



Библиотека  
врача-специалиста

Психиатрия  
Психотерапия  
Клиническая психология

А.Б. Шмуклер

# Шизофрения



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2017

# Этиология и патогенез

---

**Генетические факторы.** Широко известны факты семейного наследования шизофрении, хотя в большинстве случаев отягощенной наследственности по данному заболеванию выявить не удастся. Риск развития шизофрении в общей популяции не превышает 1%, но в случаях заболевания родственников значительно возрастает, составляя у двоюродных братьев и сестер (дядек/теток) — 2%, племянников — 4%, внуков — 5%, полусиблингов — 3–8%, родителей — 6%, сиблингов — 9%, детей (если один из родителей болен шизофренией) — 7–13% (если оба — 27–46%), гетерозиготных близнецов — 17%, монозиготных близнецов — 41–65% (Cardno A.G., Gottesman I.I., 2000; Lichtenshtein P. et al., 2009; Gottesman I.I. et al., 2010).

В близнецовых исследованиях выявлено, что конкурдантность по шизофрении в 3 раза выше у монозиготных по сравнению дизиготными близнецами (40–50% против 10–15%). В целом считается, что наследственность сама по себе и во взаимодействии с факторами окружающей среды определяет 80% предрасположенности к шизофрении.

При шизофрении описан ряд хромосомных нарушений, три из которых встречаются наиболее часто: делеция 22q11, сегментный обмен 1q42/11q14 и поражение X-хромосомы. Полное картирование человеческого генома позволило более детально оценить сцепление специфических хромосомных сегментов с предрасположенностью к шизофрении. Анализ сцепления использует информацию, полученную в семьях больных шизофренией, когда, например, хромосомный сегмент встречается у больных родственников, но отсутствует у здоровых.

Проведение полногеномных скринингов позволило определить хромосомные области, связанные с риском

развития шизофрении. Однако общее количество генов в выделенных областях хромосом составляет примерно 4000 (около четверти всех известных генов), что говорит о недостаточной точности подобных работ.

Наряду с исследованиями, основанными на анализе сцепления, осуществляется изучение генетической связи (определение генов, ответственных за развитие шизофрении) — вместе они представляют собой два взаимодополняющих подхода. За последние годы был выделен ряд генов-кандидатов, и имеющиеся нейробиологические данные позволяют определить связь этих генов с патофизиологическими процессами, которые, как предполагается, имеют место у больных шизофренией. К таким генам, в частности, относят *NRG1* (нейрорегулин 1), *DTNBP1* (дисбендин), *DRD1-4* (дофаминовые рецепторы D1–D4), *DISC1* (нарушенный при шизофрении 1), *COMT* (катехол-О-метил-трансфераза), *GRM3* (метаботропный глутаматный рецептор). Однако даже для этих «многообещающих» генов отмечена отчетливая неспособность точно воспроизвести одни и те же маркеры и гаплотипы в разных исследованиях и недостаточное постоянство в вовлечении отдельных аллелей в «ответственность» за шизофрению. Таким образом, на сегодняшний день мы не можем с определенностью утверждать, что какая-либо модификация гена увеличивает риск развития шизофрении, хотя работа в этом отношении проводится весьма интенсивно и рассматривается как достаточно перспективная.

В настоящее время преобладающий взгляд на генетику шизофрении состоит в том, что это разнородное, полигенно-мультифакторное заболевание с множественными распространенными генетическими полиморфизмами, каждый из которых вносит небольшой вклад в подверженность заболеванию. Однако существуют и другие точки зрения, в частности рассматривающие шизофрению как высокогетерогенную генетическую сущность, обусловленную многочисленными высокопенетрантными и индивидуально очень редкими мутациями, которые могут быть специфичными в отдельных случаях или в отдельных семьях. Другая генетическая модель шизофрении состоит в том, что не вариабельность последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты, а наследственные изменения в экспрессии генов объясняют ее генетическую причину. Такие эпигенетические факторы оказывают влияние на геномные функции главным образом через метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты и реструктурирование гистонов хроматиновой структуры.

