

ФГБОУ ВО « Северо - Осетинская государственная
Медицинская академия»

Реферат

на тему:

« Юношеская шизофрения. Обзор статей
по влиянию гормонов на развитие шизофрении
в разных возрастных группах»

Выполнила: Джигоева Ф.В.

Владикавказ 2018 г.

Содержание:

1. Исторический обзор изучения шизофрении
2. Классификация шизофрении по типу течения
3. Клинический случай
4. Злокачественная юношеская шизофрения
5. Обзор статей о влиянии гормонов на этиопатогенез шизофрении в разных возрастных группах

Реферат на тему:

« Юношеская шизофрения »

В 1908 г. швейцарский психиатр Блейлер предложил термин "шизофрения", подразумевая под ним такое серьезное расстройство, как расщепление психических функций. При этом он выделял основные и дополнительные симптомы. К первым были отнесены расстройства ассоциативного мыслительного процесса, аномальные эмоциональные реакции и волевые нарушения", к дополнительным — галлюцинации, бред, кататония, аномальное, непонятное поведение. Важными признаками в его клиническом описании болезни являлись амбивалентность и новое понятие, обозначенное Блейлером как "аутизм" — жизнь в мире фантазий. В 1911 г. Блейлер опубликовал монографию, в которой подчеркивал, что шизофрения скорее всего представляет собой не одно, а группу расстройств. К трем предположенным (Крепелином подгруппам он добавил четвертую — простую шизофрению. Его взгляды на исход этого заболевания были не так пессимистичны, как у Крепелина: он считал, что, хотя полное выздоровление при данном заболевании бывает редко, полноценное улучшение состояния тем не менее следует расценивать как достаточно обычное явление. Однако никто из. В 1959 г. немецкий психиатр Курт Шнайдер вслед за Блейлером выделил группу из одиннадцати симптомов, которые, по его мнению, являются патогномоничными для шизофрении и которые редко встречаются при других психических расстройствах. Он назвал их "симптомами первого ранга" — "не потому, что мы рассматриваем их в качестве основных расстройств, а потому, что эти симптомы обладают сами по себе особой ценностью при установлении диагноза шизофрении... Для диагностики шизофрении не обязательно наличие этих симптомов". Симптомы первого ранга по Шнайдеру включали звуковое выражение мыслей больного, звуковые галлюцинации, представляющие собой комментарии его поведения, ощущения изъятия или "вкладывания" мыслей, передачу мыслей и появление чувства, что поступками управляют извне. Шнайдер также выделил подгруппу "симптомов второго ранга", к которым им были отнесены галлюцинации иного типа, растерянность, внезапные бредовые идеи, смена депрессивных или эйфорических настроений, эмоциональное притупление. Он утверждал, что диагноз шизофрении можно поставить на основании лишь симптомов второго ранга, если они установлены в достаточном количестве. Предложенные Шнайдером симптомы первого ранга способствовали сужению концепции шизофрении и сохранили за собой существенную роль в последующих диагностических системах — некоторые из них использованы в качестве диагностических критериев шизофрении в МКБ-10. Несмотря на то, что симптомам первого ранга придавали, таким образом, большое значение, их частота у больных с диагнозом шизофрении очень разнообразна.

В отечественной клинической психиатрии выделяется три типа течения шизофрении и соответствующие им формы болезни.

1. Непрерывно текущая шизофрения. Включает:

- **злокачественные ее варианты**, такие как *кататонический* (люцидная кататония, гебефрения), галлюцинаторно-параноидный (юношеская параноидная шизофрения), простой и, наконец, конечное состояние;
- *параноидная или прогредиентная* шизофрения с такими ее вариантами как паранойяльная (данный вариант может быть лишь этапом развития болезни), бредовая, галлюцинаторная и, наконец, неполная ремиссия (или этап резидуальных проявлений заболевания).

