

В. Г. Обедков, А. А. Алексеева, В. Н. Сидоренко

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОСЛЕРОДОВЫХ ПСИХОЗОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В данном обзоре литературы представлены абстракты статей из базы данных «Pubmed» по поисковому запросу «postpartum psychosis» на декабрь 2018 года, количество которых составляет 853, из которых 187 было опубликовано за последние 5 лет. Однако лишь небольшая часть (15 абстрактов) раскрывает патогенетические основы.

Некоторые публикации предоставляют данные о влиянии иммунной системы в возникновении послеродового психоза; некоторые исследователи попытались доказать роль инфекционных агентов в возникновении данного психического расстройства. Была выявлена нейрорецепторная система, функциональные нарушения которой могут способствовать возникновению послеродовых психических расстройств. В ходе когортного исследования было выявлено, что первичные проявления аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и психических расстройств в послеродовом периоде коморбидны, что имеет отношение к дальнейшим исследованиям этиологии этих расстройств и того, почему деторождение, в частности, вызывает начало заболевания. Однако патогенетическая основа такого расстройства как послеродовой психоз изучена недостаточно и требует дальнейших исследований, а тема этиологии послеродовых психозов продолжает быть актуальной как для практикующих акушеров-гинекологов, так и для психиатров.

**Ключевые слова:** послеродовой психоз, регуляторные T-клетки, серотониновые рецепторы, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, стероидсульфатаза, триптофан, аутоиммунный энцефалит.

V. G. Obedkov, A. A. Alekseeva, V. N. Sidorenko

## PATHOGENETIC MECHANISMS OF POSTPARTUM PSYCHOSIS

This literature review presents abstracts of articles from the Pubmed database for the search query “postpartum psychosis” for December 2018, the number of which is 853, of which 187 were published in the last 5 years. However, only a small part (15 abstracts) reveal pathogenetic bases. Some publications provide data on the effect of the immune system in the onset of postpartum psychosis; some researchers have tried to prove the role of infectious agents in the occurrence of a given mental disorder. A neuroreceptor system has been identified, functional disorders of which may contribute to the emergence of postpartum mental disorders. A cohort study found that the primary manifestations of autoimmune thyroid diseases and mental disorders in the postpartum period are comorbid, which is relevant to further studies of the etiology of these disorders and why childbirth, in particular, causes the onset of the disease. However, the pathogenetic basis of such a disorder as postpartum psychosis has not been studied enough and requires further research and the topic of the etiology of postpartum psychoses continues to be relevant for both practicing obstetrician-gynecologists and psychiatrists.

**Key words:** postpartum psychosis, regulatory T-cells, serotonin receptors, autoimmune thyroid diseases, steroid sulfatase, tryptophan, autoimmune encephalitis.

Послеродовой психоз является тяжелым психическим расстройством, которое возникает в первые 2–6 недель после родов, согласно МКБ-10, и характеризуется рядом психопатологических синдромов, таких как кататонический, аффективный (депрессии и мании), аффективно-бредовый, острый парафренный синдром и синдром Кандинского-Клерамбо. Послеродовой психоз возникает у 1–2 женщин на 1000 рожениц [1].

Статистика послеродовых психозов в ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» по данным организационно-методического отдела данного учреждения за последние 3 года: 2016 год – 16 человек, 2017 год – 15 человек, 2018 год – 18 человек.

Данное психическое расстройство известно ещё со времен античности. Однако и по сей день нет четких представлений о причинах возникно-

вения и механизмах патогенеза послеродового психоза, что делает избранную тему актуальной и сегодня [2].

Социальные и экономические аспекты актуальности темы послеродовых психозов заключаются в частности в том, что пациентки, перенесшие психоз в послеродовом периоде, дольше остаются в декретном отпуске, а до 63% повторно обращаются как за психиатрической помощью, так и в общемедицинскую сеть, что не может не влиять как на качество жизни самой пациентки и ее семьи, так и на систему здравоохранения [3–5].

