

ШИЗОФРЕНИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИЧИНАХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ**Веселков Алексей Александрович**

студент, лечебный факультет, 1 курс ПМГМУ им. И.М. Сеченова, РФ, г. Москва

Доровских Анна Владимировна

студент, лечебный факультет, 1 курс ПМГМУ им. И.М. Сеченова, РФ, г. Москва

Тер-Левонян Артур Сукиасович

студент, лечебный факультет, 1 курс ПМГМУ им. И.М. Сеченова, РФ, г. Москва

Дегтяревская Татьяна Юрьевна

научный руководитель, канд. биол. наук, доц. кафедры биологии и общей генетики ПМГМУ, РФ, г. Москва

Клиническая неврология использовала и использует множество современных структурных и функциональных нейровизуальных технологий для того, чтобы суметь хоть немного приблизиться к нашему пониманию шизофрении. В наше время ведётся полемика по вопросу, является ли шизофрения самостоятельным заболеванием или же это совокупность различных нейроанатомических и молекулярных изменений, которая приводит к хроническому психотическому состоянию. Основываясь на современных знаниях можно дать определение данному заболеванию. Шизофрения — полиморфное психическое расстройство или группа психических расстройств, связанное с распадом процессов мышления и эмоциональных реакций.

Общий риск заболевания, по данным исследований, составляет 0,4—0,6 % (4—6 случаев на 1000 человек) [10]. Частота заболеваний шизофренией сильно колеблется. Она зависит в первую очередь от географического расположения района, от организации психиатрической помощи в данном районе. В общепринятой практике болезнь начинается чаще у лиц возрастом 15—25 лет. Однако по данным статьи средний возраст заболевания следует рассматривать в зависимости от региональных вариаций. Также у женщин имеется тенденция к более позднему началу болезни [22].

Диагноз ставится на основании анализа жалоб пациента, его поведения и путём тестовой диагностики. Существует две системы диагностики симптомов шизофрении: DSM и МКБ-10.

Существует множество гипотез, объясняющих возникновение шизофрении, её симптоматику. Многие из них объясняют появление шизофренической симптоматики в результате нарушения нейроанатомических процессов, которые лежат в основе когнитивных функций и поведения человека, а также расстройства клеточных механизмов, которые регулируют поведение нейронов в рамках этих процессов. Но прежде чем говорить о возникновении шизофрении, необходимо понять закономерности нормального развития и функционирования нервной системы.

Среди огромного мозгового комплекса нейроны управляются с помощью каких-то «руководящих» механизмов. Один из них: обширная нейрональная сеть предопределяет фактически все поведенческие функции. Другим механизмом является сам головной мозг,

который хоть и ограничен рамками генетической программы, но при этом является очень пластичным, способным подстраиваться под изменения окружающей среды. Изначально идея о нейроанатомических структурах, контролирующих поведение, возникла при изучении аномальных состояний. Ясность в понимании нейрональных трактов, контролирующих моторику, внесло изучение дефицита двигательной активности, возникающего при болезни Паркинсона или болезни Хантингтона. Наличие же нейрональных сетей, выполняющих специфические функции, как речевое общение, внимание и память было подтверждено в ходе компьютерных исследований здоровых людей. Исследование с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показывает наличие специфической активности сетей в процессе речи, запоминания информации, прослушивания музыки и т. д. Память представляет собой лучший пример нейрональной сети и позволяет на своём примере сформулировать несколько важных принципов функционирования головного мозга. Во-первых, память подразделяется на несколько различных типов и подтипов. Например, декларативная память — память, при помощи которой мы осознаём себя, память на факты и различные эпизоды. Рабочая память — разновидность сознательного, но кратковременного сохранения информации. Недекларативная память — запоминание и усвоение навыков, формирование привычек, осуществление бессознательных процессов. Существуют и другие виды памяти, но самое главное, что при нарушении одного вида памяти другой тип может не затрагиваться, например, больные с амнезией (нарушение декларативной памяти) способны удерживать новую информацию в мозгу в течении нескольких минут, используя рабочую память.

Нейроанатомическая система, лежащая в основе декларативной памяти, включает в себя области лимбической системы медиальной височной доли, а также взаимосвязанные участки коры в лобных, теменных и височных долях. По данным ПЭТ рабочая память требует специфической активации префронтальной коры в дополнение к взаимосвязанным областям коры. Безусловная память (недекларативная), не зависит от структур медиальной височной области, и, как полагают, имеет отношение к стриатуму, включая сенсорные области коры, хвостатое ядро. Первая закономерность, которую можно выделить на основе данной информации, заключается в том, что разные типы памяти находятся в нейроанатомическом разобщении. Это подтверждается на примере различных клинических случаев [4, с. 86]. Следующий принцип, раскрывающийся на примере памяти: разные нейрональные сети могут «включаться» в разное эволюционное время. Например, полагают что у человеческих или обезьяньих детёнышей система точной или декларативной памяти созревает позже чем кортикостриальная или безусловная система памяти. Кроме этого, с началом пубертата происходит созревание другой сети, что также отражается на функции памяти.