Фенотипическая гетерогенность шизофрении является еще одной причиной, по которой затруднительно определить ее генетическую базу. В связи с этим предлагается использование эндофенотипов для улучшения этиологической гомогенности выборки. Критерии определения эндофенотипов в психиатрии основаны на постулатах I.I. Gottesman и T.D. Gould: 1) эндофенотип популяционно связан с развитием заболевания; 2) эндофенотип наследуется; 3) эндофенотип не зависит от состояния субъекта (вне зависимости от активности болезненного процесса); 4) среди членов семьи заболевание и эндофенотип разделены (данный эндофенотип может выявляться и у здоровых членов семьи); 5) эндофенотип, обнаруживаемый у больного члена семьи, встречается у здоровых родственников чаще, чем в общей популяции (Gottesman I.I., Gould T.D., 2003). Наиболее часто рассматривают следующие эндофенотипы: нейрофизиологический, нейромоторный, нейрокогнитивный, нейроанатомический, неврологический (мягкие неврологические знаки) и личностный (шизотипия). Однако практически ни один из них в полной мере не отвечает представленным выше критериям. Их «генетическая база» зачастую оказывается комплексной, что заметно затрудняет изучение, а сами эндофенотипы могут существенно различаться при разных формах заболевания, особенно в случаях преобладания в клинической картине позитивной или негативной симптоматики. Тем не менее данное направление исследований считается чрезвычайно перспективным, выделяя из сложной конструкции заболевания более простые элементы, изучение которых позволяет постепенно продвигаться в направлении понимания его сущности.

Среди эндофенотипов шизофрении когнитивные эндофенотипы занимают существенное место. Например, Консорциум по изучению генетики шизофрении (Consortium on the Genetics of Schizophrenia) на основе проведенного анализа выделил 12 эндофенотипов шизофрении, причем 9 из них касаются когнитивного функционирования: внимание, вербальная память, рабочая память, мышление, память на лица, пространственная память, пространственный гнозис, сенсомоторные навыки, распознавание эмоций (Gur R.E. et al., 2007; Greenwood T.A., 2011, 2013). Кроме того, в качестве эндофенотипа шизофрении рассматривается вербальная беглость.

**Средовые факторы.** Кроме генетических факторов, значительная роль в развитии шизофрении отводится факторам окружающей среды — как биологическим, так и социальным. В частности, считается, что инфекционные заболевания и недостаточное питание матери

в I и в начале II триместра беременности связаны с увеличением вероятности развития шизофрении. Указывается также на возможное значение осложнений протекания беременности и родов (в частности, преждевременные роды, низкая масса тела новорожденного), среди которых наиболее часто называют гипоксию плода. Еще одним статистическим феноменом в отношении повышения вероятности развития шизофрении (на 5–10%) является месяц рождения: конец зимы — начало весны.

Среди инфекционных заболеваний чаще всего упоминаются грипп, краснуха, токсоплазмоз (Brown, 2010). В частности, известно, что заболевание будущей матери гриппом в первую половину беременности увеличивает риск развития шизофрении у ее ребенка в 3 раза (эти результаты подтверждены как эпидемиологическими, так и серологическими данными — выявлением соответствующих аутоантител). Кроме того, показано двукратное увеличение риска развития шизофрении в случаях высокого титра аутоантител к возбудителю токсоплазмоза — *T. gondii*. Еще одним патогенным агентом, который рассматривается в связи с заболеваемостью шизофренией, является вирус герпеса (*Herpes simplex virus* и *Cytomegalovirus*). В частности, показано, что клинически диагностированные половые/репродуктивные инфекции увеличивают риск последующего развития шизофрении у детей в 5 раз.

Ряд других факторов (детская психологическая травма, черепно-мозговая травма, развод или смерть родителей, проблемы воспитания, инфекции) также предполагаются в качестве увеличивающих возможность заболевания, хотя доказательность их влияния остается не вполне убедительной. Роль миграции и урбанизации уже упоминалась выше. Считается, что употребление каннабиноидов повышает риск развития шизофрении. Задержка развития различных функций (например, речи) и преморбидные нарушения в период детского и подросткового возраста (когнитивные, проявляющиеся в плохой успеваемости при обучении, нерезко выраженные физические нарушения, «мягкие» неврологические знаки, шизотаксия, плохая социальная адаптация) также выделяются среди признаков, которые статистически чаще обнаруживаются у лиц, у которых в дальнейшем развивается заболевание. Однако ни один из перечисленных факторов не может быть рассмотрен как необходимое или достаточное условие для возникновения шизофрении. Единственное, что можно утверждать, это то, что как генетические, так и средовые факторы имеют существенное значение.

