

**ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ШИЗОФРЕНИИ:  
ЛЕКЦИЯ**

**Л.Н. Юрьева**

*Днепропетровская государственная медицинская академия,  
Днепропетровск, Украина*

Шизофрения загадочна, как сфинкс,  
это тайна (мистерия).  
Х.Х. Лопес Ибор

За 110-летнюю историю изучения генеза шизофрении не было выявлено ни одного специфического для шизофренического процесса этиологического фактора и не разработана единая теория патогенеза шизофрении. В современной психиатрии принято считать, что шизофрения:

- гетерогенное мультифакториальное расстройство (или группа расстройств);
- заболевание с "неизвестной этиологией"; ни один из факторов не является специфическим и сам по себе не объясняет генез шизофрении (Ch. Pull, 1999);
- основная модель, интегрирующая все многообразие изученных предположительных этиологических факторов – *модель предрасположенности к влиянию стрессов (stress diathesis model)*. Модель стресс-диатеза постулирует, что для возникновения шизофрении необходимо, с одной стороны, наличие специфической уязвимости человека к различным стрессорам окружающей среды (диатез), а с другой стороны, воздействие этих стрессоров. Под стрессором подразумевается все многообразие биологических, психологических и социокультуральных факторов. Например, шизофренический диатез может быть генетически обусловлен, а также эпигенетически сформирован.

**1. Генетические факторы.** В результате генетических исследований были выявлены многочисленные данные, соответствующие гипотезе о наличии генетического базиса шизофрении.

Обнаружены изменения экспрессии генов, повреждающие гомеостаз ЦНС. Найдены изменения в 6, 8 и 13 хромосомах.

Риск заболеть шизофренией среди различных групп населения различен, %:

- общая популяция – 1.
- дети (один родитель болен) – 9-13.
- дети (если больны оба родителя) – 40-46.
- внуки – 5.
- сибсы (родные братья/сестры) – 6-12.
- двуйцевые близнецы – 17.
- однойцевые близнецы – 48.

Если в семье больна шизофренией мать, то дети заболевают шизофренией в 5 раз чаще, чем если болен отец (Н.И. Озерова, В.М. Гиндилис и др.).

Исследования с усыновленными близнецами подтвердили высокую степень наследственной обусловленности заболевания. У пациентов с выраженной наследственной отягощенностью шизофрения манифестирует раньше и течет более неблагоприятно.

Существует моногенная, олигогенная и полигенная теории шизофрении. Однако наиболее популярна гипотеза генетической неоднородности шизофрении. В контексте модели стресс-диатеза можно предположить, что наследуется не шизофрения, а только определенный код, очерчивающий круг возможных признаков и способов реагирования, который под воздействием факторов среды проявляется как патологический процесс.

Большой вклад в изучение генетики шизофрении, взаимодействия наследственных и средовых факторов внесли отечественные ученые В.П. Эфроимсон, И.В. Шахматова-Павлова, Т.И. Юдин, В.М. Гиндилис, В.И. Полтавец и др.

Полученные данные являются основой для рекомендации проведения генетического консультирования лицам из группы риска.

**2. Факторы, полученные в результате биологических исследований.** В связи с активно развивающимися исследованиями в области психофармакологии и внедрением современных методов нейровизуализации сформулирован ряд нейробио-

логических теорий и описаны предположительные патогенетические механизмы развития шизофрении.

Согласно *нейроанатомической теории*, шизофрения рассматривается как заболевание головного мозга, при котором поражены фронтальная доля, лимбическая система и базальные ганглии. Было выявлено, что продуктивная симптоматика при шизофрении обусловлена дисфункцией системы хвостатого ядра мозга и лимбической системы. Регистрируется рассогласованность в работе полушарий, дисфункция лобно-мозжечковых связей. Методом компьютерной томографии (КТ) обнаружены расширения передних и боковых рогов желудочковой системы, которые коррелировали с выраженностью негативной симптоматики. На ЭЭГ снижен вольтаж с лобных отведений (при ядерных формах шизофрении), преобладает левосторонняя патология и регистрируется ряд патологических феноменов. Нарушена функция левого полушария.

