

Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейропатологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов*

С.Н. Мосолов

НИИ психиатрии, Москва

Проблема шизофрении, безусловно, является краеугольным камнем всей психиатрии, поскольку определяет уровень ее развития и отношения по таким коренным вопросам, как классификация, диагностика, прогноз, психопатология, нейропатология и, конечно, этические, терапевтические и организационные подходы к оказанию психиатрической помощи. Е. Блейлер, благодаря которому 100 лет назад появился сам термин «шизофрения», считал, что психопатология шизофрении является самой интригующей среди всех психических заболеваний, поскольку позволяет проникнуть в тонкие механизмы функционирования психики как больных, так и здоровых людей. Следует также упомянуть, что шизофрения является одним из самых затратных для общества заболеваний, доставляющих неизмеримые страдания не только больным, но и их близким [12].

На протяжении нескольких десятилетий шизофрения являлась главным предметом исследований отечественной науки, прежде всего академической школы во главе с А.В. Снежневским. Выделенные им типы течения заболевания и динамический стереотип развития синдромов являются важными ориентирами для оценки индивидуального прогноза и большим теоретическим вкладом в учение о шизофрении и в общую психопатологию в целом. Подавляющее большинство отечественных врачей воспитаны на этой клинко-динамической парадигме. Вместе с тем, в последние годы появилось достаточно много новых эпидемиологических, клинко-социальных, генетических, нейропсихологических, клинко-терапевтических и биологических, включая нейровизуализационные и нейрохимические, научных данных о шизофрении, не укладывающихся в традиционные координаты классической немецкой и отечественной школ. Более того, эти данные, полученные преимущественно американскими и британскими исследователями, привели к появлению ряда новых теоретических концепций и воззрений, предлагаемых в качестве основы для пересмотра классификации раздела «Психотические расстройства» как в рамках DSM-V, так и МКБ-11. Вместе с тем, некоторые тезисы наших западных коллег представляются весьма дискуссионными и нуждаются в специальном обсуждении.

Начать стоит с довольно популярного в последнее время в англо-американской литературе определения шизофрении как «клинического синдрома, характеризующегося набором психических и поведенческих феноменов» (см., например, одну из последних монографий, переведенных нами на русский язык [2]). И далее обычно приводится почти весь набор психотических позитивных и негативных симптомов, включая нарушения когнитивных функций, но без указания характера течения и социально-трудового прогноза. Изначально это определение принадлежит

известному и весьма влиятельному в западной психиатрии американскому исследователю Нэнси Андреасен [10], которая сделала очень много для развития концепции позитивных и негативных симптомов при шизофрении (подробное изложение и критика этой концепции приводилась нами ранее – [3]), но по образованию является психологом. Может быть, отчасти поэтому определение так контрастирует с традиционной медицинской моделью заболеваний, в которой для врача принципиально важно, наряду с феноменологией, установить причины, этиологию, патогенез, прогноз течения с вероятным исходом и, главное, оказать посильную помощь больному, т. е. подобрать максимально адекватную, желательно патогенетическую, терапию.

Справедливости ради нужно отметить, что не все западные исследователи разделяют эту точку зрения. В руководстве Kaplan H., Sadock B. [42] шизофрения – это заболевание, протекающее с психотическими симптомами, которые значительно нарушают поведение больного, изменяют его мышление, эмоциональные реакции и восприятие окружающего. Современные британские клинические рекомендации по шизофрении [60] определяют её как расстройство (или группу расстройств), при котором изменяется восприятие, мышление, аффект и поведение и развиваются позитивные (галлюцинации и бред) и/или негативные (эмоциональная тупость, обеднение речи, отсутствие побуждений, социальная отгороженность и пренебрежение собственными нуждами) симптомы, причем соотношение наличия и выраженности этих симптомов у отдельных больных может существенно отличаться. В действующей американской классификации DSM-IV в качестве обязательных вводятся параметры длительности психоза (не менее 6 месяцев) и снижение уровня социального и профессионального функционирования. В международной классификации МКБ-10 шизофрения характеризуется «фундаментальными и характерными расстройствами мышления и восприятия, а также неадекватным или сниженным аффектом».

Вместе с тем, идея Нэнси Андреасен об относительной неспецифичности шизофренической симптоматики получает всё большее распространение и признание, особенно у наших коллег в США. Так, весьма уважаемые и известные во всём мире американские ученые Buchanan R.W. и Carpenter W.T. [16] в широко известном руководстве по психиатрии также определяют шизофрению как «клинический синдром, характеризующийся разнообразной и тяжелой психопатологической симптоматикой, включающий в себя нарушения мышления, восприятия, эмоций, двигательной сферы и поведения; хотя выраженность симптоматики может существенно различаться у отдельных индивидуумов и меняться в течение

*Статья опубликована в журнале «Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова» 2010 г. № 6.

жизни, суммарный эффект заболевания имеет, как правило, длительный и разрушительный для личности характер». Многие известные исследователи считают, что шизофрения в том виде, в котором ее понимали Крепелин и Блейлер, вообще не существует, а имеются по крайней мере два или более относительно независимых синдромов [23, 47, 73 и др.].