Память в данном случае является лишь примером. Сама идея заключается в том, что всё познание и опыт у человека могут быть сведены к функциям отдельных участков коры головного мозга, включающихся в качестве сетей для выполнения специфических заданий. Таким образом, организующий принцип функционирования нервной системы заключается в способности отдельных функционально изолированных, но вероятнее всего частично перекрывающихся нейроанатомических структур участвовать в различных процессах жизнедеятельности организма и подключаться к работе в определённый период онтогенеза. Теперь необходимо понять, как же изначально формируются связи между данными структурами и как они видоизменяются в течение жизни.

Формирование ЦНС определяется рядом комплексных процессов, именуемых в целом нейрогенезом, миграцией нейронов и их дифференцировкой. «Решения», которые принимает нейрон относительно его сущности и предназначения зависят как от генетических, так и онтогенетических факторов. Если описать кратко, то между нейроном и его «окружением» должно произойти комплексное и сложное взаимодействие, чтобы определить его конечную роль.

В данной статье мы не будем рассматривать нейрогенез, так как это довольно объёмный процесс и о нём можно почитать подробно во многих источниках, вместо этого мы хотим описать процесс миграции нейронов (на примере образования кортикальных слоёв). Каждому нейрону, после его образования, предписан определённый «слоевой адрес». Нейроны осуществляют своё перемещение путём прикрепления к глиальным волокнам. Этот процесс зависит от поверхностных взаимодействий нейронов, от взаимодействия поверхностных

адгезивных молекул между нейроном и глиальными волокнами и от метиласпартатных (NMDA) рецепторов. Все эти условия влияют на перемещение нейрона в тот или иной кортикальный слой.

Возникает также сложная проблема установления связей между нейронами одной корковой области. Помимо этого разные корковые области также должны быть сплетены между собой. Механизм возникновения данных связей между нейронами до сих пор точно неизвестен, однако существует гипотеза, объясняющая каким образом нейрон, простирает свой аксон через эмбриональную ткань, чтобы найти соответствующую мишень. На поверхности острия аксона (конус роста) расположен ряд молекул. Они взаимодействуют с другими молекулами, расположенными на соседних клетках, аксонами и экстрацеллюлярным матриксом в эмбриональной ткани. Молекулы либо отталкиваются, либо притягиваются, заставляя конус роста развиваться в нужном направлении. В дополнение к притягивающим молекулам существуют градиенты, по которым происходит рост конусов [1]. Афферентные связи нейронов также определяют нейрональный фенотип. Нейрональные постсинаптические мишени вырабатывают факторы «дифференциации», изменяющие экспрессию гена в пресинаптическом нейроне и влияющих на выбор синтезируемых нейротрансмиттера и нейропептидов.

Нарушения данных процессов, когда у нейронов не хватает адгезивных молекул, приводит к дисфункциям определённой нейрональной сети и определённой сферы нервной системы, контролируемой ей. Если рассматривать более глубоко, то функционирование целой области коры головного мозга может измениться за счёт нарушения афферентного притока. В опыте [21] на хорьках было открыто, что если в слуховую зону коры головного мозга направить вместо привычного афферентного притока непривычную «зрительную» информацию, то данная область начинает работать как зрительная зона коры. С одной стороны, это показывает насколько пластичной является кора больших полушарий, с другой — насколько непредсказуемыми и опасными могут быть последствия неправильного формирования проводящих путей.

Кроме пластичности корковой существует ещё и синаптическая пластичность. Обучение и постоянное повторение определённых действий, процессов увеличивает в коре больших полушарий зоны представительства данных процессов. Вкратце, кора «учится» в ходе приобретения опыта. Обучение и память можно свести к усилению существующих связей или образованию новых в рамках нейрональных сетей. Оперативная память способствует усилению синапсов путём ковалентной модификации существующих протеинов за счёт активации систем вторичных мессенджеров. Долговременная память скорее всего использует экспрессию нейрональных генов и синтез новых протеинов, которые обуславливают рост новых синаптических связей [16]. Наиболее выдающаяся работа, прояснившая молекулярные механизмы синаптической пластичности, связанной с процессом обучения, была выполнена на морских улитках аплизиях [18]. Основная суть данного опыта состоит в том, что синхронная активность нейронов и их синапсов высвобождает нейротрансмиттеры, допускающие клеточный каскад, вовлекающий системы вторичных мессенджеров, фосфорилирование протеинов, индукцию генов и в конечном счёте — рост числа синапсов и их ремоделирование. Это вновь подчёркивает удивительную пластичность нервной системы.