**Нарушение обмена нейротрансмиттеров.** Дофаминовая гипотеза шизофрении начала формироваться с 60 гг. XX в., и ее возникновение

было тесно связано с изучением механизмов действия нейролептиков и данными в отношении возможности вызывать психотические состояния при использовании агонистов дофамина, например амфетамина (Carlsson A., Lindqvist M., 1963; Randrup A., Munkvad I., 1972). Согласно этой гипотезе, развитие острого психотического приступа тесно связано с усилением дофаминовой нейротрансмиссии и гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов в мезолимбической системе головного мозга (область от вентрального отдела покрышки до лимбических структур, в частности вентральной части полосатого тела, добавочного ядра, гиппокампа и оливы). Наоборот, негативная симптоматика связана со снижением дофаминовой активности в мезокортикальной системе (расположена от вентральной области покрышки до коры — преимущественно лобной, височной и теменной)<sup>1</sup>. Это позволило ряду авторов (Crow T., 1980) выделить два варианта шизофрении: тип I — с преобладанием позитивных расстройств и гиперактивностью постсинаптических рецепторов дофаминергической системы и тип II — с преобладанием негативных расстройств и снижением функции дофаминергических структур.

С появлением атипичных антипсихотиков стало понятно, что нарушение обмена нейротрансмиттеров при шизофрении не ограничивается только дофаминергической системой, а действие современных препаратов является мультирецепторным. Таким образом, дофаминовая теория не может рассматриваться изолированно, а является существенным компонентом более широкой нейротрансмиттерной теории (Карлссон А., Лекрубьер И., 2003), учитывающей сопряженные нарушения в различных системах, в частности серотонинергической и ГАМК-эргической<sup>2</sup>. Особый интерес в последние годы вызывает глутаматергическая система мозга.

Глутаминовая кислота является возбуждающим медиатором в лимбической коре, участвует в передаче импульсов в переднюю поясную кору и дальше в лобный неоркортекс, обеспечивает работу систем регионарной и общемозговой обратной связи, поддерживая тонус нервной системы в целом, предположительно задействована в обеспечении процессов обучения. Глутаматергические пути кортико-стриато-таламических петель (кора — полосатое тело — бледный шар или сетчатая

---

<sup>1</sup> Мезолимбическая и мезокортикальная системы участвуют в поддержании внимания, выработке мотивации и формировании целенаправленного поведения.

<sup>2</sup> ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

часть субстанции nigra — таламус или вновь кора, замыкая «контур», что позволяет осуществлять общемозговую интеграцию функций) работают в независимых процессах, однако не являются полностью изолированными и имеют связи с другими структурами мозга, тем самым раскрывая «контур». Миндалина и гиппокамп связаны с вентральной частью *corpus striatum*, участвуя в подкреплении лимбических петель.

Поступающая в кору сенсорная информация регулируется расположенными в полосатом теле и посылающими отростки в таламус ингибирующими ГАМК-эргическими нервными клетками, которые выполняют роль информационного фильтра и предохраняют кору мозга от избыточной активации. Так как ГАМК-эргические нейроны управляются двумя антагонистическими системами (ингибирующей дофаминергической, восходящей из ствола мозга, и возбуждающей глутаматергической, нисходящей из коры), то увеличение выброса дофамина<sup>1</sup> и уменьшение выделения глутаминовой кислоты приводят к угнетению таламуса вследствие активации структур полосатого тела, что в конечном итоге может приводить к нарушению работы информационного фильтра и развитию психоза.

Широко обсуждается роль в патогенезе шизофрении мембранных нарушений клеточных структур. Данная гипотеза вызывает интерес в связи со значением клеточной мембраны в ряде важных процессов нейронального функционирования: рецепторной активности, работы ионных каналов и сигнальной трансдукции.

**Воспалительная теория шизофрении** основывается на наблюдении о повышении концентрации в плазме некоторых провоспалительных цитокинов, что может отражать ответ микроглии на различные патологические процессы в мозге. Чрезмерное количество свободных радикалов вследствие активации микроглии может приводить к нарушению нейрогенеза и патологии белого вещества мозга у больных шизофренией. Кроме того, определенное значение придается усилению оксидантного стресса, на что указывают снижение антиоксидантов и увеличение прооксидантных процессов. Показано, что описанные выше процессы в определенной степени взаимосвязаны, и это делает возможным разработку комплексной модели патофизиологических процессов при шизофрении.