Отечественная психиатрическая школа является более консервативной и традиционно придерживается нозологических позиций классической немецкой психиатрии. Впрочем, и в отечественной психиатрии тоже прослеживается определенная эволюция взглядов. Так, в руководстве А.В. Снежневского [5] приводится следующее определение шизофрении: «прогредиентное психическое заболевание, характеризующееся диссоциативностью психических функций, т. е. утратой единства психических процессов, с быстро или медленно развивающимися изменениями личности особого типа (снижение энергетического потенциала, прогрессирующая интравертированность, эмоциональное оскудение) и разнообразными продуктивными психопатологическими расстройствами». В руководстве А.С. Тиганова [6] приводится близкое определение, хотя делается акцент на различные варианты течения и более четкое разделение позитивных (продуктивных) и негативных расстройств: «шизофрения – психическое заболевание, характеризующееся дисгармоничностью и утратой единства психических функций (мышления, эмоций, моторики), длительным непрерывным или приступообразным течением и разной выраженностью продуктивных (позитивных) и негативных расстройств, приводящих к изменениям личности в виде аутизма, снижения энергетического потенциала, эмоционального обеднения и нарастающей инвертированности». Однако в более свежих отечественных справочных руководствах [1] шизофрения предстает уже как «группа распространенных психотических расстройств, характеризующаяся утратой единства психических процессов, связи между мышлением, контактом с окружающей действительностью и эмоциональным откликом на происходящие события, с неблагоприятными медицинскими и социальными последствиями».

Очевидно, что ни одно определение не является идеальным и отражает концептуальные предпочтения авторов, а в отсутствие устойчивых биологических маркеров и четких представлений об этиопатогенезе и патофизиологических механизмах заболевания, по сути дела, является лишь отражением относительной беспомощности клинического подхода. Однако следует отметить, что практически во всех дефинициях отдается дань широкому феноменологическому спектру расстройств, наблюдающихся при шизофрении и затрагивающих практически все сферы психической деятельности – мышление, эмоции, память и поведение. Это разнообразие нарушений психических функций с их диссоциацией и утратой целостной гармонии, с одной стороны, создает у врача ощущение необычности, уникальности и даже в этой связи определенной специфичности или своеобразия клинической картины, которое некоторые старые авторы, использующие феноменологический метод, описывали как особое, с трудом поддающееся вербализации и анализу «чувство шизофрении» (напр., «Gefühl praesox» – Rümke), а с другой – определяет широкую индивидуальную вариативность клинических проявлений, причем как в поперечном сечении (многообразие клинических состояний), так и в продольном (изменение симптоматики в развитии самого заболевания и в динамике терапевтического процесса). Кроме того, начиная с Крепелина и заканчивая современными классификациями, в большинстве дефиниций подчеркивается хроничес-

кий (рецидивирующий или непрерывный), но неблагоприятный в целом характер течения заболевания, а также снижение в той или иной степени и в сфере уровня социального функционирования вплоть до серьезной дезадаптации и инвалидизации больного. Это необычайное разнообразие клинической симптоматики и форм течения, особенно если принять также во внимание и соматические последствия заболевания, делает шизофрению уникальным медицинским расстройством, бросающим вызов всем современным научным дисциплинам и предопределяющим проведение широких мультидисциплинарных исследований.

Согласно исследованию ВОЗ по оценке глобального бремени болезней в мире, шизофрения входит в десятку наиболее частых причин, приводящих к стойкой нетрудоспособности (инвалидности) в популяции лиц молодого возраста (15–44 лет) [66]. Другими словами, в отличие от иных ослабляющих процессов шизофрения поражает людей на пике их продуктивности и социального роста. Имеется и ряд других интригующих фактов и загадок, касающихся шизофрении. Например, удивительная стабильность в различных популяциях эпидемиологических показателей, имеющая транскультуральный характер, – распространенность в популяции устойчиво составляет около 1 %. Или другие вопросы: почему это заболевание чаще всего развивается в первой половине взрослой жизни и практически не встречается до пубертатного возраста? Идет ли при этом речь о нарушении механизмов онтогенеза и процессов созревания мозга или о раннем начале какого-либо дегенеративного процесса? Не совсем ясно соотношение вклада в шизофренический эндотип генетических и средовых факторов, не говоря уже о других факторах риска, таких как пренатальные инфекции, родовые осложнения или употребление наркотических или психотомиметических веществ типа каннабиса, мескалина и амфетамина. Некоторыми зарубежными исследователями, например, в последнее время каннабиоидам отводится чуть ли не патогенетическая роль в развитии манифестного психоза при шизофрении [37].

Существенные разногласия между исследователями наблюдаются в отношении признания шизофрении нейродегенеративным заболеванием с прогрессирующими структурными изменениями мозга, прежде всего уменьшением объема серого вещества в лобной коре. Несмотря на большое количество убедительных работ, показывающих структурные нарушения мозга у больных шизофренией [55, 58, 78 и др.], по-видимому, не совсем корректно признание их нейродегенеративными прежде всего в силу недостаточности доказательств в отношении собственно нейрональной дегенерации (по типу, например, болезни Альцгеймера), а не каких-то других элементов серого вещества (глиоцитов, нейропиля и т. д.). Например, количественное микроскопическое исследование нейрональной плотности в предлобной коре у умерших больных шизофренией не обнаружило потери нейронов [13, 70]. Нельзя также исключать, что регулярно выявляемые морфологические находки, прежде всего у больных с тяжелыми формами заболевания и после длительного течения, связаны со вторичными процессами, например вследствие социальной изоляции и изменения стиля жизни или вследствие массивной фармакотерапии. Остается непонятным также, насколько специфичны для шизофрении выявленные нарушения и как они связаны с конкретными клиническими формами и проявлениями психоза. Не следует недооценивать влияние на развитие заболевания и подобных морфологических изменений средовых факторов (например, явлений хронического стресса, инфекций, токсических воздействий и др.)