На данном этапе мы ознакомились с тремя принципами функционирования нервной системы, которые необходимы нам для последующего понимания возможных причин возникновения шизофрении. Первый принцип связан с памятью и когнитивными процессами, он заключается в том, что разные типы памяти, подтипы функционально и нейроанатомически разобщены. Их области представительства могут напирать друг на друга, но при нарушении одних, другие могут функционировать в нормальном состоянии. Второй принцип — разные нейрональные системы могут включаться в различные периоды существования. Третий принцип — кора больших полушарий, как и сам мозг, является очень пластичной структурой и способна подстраиваться под влияние окружающей среды.

Теперь, зная эти принципы мы можем приступить к обсуждению возможных причин возникновения шизофрении.

У людей с диагнозом «хроническая шизофрения» индивидуальные симптомы имеют

тенденцию группироваться вокруг трёх основных осей: психомоторное обеднение (эмоциональное оскуднение, алогия и т. д.), дезорганизация (повышенная отвлекаемость, расстройство мышления), искажение реальности (галлюцинации и бред). На основе исследования паттернов церебральных кровотоков и нейропсихологических тестов было выявлено, что клинические проявления болезни имеют свою нейроанатомическую локализацию. Память также представляет собой особый пункт для обсуждения. Пациенты, страдающие шизофренией, демонстрируя полную несостоятельность при выполнении тестов на точную память, оказывается, могут почти нормально справляться с заданиями на произвольную память [11]. Таким образом имеется преимущественно дисфункция медиальной височной доли и связанных с ней префронтальных корковых структур. В ходе сканирующих исследований нервной системы обнаружены доказательства того, что сети, связывающие данные области коры, приходят в дисфункциональное состояние во время выполнения больными заданий, адресованных рабочей памяти. Но каким образом дети, чья функция данной нейрональной сети нарушена, которые обречены стать шизофрениками, могут быть здоровыми в период детства. Тут нам и может прийти на помощь знание первого и второго принципа функционирования НС. В ходе исследований на приматах, было установлено, что лобный компонент сети, ответственный за рабочую память, не является ключевым вплоть до пубертатного возраста. После же подросткового периода неподключение данной области к общему функционированию памяти приводит к ухудшению выполнения заданий по рабочей памяти [12]. Таким образом неправильное развитие данной сети может совпасть с началом шизофрении в позднем подростковом возрасте. Таким образом дисфункция хотя бы одной ключевой нейронной сети может быть связана с шизофренией. В клиническом отношении шизофрения — это комплексное расстройство с целым спектром проявлений: как лобные, так и височные доли коры головного мозга имеют обширные церебральные связи, и дисфункция этих областей может привести к дисфункции многих сфер поведения человека.

В ходе сканирующих исследований нервной системы у больных шизофренией были выявлены фокальные изменения в медиальной височной и префронтальной коре. Посмертные исследования позволяют говорить о ряде специфических эволюционных проблем, связанных с послойными и миграционными аномалиями. Как упоминалось ранее, принадлежность нейрона к тому или иному слою зависит от внешнего влияния на него. Аномалии на любом из этапов нейрогенеза, миграции и дифференцировки, даже в течение непродолжительного времени, могут привести к аномальным слоевым паттернам. Исследования на крысах показали, что даже ограниченное перинатальное гиппокампальное нарушение вызывает в будущем поведенческие расстройства, связанные с гиппокампальной дисфункцией и с нарушением функции лобной доли коры головного мозга [19].

Молекулярная биология также вносит большой вклад в изучение механизмов шизофрении. Было доказано, что нейротрансмиттеры и фармакологические вещества, имитирующие их действие, динамически влияют на экспрессию нейрональных генов и их функционирование, а также могут изменять деятельность нейрональных сетей. Исходя из этого, дефициты, возникающие в любой области молекулярной биологии — от импульса до его образования в геном, — могут быть вовлечены в комплекс поведенческих когнитивных и аффективных расстройств, именуемых шизофренией.

Различные гипотезы, объясняющие причины появления шизофрении, сходятся во мнении, что у многих больных шизофренией имеются эволюционные аномалии головного мозга. Многие исследования [23] показывают, что у больных, боковые желудочки, а также третий и четвёртый желудочки, но уже в меньшей степени, увеличены. Кроме того, описывается также уменьшение объёма коры и снижение «плотности» нейронов во фронтальной области коры мозга. Увеличение височного рога левого латерального желудочка может свидетельствовать о том, что возможно сокращение объёма тканей, окружающих медиальные височные структуры. Известно, что в здоровом мозге левая сильвиева борозда длиннее, чем правая, правая лобная доля, правая височная доля больше, чем таковые на противоположной стороне. По результатам посмертных исследований пациентов с шизофренией сообщено, что асимметрия утрачивается или уменьшается в поражённом мозге. Увеличение размера желудочков при шизофрении может свидетельствовать о неполном созревании окружающих мозговых областей, что может являться следствием аномального нейрогенеза и нарушения миграции нейронов.

