

*Мальшиева В.С.***ШИЗОФРЕНИЯНЫ АНЫКТООНУН ЖАНА ДАРЫЛООНУН
ИННОВАЦИЯЛЫК ЖОЛДОРУ (адабиятка сереп)***Мальшиева В.С.***ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ШИЗОФРЕНИИ (обзор литературы)***V. Malysheva***INNOVATIVE APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF SCHIZOPHRENIA (literature review)**

УДК: 616.895.8

Макалада инновациялык ыкмаларга басым жасоо менен шизофренияны диагностикалоо жана дарылоо жаатындагы актуалдуу көйгөйлөр жана перспективалар талкууланат. Бүгүнкү күндө шизофрения дүйнө калкынын болжол менен бир пайызын жабыркатуучу өнөкөт, көбүнчө майып психикалык оору. Шизофренияны изилдеген бир кылымдан кийин, бул оорунун себеби белгисиз бойдон калууда. Адабияттарды карап чыгуу бул психикалык бузулуунун тарыхын жана классификациясын киргизет жана анын келип чыгышына жана тобокелдик факторлоруна байланыштуу учурдагы теорияларды аныктайт. Учурдагы диагностикалык жана дарылоо ыкмаларын талдоо алардын чектөөлөрүн ачып, акыркы изилдөөлөрдүн натыйжаларын жана инновациялык ыкмаларды эске алууга түрткү берет. Ошентип, бул кароонун максаты шизофрения боюнча учурдагы илимий түшүнүк жөнүндө жалпы - маалымат берүү, ошондой эле бул оору жаатында келечекте мүмкүн болгон изилдөө багыттарын аныктоо болуп саналат.

Негизги сөздөр: шизофрения, шизофрения спектринин бузулушу, психоз, терминология, симптомдору, дарылоо.

В статье рассматриваются современные проблемы и перспективы в области диагностики и лечения шизофрении с акцентом на инновационные подходы. На сегодняшний день шизофрения представляет собой хроническое, часто приводящее к стойкой нетрудоспособности психическое расстройство, от которого страдает около одного процента населения мира. После столетия изучения шизофрении причина этого расстройства остается неизвестной. Обзор литературы знакомит с историей и классификацией этого психического расстройства, а также определяет современные теории относительно его происхождения и факторов риска. Анализ существующих методов диагностики и лечения выявляет их ограничения и побуждает учитывать результаты новейших исследований и инновационные подходы. Таким образом, цель настоящего обзора состоит в том, чтобы предоставить общую информацию о современных научных представлениях о шизофрении, а также выявить направления возможных будущих исследований в области данного расстройства.

Ключевые слова: шизофрения, расстройства шизофренического спектра, психоз, терминология, симптомы, лечение.

The article discusses current problems and prospects in the field of diagnosis and treatment of schizophrenia with an emphasis on innovative approaches. Today, schizophrenia is a chronic, often disabling mental disorder that affects about one percent of the world's population. After a century of studying schizophrenia, the cause of this disorder remains unknown. A review of the literature

introduces the history and classification of this mental disorder and identifies current theories regarding its origins and risk factors. An analysis of existing diagnostic and treatment methods reveals their limitations and encourages them to take into account the results of the latest research and innovative approaches. Thus, the purpose of this review is to provide general information about current scientific understanding of schizophrenia, as well as to identify directions for possible future research in the field of this disorder.

Key words: schizophrenia; schizophrenia spectrum; psychosis, terminology, symptoms, treatment.

Актуальность. Более 21 миллиона человек во всем мире страдают шизофренией, гетерогенным психическим заболеванием, которое часто приводит к стойкой инвалидизации и нарушениям когнитивных, социальных и эмоциональных функций [1]. Положительные симптомы шизофрении включают бред, галлюцинации, дезорганизацию мышления, а негативные симптомы включают ангедонию, алогию, абулию, уплощение аффекта и социальную изоляцию. Кроме того, шизофрения может привести к когнитивным проблемам, таким как снижение концентрации внимания и скорости обработки информации. В конечном итоге это может привести к нарушению зрительно-пространственного восприятия, а также неспособности решения проблем. Кроме того, у пациентов нарушается способность к социальному познанию, включая эмоциональный интеллект, распознавание эмоций по лицу и оценку эмоций. Это может негативно влиять на их функциональное восстановление и социальную адаптацию, а также может влиять на профессиональную деятельность [2, 3]. У пациентов с шизофренией может быть более высокий уровень сопутствующих медицинских и/или психических заболеваний, таких как расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, в частности, алкоголя и каннабиса, которые составляют до 41% от общего количества [4].