---

<sup>1</sup> Активность дофаминовых нейронов ствола мозга, в свою очередь, регулируется глутаматергическими клетками, причем как непосредственно (активирующее действие), так и через вставные нейроны (ингибирующее действие). В норме оба эффекта уравновешены с небольшим преобладанием подавления.

Другим принципиальным подходом к пониманию патогенеза шизофрении является рассмотрение процессов, происходящих при данном заболевании, как следствие нарушения нормального созревания различных структур головного мозга. В основе модели раннего поражения лежат данные об отклонениях в нормальном нейрогенезе (нейрональной пролиферации, миграции, дифференциации и элиминации) во время внутриутробного и раннего постнатального периода, что приводит к патологии нейрональной инфраструктуры и дальнейшего созревания мозга, предрасполагающей к преморбидной дисфункции и развитию психопатологической симптоматики в подростковом и юношеском возрасте.

В противоположность этому модель позднего нарушения развития делает акцент на происходящих в подростковый период процессах синаптического/аксонального сокращения, нейронального апоптоза и/или миелинизации. Предполагается усиление кортико-лимбической глутаматергической активности вследствие уменьшения ингибирования ГАМК-эргическими интернейронами, что при персистенции на протяжении некоторого времени может привести к эксцитотоксическим нейрональным потерям, способствующим прогрессированию нейропатологии и функциональному снижению.

В объединенной модели придается значение как ранним, так и «поздним» процессам, ведущим к прогрессированию патологии. Имея в виду этиологию развития заболевания, выдвигается гипотеза, основанная на комбинированном влиянии генетических факторов и факторов окружающей среды, оказывающих двухэтапное действие. Генетический риск и ранние нарушения развития (первое негативное влияние) могут увеличивать чувствительность организма к повторным внешним патологическим воздействиям в период дальнейшего развития организма. Согласно другой — эпигенетической модели факторы окружающей среды оказывают влияние на экспрессию генов через изменения в метилировании дезоксирибонуклеиновой кислоты и структуре хроматина.

**Структурно-функциональные нарушения ЦНС при шизофрении.** В настоящее время накоплен большой материал, касающийся структурных изменений в различных отделах головного мозга при шизофрении. Описано более 50 областей головного мозга, в которых выявлена редукция мозговой ткани у больных шизофренией по сравнению со здоровым контролем. Наиболее часто изменения обнаруживаются в средней части левой височной доли и в верхней левой височной извилине.

Также достаточно частыми находками являются дефицит серого вещества в левой нижней лобной извилине, левой средней лобной извилине, правой верхней височной извилине, левой парагиппокампальной извилине. Однако в ряде работ выявлены отклонения от нормы и в других областях ЦНС: в целом можно констатировать, что нарушения с различной частотой обнаруживаются практически во всех отделах головного мозга — лобной, височной, теменной, затылочной долях с обеих сторон, мозжечке и подкорковых структурах. С другой стороны, почти в трети исследований не было выявлено уменьшения объема мозговой ткани в средней части левой височной доли, то есть в регионе, в котором большинством авторов был констатирован дефицит.

Кроме того, у больных шизофренией отмечается отрицательная динамика объема белого вещества, однако она была менее выражена по сравнению с редукцией серого вещества головного мозга. В частности, с помощью «традиционных» нейровизуализационных исследований (магнитно-резонансная томография) показано уменьшение объема и плотности белого вещества в височных и лобных отделах мозга (в ряде работ билатерально, в ряде — слева), в колоне и стволе мозолистого тела с двух сторон, в передней ножке внутренней капсулы, правой передней спайке и хвостом ядра, выявлены участки потери белого вещества в затылочной и теменной областях головного мозга. В то же время имеются сообщения о возможном увеличении объема белого вещества в отдельных структурах мозга, а некоторые исследователи не выявили отклонений по изучаемым параметрам.

С появлением нового метода исследования — диффузионно-тензорной томографии стало возможным изучение проводящих путей при шизофрении. Показано уменьшение фракционной анизотропии по сравнению со здоровым контролем в белом веществе префронтальной области, мозолистом теле, поясном, крючковидном и дугообразном пучках, средних ножках мозжечка.