В ходе международной конференции, посвящённой вопросам шизофрении Майклом Грином, была предложена теория о существовании 4 возможных нейронных подсистем, которые управляют рядом социальных когнитивных процессов. Существование таких систем подтверждают различные эмпирические исследования с использованием нейровизуализации и электроэнцефалографии, при этом наблюдаются их нарушения при шизофрении.

1 подсистема — *система социальной стимулированной идентификации* - содействует обработке биологических движений, настроений, эмоционального просодия и мимики. Нервные регионы включают веретенообразные извилины (обеспечивает идентификацию лица), миндалевидное тело (эмоциональная валентность) и заднюю верхнюю височную борозду (биологические движения). Грин также подтвердил существование дисфункции тех задач, которые связаны с активацией мозга в данных областях у больных шизофренией.

2 подсистема — *система опыта совместного действия* — включает в себя общие нейронные цепи, которые являются активными как во время наблюдений, так и при участии в социальных ситуациях. Они включают в себя моторную резонансную систему (зеркальные нейронные регионы премоторной коры и нижней теменной доли) и систему, включающую в себя дорсальную и переднюю часть островка. Учитывая ограниченное количество исследований по этим системам, было отмечено, что даже несмотря на факты, указывающих на наличие дисфункции в этих нейронных областях при шизофрении, данные были противоречивы.

3 подсистема — *система ментализирования* — эта система, которая играет важную роль в рефлексивном мышлении, включает в себя медиальную префронтальную область коры головного мозга, височно-теменную борозду, предклинье и височные полюсы, которые перекрываются в сетях, работающих в состоянии покоя. Исследования в шизофрении продемонстрировали, что активации в этих сетях либо уменьшаются, либо задерживаются.

4 подсистема — *Система, регулирующая эмоции* — влияет на выражение эмоций в соответствующих социальных условиях и включает в себя те участки мозга, которые находятся на путях, связывающих миндалины с вентральной и дорсальной латеральной областью префронтальной коры. Дисфункция нейронной активности в этих областях мозга была продемонстрирована при шизофрении.

Считается, что синхронизированное функционирование этих четырех систем является необходимым для эмпатического и адаптивного просоциальных поведений, в соответствии с Грином [14].

На той же конференции была представлена другая гипотеза возникновения данного заболевания. Накопленные данные в ходе исследований свидетельствуют о возможной роли воспаления в патофизиологии шизофрении. Это стимулировало исследование в том, как воспаление влияет на структуру и функционирование центральной нервной системы, и как эти эффекты могут быть измерены.

Офер Пастернак из Гарвардской медицинской школы в Бостоне, штат Массачусетс, описал, как успехи в диффузионно-взвешенной томографии (ДВТ) могут выявить влияние воспалительного процесса на белое вещество. Популярны ДВТ-методы, такие как диффузионно-тензорная томография (ДТТ) имеют отличную чувствительность к изменениям в микроструктуре белого вещества, но страдают от недостатка специфичности, так как такие показатели, как фракционная анизотропия (ФА), могут быть подвержены влиянию множества механизмов. Форма ДВТ, известная как анализ свободной воды, может различать воду свободно диффундирующую в межклеточное пространство и воды, диффундирующую в непосредственной близости границы, такие как клеточные мембраны. Поскольку нейровоспаление связано с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, приводящее к избыточному содержанию воды в нервной ткани, анализ свободной воды может быть добавлено к ДТТ, чтобы помочь различать изменения в белом веществе ФА, вызванные дополнительным содержанием воды во внеклеточном пространстве и изменения, вызванные различиями в белом веществе мозга. Используя эту методологию, Пастернак и коллеги нашли, что в начальной стадии шизофрении, изменения в ФА, в первую очередь, появляются за счет увеличения внеклеточного пространства (Пастернак и соавт., 2012), тогда как при

хронической шизофрении, снижение ФА появляется из-за изменений в диффузии внутри белого вещества мозга (Пастернак и соавт., 2015). Эти данные позволяют предположить, что изменения белого вещества в начале течения болезни может быть обусловлено нейровоспалением, а последующие — дефицит, вызванное нейродегенеративным процессом.