и нарушений развития (дизонтогенеза) [59]. Большинство сторонников нейродегенеративной гипотезы развития шизофрении ориентируются на данные многочисленных нейровизуализационных исследований, таких как магнитно-резонансная томография (MRT), позитронно-эмиссионная томография (PET), единичная фотонно-эмиссионная компьютерная томография (SPECT), функциональная магнитно-резонансная томография (fMRT), магнитно-резонансная спектроскопия (MRS) и другое, которые в последние годы занимают большой удельный вес в структуре публикаций в различных научных журналах и выступлениях на конференциях, а также активно обсуждаются на специализированных интернет-сайтах, где подобные находки часто подаются броско, в виде сенсации, претендующей на открытие этиопатогенеза заболевания [59]. Вместе с тем, сами ученые, разработчики новых нейровизуализационных методик, относятся к ним значительно более скромно и иногда даже скептически, всегда обращая внимание на их недостаточную разрешающую способность, методические сложности при подсчете вокселей или использованных математических процедур обработки сигнала, и призывают к осторожности при интерпретации полученных картинок. Во всяком случае постморальные исследования нередко не подтверждают выдвигаемые нейроморфологические гипотезы. Наряду с этим, нейровизуализационные методы, по мере их совершенствования, все чаще и не без успеха используются для поиска нейрохимических и генетических маркеров заболевания и предикции терапевтического эффекта. Более того, в ряде терапевтических исследований показана известная динамичность морфологических изменений серого вещества коры мозга при лечении традиционными нейролептиками и антипсихотиками второго поколения. Последние, по данным некоторых исследований, приводили к увеличению его объема, в то время как при применении галоперидола и других типичных нейролептиков происходила потеря серого вещества. На основании этих данных некоторые авторы делают вывод о снижении нейротоксичности процесса и даже о «нейропротективном» действии современной антипсихотической терапии, что пока представляется сомнительным в смысле истинного усиления нейропластичности. Не очень понятно патофизиологическое и клиническое значение этих морфологических изменений, не говоря уже о методических изъянах исследований: отсутствии контрольной группы со спонтанным течением и слепой оценки, разнородности использованных методик и препаратов, длительности их применения, корреляции с экстрапирамидными побочными эффектами и т. д.

Огромное число работ в западной литературе в последние годы посвящено когнитивным нарушениям при шизофрении. Действительно, так же как в начале XX в. психиатры были увлечены ассоциативной психологией и Блейровскими «специфическими» нарушениями мышления (разрыхление ассоциаций, соскальзывание, тангенциальное мышление, шперрунги, резонерство и т. д.), так и в последние годы наблюдается ренессанс идей Мореля и Крепелина о развитии преждевременного когнитивного дефицита уже на преморбидной стадии или на ранних этапах заболевания, т. е. в юношеском возрасте. В отличие от классиков в настоящее время считается, что когнитивный дефицит формируется еще до манифеста психоза и остается относительно стабильным на протяжении всего заболевания и при этом мало связан с продуктивной и негативной симптоматикой шизофрении [33, 36, 45, 67, 69]. Более того, когнитивные функции затрагиваются неравномерно, в наибольшей мере страдают исполнительские функции, социальная когниция, рабочая и вербальная память, отчасти

внимание и речь. Не вызывает сомнения, что когнитивные нарушения являются важным и, по-видимому, относительно независимым компонентом симптоматики шизофрении, принимающим участие в формировании дефекта и влияющим на уровень функционирования и социальной адаптации больного. На этом основании некоторые авторы даже предлагают ввести их в качестве дополнительного диагностического критерия шизофрении в новый пересмотр американской классификации DSM-V [46, 59]. Однако одними лишь когнитивными нарушениями, да еще не меняющимися в течение жизни, трудно объяснить прогрессирование заболевания, нарастание социальной дезадаптации и разрушение личности. Более того, остаются серьезные сомнения в специфичности выявляемых когнитивных расстройств [11, 15, 38, 26], также как и формальных ассоциативных нарушений мышления, обрывов мыслей, снижения уровня абстрактного мышления, резонерства и т. д., неспецифичность для шизофрении которых неоднократно показывалась нашими западными коллегами [9, 23, 44, 73 и др.]. С учетом того что сходный профиль когнитивных нарушений наблюдается у ближайших родственников больного [71 и др.], речь, по-видимому, идет о какой-то накапливающейся наследственной предрасположенности (дегенерации в понимании Маньяна), или генетическом диатезе, который облегчает патологические пусковые механизмы психоза (не исключено, как компенсаторной нейрореакции) и последующее развитие дегенеративного (возможно, аутоиммунного) процесса.

Большинство экспертов соглашаются с тем, что лучшими и наиболее перспективными этиологическими детерминантами при шизофрении являются генетические факторы. Сложно оспаривать данные мета-анализа Sullivan P.F. [74] о высоком уровне наследуемости и полигенной природе шизофрении. Вместе с тем, несмотря на выявление ряда генов кандидатов, таких как NRG1, DISC1, GAD1, GRM3, DAOA, AKT1, RGS4, холецистокинина A, ген COMT, 16 p 11.2 и др. [17, 18, 20, 32, 35, 52, 72, 77, 76], и фантастические, в целом, успехи генетики в эру расшифровки генома человека, в отношении шизофрении прогресс пока выглядит более чем скромно. Во всяком случае несколько геномных сканирований у более чем 300 sibлинговых пар, а также исследования по генетическому сцеплению обнаружили весьма противоречивые результаты [53] и очень низкую величину эффекта, что, например, вызвало серьезный скептицизм одного из ведущих британских шизофренологов T. Crow [24, 25]. До конца не понятны механизмы нейробиологической реализации генного дефекта и не определена вероятность вклада отдельных генов или их взаимодействий в предрасположенность к развитию заболевания. Помимо мало что объясняющих слов о «полигенной» природе, необходимо отметить мультифакторный этиопатогенез (генетические, онтогенетические, средовые, стрессовые и другие факторы), мультифункциональность генов (плейотропия), взаимодействие генов (эпистазис) и полигенный контроль высших нервных функций, что значительно осложняет выяснение генотипа расстройств шизофренического спектра. Кроме того, выяснилось, что общие с шизофренией генетические мутации существуют и при других психических заболеваниях, особенно при биполярном аффективном расстройстве [21, 61, 64]. Вместе с тем, столбовая дорога выяснения биологической природы шизофрении и других психозов находится именно в рамках генетической науки и ее взаимодействия с современными нейрохимическими, нейрофизиологическими и нейровизуализационными исследованиями. Речь, в частности, идет о геномном картировании областей риска с выяснением роли нуклеотидного полиморфизма, связанного с

генами, определяющими высокий уровень наследования при шизофрении, идентификаций локализации нейрональных сетей или структур, связанных с экспрессией этих генов.