2. Приступообразно-прогредиентная или шубообразная шизофрения. Включает:

- злокачественные ее варианты, такие как шизофрения с преобладанием *кататонических* расстройств (в том числе люцидная и гебефреническая формы), шизофрения с преобладанием *параноидных* расстройств и шизофрения с полиморфными проявлениями (аффективно-кататонно-галлюцинаторно-бредовыми нарушениями);
- параноидная шизофрения с такими ее вариантами, как бредовый, галлюцинаторный, и, наконец, ремиссия;
- *шизоаффективная шизофрения* с такими ее вариантами, как депрессивно-бредовый и депрессивно-кататонический (имеются в виду соответствующие типы болезненных приступов), маниакально-бредовый и маниакально-кататонический (речь также идет о соответствующих типах приступов болезни), и, наконец, *тимопатическая* ремиссия или «нажитая» циклотимия.

3. Рекуррентная шизофрения. Включает:

- *онейроидно-кататонический приступ*;
- приступ с острым чувственным бредом (бредом интерметаморфоза, т. е. постоянного видоизменения окружающего, особенно людей), а также с острым фантастическим бредом;
- приступ с острым параноидом, острым галлюцинозом или остро возникший приступ с проявлениями синдрома Кандинского-Клерамбо;
- циркулярная шизофрения;
- ремиссия без продуктивных психопатологических расстройств.

В целом течение шизофрении протекает в несколько этапов или периодов:

- **продромальный период** («продром» — «бегущий вперед») или период предвестников. Может длиться годами и десятилетиями. Проявляется часто уже с детства некоторыми особенностями характера и поведения, такими как замкнутость, пассивность, чрезмерная послушность и образцовость, серьезность не по годам, излишне сильная привязанность к кому-то из близких, склонность к болезненному фантазированию, а также связанным с этим страхам, необычные сны, интересы и увлечения, ускоренное умственное развитие (дети очень много читают, например, причем серьезную литературу), задержка умственного развития, моторная неловкость, боязливость и неспособность постоять за себя. На этом фоне время от времени возникают короткие болезненные эпизоды и периоды расторможенного поведения, которые часто остаются незамеченными или не получают должной оценки;
- **форпостсиндромы** (Huber J., Jross J., 1959). Дальнейшего развития эти эпизоды не получают и в целом состояние остается стабильным. Так, пациент 45 лет с двумя приступами атипической депрессии (с преобладанием астенодинамических нарушений, завершившихся вполне благополучно) сообщил, что в возрасте 5–6 лет у него в течение недели было ощущение, будто вокруг все «ненастоящее», «подстроенное»: «Люди ненастоящие, дома, деревья...» Чтобы узнать, как выглядит настоящий, реальный мир, иногда резко поворачивал голову вбок или оглядывался, надеясь хоть на миг узнать, что же происходит вокруг него на самом деле. Теперь он вспоминает это как «фантазии». Кроме того, на короткое время у него появлялось ощущение, будто за ним кто-то наблюдает, а однажды в узорах льда в окне явственно увидел «морду волка» и сильно испугался. Рос примерным, учился на одни «пятерки», был гордостью учителей и родителей;
- **инициальный период**, или период начальных проявлений заболевания, может длиться до ряда месяцев, а то и лет — измерить его длительность с высокой точностью очень сложно, если возможно вообще. Иногда этот период столь короток, что создается впечатление о внезапном и бурном начале активного периода болезни. Проявляется различными и относительно легкими нарушениями, не складывающимися в определенный симптомокомплекс, такими как нарушения сна, аномальные сновидения, аффективные колебания, сенестопатии и другие нарушения элементарной чувствительности, снижение активности и продуктивности в работе и учебе, отрывочные обманы настроения, чаще зрения и слуха, обрывы мысли или вторжение посторонних мыслей, снижение концентрации внимания, неразвернутые нарушения самовосприятия, навязчивые явления, утомляемость, отрывочные идеи отношения, чувство постороннего присутствия, головные боли, проявления вегетативной дисфункции. Если пациенты

обращаются к врачам, то обычно соматического профиля, чаще к неврологам и терапевтам. Как правило, при этом выставляются диагнозы типа «вегетодистония», «астеническое состояние», «остеохондроз», «неврастения», «невроз», «расстройство, связанное со стрессом (при наличии в анамнезе психотравмирующей ситуации)»;