РЕТ-лиганды для белка-транслокатора 18000 а.е.м. (TSPO), макроглиальный маркер увеличенная в условиях активного воспаления, обеспечивают возможность измерения нейровоспаления *in vivo*. Рене Кан из Университета Утрехта в Нидерландах привел данные, свидетельствующие о более высокой TSPO-связи у больных с начальной стадией шизофрении, чем в контроле. Кроме того, TSPO-связь была положительно коррелирует с периферическими уровнями С-реактивного белка у больных шизофренией. Повышенная экспрессия мРНК TSPO было также найдено в сером веществе трупов пожилых пациентов с шизофренией. Эти эффекты были более выражены в височной доле, чем в лобной доле, предполагая региональные различия в уязвимости к воспалению.

Предыдущие исследования с РЕТ-лигандами для TSPO показали, что некоторые особи показывают аномально низкое связывание, эффект, который был найден связанным к функциональным полиморфизмам в гене TSPO. Аристотелем Войнескос Центра по проблемам наркомании и психического здоровья в Торонто, Канада, представлены данные изучения того, как этот функциональный вариант может быть связан с мозговой структурой. TSPO — генотип не был представлен ассоциированным с микроструктурой белого вещества, измеряемого с ДТТ, но было показано влияние на возрастные изменения в кортикальной толщине. Хотя TSPO-Генотип не был связан с шизофренией, этот генетический вариант может быть важным фактором дифференциальной уязвимости к нейробиологическим эффектам воспаления.

Соул Наджар Нью-Йоркского университета школы медицины в Нью-Йорке представил обзор последних заключений по нейровоспалению при шизофрении, как нарушения в глиальных клетках могут быть связаны с аномалиями белого вещества (Наджар и Перлман, 2015). Доказательства из нейропатологических исследований включают выводы повышенной плотности HLA-иммунореактивного микроглии в белом веществе относительно серого вещества, активированной микроглии возле апоптоза олигодендроцитов и демиелинизирующих аксоны и повышение числа интерстициальных нейронов в белом веществе при шизофрении. Изучение относительной плотности астроцитов и олигодендроцитов получило смешанные результаты, однако, нет никаких доказательств астроглиоза при шизофрении, в отличие от других нейровоспалительных расстройств, таких как рассеянный склероз или болезнь Альцгеймера. В соответствии с невропатологическими доказательствами, исследования показали повышенные уровни цитокинов и S100B, и низкий уровень основного белка миелина, как BDNF, и GFAP в крови больных шизофренией. Генетические исследования предоставили новые доказательства причастности глиальных нарушений при шизофрении, поскольку расстройство было связано с SNPs в астроглиа — и олигодендроглиа-связанных генов [15].

Появления шизофрении в наше время пытаются объяснить не только со стороны аномального развития, нейроанатомических нарушений, но и с помощью генетики. Причинами этому являются несколько результатов исследований: во-первых, обнаруживается явное накопление числа больных шизофренией в одних и тех же семьях, во-вторых, установлено повышение риска заболеваемости зависимости от степени родства, достигающего максимальной вероятности у однойцевых близнецов [17], последнее, заметна половая предпочтительность передачи шизофрении по материнской линии [9]. В настоящее время существуют две важные генетические гипотезы. Согласно первой, шизофрения является гетерогенным заболеванием и определяется большим числом локусов, мутационные изменения которых могут обуславливать её наследования [7]. Вторая концепция заключается в том, что шизофрения представляет собой единое заболевание и её генетическая разнородность является такой же кажущейся, как и клиника. Это результат длительной эволюции патологического мутантного характера [13]. Исследований в этой области по вопросу шизофрении имеется весьма много. Описание их в данной статье приводится не будет, так как единого ответа пока ещё толком не найдено.

Ещё одной наукой, которая пытается внести свой вклад в изучении появления шизофрении

является биохимия. Наиболее известной гипотезой является так называемая дофаминовая гипотеза, согласно которой происходит либо повышение производства самого дофамина, либо усиление его действия в определённых участках мозга, что и вызывает клиническую картину шизофренического заболевания. Тем не менее в настоящее время ещё не получено научно обоснованного однозначного доказательства правильности данной гипотезы.

Другая область изучения шизофрении связана с такой наукой как психология. Одной из основных психоаналитических концепций является теория, рассматривающая шизофрению как особую позицию индивидуума в отношении окружающего мира. Психоаналитические концепции возникновения шизофрении почти нельзя подтвердить методом статистической обработки, однако то, что внешняя среда, в которой находится человек, влияет на его психическое состояние, отрицать невозможно.