Не меньше нерешенных проблем существует и в клинической области, включая классификационные и диагностические проблемы. До сих пор мы четко не представляем себе границ шизофрении. Хотя диагноз шизофрении строится по принципу исключения, с чем, в частности, категорически не согласны многие британские и американские исследователи, т. е. последовательно исключаются, например, органические (включая соматические заболевания, интоксикацию и другие причины) и аффективные расстройства, а также шизоаффективный психоз и шизотипическое расстройство личности, мы точно не знаем, есть ли четкие границы искусственно выделенных диагностических категорий или существует целый спектр шизофренических расстройств с перекрытием симптоматики с аффективными или обсессивно-компульсивными расстройствами, а также с шизотипическим личностным расстройством, плавно переходящим в шизоидию и в шизотаксические нарушения, нередко встречающиеся в общей популяции. В частности, ведущий британский эксперт по проблеме шизофрении T. Crow [24, 25] считает, что шизофренические синдромы составляют с аффективными единый спектр расстройств, распространяющийся на субсиндромальные формы в общей популяции, что отчасти подтверждается последними генетическими исследованиями [8, 61, 64].

Отчасти это связано с методологическими проблемами современных классификаций, где шизофрения подается скорее как дискретная, качественно самостоятельная диагностическая единица (нозология или синдром?), чем как некая патология, варьирующаяся в своей интенсивности и поддающаяся измерению (т. е. как континуум или спектр переходящих одно в другое состояний). Соответственно первый или категориальный подход подразумевает наличие четких границ между нормой и патологией, а также другими диагностическими единицами и невозможность диагностики заболевания до момента манифеста основной симптоматики, удовлетворяющей согласованным психиатрическим сообществом и часто весьма несовершенным операциональным критериям. В случае присутствия полного или частичного набора симптомов, удовлетворяющих критериям сразу двух или более диагностических категорий, возникает искусственная проблема коморбидности или выделения сомнительных переходных клинических категорий. Ярким примером успешного категориального подхода в психиатрии является синтез Крепелина параноидного психоза, кататонии, гебефрении и простой формы слабоумия в единую нозологию – раннее слабоумие и отделение его от маниакально-депрессивного психоза.

Другой, получивший в последние годы распространение в западной психиатрии и прежде всего в США, дименсиональный подход уходит своими корнями в концепцию «единого психоза» Гризингера [34] и Гохэ [39] и, конечно, лучше описывает все многообразие клинических проявлений при шизофрении, поскольку рассматривает поражение отдельных сфер психической деятельности, например позитивную симптоматику, иногда отдельно галлюцинаторно-бредовую и психомоторную (кататонно-гебефренную), негативную симптоматику, эмоциональную сферу (аффективные нарушения), когнитивную сферу и т. д., однако полностью размывает классификационные границы.

Какой из этих подходов является более продуктивным и правильным, рассудит время, но основным критерием истины, по-видимому, будут служить нейробиологические исследования, которые должны

уже в ближайшем будущем показать, какой из подходов лучше описывает биологическую природу шизофрении. Пока очевидно, что дименсиональная модель лучше, чем категориальная, согласуется с полигенной системой наследования при шизофрении, в рамках которой множественное взаимодействие нескольких генов с факторами окружающей среды формирует различной степени выраженности риски, predisposing к развитию тех или иных фенотипических проявлений шизофрении [7, 22, 29].

Кроме того, мультидименсиональный подход позволяет более эффективно подобрать адекватную фармакотерапию. Дело в том, что терапевтическое воздействие на отдельные сферы психопатологических нарушений, такие как позитивные и негативные симптомы и нейрокогнитивный дефицит, подразумевает использование препаратов с разным, а часто даже с противоположным механизмом действия.

Еще одна важнейшая клинико-диагностическая проблема – насколько собственно психотическая (продуктивная) симптоматика, включая такие кардинальные диагностические признаки, как симптомы I ранга Курта Шнайдера, является патогномоничной для шизофрении? Феноменологически близкая шизофреноподобная симптоматика встречается при многих органических заболеваниях, включая соматогенные и интоксикационные психозы, эпилепсию, сосудистую деменцию, болезнь Альцгеймера, хорею Гентингтона, травматические поражения головного мозга и т. д., и диагностическая валидность их мала [63 и др.]. Многие генетические исследования показывают, что все психозы имеют общий генетический диатез [62, 82]. Если предположить, что в соответствии с теоретическими воззрениями стратификационной теории Джексона [30] позитивная симптоматика является неспецифическим эпифеноменом, что-то вроде «лихорадки» при тяжелых психических расстройствах, то скорее всего это лишь отдаленное последствие достаточно длительного патофизиологического мозгового процесса, каким, по-видимому, является шизофрения. В этой связи диагностическая и классификационная опора на психотическую (продуктивную) симптоматику представляется малопродуктивной и даже ошибочной парадигмой в расшифровке этиопатогенеза шизофрении. К сожалению, современные классификационные критерии в большей степени построены именно на примате продуктивных расстройств (преимущественно симптомов I ранга Шнайдера) в ущерб диагностической значимости негативных симптомов и когнитивных нарушений, которые клинически являются не менее важными хотя бы потому, что обычно уже предшествуют первому психотическому эпизоду и в большей степени определяют социальный прогноз заболевания.