Работа Рагимовой А. А. 2018 года по монографии Жданова И. Д. «Психозы послеродового периода с этиологической и судебно-медицинской точки зрения» раскрывает некоторые исторические аспекты этиологии послеродовых психозов. Учитывая новизну и полноту данной работы, считаем уместным привести идеи следующих авторов: 40-й афоризм из V книги афоризмов Гиппократа, согласно которому «приток крови к груди женщины предвещает манию» – статус догмы вплоть до начала XIX в. У данного афоризма разная трактовка: одни специалисты расценивали как предупреждение об опасности патологии молочных желез, другие находили предостережение о связи послеродовых психозов и воспалительных процессов. Гален одним из первых упоминает об аффективных расстройствах после родов, приписывая их меланхолии или мании. XVII в. – появление работы R. de Castro, впервые выдвинувшего теорию инфекционного психоза, приравнивая явления аменции на фоне инфекционного осложнения послеродового периода и послеродовых расстройств психики. Однако, несмотря на появившуюся тенденцию к разграничению обострения заболеваний психики и инфекционных осложнений родового процесса, в XVIII в. хирург и акушер N. Puzo предположил, что причиной послеродовой мании является «попадание сгустков молока в головной мозг». Теория эмболии молочными сгустками «depotslaiteux» в течение 20 лет оставалась доминирующей. Но в 1801 году врач-хирург M. Vichat обнародовал данные ряда исследований, в ходе которых грудное молоко не было выявлено ни в брюшной полости, ни в головном мозге женщин, умерших от послеродовой горячки. Таким образом, теория эмболии молочными сгустками прекратила своё существование. Французские психиатры XIX века J. Esquirol и V. Magnan признавали ведущую роль центральной нервной системы в происхождении послеро-

довых психозов. Немецкий психиатр K. Ideler представил мировому научному сообществу концепцию о преимущественном влиянии психологического кризиса, сравнивая роды с экзистенциальным переживанием и таким образом предвещая появление психологического направления изучения расстройств, связанных с репродуктивным циклом женщин. Работа L. Ripping в 1877 году, который одним из первых среди авторов XIX века приводит данные о гетерогенности послеродовых психозов и аффективных состояний пуэрперального периода [2].

В базе данных «Pubmed» по поисковому запросу «postpartum psychosis» на декабрь 2018 года воспроизводится 853 абстракта статей, из которых 187 было опубликовано за последние 5 лет (с 2014 года). Среди множества статей, посвященных выбранной теме, только небольшая часть (15 абстрактов) затрагивает патогенетические основы.

Рассмотрим подробнее некоторые из них.

Так, публикация Dazzan P., Fusté M., Davies W. (2018 г.) предоставляет данные о том, что функция иммунной системы играет важную роль в возникновении послеродового психоза. На основании результатов клинических исследований и исследований на животных выдвинуто предположение, что активность регуляторных Т-клеток и эффективность последующих процессов миелинизации в мозге, опосредованных белками CCN, нарушаются при послеродовом психозе [6].

В 2016 году издана публикация de Witte L. D. и соавторов о влиянии инфекционных агентов на развитие послеродового психоза. Поскольку послеродовой психоз связан с активацией иммунной системы, было выдвинуто предположение, что инфекционные агенты могут быть вовлечены в патогенез этого расстройства. Специалисты измеряли титры иммуноглобулинов G и M к вирусу простого герпеса типа 1 и 2, вирусу Эпштейна-Барра, цитомегаловирусу и токсоплазме *Gondii* в когорте пациентов с послеродовым психозом на выборке, равной 81 человеку и сравнивали их с контрольными группами. По результатам исследования не было обнаружено существенных различий в титрах антител ни для одного из этих патогенов. Таким образом, авторы пришли к выводу, что результаты данного исследования не подтверждают гипотезу о том, что воздействие этих нейротропных патогенов участвует в послеродовом психозе [7].