В данной статье были описаны основные теории и концепции, которые объясняют или предпринимают попытки объяснить появление такого страшного заболевания как шизофрения. Современные учёные всё же стараются не считать причиной заболевания лишь какую-то одну версию. На основе данных теорий была составлена современная концепция заболевания шизофренией. На предрасположенность к шизофреническому заболеванию одновременно оказывают влияние наследственность, поражение мозговых структур во время родов, развитие мозговых структур в период эмбриогенеза, раннее неправильное психическое развитие и неблагоприятное влияние окружения.

Изучив данную концепцию, возникает вопрос о том, какие методы лечения шизофрении может предложить нам современная наука.

Единой схемы лечения шизофрении не существует, так как нет возможности узнать точную причину возникновения. Поэтому в лечении, как и в исследовании возникновения болезни, оптимальнее всего помогает комплексный подход. Необходимо сочетать медикаментозное лечение и психотерапевтический подход. Обратимся для начала к медикаментозному лечению.

Первыми симптомами шизофрении являются галлюцинации, бред, беспокойство, внезапные вспышки гнева и мысли о самоубийстве. Немедленное лечение пациента точно подобранными дозами препаратов после первого психотического приступа повышает возможность положительного исхода лечения и остановки развития болезни.

Большинство психиатров изначально назначают нейролептики (являющиеся блокаторами допаминовых рецепторов). Уже с первых дней приема данных препаратов у пациентов наблюдается уменьшение частоты проявления основных симптомов проявления шизофрении. При отсутствии улучшений в первые недели после назначения лекарств, увеличивают дозы либо назначают другой препарат. При наступлении ремиссии (значительного ослабления или полного исчезновения симптомов заболевания) дозу нейролептиков постепенно снижают до уровня, необходимого для поддержания стабильного состояния. Поддерживающее лечение больных шизофренией нейролептиками осуществляется на протяжении всей их жизни, так как без восполнения дефицита данных вещества в организме, организм пациентов не способен функционировать на здоровом уровне.

Антипсихотические средства делят на две группы: препараты первого («типичные» нейролептики) и второго поколения («атипичные»).

В качестве примера препаратов первого поколения можно привести такие лекарственные средства, как Хлорпромазин (Thorazine), Галоперидол (Haldol) Флуфеназин (Prolixin). Типичные нейролептики являются наиболее эффективными против острых психотических симптомов, предотвращают возникновение рецидивов проявления шизофрении. Однако они вызывают большое количество неврологических побочных экстрапирамидных эффектов (беспокойство, нарушение координации движений, тремор, акатизию). С целью снижения побочных действий данных препаратов, специалисты советуют применять пропранолол (против акатизии), бензтропин (против брадикинезии). Также при долгом применении типичных нейролептиков, существует риск развития дискинезии, которая включает непроизвольные движения мышц (как правило, языка или во рту, реже — рук, ног, туловища).

Второе поколение препаратов (н-р Клозапин (Clozaril), Оланзапин (Zyprexa), Рисперидон (Риспердал), Зипразидон (Geodon) имеет повышенную эффективность и безопасность, считается также, что препараты второго поколения способствуют улучшению внимания и кратковременной памяти у некоторых пациентов, способствуют устранению суицидального поведения. Но и атипичные нейролептики могут вызывать побочные эффекты, такие как потеря мотивации, сонливость, увеличение веса (что особо характерно для лечения оланзапином), сексуальная дисфункция, при неправильном применении, а значит очень важно индивидуально подбирать лекарство и дозировку.

В ходе исследований [2], проведённых с целью сравнения переносимости пациентами и эффективности антипсихотических препаратов. 1497 больным в возрасте от 18 до 65 лет с синдромом шизофрении в течение 18 месяцев (что составляет среднюю продолжительность периода обострения при шизофрении) случайно были назначены индивидуальные дозы оланзапина (и некоторых других атипичных нейролептиков, таких как кветиапин, рисперидон, зипразидон) и перфеназина (нейролептика первого поколения). Результатом исследования стало определение оланзапина наиболее эффективным антипсихотическим средством.

Помимо основного лечения необходимо также проводить профилактику побочных эффектов. Одним из таких побочных эффектов является сниженная антиоксидантная защита, вследствие чего возникает окислительный стресс.

Существует множество доказательств, демонстрирующих возникновение окислительного стресса у больных с шизофренией. Кроме того, окислительный стресс связан с рядом патофизиологических механизмов, таких как воспалительные процессы, митохондриальная дисфункция, перекисное окисление липидов, повреждение ДНК и апоптоз. Данные выводы способствовали изучению влияния антиоксидантной терапии в качестве дополнения к стандартной терапии при лечении шизофрении. Другим побочным эффектом является бессонница. В данном случае нам может помочь гормон мелатонин. Он является естественным соединением, которое играет важную роль в цикле сон-бодрствование, а также мощный антиоксидант. Кроме того, мелатонин усиливает внутриклеточный глутатион (GSH) и стабилизирует клеточные мембраны. Секретция мелатонина, было обнаружено, улучшает эффективность антипсихотического лекарственного лечения шизофрении, сопутствующим симптомом которой является бессонница. Было обнаружено, значительное улучшение сна, настроения у пациентов, дополнение употреблявших мелатонин. Кроме того ученые (Андерсон и Мэйс) предположили, что мелатонин способствует также нейтрализации метаболических побочных эффектов антипсихотических препаратов. Действительно, мелатонин способствует нормализации давления и веса [20].