- **активный период, или период с развернутой, манифестной симптоматикой** с определенной синдромальной принадлежностью или последовательной сменой психопатологических синдромов. При непрерывном, безремиссионном течении болезни часто типична закономерная смена одних синдромов другими на протяжении длительного времени, иногда десятков лет. Термин «активный период» используется также для определения приступов шубообразной и рекуррентной шизофрении, а в более общем, ретроспективном смысле — для обозначения всего отрезка жизни, в течение которого наблюдались приступы болезни, до их прекращения;
- **резидуальный период**, или период остаточных нарушений, характеризует негативные, а также сохраняющиеся продуктивные нарушения, наблюдающиеся после завершения активного периода заболевания. Данным термином иногда обозначают расстройства, оставшиеся после перенесенного приступа шубообразной шизофрении; это не очень точное употребление термина: так, в межприступных интервалах болезненный процесс не прерывается.

Указанная периодизация течения шизофрении разделяется не всеми исследователями. Так, Conrad (1958) различает четыре стадии «острой шизофрении», характеризующие скорее фазы бредообразования, нежели течение шизофрении в целом. Это **трема** или бредовое настроение, **апофения**, когда пациент чувствует себя в центре всего происходящего вокруг (бред отношения), **анастрофия**, проявляющаяся бредовыми идеями особого значения или переживанием апокалипсиса, а также консолидацией бреда, и **резидуальный дефект**. Г.И.Каплан и Б.Дж.Сэдок (1994) инициальную стадию называют продромальной фазой, а описывая ее проявления, отождествляют последние с резидуальными нарушениями (соответствующая рубрика гласит: «Продромальные или резидуальные явления»). В данном реферате остановимся подробнее на описании Злокачественной юношеской шизофрении на примере пациента, наблюдавшемся в Дипансерном отделении РПБ, г Владикавказ. Арсен 15 лет..поступил в детское отделение РПБ, с жалобами на замкнутость, отгороженность, прячется от посторонних людей, перестал выходить из дома, не общается с друзьями и родственниками.

Акушерский анамнез не отягощен, рос и развивался по возрасту. Д/сад посещал с 3х лет, в школу пошел в 6 лет. Учился хорошо, увлекался рисованием, шашками, любил готовить, был общительным, жизнерадостным, всестороннеразвитым, успешным во всех начинаниях. С детства излишне привязан к матери, был послушным, ответственным. Среди сверстников пользовался уважением. Заболел остро, в 2014г-2015гг. болезнь началась исподволь, учитель в школе первая заметила перемены в характере мальчика, который стал стесняться отвечать устно уроки, при этом письменные задания выполнял с охотой. Дома по-прежнему был общительным, разговорчивым, любознательным, увлекающимся(данные признаки можно расценивать как симптомы первого ранга,с гипоманиакальными фазами дома, в привычных, «безопасных» условиях.

Амбивалентность в поведении ребенка маскировала всю глубину болезненного процесса. Состояние ребенка расценивалось, как невротическое, связанное с пубертатным периодом. В поле зрения детского психиатра попал, когда манифестация болезни стала развернутой. Стал замкнутым, перестал разговаривать в школе, избегал посторонних людей, не выходил на улицу, в магазин. Все время смотрелся в зеркало, спрашивал «я красивый?», подстригал себе волосы, при этом отказывался пойти в парикмахерскую. Говорил, что он некрасивый, и все будут смеяться над ним. Детским психиатром АрбиевойЗ.Х. состояние расценено, как «Дисморфрфобия на субдепрессивном фоне» Обследовался и лечился в г.Ставрополь, г.Москве (Детская Психиатрическая больница