Такое разнообразие топографии обнаруженных нарушений может быть связано с возрастом манифеста заболевания, имеющейся психопатологической симптоматикой, наличием коморбидных расстройств, тяжестью болезни, ее этапом и длительностью (первый эпизод или отдаленный период заболевания). К этому списку можно было бы добавить семейную отягощенность в отношении психических расстройств (генетические факторы), наличие и характеристику перинатальных вредностей, которые могут оказывать влияние на развитие болезни, присутствие психосоциальных стрессоров и ряд других (например,

употребление наркотиков). Фактически речь идет об особенностях и периоде воздействия различных патогенных влияний, которые могут приводить к поражению различных мозговых структур, что на до манифестном этапе проявляется «мягкой» неврологической симптоматикой, явлениями дизонтогенеза, когнитивными нарушениями (в том числе нарушениями социальной когниции и адаптации в социальной среде), а также различной преморбидной симптоматикой. Еще одним существенным в этом отношении моментом является разнообразие форм шизофрении, что позволяло еще в классических работах говорить о наличии «группы шизофрений» (Блейлер Е., 1911, 1920).

В целом показано, что общее уменьшение объема головного мозга больных шизофренией по сравнению со здоровыми составляет 3%, из которых 2% приходится на серое вещество. Высказываются предположения, что эти изменения возникают еще преморбидно, возможно даже в пренатальном периоде. Однако, не исключая возможности внутриутробного поражения ЦНС, современные данные скорее указывают на то, что происходящие изменения объема мозговой ткани происходят в более позднем возрасте, в частности после зарращения черепных швов, то есть после 5–6 лет. Лонгитудинальные нейровизуализационные исследования демонстрируют, что изменения объема головного мозга выявляются на протяжении всего периода заболевания: продолжающееся уменьшение мозговой ткани и увеличение боковых желудочков выявляется и после 20-летнего стажа заболевания, не ограничиваясь ранним этапом болезни.

Всего мозговые потери пациентов составляют в среднем несколько десятых процентов в год, что примерно в 2 раза больше по сравнению со здоровым контролем (Hulshoff Pol Н.Е., Kahn R., 2008; Van Haren N.Е. et al., 2008). При этом, по данным авторов, в первые 5 лет болезни уменьшение объема достигает 1,5% (в среднем 0,3% в год по сравнению со здоровыми — 0,15% в год), а еще 1,5% утрачивается в последующие 15 лет (потери мозговой ткани у больных шизофренией за 20-летний период составляют 69 мл по сравнению с уменьшением ее в норме — 34,5 мл). Следует отметить, что эти данные соответствуют результатам, полученным при посмертных исследованиях мозга больных шизофренией: в среднем уменьшение его массы по сравнению со здоровыми составляло 38 г (результаты анализа 761 наблюдения, представленного в 6 исследованиях), а в пересчете на 20-летний период — 36,6 г (Hulshoff Pol Н.Е., Kahn R., 2008).

Таким образом, наиболее выраженные потери мозговой ткани случаются в начале болезни, но не ограничиваются этим периодом, продолжаясь с меньшей интенсивностью на всем ее протяжении. Эти изменения в сером веществе наиболее выражены в лобной и височной долях мозга. Кроме того, прогрессирующее снижение плотности выявлено в подкорковых ядрах. При этом в тех областях головного мозга, в которых обнаруживается наиболее выраженный дефицит мозговой ткани при шизофрении, происходит и более заметная динамика этих изменений, то есть уменьшение серого вещества головного мозга накапливается. Это касается, по крайней мере, первых 20 лет болезни. После 45 лет уменьшение объема мозга у больных шизофренией и здоровых, по-видимому, идет одинаковыми темпами (van Haren N.E. et al., 2008).

Динамика изменений, происходящих с белым веществом, не столь однозначна. В частности, имеются данные, что прогрессирующая потеря серого вещества у больных шизофренией в первые годы заболевания сопровождается прогрессирующим же увеличением объема белого вещества. Однако большинство исследований указывает на недостаточность белого вещества уже на этапе первого психотического эпизода и ее нарастание в течение начального периода болезни, хотя и выявляемого не во всех работах. При этом следует отметить, что, по-видимому, существует связь между изменениями, происходящими в сером и белом веществе головного мозга, в частности между уменьшением белого вещества в префронтальной области и редукцией серого вещества в височной доле.