Хотя фармакологическое вмешательство является необходимым условием для достижения успеха в лечении шизофрении, при комбинировании его с психотерапией наблюдается повышение социальной адаптации и трудоспособности пациентов, а также снижение длительности госпитализации и инвалидизации.

Вопрос о принципиальной действенности психотерапии в настоящее время сомнений не вызывает. Однако на практике этой стороне лечения не уделяется достаточного внимания.

После провокационного выступления Eysenck в 1952 г. с заключением о неэффективности психотерапии, это мнение было опровергнуто рядом специальных исследований, согласно которым психотерапия чрезвычайно необходима.

Так, например, исследование эффективности психотерапии больных шизофренией было проведено в Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева. Основная и контрольная группа состояли из 52 клинически сопоставимых пациентов, основная группа получала фармакотерапию плюс групповую и индивидуальную психотерапию. Контрольная группа больных получала лишь психофармакотерапию. В основной группе ремиссии оказались достоверно более длительными, выше были также уровни трудового восстановления и социальной адаптации, ниже уровень инвалидизации больных, проявления рецидивов.

Психотерапевтическое лечение шизофрении проводить как наедине с пациентом, так и в группах и, наконец, с семьей больного. При этом сеансы психотерапии (особенно индивидуальной) должны быть по возможности короткими — по 20—30 минут, но достаточно частыми (не менее 2—3 раз в неделю).

Некоторые зарубежные психиатры придают психотерапии ведущее значение в лечении этого заболевания. Так, при индивидуальной психотерапии (которая применяется при лечении вялотекущей шизофрении) психотерапевт в неформальной обстановке вполне способен убедить пациента начать лечение, что особо важно для благоприятного исхода лечения заболевания. Большинство больных не осознают всю серьезность своей проблемы, тем не менее страдают от искажения восприятия ими мира, возникающего непонимания при общении с другими людьми. Чтобы помочь пациенту, врач использует различные методы лечения шизофрении общением (диалоги с их последующим обсуждением, моделирование сцен из жизни).

Таким образом, индивидуальная психотерапия направлена на поиски причин психоза, укрепление целостности личности, интеграцию ее представлений о себе и окружающем мире, тренировку навыков общения, формирование приемлемого для окружающих поведения. Но ее трудоемкость, длительность, высокая стоимость не сделали этот метод популярным. При шизофрении чаще используются групповые формы психотерапии.

Общеизвестно, что групповая психотерапия шизофрении, вызывает сопротивление со стороны как самого больного, так и других участников группы, страдающих иными психическими расстройствами, вследствие чего является невозможной. Однако установлено, что групповая психотерапия шизофрении оказывает благотворное влияние на пациента. Лечение в группе способствует улучшению контакта пациента с окружающей средой, предоставляя ему возможность видеть себя со стороны. Больные начинают понимать, что они не одиноки в этом мире, что есть люди, разделяющие их проблему, стремящиеся помочь, сопереживающие их душевным страданиям. Заметим также, даже если пациент просто молча присутствует на сеансе групповой психотерапии это является существенным шагом на пути к выздоровлению больного.

Существуют различные групповые методики: музыкотерапия, арттерапия, психодрама, литературный пересказ, проведение проблемно-ориентированных дискуссий, когнитивно-поведенческая и рационально-эмоциональная терапия [8].

Другой элемент психотерапии — семейная консультация. Семейная поддержка особо важна при любом тяжелом хроническом заболевании, особенно в случае шизофрении. Больной имеет свою логику, с ним часто невозможно объясняться так, как с любым другим человеком, с ним нужно уметь разговаривать. Кроме того, такие больные могут быть опасны, и родственникам надо знать, что делать в случае их агрессии.

Несмотря на все выше перечисленные способы борьбы с шизофренией, вылечить данное психическое заболевание полностью невозможно. Но с помощью новых методик можно научить человека относительно полноценно жить с этой болезнью в обществе.