№6). Принимал курсами: Симбалта, Алпразолам, Азалептин, Тизерцин, Левомепромазин, Амисульприд, Трифтазин, Циклодол. После проведенного лечения, состояние мальчика без улучшений. За время наблюдения преобладание негативной симптоматики сменяется в сторону продуктивной. Нелепые высказывания учащаются, принимают форму вычурности, неоформленного бреда. . Говорит, что у него будет пять жен, поступит в несколько институтов. Увидев прохожего из окна, говорит : «он знает, что меня зовут Арсен, я лежал в психбольнице и т.д.». Появилась сексуальная расторможенность, патологически открыто заявляет о своих потребностях, требует привести ему женщину. Агрессивен по отношению к матери, обвиняет ее в своих проблемах ,считает, что она усугубляет его состояние. . При этом эмоционально холоден по отношению к отцу и старшему брату. Стал неопрятен, приходится с трудом уговаривать его принять душ. При этом стал безразличным. Интересы ни к чему не проявляет. Со слов матери, заметно интеллектуальное снижение. Отмечается инсомния. По утрам бывает сонливым, вялым, апатичным. К вечеру становится возбужденным, многоречивым, агрессивным. В поведении становится дурашливым, гримасничает .Не критичен к себе, своему состоянию, хотя понимает, что болеет. Часто «ищет» в интернете способы вернуть свое здоровье, с охотой выполняет рекомендации врачей. В присутствии посторонних (и даже родственников) замыкается, сидит (или стоит) неподвижно (восковой гибкости нет, состояние субступора, в сочетании с мутизмом) опускает низко голову, прячет лицо, сжимает пальцы в кулак, чтобы спрятать ногти – стесняется своей внешности, своего голоса. На вопросы не отвечает, иногда может кивнуть головой. Наличие галлюцинаций определить не удалось. Со слов матери, поведения, характерного для наличия галлюцинаций не наблюдается. Сейчас принимает Амисульприд 200мг по 1т 2р в день. Мальчик находится в психозе, без ремиссии. Сложность в лечении заключается в непереносимости всех препаратов, кроме амисульприда. Диагноз : Злокачественная юношеская шизофрения, непрерывнотекущая. Кататонно-бредовой синдром.

Злокачественная юношеская шизофрения

Общими ее признаками являются:

- начало в подростковом или юношеском возрасте;
- преобладание в начале болезни негативных расстройств;
- резко выраженная прогрессивность («прогрессирующий» — «идущий вперед») болезни, т. е. ее прогрессирование катастрофическими темпами;
- крайне быстрое нарастание психического дефекта и инвалидизация в течение 1–3 лет;
- резистентность к современным методам терапии. Возникает у подростков и юношей с признаками:

а) дизонтогенеза: задержка умственного развития, пассивность, страхи, периоды расторможенного поведения;

б) отклонений в характере: отсутствие живости, непосредственности, подросткового максимализма, серьезность, образцовость;

в) одаренности как общей, так и в каком-то отношении.

Различают простую, гебефреническую, кататоническую и параноидную формы злокачественной юношеской шизофрении.

Юношеская шизофрения со злокачественным течением возникает, как правило, в подростковом и юношеском возрасте и характеризуется резко выраженной прогрессивностью, проявляющейся быстрым нарастанием негативной симптоматики и формированием тяжелых форм дефектных (конечных) состояний. Психопатологические особенности злокачественной юношеской шизофрении заключаются в следующем: начинается заболевание с негативной симптоматики, затем развиваются позитивные психопатологические расстройства, характеризующиеся крайним полиморфизмом и неразвернутостью. Болезнь обычно начинается исподволь с редукции энергетического потенциала и возникновения признаков эмоциональной дефицитарности или с картины искаженного пубертатного криза. Редукция энергетического потенциала проявляется прогрессирующим падением продуктивности: ранее прекрасно учившиеся молодые люди начинают испытывать трудности в восприятии новой информации, наблюдаются расстройства мышления, невозможность концентрации внимания; больные часами просиживают за приготовлением домашних заданий, по многу раз перечитывая один и тот же материал. Если вначале снижение успеваемости педагога и близкие связывают с объективными причинами (чаще всего с переутомлением), то впоследствии интеллектуальная несостоятельность становится очевидной. Утрачиваются прежние интересы, рвутся дружеские связи. Как правило, она начинается в подростковом и юношеском возрасте (15-19 лет) и страшна тем, что начало шизофрении обычно совпадает с пубертатом и внешне это выглядит, как обычные подростковые проблемы. Поэтому родители все ранние симптомы списывают на «переходный» период.