Структуру мозга у женщин с риском послеродового психоза исследовали с помощью МРТ

в 2017 году Fusté M. и соавторы. Было проведено перекрестное исследование 256 женщин с риском послеродового психоза и 21 здорового контроля в тот же послеродовой период. Женщины, у которых развился эпизод послеродового психоза, имели меньшую переднюю поясную извилину, меньшую верхнюю височную извилину и парагиппокампальную извилину по сравнению с женщинами группы сравнения. Кроме того, у группы женщин, у которых не развился эпизод послеродового психоза, установлен больший объем верхней и нижней лобной извилины. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, так как были различия между группами в отношении продолжительности заболевания и интервала между родами и МРТ. Тем не менее, авторы сошлись на мнении, что это первые результаты, позволяющие предположить, что в некоторых случаях МРТ может предоставить информацию о морфологии головного мозга, которая характеризует женщин с повышенным риском развития послеродового психоза [8].

Гао J. и соавторы в 2018 году опубликовали экспериментальное исследование о влиянии рецептора 5-HT<sub>2A</sub> (мембранные рецепторы 5-гидроксиทริปтамина) на материнское поведение у крыс. Серотониновый рецептор 5-HT<sub>2A</sub> широко распространен в центральной нервной системе и играет важную роль в сенсомоторной функции, регуляции эмоций, мотивации, исполнительном контроле, обучении и памяти. Эксперты исследовали роль этого рецептора в материнском поведении у крыс, натуралистическом поведении, охватывающем многие психологические функции. Было выявлено, что активация рецептора 5-HT<sub>2A</sub> с помощью TCB-2, который является высокоселективным агонистом 5-HT<sub>2A</sub>, нарушала материнское поведение в зависимости от дозы, и этот эффект уменьшался при предварительной обработке рецептора 5-HT<sub>2A</sub> антагонистом MDL 100907, но усугублялся предварительной обработкой антагонистом рецептора 5-HT<sub>2C</sub> SB242084 и агонистом рецептора 5-HT<sub>2C</sub> MK212, что указывает на то, что нарушающий материнское поведение эффект активации 5-HT<sub>2A</sub> специфичен к рецептору и может модулироваться 5-HT<sub>2C</sub> рецептором двунаправленно. Затем эксперты микроинъекцировали TCB-2 в две области мозга, важные для нормальной экспрессии материнского поведения: медиальную префронтальную кору и медиальную преоптическую область, и обнаружили, что только острая инфузия TCB-2 в медиальную

префронтальную кору нарушала материнское поведение, тогда как инфузия в медиальную преоптическую область не оказывала эффекта. Эти данные свидетельствуют о том, что рецептор 5-HT<sub>2A</sub> в медиальной префронтальной коре необходим для нормальной экспрессии материнского поведения посредством его собственного действия или взаимодействия с другими рецепторами. Таким образом, авторы пришли к выводу, что функциональное нарушение этой нейрорецепторной системы может способствовать возникновению послеродовых психических расстройств [9].

Датское общенациональное когортное исследование предоставило результаты о коморбидности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и психических расстройств в послеродовом периоде (Bergink V. и соавторы, 2018). Послеродовой период является хорошо известным периодом риска для первого проявления аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, а также первого проявления психических расстройств. Эти два расстройства являются одними из наиболее распространенных медицинских состояний после родов, часто неправильно диагностируются и негативно сказываются на качестве жизни, если их не лечить. Исследование было разработано для изучения возможной двунаправленной связи между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и психическими расстройствами в послеродовом периоде. Было проведено популяционное когортное исследование, связанное с датскими национальными регистрами, которое включало 312 779 женщин, родивших первого ребенка в течение 1997–2010 годов. Проведен пуассоновский регрессионный анализ для оценки отношения частоты встречаемости психических расстройств среди женщин с впервые выявленными аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, и для оценки частоты встречаемости аутоиммунных заболеваний щитовидной железы среди женщин с первыми проявлениями психических расстройств, а также совпадения между этими расстройствами с использованием индекса коморбидности. Результаты таковы: у женщин с первичным проявлением аутоиммунного заболевания щитовидной железы в послеродовом периоде чаще встречались первичные проявления психического расстройства, чем у женщин без послеродового аутоиммунного заболевания щитовидной железы (частота встречаемости = 1,88, 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,25–2,81). Женщины с впервые возник-