Из-за отсутствия здорового образа жизни, неправильного питания, отсутствия физических упражнений, курения, побочных эффектов антипсихотического лечения, ограниченного доступа к медицинской помощи и наличия самого психического заболе-

вания [5, 6, 7] у пациентов с шизофренией чаще возникает метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, нарушение менструального цикла, а также другие эндокринопатии, иммунные заболевания и заболевания легких, включая, хроническую обструктивную болезнь легких [6, 7, 8]. Более высокие показатели рецидивов симптоматики, госпитализаций, риска суицида и семейных и социальных проблем, таких как прекращение лечения, более высокая импульсивность и агрессивное поведение, а также более высокий риск негативных последствий в краткосрочной перспективе, включая более высокую вероятность развития психического расстройства в будущем, связаны с коморбидностью шизофрении с другими психическими расстройствами. По сравнению с контрольной группой смертность у пациентов с шизофренией значительно возросла, как показало недавнее исследование [9]. Самоубийства, травмы, отравления, легочные заболевания, эндокринные заболевания, заболевания органов дыхания, урогенитальные заболевания, диабет, рак и сердечно-сосудистые заболевания были основными причинами смертности [9].

Последние достижения нейробиологии начали проливать свет на причины и механизмы развития шизофрении, которые ранее были совершенно неизвестны. Несмотря на это, вопросы, связанные с этиопатогенетическими механизмами, до сих пор остаются неясными. Несколько новых направлений нейробиологических исследований, которые, как предполагается, участвуют в патогенезе шизофрении и могут помочь в описании клинических симптомов заболевания, включают: (а) генетические факторы (например, вариации числа копий [CNV], нонсенс-генетическая мутация *de novo*, которая приводит к неспособности кодона кодировать аминокислоту и формируется так называемый «стоп-кодон», гены риска, полиморфизмы в гене, однонуклеотидные полиморфизмы [SNP] и т. д.), которые могут вызвать нарушения развития у плода на разных этапах его жизни, что влияет на проявление психотических особенностей в препубертатном или пубертатном возрасте; (б) модель нейроразвития шизофрении, которая учитывает несколько негенетических факторов, включая перинатальные осложнения, иммиграционный статус, а также жестокое обращение и пренебрежение к ребенку в детстве, что может вызывать эпигенетические изменения, потенциально влияющие на структурные и функциональные отклонения в развитии нервной системы; (в) патологические изменения во многих областях мозга, включая лобные, височные, теменные, поясные и глиальные компоненты, а также чрезмерное сокращение синапсов и/или нарушение нейрорастительности и т.д.; (г) гипотеза иммунной

дисфункции и нейровоспалительная модель; (д) многие другие направления исследований, включая появление трансдиагностической модели для множественных психических расстройств и различных аномалий вовлеченных нейротрансмиттеров, таких как дофаминергические и глутаматергические пути [10, 11]. Действительно, существует возрастающая потребность в лучшей клинической характеристике пациентов, страдающих шизофренией, с учетом персонализированного, ориентированного на пациента, и индивидуального подхода, который мог бы учитывать все вышеупомянутые гетерогенные этиопатологические факторы заболевания [10, 11, 12]. В этом контексте недавно были разработаны подходы на основе искусственного интеллекта (ИИ) и машинного обучения (МО), которые обещают интересную реализацию статистических инструментов для создания более точных прогностических моделей начала заболевания, течения заболевания, а также предлагают возможность прогнозировать потенциальные терапевтические результаты [12].

В отношении методов постановки диагноза шизофрении в настоящее время основным методом является использование диагностических критериев, которые были разработаны для достижения следующих целей: повсеместная применимость, научная обоснованность и клиническая полезность. В мае 2019 года 72-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения проголосовала за принятие МКБ-11, внедрение которой государствами-членами ВОЗ началась с 1 января 2022 г. Также наряду с применением диагностических критериев МКБ-11, существует другая диагностическая система критериев DSM-5 (DSM-5-TR), разработанная Американской психиатрической ассоциацией (АПА). Критерии МКБ-11 [13] отличаются от DSM-5 [14] (и нынешнего DSM-5-TR) по минимальной продолжительности симптоматики. МКБ-11 требует минимального периода продолжительности в один месяц или более, тогда как DSM-5 (и нынешний DSM-5-TR) требует наличия постоянных признаков нарушений, которые должны сохраняться в течение как минимум шести месяцев. Очевидно, что требование более короткой продолжительности лечения, предложенное в МКБ-11, было призвано стимулировать более раннее начало лечения с целью улучшения исхода заболевания у пациента. Относительно симптоматики критерии МКБ-11 также включают наличие ощущения воздействия, овладения или контроля в качестве отдельного основного симптома, что не является основным критерием для диагностики шизофрении в DSM-5. Таким образом, последние версии DSM-5-TR и ICD-11 имеют на данный момент клиническую значимость в диагностике шизофрении, а также могут облегчать об-