Профессор Рене Кан на конгрессе в Португалии (2007) в докладе "Шизофрения как прогрессирующее заболевание головного мозга" убедительно показал, что шизофрения связана с прогрессирующей потерей вещества головного мозга, которое начинается на ранней стадии заболевания. Этот процесс может быть ослаблен посредством лечения атипичными нейролептиками.

Нейроанатомическая теория послужила основой для внедрения в психиатрию в 1937 г. электросудорожной терапии (ЭСТ) и психохирургических методов лечения шизофрении (префронтальной лейкотомии – лоботомии)<sup>1</sup>.

Среди отечественных ученых в разработку проблем нейропсихиатрии большой вклад внес А.С. Шмарьян (1901 – 1961). Возглавляемая им группа психиатров оставила самое подробное во всей мировой литературе описание до- и послеоперационного психического состояния больных шизофренией, перенесших префронтальную лейкотомию.

---

<sup>1</sup> Нобелевская премия по физиологии и медицине в 1949 г. была присуждена португальскому психиатру и нейрохирургу Эгашу Моницу (Egas Moniz) за "открытие терапевтического воздействия префронтальной лейкотомии при некоторых психических заболеваниях".

В 1950 году в СССР этот метод из-за его травматичности, неблагоприятных клинических последствий и по этическим соображениям был запрещен. Электросудорожная терапия используется в настоящее время редко.

Согласно *нейрохимической теории*, шизофрения рассматривается с позиций расстройства метаболизма. Данные биохимических исследований позволили сделать вывод о том, что в патогенезе шизофрении основополагающую роль играет дисбаланс дофаминергической активности, а также других нейротрансмиттеров: серотонина, гамма-аминомасляной кислоты, глутамата, норадреналина, ацетилхолина и различных нейропептидов.

В результате биохимических исследований установлена связь между продуктивными расстройствами и повышенной дофаминергической активностью в мезолимбическом тракте, а также между первичными негативными симптомами и сниженной дофаминергической активностью в мезокортикальном тракте. Полученные данные позволили сформулировать "дофаминовую гипотезу" шизофрении, которая явилась базисом для обоснования применения нейролептиков при шизофрении<sup>1</sup>.

Кроме дофаминергического дисбаланса было установлено, что при доминирующей продуктивной симптоматике увеличено количество холецистокинина, соматостатина, вазопрессина. При доминирующей негативной симптоматике отмечался дефицит норадреналина и серотонина.

Выявлены нарушения обмена белков, углеводов и липопротеидов.

Среди отечественных психиатров биохимическое направление в психиатрии развивали А.И. Ющенко, В.П. Протопопов, И.А. Полищук, И.П. Анохина и др.

До настоящего времени не утратила своей актуальности гипотеза украинских ученых психиатров В.П. Протопопова и

<sup>1</sup> Нобелевская премия по физиологии и медицине в 2000 г. была присуждена шведскому нейропсихиофармакологу Арвиду Карлссону (А. Carlsson) за разработку в 1960-е годы дофаминергической теории развития шизофрении. Он показал, что нейролептики влияют на синаптическую передачу в мозге, блокируя дофаминовые рецепторы. А. Карлссон также внес большой вклад в создание нового поколения антидепрессантов.

И.А. Полищука, согласно которой в основе патологического процесса при шизофрении лежит токсикоз, обусловленный расстройством белкового обмена. Причину возникновения этого процесса они объясняли врожденной неполноценностью эндокринного аппарата (гипофункция щитовидной железы, гипофиза и половых желез), снижением антитоксической функции печени и конституционной слабостью центральной нервной системы.

Согласно *иммунологической концепции* в патогенезе шизофрении важную роль играют иммунологические нарушения. О значении аутоиммунных процессов в патогенезе шизофрении свидетельствует выявление атипичных лимфоцитов, понижение числа клеток-киллеров, переменный уровень иммуноглобулинов, наличие аутоантител против мозговой ткани. Полученные данные можно интерпретировать либо как показатель наличия инфекции (например, медленного вируса), которая вызывает как психическое расстройство, так и нарушение иммунитета, либо как аутоиммунную реакцию в определенных мозговых областях.