В настоящее время достаточно трудно объяснить всё фенотипическое многообразие клинических проявлений шизофрении в рамках одной нозологической единицы с единой латентной структурой и общим патогенезом. Современные операциональные критерии больше похожи на описание некоего «психотического синдрома», который может либо быть проявлением различных патологических процессов (заболеваний), либо представлять собой определенное диагностическое единство (спектр расстройств) с различным фенотипическим выражением в виде преобладающего поражения отдельных сфер психической деятельности и стоящих за этим достаточно специфических нейрональных механизмов. Более того, наши западные коллеги в последнее время все более активно, подобно японским психиатрам, предлагают отказаться от термина «шизофрения» (в буквальном переводе означающего «расщепление психики») как стигматизирующего и не отражающего

клинической и биологической сущности психотического расстройства [8, 19]. В частности, некоторые авторы полагают, что было бы более правильным обозначить это расстройство как «дизинтегративное расстройство» («Togo Shitcho Sho» [68]), «синдром дисрегуляции дофаминергической системы» [56], «синдром дисфункционального восприятия» [28] или «Salience dysregulation syndrome» [79–81].

Последнее предложение нуждается в особом обсуждении, поскольку было недавно опубликовано в виде передовицы в Британском журнале психиатрии, поддержано Лондонским институтом психиатрии и получило большой резонанс в научной литературе. Термин довольно затруднительно перевести на русский язык каким-либо одним словом. В качестве возможных вариантов можно предложить «синдром нарушения различения (приоритезации) стимулов», «синдром сверхвключаемости объектов восприятия», «синдром нарушения избирательной фильтрации информации» или для обсуждения временно сохранить оригинальный английский вариант «синдром дисрегуляции салиенса». Речь идет о нарушении универсального физиологического феномена – способности различать или приоритизировать значимые стимулы от фоновых и незначимых. В нейрофизиологическом смысле этот феномен лежит в основе функции внимания, облегчая процесс обучения, поскольку позволяет организму сконцентрировать ограниченные перцептивные и когнитивные ресурсы на наиболее выделяющихся и заметных объектах или явлениях из всей поступающей сенсорной информации. Основным мозговым субстратом, отвечающим за этот выбор, являются мезолимбические и лимбические структуры, а основным нейромедиатором, принимающим участие в формировании реакции на значимый стимул, является дофамин, который фактически преобразует нейтральный бит информации в эмоционально окрашенную мотивационную реакцию. Нарушение этого нейрофизиологического механизма (салиенса) ведет к тому, что не замечаемые в норме вещи и факты вдруг начинают казаться важными, приобретают особое значение и эмоциональную окраску. При этом на нейрохимическом уровне происходит резкое усиление дофаминергической активности в мезолимбической области мозга. Авторы идеи считают, что в принципе любую продуктивную психопатологическую симптоматику при шизофрении можно объяснить этим феноменом. В частности, бред представляется попыткой патологического осмысления в рамках своего опыта неправильно приоритизированной информации, поступающей извне, а псевдогаллюцинации – актуализацией неприоритизированных внутренних представлений, ассоциаций и воспоминаний. Снижая дофаминергическую активность, антипсихотики подавляют механизм салиенса, в том числе и патологический, фактически лишая ответ на ложный стимул эмоциональной окраски, энергии и мотивационной значимости [14]. Клинически это проявляется в виде быстрой нормализации поведения, развитии индифферентности с дистанцированием от психопатологических переживаний и последующей более постепенной дезактуализации галлюцинаторно-бредовых расстройств.

Обсуждая нашу новую гипотезу механизма развития шизофренического симптомокомплекса, справедливо будет упомянуть старые работы немецких авторов, которые в качестве базисного расстройства при шизофрении описывали «утрату иерархии навыков», «неуправляемое мышление» и готовность к формированию идей отношения, связанные с нарушением процессов переработки (избирательной фильтрации) информации [40, 75], и особенно исследования Ю.Ф. Полякова [4], который как на одну из главных характеристик мышления больного шизофренией, приводящей к развитию других

психопатологических феноменов, указывал на «нарушение избирательности актуализации знаний на основе прошлого опыта» [3]. Хотя идея искажения избирательности фильтрации стимулов и сверхвключаемости объектов восприятия и опыта давно привлекалась для объяснения феноменологии шизофрении, новый всплеск интереса был вызван статьей британского психиатра Ш. Капура, в которой автор попытался связать этот механизм не только с симптоматикой, но и с биологическими параметрами и терапией, в частности с дофаминергической теорией развития шизофрении [42, 43].

Очевидно, что нарушение дофаминергического механизма салиенса наблюдается при всех психозах, а не только при шизофрении. Отчасти поэтому авторы стоят на жесткой синдромальной позиции, которая подразумевает, что констелляция характерных симптомов может быть вызвана различными причинами. Они считают, что строгая научная доказательная база нозологической валидности концепции шизофрении отсутствует, так как не выявлено специфических причин, симптомов, течения и терапии заболевания, а также каких-либо генетических, морфологических, нейрохимических и других биологических маркеров. Поэтому на настоящем этапе развития науки отдается предпочтение синдромальной системе классификации с комбинированием категориального и дименсионального подходов и определением критериев психотического расстройства аналогично функциональному термину «метаболического синдрома» в терапии [79, 80]. Более того, будучи членом комитетов по разработке новых классификаций, авторитетный голландский ученый Джим ван Ос активно лоббирует идею замены термина «шизофрения» на «salience syndrome» в DSM-V и МКБ-11 [79, 80].

Нужно сказать, что смена терминологии оправдана, если она опирается на новые научные знания и существенно меняет наши представления о той или иной патологии. Пока предлагаемые варианты имеют преимущественно дестигматизирующий, социальный контекст и лишь частично, с позиции лишь одной нейрофизиологической гипотезы, объясняют некоторые продуктивные симптомы психоза и мало продвигают нас в отношении сущности (этиологии и патогенеза) заболевания, в частности роли негативных и когнитивных нарушений.