шими послеродовыми психическими расстройствами имели более высокий риск аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, чем женщины без психических расстройств (частота встречаемости = 2,16, 95 % ДИ: 1,45–3,20). Индекс сопутствующей патологии через 2 года после родов составил 2,26 (95 % ДИ: 1,61–2,90), что указывает на сопутствующую патологию между первыми проявлениями аутоиммунного заболевания щитовидной железы и психическими расстройствами. Можно сделать выводы, что первичные проявления аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и психических расстройств в послеродовом периоде коморбидны, что имеет отношение к дальнейшим исследованиям этиологии этих расстройств и того, почему деторождение, в частности, вызывает начало заболевания [10].

Ещё одно исследование иммунной системы при послеродовом психозе было проведено в 2017 году Kumar M. M. и соавторами. В этом исследовании была предпринята попытка определить иммунные сигнатуры, связанные с первым проявлением послеродового психоза, методом цитометрии. Исследование периферической крови показало снижение наивных CD4 и CD8 Т-клеток, в то время как активированные CD8 и регуляторные Т-клетки памяти были увеличены у женщин с послеродовым психозом по сравнению со здоровыми контролями. CD14-CD16+ неклассические моноциты, CD11c+ миелоидные DC и цитотоксические CD56dimCD16+ были снижены, в то время как CD56brtCD16+/- регуляторные НК-клетки были повышены у женщин с послеродовым психозом. Таким образом, данное исследование подчеркивает генерализованную иммунную дисрегуляцию при послеродовом психозе [11].

Работа в области молекулярной патофизиологии послеродового психоза была проведена в 2016 году Humby T. и соавторами. Материнский дефицит фермента стероидсульфатазы был предложен в качестве механизма потенциально высокого риска развития послеродового психоза. Было выявлено, что ингибирование стероидсульфатазы с помощью 667-КОУМАТА (10 мг/кг перорально) у новорожденных мышей приводит к поведенческим аномалиям, которые могут быть частично смягчены введением клинически эффективного антипсихотического зипразидона (0,3–1,0 мг/кг в/в). Характер поведенческих аномалий у мышей, получавших 667-КОУМАТ, указывает на наличие генетического субстрата в 21–23 сМ на хромосоме 15; из 17 генов в этом хромосомном интер-

вале только один (Nov/Csn3) был достоверно дифференцирован. Два дополнительных члена семейства Csn (Csn2/Ctgf и Csn4/Wisp1) также были достоверно дифференцированно экспрессированы между двумя группами, как и три других гена, коэкспрессированных с Nov/Csn3. Экспрессия Nov/Csn3, но не других дифференциально экспрессируемых генов, может быть нормализована введением зипразидона (1,0 мг/кг). Таким образом, авторы сошлись на мнении, что экспрессия NOV/CCN3 может быть превосходным кандидатом на роль медиатора риска послеродового психоза [12].

Фармакологическое подавление лактации агонистами рецептора D2 и риск послеродового психоза были исследованы в 2016 году Snellen M. и соавторами. Было высказано предположение, что агонисты D2-рецепторов, обычно используемые в послеродовом периоде для физиологического подавления лактации, такие как бромокриптин и каберголин, могут повышать риск возникновения или рецидива заболевания у женщин, у которых имеется предрасположенность или история шизофрении, биполярного расстройства или послеродового психоза. Был сделан вывод, что в то время как агонисты D2-рецептора, по-видимому, увеличивают риск запуска психоза у ранее здоровых матерей и тех, у кого ранее был диагностирован шизофрения, биполярное расстройство и послеродовой психоз, бромокриптин, по-видимому, представляет гораздо больший риск, чем каберголин. При рассмотрении вопроса об использовании фармакологических препаратов для подавления лактации врачи должны тщательно обследовать пациентов на наличие психоза в анамнезе и рассмотреть альтернативы для снижения этого риска [13].