Выявленные иммунологические механизмы в патогенезе шизофрении послужили обоснованием к применению иммунофармакологических препаратов (иммунодепрессантов и иммуностимуляторов) в терапии резистентных случаев шизофрении. Кроме того, выявленные в сыворотке крови больных шизофренией антитела к применяемым ими психотропным препаратам позволили объяснить патологические иммунные реакции на эти препараты при тяжелых осложнениях (поздней дискинезии и фармакогенных психозах).

Большой вклад в развитие иммунобиологической концепции шизофрении внесли С.Ф. Семенов и сотрудники, М.Е. Вартамян, А.П. Чуприков, Н.И. Кузнецова и др.

В настоящее время актуализировались исследования, направленные на изучение вирусной и инфекционной гипотез шизофрении. Приоритет в изучении взаимоотношений между мозгом и вирусом при шизофрении принадлежит отечественным ученым, которые работали над этой проблемой уже в 50-е гг. XX столетия (Г.Ю. Малис, В.М. Морозов и др.). Инфекционную гипотезу шизофрении отстаивали А.С. Чистович, А.Л. Эпштейн и др.

Анализ данных современных исследований позволяет говорить о том, что латентный вирус, длительно персистирующий в мозге, может вызывать тонкие биохимические изменения в нейронных структурах, приводящих к изменению их функций, что может вызвать неврологические и (или) психопатологические симптомы. Подтверждением этой гипотезы является тот факт, что при некоторых нейроинфекционных заболеваниях с достоверно установленной этиологией (например, герпетический энцефалит, подострый склерозирующий панэнцефалит) клиническая картина начального периода напоминает шизофрению.

На 22-м конгрессе Европейской коллегии нейропсихофармакологов (ECNP) в 2009 г. один из симпозиумов был посвящен анализу влияния вирусных и инфекционных заболеваний в генезе шизофрении. Название симпозиума "Шизофрения – инфекционное заболевание?" свидетельствует о новом витке в поисках этиологического фактора шизофрении.

При шизофрении наблюдаются и *психоэндокринологические нарушения*. Эндокриновегетативная концепция шизофрении была теоретической основой инсулинотерапии, предложенной в 1933 г. Манфредом Закелем (Manfred Sakel) для лечения больных шизофренией. Он рассматривал инсулин как специфический ваготонический гормон, который в высоких дозах, вызывающих гипогликемическую кому, способствует упорядочиванию эндокринной системы, нарушенной при шизофрении. Данный метод лечения применялся в психиатрии до 90-х г. XX в. В настоящее время не применяется.

В современных исследованиях подтверждается эндокринологическая составляющая в патогенезе шизофрении. Обнаружена корреляция позитивной симптоматики с понижением уровня пролактина. Имеются данные о торможении выделения пролактина и гормона роста в ответ на стимуляцию гонадотропин-рилизинг гормона или тиреотропин-рилизинг гормона.

Выявленные иммунологические и эндокринологические нарушения возможны при патологических (структурном и биохимическом) изменениях гипоталамуса.

Вышеизложенные гипотезы и теории шизофрении являются основой "медицинской модели" шизофрении и обоснованием

для применения биологической терапии (инсулинотерапия, ЭСТ, психофармакотерапия). Данный подход характерен для биологической психиатрии.

Ниже представлены теории, послужившие основой для объяснения феномена шизофрении с позиций социодинамической психиатрии и являющиеся обоснованием для профилактики, психосоциальной терапии и реабилитации пациентов, страдающих шизофренией, в рамках социальной психиатрии.

**3. Психосоциальные факторы.** Несмотря на выявленную биологическую предрасположенность к шизофрении, психосоциальные факторы также считаются значимыми в развитии, выраженности и течении шизофренического процесса. Применяемые методы психологической диагностики, психотерапии и психокоррекции шизофрении основаны на теориях, рассматривающих особенности личности и ее формирования в различных аспектах.

**Когнитивные факторы.** Исследования, проведенные у пациентов в дебюте шизофрении, легли в основу выделения типичного "когнитивного профиля" при шизофрении (Y.V. Gopal, H. Variend, 2005). Наиболее выражены следующие нейрокогнитивные нарушения:

- выраженные нарушения внимания (по параметрам устойчивости и переключаемости);
- нарушение избирательности памяти (преимущественно слухоречевой);
- модально-неспецифическое сужение объема кратковременной памяти;
- искажение зрительно-пространственных синтезов;
- существенные затруднения при выполнении заданий на динамический праксис.