мен информацией между врачами, они определенно не могут должным образом отразить биологическую и патофизиологическую природу шизофрении.

Последнее время различные движения, состоящие из медицинских работников, пациентов и семей, призвали изменить название данного расстройства. [15] Эти движения утверждают, что термин «шизофрения» вызывает сильную стигматизацию и ассоциируется с безнадежностью, насилием и дискриминацией. Таким образом, они утверждают, что это диагноз «шизофрения» отрицательно влияет на пациентов, которым приходится жить не только с симптомами расстройства, но и с социальным давлением, вызванным заболеванием. В связи с этим были предложены новые названия для замены термина «шизофрения», такие как «болезнь Крепелина-Блейлера», «синдром предрасположенности к психозу» и «болезнь Блейлера». Эти идеи получили отклик в азиатских странах, которые изменили название шизофрении на «расстройство интеграции» (Япония), «расстройство настройки» (Корея) и «дисфункцию мышления и восприятия» (Гонконг и Тайвань) [15]. Предлагаемые изменения термина шизофрении включены в повестку дня будущих версий МКБ и DSM.

Современный подход к лечению шизофрении в рутинной клинической практике во всем мире часто стереотипен: в основном назначают антипсихотические препараты второго поколения [16]. Действительно, было продемонстрировано, что антипсихотическое лечение больных шизофренией эффективно в лечении основных симптомов шизофрении. С фармакологической точки зрения, несмотря на тот факт, что дофаминергическая система широко исследовалась в патофизиологии шизофрении и изначально ориентировалась на антипсихотическое лечение, существуют клинические доказательства того, что блокада дофамина не эффективна в управлении негативными и когнитивными симптомами, а у некоторых пациентов с шизофренией даже не купируются положительные симптомы [16]. Поэтому исследователи недавно направили свой научный интерес на новые нейрхимические мишени, такие как глутаматергическая система. Также одним из направлений исследований в терапии шизофрении на данный момент рассматривается применение жирных кислот омега-3.

Мозг – орган, наиболее богатый липидами (около 50% сухого веса мозга). Общие липиды головного мозга состоят более чем из 60% фосфолипидов, среди которых докозагексаеновая кислота (ДГК) является наиболее распространенной (более 40%) полиненасыщенной жирной кислотой (ПНЖК) в фосфолипидах мембран головного мозга. Результаты многочисленных исследований показали значительное

снижение содержания ПНЖК, в частности ДГК, в периферической крови (плазма и мембраны эритроцитов), а также в головном мозге больных шизофренией на разных стадиях развития заболевания. Дефицит ПНЖК связан с психотическими симптомами и когнитивными нарушениями при шизофрении. Эти результаты привели к ряду клинических испытаний, изучающих, могут ли пищевые добавки жирных кислот омега-3 улучшить течение болезни у пациентов с шизофренией.

Результаты противоречивы. Некоторые сообщают о пользе, тогда как другие показывают неэффективность. Такое расхождение можно объяснить неоднородностью популяции пациентов, а также отсутствием длительного когортного исследования в данной области [17]. У пациентов с резистентной к лечению шизофренией (РШ) исследователи изучили полезность процедур стимуляции мозга, таких как электростимуляция (ЕСТ), повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS) и глубокая стимуляция мозга (DBS). Несмотря на многообещающие предварительные результаты, необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять потенциальную роль этих нейромодулирующих методов в лечении пациентов с РШ [18].