При этом, если процесс, лежащий в основе потери в процессе развития организма серого вещества точно не известен (предполагается, что это может быть связано с синаптическим сокращением и/или уменьшением размеров клеток), то увеличение белого вещества мозга, отмечаемое в первые 4–5 десятилетий жизни (максимальный объем достигается к 44 годам в лобной доле и к 47 годам — в височной, снижаясь в последующем), обусловлен миелинизацией и ростом аксонов. Причем эти два происходящих в определенные периоды развития явления (уменьшение серого вещества и увеличение белого) рассматриваются как взаимосвязанные.

Следует отметить, что определенные структурные изменения у больных имеются, по-видимому, еще в преморбиде. Более того, определенные изменения определяются у здоровых родственников пациентов. Так, у сиблингов больных, страдающих шизофренией, выявлено уменьшение объема серого вещества, таламуса и гиппокампа.

Таким образом, представляется вероятным, что определенные структурные особенности головного мозга обнаруживаются у пациентов еще до манифестации шизофрении в преморбидном и инициальном периодах заболевания, являясь как проявлением генетических факторов, так и следствием средовых (биологических и социальных) влияний. Отмечаемое разнообразие морфологических изменений, выявляемых как на этом этапе, так и в период активного течения болезни, объясняется, по-видимому, особенностями существующих негативных воздействий и моментом в развитии организма, когда они проявляются. Прогрессирующая редукция серого вещества головного мозга, превышающая таковую у здоровых и особенно выраженная в первые годы болезни, сохраняется, хотя и в несколько меньшей степени, на всем ее протяжении или как минимум в течение 20-летнего периода. Динамика изменений белого вещества носит более сложный и неоднозначный характер. В целом по мере развития заболевания регистрируется уменьшения объема и плотности белого вещества. Однако имеются данные, что в некоторые периоды отмечается увеличение белого вещества в отдельных структурах мозга. При этом высказывается предположение, что выявляемые изменения в белом веществе головного мозга в большей степени связаны с наследственностью, а редукция серого вещества обусловлена средовыми влияниями.

Предполагаемая ведущая роль в патогенезе шизофрении проводящих путей головного мозга лежит в основе ряда гипотез. Собственно говоря, предположение, что развитие шизофрении не столько связано с локальным поражением того или иного отдела головного мозга, сколько является результатом их патологического взаимодействия, имеет давнюю историю. Еще Карл Вернике указывал, что причиной психоза является анатомический разрыв проводящих путей (*sejunction*) (Wernicke С., 1906), Е. Блейлер (1920) говорил о схизисе (расщеплении) с психопатологических позиций, имея в виду скорее функциональные нарушения.

Эти блестящие идеи получили подтверждение в конце XX в. с появлением методов нейровизуализации. В 1988 г. N.D. Volkow и соавт. продемонстрировали, что нарушение нейросетей головного мозга является характерной особенностью, выявляемой у больных шизофренией. В дальнейшем появилось значительное число работ, в которых показано нарушение связей в лобно-височных, лобно-теменных, кортико-галамических, межполушарных и кортико-мозжечковых петлях.

Одной из возможных причин подобной рассогласованности является нарушение миелинизации аксонов. Следует отметить, что первые

прямые доказательства нарушений миелинизации при шизофрении были получены российскими авторами (Uranova N.A. et al., 1996, 2001). В дальнейшем эти результаты получили подтверждение в других работах. В частности, в посмертных исследованиях было выявлено заметное (на 5,8%) уменьшение числа миелинизированных нервных волокон у больных шизофренией по сравнению со здоровым контролем. Данные результаты чрезвычайно важны, поскольку говорят не только об уменьшении количества аксонов и, как следствие, сокращении числа нервных импульсов, соответственно количества передаваемой информации, но и о замедлении скорости ее передачи вследствие «потерь» через «незащищенную» мембрану. При этом вопрос о том, являются эти процессы первичными или представляют собой эпифеномен, остается открытым.