Кроме того, выявляемое снижение нейрокогнитивных функций в преморбидном периоде, а также наличие нейрокогнитивного дефицита у родственников первой степени родства рассматривается некоторыми авторами как фактор предрасположенности к заболеванию (A.L. Hoff, W.S. Kremen, 2002).

**Теории, фокусирующиеся на особенностях личности.**  
**Психоаналитическая теория.** Согласно теории психоанализа, критическим расстройством при шизофрении является нарушение организации "Эго", которое оказывает влияние на интерпретацию реальности и контроль внутренних потребностей (агрессия, сексуальные потребности и т.п.). Источник этих расстройств – нарушение отношений между младенцем и матерью.

С точки зрения современных психоаналитических концепций, различные симптомы шизофрении имеют символическое значение: ощущение собственного величия отражает реактивированный нарциссизм, когда пациент считает себя всемогущим; галлюцинации замещают объективную реальность и выражают внутренние желания и страхи больного.

**Теория обучения.** Согласно этой теории, больные шизофренией в детстве усваивают иррациональные реакции и способы мышления, подражая родителям, которые имеют эмоциональные проблемы. В дальнейшем эти дети имеют проблемы в налаживании продуктивных социальных контактов, что влечет за собой нарушение интерперсональных связей.

**Теории, касающиеся роли семьи.** Несмотря на то, что не доказана роль семьи как этиологического фактора в развитии шизофрении, существует ряд теорий, рассматривающих семью как возможный санкционирующий фактор. Наиболее известны следующие теории:

**Теория "двойного зажима"** Gregory Bateson, в которой рассматривается специфическая семейная ситуация, в которой находится ребенок, вынужденный постоянно делать выбор между двумя альтернативами. Причем любой выбор является эмоционально непереносимым и проигрышным для ребенка, который в связи с этим находится в постоянном стрессе и замешательстве.

**В теории Theodor Lidz** описывается два вида патологического поведения в семье. При первом имеет место значительное "расщепление" между родителями, один из которых очень близок с ребенком противоположного пола. При втором – доминирование одного из родителей, в связи с чем выражен "перекос" в структуре семьи и семейных взаимоотношений.



В теории Lyman Wynne описаны семьи, для которых характерны специфические способы общения. В этих семьях подавлена эмоциональная составляющая отношений и доминируют "псевдовзаимные" или "псевдовраждебные" вербальные коммуникации.

Ребенок, находясь и воспитываясь в семьях с описанными стилями взаимоотношений и поведения, в последующем плохо адаптируется к требованиям социума и демонстрирует неадекватные формы поведения.

Теории, касающиеся роли семьи, явились обоснованием для рекомендации семейного вмешательства при шизофрении (семейная психотерапия, психообразовательные программы, психологическое консультирование родственников).

**Концепция социальных ритуалов** J.E. Соорег предполагает, что у больных шизофренией нарушено ролевое поведение. Большинство социальных ролей не могут удовлетворительно выполняться без соблюдения определенных социальных ритуалов (приветствие, благодарность, прощание и т.п.). Но соблюдение адекватных социальных ритуалов требует участия префронтальной коры. У больных шизофренией (особенно с доминирующей негативной симптоматикой) отмечается дисфункция лобных отделов головного мозга. В связи с этим ролевое социальное поведение пациентов и их навыки общения с людьми нарушены.

На основе этой концепции базируются рекомендации по проведению тренинга социальных навыков для пациентов.

**4. Экологические теории.** Экологические теории связывают генез шизофрении с пре-, пери- и постнатальными повреждениями плода, которые предрасполагают к проявлению патологического гена. Заболевшие шизофренией чаще рождались в холодное время года, имели небольшую массу тела при рождении, рождались в тяжелых родах или перенесли в раннем детстве поражение ЦНС либо имели травму головы. Акушерские осложнения увеличивают распространенность шизофренией на 20 %. Травмы при родах и родоразрешении, особенно при затянувшихся родах, связаны со значительными структурными мозговыми аномалиями – церебральной атрофией и уменьшением

размера гиппокампа, которые часто встречаются при шизофрении (Р.Уорнер, 2004).