Исходя из старой ригидной клинической концепции мы также мало продвинулись в отношении решения терапевтических задач при шизофрении. Несмотря на широкое распространение антипсихотической фармакотерапии, единственной более менее успешной мишенью ее применения уже около полувека по-прежнему является именно малоспецифичная позитивная психотическая симптоматика, и фактически речь идет о такой же неспецифичной (симптоматической) терапии. Несмотря на огромный прогресс, который был достигнут в последнее десятилетие в понимании нейрохимических механизмов симптоматики шизофрении и действия современных нейролептических средств, мы пока всё также не умеем излечивать шизофрению, как и сто лет назад. Намеренное исключение из диагностических критериев шизофрении этиопатогенетических факторов препятствует разработке новых более продуктивных и патогенетических подходов к терапии. В последние годы в США и в Европе было проведено несколько широкомасштабных и независимых от фармацевтических компаний исследований по оценке сравнительной эффективности и переносимости отдельных представителей нового и старого поколений антипсихотической фармакотерапии, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины (CATIE – [51]; PORT – Lehman et al., 2003; CAFE – [54]; EUFEST – [65] и др.). Их анализ, а также данные современных систематических

обзоров [26, 30, 48–50 и др.) позволяют сделать следующие предварительные выводы:

- все современные антипсихотические препараты имеют больше сходств, чем различий, примерно одинаково эффективны при глобальной оценке и различаются в основном по вызываемым побочным эффектам;
- все антипсихотики имеют существенные ограничения как по эффективности, так и по побочным эффектам (около 70 % больных в течение года прекращают прием препаратов, после чего у большинства больных следует обострение состояния);
- второе поколение атипичных антипсихотиков отличается прежде всего лучшей неврологической переносимостью и большей эффективностью в отношении негативной симптоматики (преимущественно вторичной) и когнитивных нарушений, обеспечивая в целом несколько более высокий уровень социальной адаптации. Преимущества применения (назначения) атипичных антипсихотиков у больных с впервые выявленной шизофренией нуждаются в подтверждении в дополнительных сравнительных рандомизированных клинических исследованиях;
- все новые препараты различаются между собой по соотношению эффективности и переносимости и не являются идеальными;
- клозапин является одним из самых эффективных препаратов, особенно при терапевтической резистентности, а также у больных с агрессивностью и повышенным суицидальным риском, но требует проведения гематологического мониторинга и вызывает серьезные побочные эффекты;
- дифференцированный (индивидуализированный) подход к терапии по-прежнему является определяющим в достижении оптимального терапевтического результата; при этом важнейшими критериями остаются клиническая картина, подбор адекватной дозы и тщательный мониторинг состояния больного;
- необоснованная смена препарата у стабильного больного увеличивает риск развития обострения;
- в настоящее время не существует никаких доказательных предпосылок для антипсихотической полипрагмазии, которая в отдельных случаях может быть более эффективной, но представляет собой скорее творческую задачу для врача.

В целом терапевтические результаты, полученные в этих дорогостоящих исследованиях, нужно оценить как весьма скромные – почти у 70 % больных в течение одного-двух лет отмечался рецидив независимо от применяемого препарата. По-видимому, дальнейший прогресс в терапии шизофрении будет связан с разработкой новых препаратов с недофаминергическим механизмом действия, таких, например, как агонисты глутаматных рецепторов 2 типа, агонисты мускариновых рецепторов, NK3 нейрокининовые антагонисты, или средств, прицельно и, главное, более эффективно воздействующих на негативную симптоматику и когнитивные нарушения (ингибиторы холинэстеразы, частичные агонисты ГАМК и никотиновых рецепторов, мазиндол, мексантин и др.). Другим перспективным подходом, вероятно, является как можно более раннее начало терапии с попыткой задержки прогрессирования заболевания и предотвращения нарушения развития мозговых связей вследствие неблагоприятного взаимодействия генетических и средовых факторов риска. Однако этот подход предполагает обнаружение надежных биологических маркеров заболевания и точного знания нейробиологических мишеней лекарственного воздействия с целью блокады экспрессии патологических генов.

Вот те основные, но далеко, конечно, не все наиболее полемические вопросы, в которых отмечаются

серьезные разногласия между традиционным отечественным и современным западным клиническими подходами к проблеме шизофрении и которые должны активно обсуждаться на специальных конференциях и приближающемся съезде Российского общества психиатров. В противном случае наша психиатрическая наука рискует остаться на обочине ее мирового развития.