В этой статье мы попытались обобщить всю известную информацию о причинах появления шизофрении и о возможных методах её лечения. Важно понять, что шизофрения действительно опасное и непредсказуемое заболевание. Необходимо искать более эффективные и безопасные варианты лечения, профилактики шизофрении, методов, направленных на предотвращение рецидивов. Но чтобы найти варианты лечения, необходимо разобраться в истоках данной проблемы. Поэтому очень важно инвестировать в отрасли наук, занимающихся изучением этого заболевания, необходимо улучшать как технические, так и теоретические аспекты изучения этой темы. К сожалению, никто не застрахован от данного заболевания, очень важно обращать внимание не только на своё физическое и психическое здоровье, но и на состояние окружающих, и в случае появления первых синдромов немедленно начинать лечение. Спасибо за внимание!

Список литературы:

1. Данный механизм подробнее описан в статье Goodman C.S and Shatz C.J. (1993) "Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity", Cell, 72 (Suppl), 77—98.
2. Статья "Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia", опубликованной в известном журнале "New England Medical Journal".
3. Труды четвертого Всесоюзного съезда нейропатологов и психиатров (под. ред. Заслуженного деятеля науки профессора В.М. Баншикова, профессора О.В. Кербинова и др., выпуск 2), Москва, 1—7 июля 1963 г.
4. Указанные случаи упоминаются в книге «Шизофрения Изучение спектра психозов», С. 86.
5. Хелл Д., Фишер-Фельтен М. «Шизофрения», перевод с нем. — М.: Алетейа, 1998. — 200 с.
6. «Шизофрения, изучение спектра психозов» (Под редакцией Р.Дж. Энсилла, С. Холлидея, Дж. Хигенботтэма, перевод с английского О.С. Лебедева), Москва «Медицина» 2001.
7. Эфроимсон (1961, 1964), Вартанян (1967, 1968).
8. Эффективность данных методов была доказана в исследовании — М. Крауфорда, Х. Киласпи (и др.), которое подробно описано в статье "Group art therapy as an adjunctive treatment for people with schizophrenia" журнала "British Medical Journal" (февраль 2012 г.).
9. Alanen 1960 Boak 1953.
10. Bhugra D. (2006). "[The global prevalence of schizophrenia](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020151)". *PLoS Medicine* 2 (5): 372—373. DOI: [10.1371/journal.pmed.0020151](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020151). PMID 15916460.
11. Goldberg T.E., Torrey, E.F. Gold, Ragland, Bigelow and Weinberger (1993) "Learning and memory in monozygotic twins discordant for schizophrenia", Psychol. Med 23 71—85, Schwartz B.L. Rosse and Deutsch, S.I. (1993) "Limits of the processing view in accounting for dissociations among memory measures in a clinical population", Memory Cognition, 21, 63—72.
12. Goldman P.S. (1971) "Functional development of the prefrontal cortex in early life and the problem of neuronal plasticity", Exp. Neurol, 32, 366—387.
13. Huxley, Mayer, Osmond, Hoffer (1964).
14. ICOSR 2015 — статья "Boosting Social Cognition in Schizophrenia The systems that make us social".
15. ICOSR 2015 — статья "Neuroinflammation, White Matter, and Schizophrenia".
16. Jessel T.M. and Kandel (1993) "Synaptic transmission: a bidirectional and self-modifiable form of cell — cell communication", Cell, 72 (Suppl), 1—30.
17. Kallmann 1952.
18. Kandel E.R. (1989) "Genes, nerve cells, and the remembrance of things past" J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci, 1, 103—125.
19. Lipska and Weinberger, (1993) "Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol — induced catalepsy and apomorphine — induced stereotypic behaviors in the rat", Dev. Brain Res, 75, 213—222 Lipska B.K., Jaskiw G.E. and Weinberger (1993) "The effects of combined prefrontal cortical and hippocampal damage on dopamine — related behaviors in rats", Pharmacol. Biochem. Behav.
20. Nutritional interventions for the adjunctive treatment of schizophrenia: Отрывок из статьи из Nutrition Journal 2014.
21. Pallas S.L (1990). "Cross — modal plasticity in sensor cortex". In the Neocortex (eds B.L. Finlay et al.), P. 205—218, Plenum Press, New York.
22. Sex difference in age of onset of schizophrenia: findings from a community-based study in India Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health and Neuro Sciences (NIMHANS), Bangalore 560029, India.
23. Turner S.W., Toone B.K., Brett-Jones J.R. (1986), "Computerised tomographic scan changes in early schizophrenia", Psychol. Med., 16, 219—225, De Lisi L.E., Stritzke, Riordan, H (1992) "The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome", Biol. Psychiatry, 31, 241—254, Falkai P. Bogerts B. Greve B. Pfeiffer, Machus, Folsch-Reeta and Ovary (1992) "Loss of Sylvian fissure asymmetry in schizophrenia. A quantitative post mortem study", Schizophr. Res, 7, 23—32.