**5. Социокультурные теории шизофрении.** Согласно социокультурным теориям, определенную роль в этиологии шизофрении, ее развитии и течении играют урбанизация, индустриализация и связанные с ней стрессы.

По программе ВОЗ в 9 странах мира с различной культурой (Великобритания, Дания, Индия, Колумбия, Нигерия, СССР, США, Чехословакия, Тайвань) изучались распространенность и симптоматика шизофрении. Исследователи пришли к выводу, что в целом шизофрения – универсальное психическое расстройство, но и при нем имеются некоторые межкультурные различия. У больных из развивающихся стран болезнь протекает в более легких формах и с более длительными ремиссиями, чем у пациентов из высокоразвитых индустриальных стран, у которых чаще диагностируются кататонические симптомы, слуховые и зрительные галлюцинации.

Исследователи объясняют эти различия несколькими причинами. Во-первых, тем, что шизофрения – болезнь цивилизации, которая является результатом того, что современное общество не способно удовлетворить потребности личности в уединении и общении, в регулировании в нем взаимоотношений "Я – другие". Во-вторых тем, что в разных культурах взгляды на симптомы и на место больного шизофренией в обществе различны, т. е. степень отвержения пациентов не одинакова. Например, в Нигерии слуховые галлюцинации не считаются чем-то аномальным, и пациент после лечения не отторгается обществом и родственниками и сразу же включается в социальную жизнь. В других странах диагноз "шизофрения" – ярлык, который имел трагические социальные последствия для его носителя.

После этих исследований возобновился интерес к социокультурным теориям шизофрении, среди которых наибольшую известность получила "социологическая теория шизофрении" венгерского этнолога и психоаналитика G. Devereux, который считал шизофрению этническим психозом. "Этнический психоз определяется, с одной стороны, конфликтом, который поражает большинство нормальных индивидуумов, и который только

лишь более ярко выражен у психотика, а с другой стороны, симптомами, поставляемыми в готовом виде культурной средой. Содержание бреда в значительной степени зависит от социокультурных особенностей среды проживания пациента.

G. Devereux считал, что каждый случай шизофрении "содержит в себе – явно или неявно – проявления признаков дезориентации в социокультурной среде, находящейся в процессе изменения". Однако он подчеркивает, что, "хотя шизофрения может быть вызвана неэффективными попытками адаптироваться к среде, находящейся в процессе преобразования, эта среда сама по себе не могла бы быть причиной шизофрении".

**6. Эволюционные теории шизофрении.** *Эволюционная концепция шизофрении Т.Т. Кроу.* Согласно представлениям Т.Т. Кроу (1991-1997), сформулировавшего эволюционную концепцию шизофрении, ее происхождение тесно связано с видообразованием, возникновением языка и отчетливой асимметрией мозга. Он считал, что процесс латерализации протекает с повреждающим эффектом и ускоряет "схизис", а также определяет дихотомию позитивные – негативные симптомы.

Эволюционная теория шизофрении находит свое подтверждение и в трудах D.F. Hogrobin (1998-2001), занимающегося биохимией эндогенных психозов. Он видит биологическую основу эволюционной теории в специфической трансформации обмена липидов, которые обеспечили многократное расширение межнейронных связей, обусловленное увеличением мозга первобытного человека за 2 миллиона лет. Эти особенности липидного метаболизма отсутствуют у высших приматов и характерны только для человека. Наиболее выражены они у больных шизофренией и у высокоодаренных личностей.

По мнению Т.Т. Кроу, шизофрения является результатом развития культуры, платой за язык и определяет некий психопатологический маршрут, движение по которому сделало нас людьми. Исследования, направленные на дальнейшее изучение эволюционной теории шизофрении, на Украине проводятся Крымской школой психиатров.

Представленный в данном разделе обзор концепций не исчерпывает всего многообразия теорий, моделей, гипотез шизоф-

рении, а представляет собой анализ наиболее актуальных для клинической психиатрии точек зрения на причины возникновения шизофрении. "Современные данные, касающиеся причин шизофрении, представляют собой пеструю картину. Абсолютно ясно, что в процессе участвует множество факторов... В конечном счете шизофрения, вероятно, представляет собой гетерогенную группу заболеваний, причинами которых в одних случаях выступают одни факторы, а в других – другие" (N.C. Andreasen, 1984).