Как правило, подросток попадает в поле зрения психиатра, когда уже происходят глубокие необратимые изменения личности в эмоционально-волевой сфере, в поведенческой сфере, даже в некоторых случаях, когда уже наступает раннее шизофреническое слабоумие, когда интеллектуально человек сохранён, но своим интеллектом он уже воспользоваться не может. Другие когнитивные функции не работают.

Ранняя шизофрения страшна именно тем, что незаметна; что личность еще не сформирована, и поэтому болезнь разрушает её очень быстро, а также тем, что у подростков, и их родители, в общем-то, не хотят видеть, отрицают саму возможность того, что это психическое заболевание.

Родители видят в ребенке проявления, которые воспринимают как результат недостаточного воспитания, трудностей характера, обычные проблемы пубертатного (переходного) возраста.

Трудности могут проявляться как угодно: подросток трудно просыпается по утрам, не желает идти в школу, у него снижается успеваемость. Причем это происходит, даже если ребенок упорно сидит вечерами над уроками. Ощущение того, что ребенок стал лентяем, хотя и прилагает усилия с одной стороны, с другой стороны, результат его действий сводится к нулю. Родители замечают: ребенок на глазах не приобретает новых знаний, навыков, умений. Порой мамы и папы отмечают, что их дети могут забыть, разучиться делать то, что он уже умели и знали.

Такой ребенок становится более несобранным, более неряшливым, более ленивым. Он не соблюдает правила личной гигиены, не убирает свою комнату. Ребенок может постепенно прекратить общение с друзьями, начинает предпочитать одиночество: может сидеть днями в комнате, играть в компьютер или просто лежать на своей кровати.

В то же время могут появиться особые интересы: подростки увлекаются религиями, вопросами мироздания, философией. Их перестают радовать домашние праздники. Проявляют бездушие к близким. Но в близких отношениях с родными грубы, жестоки, агрессивны. Обычно родители на такое поведение реагируют агрессией, раздражительностью, пытаются вразумить ребенка и ремнем, и лаской. Затем у взрослых появляется ощущение бессилия: они не понимают, что происходит с ребенком, они

прилагают массу усилий для того, чтобы он начал совершать определенные действия, но результатов ни своих усилий, ни своего предыдущего воспитания они не видят.

В этом случае родители осознают - происходит что-то из ряда вон выходящее. Как правило, в таких случаях мамы и папы ведут ребенка на прием к невропатологу, психологу. И только в последнюю очередь приходят к психиатру.

Злокачественная юношеская шизофрения отличается большой резистентностью к лечению. Нередко на протяжении 1-2 лет, несмотря на интенсивную терапию, развивается грубый шизофренический дефект. Описано своеобразное дефектное состояние когда острый период психоза оказывался амнезироваанным. Больной как бы остается «жить в прошлом» — в том периоде жизни, когда его застала болезнь занижает свой возраст и возраст родителей, узнает в окружающих товарищей школьных лет и т. п./

Распространенность злокачественной юношеской шизофрении составляет около 5—6 % общей популяции больных, причем юноши заболевают в 4—5 раз чаще, чем девушки. Некоторые психиатры отмечают, что это заболевание нередко встречается у достаточно одаренных, способных молодых людей, являющихся гордостью семьи и школы; другие же исследователи подчеркивают сглаженность характерологических черт — послушание, серьезность, исполнительность, отсутствие интереса к детским забавам и шумным играм; третьи обращают внимание на бедность психической деятельности, эмоциональных реакций, отсутствие черт юношеского негативизма, рефлексии и свойственной пубертатному возрасту оппозиции. В более редких случаях до появления явных признаков заболевания наблюдаются симптомы изменений психического развития (дизонтогенеза) в виде задержки умственного развития и двигательных навыков, пассивности, периодически возникающей расторможенности, различных по содержанию страхов. Таким образом, преморбид больных юношеской злокачественной шизофренией имеет некоторые особенности и отличается достаточным разнообразием.