Литература

1. Психиатрия: справочник практического врача / под ред. Гофмана А.Г. М.: «Медпрессинформ», 2006. 591 с.
2. Джонс П., Багли П. Шизофрения. М.: «Медпрессинформ», 2008. 192 с.
3. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция негативных и позитивных расстройств. М.: «Новый цвет», 2001. 238 с.
4. Поляков Ю.Ф. Патология познавательной деятельности при шизофрении. М.: «Медицина», 1974. 168 с.
5. Руководство по психиатрии / под ред. Снежневского А.В. Т. 1. М.: «Медицина», 1983. С. 299.
6. Руководство по психиатрии / под ред. Тиганова А.С. Т. 1. М.: «Медицина», 1989.
7. Уотсон Д. ДНК и мозг (в поисках генов психических заболеваний) / Лекция 3 июля 2008 г. в Москве, <http://elementy.ru/lib/430639>.
8. Ahmed, Iqbal, Fujii, Daryl The spectrum of psychotic disorders: neurobiology, etiology, and pathogenesis. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2007.
9. Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 1982. Vol. 39. P. 784–788.
10. Andreasen N.C. Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia // Lancet. 1995. Vol. 346. P. 477–481.
11. Arts B., Jabben N., Krabbendam L. et al. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives // Psychol. Med. 2008. Vol. 38. P. 771–85.
12. Awad A.G., Voruganti L.N. The burden of schizophrenia on caregivers: a review // Pharmacoeconomics. 2008. Vol. 26 (2). P. 149–162.
13. Benes F.M., Davidson J., Bird E.D. Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics // Arch. Gen. Psychiatry. 1986. Vol. 43 (1). P. 31–35.
14. Berridge K.C., Robinson T.E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? // Brain Res Rev. 1998. Vol. 28. P. 309–369.
15. Bora et al. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond // Schizophren. Bull. 2010. Vol. 36. P. 36–42.
16. Buchanan R.W., Carpenter W.T., Schizophrenia. Introduction and overview / In: Kaplan B., Sadock V. Comprehensive textbook of psychiatry. 7th edition, vol.1., Philadelphia, Lippincotte, Williams and Wilkins. 2000. P. 1096–1110.
17. Buckholtz J.W., Callicott J.H., Kolachana B. et al. genetic variation in MAOA modulates ventromedial prefrontal circuitry mediating individual differences in human personality // Mol. Psychiatry. 2008. Vol. 13(3). P. 313–324.
18. Callicott J.H., Straub R.E., Pezawas L. et al. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2005. Vol. 102(24). P. 8627–8632.
19. Campaign for The Abolition of The Schizophrenia Label (<http://www/caslcampaign.com/>).
20. Cannon T.D., Hennah W., van Erp T.G. et al. Association of DISC1/TRAX haplotypes with schizophrenia, reduced prefrontal gray matter, and impaired short- and long-term memory // Arch. Gen. Psychiatry. 2005. Vol. 62(11). P. 1205–1213.
21. Collier D.A. Schizophrenia: the polygene princess and the pea // Psychol. Med. 2008. P. 1–5.
22. Crespi Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain (<http://www.bbsonline.org/Preprints/Crespi-02162007>).
23. Crow T.J. The two syndrome concept, origins and current status // Schiz. Bull. 1985. Vol. 11. P. 471–477.
24. Crow T.J. How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis: review and hypothesis // Am J. Psychiatry. 2007. V. 164. P. 13–21.
25. Crow T.J. The emperors of the schizophrenia polygene have no clothes // Psychol. Med. 2008. P. 1–5.
26. Cuesta M.J., Peralta V., Zarzuela A. Empirical validation of competing definitions of schizophrenia: a poly-diagnostic study of cognitive impairment in non-affective psychosis // Schizophr. Res. 2007. Vol. 95. P. 39–47.
27. Davis J., Chen N., Glick I.D. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. // Arch Gen Psychiatr. 2003. Vol. 60. № 6. P. 553–64.
28. Dysfunctional Perception Syndrome (<http://astridvanwoerkom.word->

press.com/2009/10/09/schizophrenia-now-called-dysfunctional-perception-syndrome/

29. Faraone S.V., Seidman I.J., Kremen W.S. et al. Neuropsychologic functioning among the nonspecific relatives of schizophrenic patients: a four-year follow up study // *J. Abnorm. Psychol.* 1999. Vol. 108. P. 176–181.

30. Jackson J.H. Selected writings. Holder and Stoughton, London, 1931. Vol. 1. 411 p.

31. Geddes J., Freemantle N., Harrison P. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and regression analysis // *BMJ.* 2000. № 321. P. 1371–1376.

32. Goldberg T.E., Straub R.E., Callicott J.H. et al. The G72/G30 gene complex and cognitive abnormalities in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* 2006. Vol. 31(9). P. 2022–2032.

33. Green M.F., Kern R.S., Heaton R.K. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS // *Schizophr. Res.* 2004. Vol. 72(1). P. 41–51.

34. Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheit. Braunsduweig: Verlag von Friedrich Wreden, 1871. P. 53–85.

35. Hall J., Whalley H.C., Job D.E. et al. A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms // *Nat. Neurosci.* 2006. Vol. 9(12). P. 1477–1478.

36. Heinrichs R.W. The primacy of cognition in schizophrenia // *Am. Psychol.* 2005. Vol. 60 (3). P. 229–242.

37. Henquet C., Di Forti M., Morrison P. et al. Gene-Environment Interplay Between Cannabis and Psychosis // *Schizophr. Bull.* November 1, 2008. Vol. 34 (6). P. 1111–1121.

38. Hill S.K., Keshavan M.S., Thase M.E. et al. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression // *Am. J. Psychiatry.* 2004. Vol. 161(6). P. 996–1003.

39. Hoche A. Die Medizin der Gegenwart in Selbstdarstellungen, 1925.

40. Huber G. Konzept substratnaher Basis Symptome und seine Bedeutung für Theorie und Therapie Schizophrener Erkrankungen // *Nervenarzt.* 1982. Bd. 54. № 1. S. 23–32.

41. Kaplan B., Sadock V. Handbook of clinical psychiatry. 4th ed., Williams, Wilkins, 1998. 505 p.

42. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160. № 1. P. 13–23.

43. Kapur S., Mizrahi M., Li M. From dopamine to salience to psychosis – linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis // *Schizophrenia Research.* 2009. Vol. 79. Issue 1. P. 59–68.

44. Kay S.R., Singh M.M. Cognitive abnormality in schizophrenia: A dual process model // *Biol. Psychiat.* 1979. Vol. 14. P. 155–176.

45. Keefe R.S., Easley C.E., Poe M.P. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2005. Vol. 57. № 6. P. 688–692.

46. Keefe R.S., Fenton W.S. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? // *Schizophr. Bull.* 2007. Vol. 33(4). P. 912–920.

47. Kirkpatrick B., Buchanan R.W., Ross D.E., Carpenter W.T. A Separate Disease within the Syndrome of Schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001. Vol. 58. P. 165–171.

48. Leucht S., Barnes T.R., Kissling W., et al. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review of exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. // *Am. J. Psychiat.* 2003. Vol. 160. № 7. P. 1209–22.

49. Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R., Li C., Davis J. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // *Lancet.* 2009. № 373. P. 31–41.