**7. Этиопатогенетически обоснованные стратегии профилактики и терапии шизофрении.** Ни одна из описанных теорий не объясняет полностью ни этиологии, ни патогенеза шизофрении. Однако каждая из них дает основание для назначения патогенетически ориентированной биологической и психосоциальной терапии, а также реабилитации пациентов.

Автором обобщены данные современных исследований шизофрении и основанные на них методы профилактики и терапии (таблица).

В завершение необходимо признать актуальность и современность мыслей, высказанных А.С. Кронфельдом более 70 лет тому назад: "Современная концепция шизофрении является не завершением нозологических исканий в этой области психозов, а лишь предварительным результатом клинической договоренности".

Этиопатогенетически обоснованные стратегии профилактики и терапии шизофрении (Л.Н. Юрьева)

Факторы	Выявленные изменения	Профилактика, терапия
Биологические исследования		
Генетические	Выявлены данные, соответствующие гипотезе о наличии генетического базиса шизофрении	Генетическое консультирование

Факторы	Выявленные изменения	Профилактика, терапия
Нейроанатомические	Расширение боковых и третьего желудочков головного мозга (10-50 %), атрофия коры (10-35 %), выраженная дисфункция фронтальной доли, передних лимбических отделов мозга и базальных ганглиев, межполушарная асимметрия	ЭСТ, медикаментозная и нейропсихологическая коррекция нейрокогнитивных нарушений, негативных расстройств и резистентных к терапии случаев
Данные ЭЭГ	Регистрируется спайковая активность, пароксизмальные отклонения, повышена чувствительность к активации; преобладает левосторонняя патология	Подбор нейролептиков в зависимости от наличия десинхронизации или синхронизации биоэлектрической активности. При появлении гиперсинхронной активности в виде острых волн – назначение антиконвульсантов
Нейрохимические	Повышенная дофаминергическая активность в мезолимбическом тракте (продуктивные симптомы) и сниженная – в мезокортикальном (первичные негативные симптомы). Повышена активность серотонинергической и норадреналиновой системы	Типичные и атипичные антипсихотики

Продолжение таблицы

Продолжение таблицы		
Иммунологические	Атипичные лимфоциты, понижение числа клеток-киллеров, переменный уровень иммуноглобулинов. Наличие аутоантител против мозговой ткани	Иммунофармакологические препараты (иммунодепрессанты и иммуностимуляторы) для преодоления резистентности к психотропным препаратам. Профилактика, диагностика и лечение инфекционных заболеваний
Психоэндокринные нарушения	Понижение уровня фолликулостимулирующего гормона, торможение выделения пролактина и гормона роста в ответ на стимуляцию. Эти нарушения возможны при патологических изменениях в гипоталамусе (структурных или нейрохимических)	Инсулинотерапия (в настоящее время не применяется). Контроль эндокринологического статуса и его динамики при назначении психотропных препаратов
Социально-психологические исследования		
Когнитивные	Нейрокогнитивные нарушения	Нейропсихологическая и фармакологическая коррекция; тренинг когнитивных функций
Специфический стиль взаимоотношений и поведения в семье	Выражен "перекос" в структуре семьи и семейных взаимоотношений, эмоционально амбивалентные отношения с родителями, что ведет к формированию неадекватных форм поведения и плохой адаптации в социуме	Семейная психотерапия, психообразовательные программы, психологическое консультирование родственников

Продолжение таблицы		
Социальные	Нарушение ролевого социального поведения и навыков общения с людьми	Тренинг социальных навыков; групповая психосоциальная терапия
Реакции и способы мышления в детстве	Усвоение иррациональных реакций и способов мышления в детстве, что влечет за собой нарушение интерперсональных связей	Когнитивно-бихевиоральная психотерапия
Пре-, пери- и постнатальные повреждения плода	Небольшая масса тела при рождении, тяжелые роды, поражение ЦНС	Профилактика пре-, пери- и постнатальных повреждений плода
Социокультурные	Хронические стрессы, связанные с урбанизацией и индустриализацией, дезориентация в стремительно изменяющейся социокультурной среде	Стресс-менеджмент, социально-трудовая реабилитация, тренинг социальных навыков