Кроме того, ряд авторов подчеркивают, что разобщение различных отделов головного мозга является не просто недостатком связи, а искажением их функционального взаимодействия (Stephan K.A. et al., 2009). Помимо представленного выше объяснения такого искажения анатомическими причинами, высказывается предположение о возможном повреждении синаптической пластичности (способность синапсов к функциональным и морфологическим перестройкам в процессе синаптической активности, лежащая в основе многих когнитивных процессов). При этом необходимо отметить, что описанные явления (связанные с белым веществом анатомические проблемы и нарушение синаптической пластичности) не только не противоречат друг другу, а наоборот, возможно, взаимосвязаны и сосуществуют. Тем не менее ряд авторов придают последнему фактору решающее значение (Stephan K.A. et al., 2006, 2009). В рамках данной концепции центральным патологическим механизмом в развитии шизофрении является аберрация синаптической пластичности вследствие нарушения модуляции N-метил-D-аспартат рецепторов. Вследствие этого, по мнению авторов, происходит сбой в формировании эфферентных копий<sup>1</sup> или так называемых упреждающих разрядов (collary discharge), что приводит к рассогласованию ожидания и результата действия, выражающемуся в различной психопатологической симптоматике, содержанием которой является несоответствие субъективных представлений и образов реально существующим обстоятельствам и объектам. При этом

---

<sup>1</sup> Эфферентная копия — это предсказание сенсорных сигналов, которые должны произойти в результате действия. Таким образом, сенсорная информация оценивается не сама по себе, а в сравнении с ожиданием.

разнообразии клинических проявлений зависит от области головного мозга, в которой отмечается нарушение. Не вдаваясь в обсуждение данного объяснения возникновения психопатологических расстройств, представляется важным постулировать нарушение процесса перцепции (в данном случае на уровне формирования эфферентной копии) как ключевого механизма в развитии заболевания.

Таким образом, речь идет об обобщении информации, поступающей из различных источников (зрительных, слуховых, вестибулярных, соматосенсорных и пр.), и формировании интегративного образа. Нарушение данного процесса может приводить к искажению результата, неверному восприятию сложных, многозначных, требующих комплексного анализа объектов и формированию на этой основе неадекватного ответа. Кроме когнитивных расстройств, ряд авторов (Frith C.D. et al., 2000; Wible C.G. et al., 2009) объясняют с помощью подобного механизма (нарушение осознания действия) возникновение и продуктивной психопатологической симптоматики, в частности проявлений синдрома психического автоматизма.

В последнее время большое внимание уделяется системе так называемых зеркальных нейронов<sup>1</sup> (топографически они локализируются в лобно-теменной области и верхней височной борозде), открытых более 20 лет назад G. Rizzolatti и соавт. (1996), и, как предполагается, отвечающей за понимание действий и намерений других, а также получение новых навыков путем имитации; не исключается, что эти структуры могут быть задействованы в построении идеаторной модели происходящих событий. Указывается, что нарушение функционирования данной системы может способствовать развитию ряда когнитивных нарушений, характерных для шизофрении.

Выявляемая структурно-функциональная патология головного мозга отражается в многочисленных клинических проявлениях, не считающихся диагностическими критериями шизофрении, однако, несомненно, связанных с ее патогенезом: мягких неврологических знаков (рассеянная неврологическая симптоматика, нарушения при выполнении координаторных проб, сложных двигательных заданий, сенсорно-моторных задач), особенностях обонятельной функции, болевой чувствительности.

В частности, расстройства обонятельной функции выявляются не только у больных шизофренией, но и у лиц из группы высокого риска

<sup>1</sup> Нейроны, которые возбуждаются как при выполнении определенного действия, так и при наблюдении за выполнением этого действия другим существом.

ее развития, а также, хотя и менее отчетливо, у родственников пациентов. В наибольшей степени это касается памяти на запахи и их идентификации, несколько в меньшей — определения их пороговых концентраций, дифференцирования и чувства обонятельного удовольствия, причем показатель идентификации запахов предлагается в качестве генетического маркера предрасположенности к шизофрении.

Таким образом, одним из основных патофизиологических механизмов развития шизофрении и расстройств шизофренического спектра, возможно, является структурно-функциональная рассогласованность различных отделов головного мозга. На феноменологическом уровне эти нарушения проявляются в виде расстройств комплексного восприятия окружающей обстановки, начиная от элементарных обстоятельств (например, снижение реакции на боль у больных шизофренией) и вплоть до сложного синтетического анализа социального контекста (эмоций окружающих людей, оценки их поведения и пр.).