Выводы:

1. Современные концепции об этиопатологической модели шизофрении расширяются, но до сих пор являются недостаточно исчерпывающими для объяснения гетерогенности и сложности этиологии и патогенеза расстройств шизофренического спектра.
2. До сих пор не существует относительно легко применимого и точного биологического метода диагностики шизофрении, который обладал бы достаточной специфичностью и чувствительностью, чтобы заменить традиционные конструкции шизофрении. Наивысшую клиническую полезность для диагностики психических расстройств, таких как шизофрения, по-прежнему обеспечивает другой мозг – мозг врача-психиатра, который прошел специализированное обучение.
3. Шизофрения является тяжелым психическим заболеванием, которое наиболее сильно связано со стереотипами, предрассудками и стигматизирующим отношением, недавний систематический обзор показал, что переименование шизофрении может быть связано с улучшением отношения к пациентам, страдающим этим заболеванием, и может улучшить раннюю диагностику, доступ к психиатрической помощи и уменьшить стигматизирующее поведение по отношению к заболеванию и пациентам, которые

страдают от него.

4. Выявлено перспективное направление исследования в терапии шизофрении с помощью полиненасыщенных жирных кислот омега-3, но метод лечения остается экспериментальным. Он предполагает, что пациенты с заранее определенным уровнем липидов могут получить пользу от лечения липидами, но необходимы клинические исследования.

Литература:

1. WHO. Key Factors and Publications Concerning Schizophrenia; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018.
2. Alston M., Bennett C.F., Rochani H. Treatment Adherence in Youth with First-Episode Psychosis: Impact of Family Support and Telehealth Delivery. *Issues Ment. Health Nurs.* 2019. № 40. P. 951-956.
3. Green M.F., Lee, J., Wynn J.K. Experimental Approaches to Social Disconnection in the General Community: Can We Learn from Schizophrenia Research? *World Psychiatry Off. WPA* 2020. № 19. P. 177-178.
4. Hunt G.E., Large M.M., Cleary M., Lai H.M.X.; Saunders, J.B. Prevalence of Comorbid Substance Use in Schizophrenia Spectrum Disorders in Community and Clinical Settings, 1990-2017: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2018, № 191, P. 234-258.
5. Mamakou V., Thanopoulou A., Gonidakis F., Tentolouris N., Kontaxakis V. Schizophrenia and Type 2 Diabetes Mellitus. *Psychiatr. Psychiatr.* 2018, № 29, P. 64-73.
6. Brink M., Green A., Bojesen A.B., Lamberti J.S., Conwell Y., Andersen K. Excess Medical Comorbidity and Mortality across the Lifespan in Schizophrenia: A Nationwide Danish Register Study. 2019, № 206, P. 347-354.
7. Nielsen R.E., Banner J., Jensen S.E. Cardiovascular Disease in Patients with Severe Mental Illness. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021, № 18, P. 136-145.
8. Melkersson K. Schizophrenia-or Schizoaffective Disorder Diagnosis and the Risk for Subsequent Type 1-or Type 2 Diabetes Mellitus: A Swedish Nationwide Register-Based Cohort Study. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2020, № 41, P. 245-254.
9. Correll C.U., Solmi M., Croatto G., Schneider L.K., Rohani-Montez S.C., Fairley L., Smith N., Bitter I., Gorwood P., Taipale H. et al. Mortality in People with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Relative Risk and Aggravating or Attenuating Factors. *World Psychiatry* 2022, № 21, P. 248-271.
10. DeLisi L.E. Redefining Schizophrenia through Genetics: A Commentary on 50 Years Searching for Biological Causes. *Schizophr. Res.* 2022, № 242, P. 22-24.
11. Nasrallah H.A. Re-Inventing the Schizophrenia Syndrome: The Elusive "Theory of Everything". *Schizophr. Res.* 2022, № 242, P. 106-108.
12. Tortorella A. We Should Improve Personalization of Management in Patients with a Diagnosis of Schizophrenia. *J. Clin. Med.* 2021, № 11, P. 184.
13. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 11th; (ICD-11); World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2019.
14. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.; Text Revised; American Psychiatric Association: Arlington, VA, USA, 2022.
15. Guloksuz S., J. van Os. Renaming schizophrenia: 5×5. *Epidemiol Psychiatr Sci.* (2018), pp. 1-4
16. Verdoux H., Tournier M., Bégaud B. Antipsychotic Prescribing Trends: A Review of Pharmaco-Epidemiological Studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 2010, № 121, P. 4-10.
17. Joy C.B., Mumby-Croft R., Joy L.A. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006
18. Nucifora F.C., Woznica E., Lee B.J., Cascella N., Sawa A. Treatment Resistant Schizophrenia: Clinical, Biological, and Therapeutic Perspectives. *Neurobiol. Dis.* 2019, №131.