часто склонны к рецидивам, трудно поддаются лечению из-за низкого комплаенса пациентов. Прогрессиентность заболевания и укорочение временных интервалов между следующими друг за другом госпитализациями, как правило, приводят к существенным нарушениям в когнитивной и эмоциональной сфере, потере социальной адаптации, трудноразрешимым конфликтным ситуациям в семье, неспособности к дальнейшему обучению и профессиональной непригодности [11, 13, 17].

Нижеприведенные выписки из историй болезни служат наглядным примером возникновение и протекания шизофренических психозов с негативными последствиями, находящих отражение во многих сферах жизни пациентов.

Больной S., 20 лет, поступил в отделение интенсивной терапии по лечению острых психозов психиатрической клиники со следующими

симптомами: общее беспокойство, чувство страха с манией преследования, бредовыми идеями о запланированном убийстве, с твердым убеждением в том, что всюду расставлены микрофоны, видеокамеры и что другие люди могут читать его мысли. Больной утверждает, что слышит «голоса», заставляющие его совершить самоубийство и угрожающие ему расправой. Мышление замедленное, вялое.

Из анамнеза следует, что пациент относится к группе русскоязычных мигрантов из «русских немцев». Наследственность не отягощена. В 12-летнем возрасте вместе с семьей приехал в Германию из Омской области. Переселение переживал тяжело, «дома» оставил широкий круг друзей и знакомых, переехал скорее под давлением родителей. На новом месте все казалось чужим. В школе с 14 лет начал курить каннабис до двух «джойнтс» в день. После знакомства с девушкой в 16 лет прекратил потребление наркотика. В последующие годы окончил немецкую школу и получил профессиональное образование слесаря. За два месяца до поступления в больницу у больного от онкологического заболевания умер брат, что вызвало у него сильное эмоциональное потрясение.

После поступления в стационар и проведения курса интенсивной медикаментозной терапии высокопотентными антипсихотиками наступила быстрая стабилизация психического состояния пациента, и через 4 недели лечения был выписан домой с поддерживающим нейролептиком атипичной группы.

Диагноз: параноидно-галлюцинаторный шизофрениформный психоз (МКБ-10: F 23.1).

Через год больной повторно поступил с параноидной симптоматикой, слуховыми галлюцинациями, нарушениями мышления.

Причиной повторного стационарного лечения больного явилась очередная стрессовая ситуация — развод родителей.

Диагноз: параноидно-галлюцинаторная форма шизофрении (МКБ-10: F 20.0).

Другой пример.

Больной W., 22 лет, впервые поступил в отделение интенсивной терапии по лечению острых психозов с симптомами психомоторного возбуждения, дезориентации во времени, с замедлением мышления, чувством страха, недоверия и подозрительностью к окружающим, бредовыми идеями вины, мыслями

о самоубийстве. Галлюцинации возникали часто в виде голоса божества, носящего императивный, обвинительный характер.

Из анамнеза следовало, что пациент вырос в немецкой семье потомственных учителей. С 13 лет начал принимать каннабис и алкогольные напитки, как правило, на вечеринках в компании сверстников. Два последних года обучения в гимназии наркотики не принимал. Поступил в университет по настоянию родителей, а в третьем семестре в тайне от родителей прекратил учебу из-за нарушения концентрации внимания на семинарах, чувства нервно-психической перегрузки. Накопил денежную задолженность в крупных размерах, в результате чего испытывал постоянное чувство вины, страх перед родителями.

Накануне поступления в психиатрическую клинику у больного был конфликт с подругой и разрыв отношений.

После трехнедельного курса лечения нейролептиками отмечено постепенное улучшение психического состояния. Был выписан домой с поддерживающим нейролептиком атипичной группы.

В течение последних трех лет больной был дважды госпитализирован при обострении параноидно-галлюцинаторного шизофренического психоза (МКБ-10: F 20.0). Госпитализации предшествовали повторные сильные эмоциональные переживания, связанные с неудачными попытками продолжить обучение в университете.