50. Leucht S., Komossa K., Pummel-Kluge C. et al. A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2009. № 166. P. 2.

51. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Chronic Schizophrenia // *The New England Journal of Medicine.* 2005. Vol. 353. № 12. P. 1209–1223.

52. McCarthy S.E., Makarov V., Kirov G. et al. Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia // *Nature Genetics.* 2009. Vol. 41 (11). P. 1223–1227.

53. McClellan J.M., Susser E., King M.C. Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles // *British Journal Psychiatry.* 2007. № 3. Vol. 190. P. 194–199.

54. McEvoy M. et al. Poster presented at Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting, June 12–16, 2006, Boca Raton, Florida, USA.

55. Molina V., Sanz J., Sarramea F. et al. Lower prefrontal gray matter volume in schizophrenia in chronic but not in first episode schizophrenia patients // *Psychiatry Res.* 2004. Vol. 131 (1). P. 45–56.

56. Murray R. Assessing Symptom Dimensions in Psychosis: Towards the

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – V (DSM-V) and the International Classification of Diseases and Health-Related Problems – (11th Revision) (ICD-11) / Presentation at Satellite Symposium «Treatment of Schizophrenia: Towards a Comprehensive Approach» on the occasion of the 20th ECNP Congress, 16 October 2007. P. 1–12.

57. Murray R.M., Sham P., Van Os J., Zanelli J. et al. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder // *Schizophr. Res.* 2004. Vol. 71. P. 405–16.

58. Nakamura M., Salisbury D.F., Hirayasu Y. et al. Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study // *Biol. Psychiatry.* 2007. Vol. 62 (7). P. 773–783.

59. Nasrallah H.A., Keshavan M.S., Benes F.M. et al. roceedings and Data From The schizophrenia Summit: a clinical appraisal to improve the management of schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* 2009. Vol. 70. Suppl. 1. P. 4–46.

60. National Collaborating Centre for Mental Health: Schizophrenia. Full national clinical guidelines on core interventions in primary and secondary care. London, Gaskell and British Psychological Society, 2003. 252 p.

61. O'Donovan M.C., Craddock N., Owen M.J. Schizophrenia: complex genetics, not fairy tales // *Psychol. Med.* 2008. P. 1–3.

62. Owen M.J., Craddock N., Jablensky A. The genetic deconstruction of psychosis // *Schizophr. Bull.* 2007. Vol. 33. P. 905–11.

63. Peralta V., Cuesta M.J. Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. Comparative study between schizophrenic and non-schizophrenic psychotic disorders // *Br. J. psychiatry.* 1999. Vol. 174. P. 243–248.

64. Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L. et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder // *Nature.* 2009. 460. № 8. P. 748–752.

65. Rosenheck R., Perlick D., Bingham S. et al. European First Episode Trial (EUFEST) comparing Ziprazidone, Amisulpride, Quetiapine, Olanzapine and Haloperidol in a randomized open-label one-year design // *Lancet.* 2007 (in press).

66. Rossler W., Salize H.J., Van Os J. et al. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15 (4). P. 399–409.

67. Rund B.R. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients // *Schizophr. Bull.* 1998. Vol. 24. P. 425–435.

68. Sato M. Renaming schizophrenia: a Japanese perspective // *World Psychiatry.* 2006. Vol. 1. P. 53–55.

69. Saykin A.J., Gur R.C., Gur R.E. et al. Neuropsychological function decrement in schizophrenia: selective impairment in memory and learning // *Arch. Gen psychiatry.* 1991. Vol. 48 (7). P. 618–624.

70. Selemon L.D., Rajkowska G., Goldman-Rakic P.S. Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex: a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17 // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1995. Vol. 52 (10). P. 805–818; discussion 819–820.

71. Snitz B.E., Macdonald A.W. 3rd, Carter C.S. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes // *Schizophr. Bull.* 2006. Vol. 32 (1). P. 179–194.

72. Straub R.E., Lipska B.K., Egan M.F. et al. Allelic variation in GAD1 (GAD67) is associated with schizophrenia and influences cortical function and expression // *Mol. Psychiatry.* 2007. Vol. 12(9). P. 854–869.

73. Strauss J.S., Carpenter W.T., Bartko J.J. The diagnosis and understanding of schizophrenia: III. Speculations on the process that underlie schizophrenic symptoms and signs // *Schizophs. Bull.* 1974. Vol. 11. P. 61–76.

74. Sullivan P.F. The dice are rolling for schizophrenia genetics // *Psychol. Med.* 2008. P. 1–4.

75. Süllwold L. Symptome schizophrener Erkrankungen. Uncharakteristische Basisstörungen. Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie. Bd. 13, Berlin, 1977.

76. Tan H.Y., Nicodemus K.K., Chen Q. et al. Genetic variation in AKT1 is linked to dopamine-associated prefrontal cortical structure and function in humans // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118(6). P. 2200–2208.

77. Tunbridge E.M., Harrison P.J., Weinberger D.R. Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond // *Biol. Psychiatry.* 2006. Vol. 60(2). P. 141–151.

78. Van Haren N.E., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G. et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study // *Neuropsychopharmacology.* 2007. Vol. 32 (10). P. 2057–2066.

79. Van Os J. Salience syndrome replaces schizophrenia in DSM-V and ICD-11: psychiatry's evidence-based entry into the 21st century? // *Acta Psychiatr Scand.* 2009. № 120(5). P. 363–72.

80. Van Os J. A salience dysregulation syndrome // *Br. J. Psychiatry.* 2009. № 194(2). P. 101–103.

81. Van Os J., Kapur S. Schizophrenia // *Lancet.* 2009. № 374(9690). P. 635–45.

82. Wildenauer D.B., Schwab S.G., Maier W et al. Do schizophrenia and affective disorder share susceptibility genes? // *Schizophr. Res.* 1999. Vol. 39. P. 107–111.