Изменения пути триптофана в послеродовом периоде и при остром послеродовом психозе и депрессии были исследованы в 2016 году Veen C. и соавторами. Расщепление триптофана усиливается как физиологический феномен послеродового периода и может привести к уязвимости для послеродового психоза и послеродовой депрессии. Целью данного исследования было изучение изменений в расщеплении триптофана в физиологическом послеродовом периоде по сравнению с пациентами с тяжелыми послеродовыми расстройствами настроения. Исследовали 52 пациентки, среди которых 29 – с послеродовым психозом, 23 – с послеродовой депрессией, а также 52 здоровых женщин в послеродовом



периоде и 29 здоровых женщин не в послеродовом периоде. Анализы сывороточных метаболитов триптофана проводили с использованием системы LC-MS/MS для триптофана, кинуренина, 3-гидроксикинуренина, кинуреновой кислоты и 5-гидроксииндолуксусной кислоты. Результаты таковы: первые два месяца физиологического послеродового периода характеризовались низкими уровнями триптофана, повышенным расходом в сторону кинуренина и 3-ОН-кинуренина. Кинуренин был значительно ниже у пациенток с послеродовым психозом и послеродовой депрессией по сравнению со здоровыми женщинами в послеродовом периоде ( $p = 0,011$  и  $p = 0,001$ ); оставшиеся метаболиты триптофана продемонстрировали мало различий между пациентками и здоровыми женщинами в послеродовом периоде. Низкая распространенность исследуемых нарушений и строгие критерии исключения для получения однородных групп привели к относительно небольшим размерам выборки. В заключении высокие уровни кинуренина и повышенный расход триптофана как феномен физиологического послеродового периода отсутствовали у пациентов с тяжелыми послеродовыми расстройствами настроения [14].

Аутоиммунный энцефалит при послеродовом психозе исследовали Bergink V. и соавторы (2015 г.). Значительные иммунологические изменения наблюдались у женщин с аффективным психозом с первичным проявлением в послеродовом периоде. Недавние исследования выдвинули на первый план возможность того, что подгруппа пациентов с первичными приступами тяжелой психической формы может страдать от не диагностированного аутоиммунного энцефалита. Поэтому авторы выполнили трехэтапный иммуногистохимический скрининг аутоантител ЦНС у большой когорты пациентов с послеродовым психозом и сопоставимых послеродовых субъектов сравнения. В исследование вошли 96 пациентов с послеродовым психозом и 64 здоровых женщины после родов. Скрининг антител в сыворотке крови пациента проводился с использованием иммуногистохимии. Образцы, демонстрирующие любое окрашивание, дополнительно исследовали с помощью иммуноцитохимического анализа с использованием живых нейронов гиппокампа и клеточных анализов для тестирования антител к рецептору анти-N-метил-d-аспартата (NMDA). Были идентифицированы четыре пациента (4 %) с маркировкой нейрнопиллом, указывающей на реактивность

внеклеточного антигена. Образцы сыворотки от всех четырех пациентов показали четкую внеклеточную маркировку живых нейронов гиппокампа. У двух женщин была характерная картина окрашивания, характерная для позитивности антител против NMDA-рецептора, что было подтверждено клеточными анализами. Ни у одного пациента с положительной реакцией на антитела к рецептору NMDA не было признаков тератомы яичника. Два других пациента дали отрицательные результаты клеточных анализов на все известные антигены ЦНС. Ни один из подходящих субъектов сравнения после родов не имел подтвержденных нейрональных поверхностных антител. У двух пациентов с антителами против NMDA-рецептора были выявлены экстрапирамидные симптомы после начала лечения малыми дозами галоперидола. У пациентов с острым психозом в послеродовом периоде следует рассмотреть возможность систематического скрининга аутоантител к рецептору анти-NMDA. Острое наступление тяжелых атипичных психических симптомов у молодых женщин-пациентов должно повысить индекс подозрений на энцефалит с рецепторами против NMDA, особенно на фоне неврологических симптомов, включая экстрапирамидные побочные эффекты антипсихотического лечения [15].