На основании приведенных выше научных данных и практических наблюдений в ходе повседневной клинической работы можно заключить, что вероятность развития шизофрении у молодых потребителей каннабиса может быть обусловлена множеством факторов, включая нейрофизиологические особенности созревания мозга, нейробиологические и биохимические взаимодействия в системе нейротрансмиссии, генетические предпосылки, а также факторы социальной адаптации, резистентность к воздействию стрессовых ситуаций. Продолжение начатых в этой области исследований приобретает не только все большую научную актуальность, но и огромную социальную значимость международного масштаба.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain // *Prog. Neurobiol.* — 1999. — № 58. — P. 315—348.
2. Arseneault L., Cannon M., Poulton R., Murray R., Caspi A., Moffitt T. Cannabis use in adolescence and the risk of adult psychosis: longitudinal prospective study // *BMJ.* — 2002. — № 325. — P. 1212—1213.
3. Arseneault L., Cannon M., Witton J., Murray R. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence // *British Journal of Psychiatry.* — 2004. — № 184. — P. 110—117.
4. Caspi A., Moffitt T., Cannon M., McClay J., Murray R., Harrington H. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-o-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene x environment interaction // *Biological Psychiatry.* — 2005. — № 57. — P. 1117—1127.
5. Drewe M., Drewe J., Riecher-Rössler. Cannabis and the risk of psychosis // *Swiss Medicine Weekly.* — 2004. — № 134. — P. 659—663.
6. D'Souza D.C., Abi-Saab W.M., Madonick S. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis and addiction // *Biol. Psychiat.* — 2005. — № 57. — P. 594—608.
7. Ehrenreich H., Rinn T., Kunert H. J. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use // *Psychopharmacology.* — 1999. — № 142. — P. 295—301.
8. Fergusson D.M., Horwood L.J., Swain-Campbell N.R. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people // *Psychol. Med.* — 2003. — Vol. 33. — P. 15—21.
9. Fergusson D., Poulton R., Smith P.F., Boden J.M. Cannabis and psychosis // *BMJ.* — 2006. — Vol. 332 (7534). — P. 172—175.
10. Freund T.F., Katona I., Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling // *Physiol. Rev.* — 2003. — Vol. 83. — P. 1017—1066.
11. Harrison G., Gruber A., Hudson J., Huestis M., Yurgelun-Todd D. Cognitive measures in long-term cannabis users // *Journal of Clinical Pharmacology.* — 2002. — Vol. 42. — P. 41—47.
12. Henquet C., Krabbendam L., Spauwen J. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people // *Brit. Med. J.* — 2005. — Vol. 330. — P. 11.
13. Jager G., Kahn R., Van den Brink W., Van Ree J., Ramsey N. Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study // *Psychopharmacology.* — 2006. — Vol. 185. — P. 358—368.
14. Krebs M., Leroy S., Duaux E. Vulnerability to cannabis, schizophrenia and the (ATT)

- N polymorphism of the cannabinoid receptor type 1 (CMRI) gene // *Schizophrenia Research*. — 2002. — Vol. 53 (suppl. 3). — P. 72.
15. Leweke F.M., Giuffrida A., Koethe D., Schreiber D., Gerth C.W. Mauss. Endocannabinoids in schizophrenia — do they play a role? // *European Psychiatry*. — 2004. — Vol. 19 (suppl.). — P. 79.
  16. Reinarman C., Cohen P. Kaal H. The limited relevance of drug policy: Cannabis in Amsterdam and in San Francisco // *American Journal of Public Health*. — 2004. — Vol. 94. — P. 836—842.
  17. Schneider M., Koch M. Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats // *Neuropsychopharmacology*. — 2003. — Vol. 28. — P. 1760—1769.
  18. Strang J., Witton J., Hall W. Improving the quality of the cannabis debate: defining the different domains // *BMJ*. — 2000. — Vol. 320. — P. 108—110.
  19. Simon A.E., Schultze-Lutter F., Dvorsky D.N., Busch J., Umbricht D.S. The Bruderholz Study: A prospective pilot study of patients at-risk for schizophrenia in North Western Switzerland // *European Psychiatry*. — 2004. — Vol. 19, (suppl.). — P. 8—9.
  20. Singleton N., Taylor C. Psychosis and Drug Dependence: Results from a national survey of prisoners // *British Journal of Psychiatry*. — 2002. — Vol. 181. — P. 393—398.
  21. Thomasius R. Cannabismissbrauch und abh ngigkeit erkennen und behandeln // *Neurologie & Psychiatrie*. — 2005. — Dezember 6—7. — P. 38—44.
  22. Van Os J., Bak M., Hanssen M., Bijl R.V., de Graaf R., Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal populationbased study // *Am. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 156. — P. 19—27.

Поступила 01.11.2006 г.