Таким образом, исходя из приведенных выше опубликованных данных следует, что патогенетическая основа такого расстройства как послеродовой психоз изучена недостаточно и требует дальнейших исследований, а тема этиологии послеродовых психозов продолжает быть актуальной как для практикующих акушеров-гинекологов, так и для психиатров.

### Литература

1. Sorokina, T. T. Rody i psihika: praktich. ruk [Childbirth and psyche practical guidance]. – Minsk: Novoe znanie, 2003 (in Russian).
2. Ragimova, A. A. Poslerodovye psihozy: istorija i sovremennoe sostojanie problem [Postpartum psychosis: history and current state of the problem] // Consilium medicum. – 2018. – Vol. 1. – P. 12–18.
3. Garfield, P. [et al.]. Outcome of postpartum disorders: a 10 year follow-up of hospital admissions // Acta Psychiatr. Scand. – 2004. – Vol. 109, № 434. – P. 9.
4. Munk-Olsen, T. [et al.]. Use of primary health care prior to a postpartum psychiatric episode // Scand. J. Prim. Health Care. – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 127–133.
5. Norhayati, M. [et al.]. Severe Maternal Morbidity and Postpartum Depressive Symptomatology: A Prospective Double Cohort Comparison Study // Res. Nurs Health. – 2016. – Vol. 39, № 6. – P. 415–425.

6. *Dazzan, P., Fusté M., Davies W.* Do Defective Immune System-Mediated Myelination Processes Increase Postpartum Psychosis Risk? // *Trends Mol. Med.* – 2018. – Vol. 24, № 11. – P. 942–949.

7. *deWitte, L. D.* [et al.]. Are infectious agents involved in the pathogenesis of postpartum psychosis? // *J. Affect Disord.* – 2018. – Vol. 15, № 229. – P. 141–144.

8. *Fusté, M.* [et al.]. Brain structure in women at risk of postpartum psychosis: an MRI study // *Transl. Psychiatry.* – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 1286.

9. *Gao, J.* [et al.]. Activation of 5-HT<sub>2A</sub> receptor disrupts rat maternal behavior // *Neuropharmacology.* – 2018. – Vol. 128. – P. 96–105.

10. *Bergink, V.* [et al.]. Comorbidity of autoimmune thyroid disorders and psychiatric disorders during the postpartum period: a Danish nationwide register-based cohort study // *Psychol. Med.* – 2018. – Vol. 48, № 8. – P. 1291–1298.

11. *Kumar, M. M.* [et al.]. Immune system aberrations in postpartum psychosis: An immunophenotyping study

from a tertiary care neuropsychiatric hospital in India // *J. Neuroimmunol.* – 2017. – Vol. 15, № 310. – P. 8–13.

12. *Humby, T.* [et al.]. A pharmacological mouse model suggests a novel risk pathway for postpartum psychosis // *Psychoneuroendocrinology.* – 2016. – Vol. 74. – P. 363–370.

13. *Snellen, M.* [et al.]. Pharmacological lactation suppression with D<sub>2</sub> receptor agonists and risk of postpartum psychosis: A systematic review // *Aust. N. Z. J. Obstet Gynaecol.* – 2016. – Vol. 56, № 4. – P. 336–340.

14. *Veen, C.* [et al.]. Tryptophan pathway alterations in the postpartum period and in acute postpartum psychosis and depression. *J. Affect Disord.* – 2016. – Vol. 1, № 189. – P. 298–305.

15. *Bergink, V.* [et al.]. Autoimmune Encephalitis in Postpartum Psychosis // *Am. J. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 1, № 9. – P. 901–908.