Представлен обзор статей описывающие поиски новых (или обновленных) методов диагностики, лечения и предупреждения развития шизофрении

Медики, изучающие шизофрению, обратили внимание на гормон, не часто попадающий в поле интересов психиатров. Сообщение о связи тестостерона и шизофрении было сделано австралийскими учеными на заседании Международного конгресса по изучению шизофрении, проходившего 21-25 апреля 2018г в США.

С одной стороны, тестостерон, как выяснили исследователи, увеличивает чувствительность мозга к дофамину,нейромедиатору, повышенная активность которого наблюдается при шизофрении.

С другой стороны, высокий уровень тестостерона у больных шизофренией наблюдался одновременно с улучшением когнитивных функций, в частности, памяти и скорости реакции.

При этом у шизофреников с низким уровнем тестостерона память, речь, скорость принятия решения были хуже. У здоровых людей подобной взаимосвязи выявлено не было, из чего следует, что у больных шизофренией тестостерон каким-то особенным образом влияет на работу мозга.

Каким именно образом это происходит, и что несет повышенный тестостерон психике — вред или пользу — ответы на эти вопросы должны дать дальнейшие исследования.

При шизофрении доминируют скрытые, часто не проявляющие себя на клиническом уровне, гормональные сдвиги, нередко выражающиеся в общей дисфункции со стороны

эндокринной системы, что затрудняет оценку роли эндокринного фактора в ее патогенезе.

Складывается впечатление, что эндокринная перестройка организма в период полового созревания, является, скорее, не этиологическим, а патогенетическим фактором шизофрении.

В настоящее время известно, что при массивных эндокринных сдвигах, характерных для периода полового созревания, возникает опасность нарушения дифференциации связей между нейронами мозга, элиминации лишних синапсов и другие искажения в становлении ряда функций нервной системы.

Варианты негативного влияния гормональной активности на центральную нервную систему:

- Нарушение формирования и дифференциации связей между нейронами;
- Элиминация дополнительных синапсов;
- Разрушение и изменение структуры синапсов.

В юношеском возрасте в тканях мозга под влиянием эндокринных факторов происходит массивная перестройка синапсов, различных отделов коры мозга (синаптическое элиминирование — pruning). Этот процесс при шизофрении выходит за физиологические рамки. Таким образом, изменение тканей мозга в пупертатном периоде может быть триггером, запускающим психоз.

Эта гипотеза патогенеза шизофрении в современной литературе связывается с теорией опережающего полового созревания и с гипотезой ускоренного распада связей между нейронами (ускорение нормальных процессов распада).

С точки зрения патогенеза шизофрении особый интерес представляют процессы, протекающие в области гипоталамуса и гипофиза. Также актуально исследование процессов, протекающих по осям «гипофиз — щитовидная железа», «гипофиз — надпочечники», «гипофиз — половые железы».

Отдельный интерес представляет динамика функциональной активности **половых желез** в процессе течения шизофрении. В литературе неоднократно высказывалась мысль, что антигены головного мозга и половых желез обладают определенным структурным сходством

Половые и возрастные отличия клинической симптоматики шизофрении наводят на мысль о значимости половых гормонов в патогенезе шизофрении.

Согласно одной из популярных гипотез, эстроген модулирует течение шизофрении.

У женщин, независимо от исторической эпохи и культуры, манифестация шизофрении, как известно, приходится на более поздний период, чем у мужчин, что, возможно, связано с некоторым снижением уровня эстрогена после периода полового созревания. Кроме того, у женщин более продолжительна продромальная фаза болезни и во время климактерического периода возрастает вероятность появления «второго пика» («поздние шизофрении») ее манифестации. Отмечено, что у женщин, заболевших шизофренией позже 45 лет, негативные симптомы отличаются значительной выраженностью и резистентностью к лечению. По нашим данным, манифестация шизофрении у женщин в позднем возрасте часто протекает на фоне сосудистых нарушений.

В настоящее время многие исследователи убеждены, что эстроген представляет собой защитный фактор, особенно заметно проявляющий свое влияние на патологический процесс во время дебюта заболевания, определяя впоследствии и степень его тяжести.

Неоднократно высказывалась мысль, что эстроген (0,02 мг) в дополнение к терапии антипсихотиками способствует более эффективному купированию симптомов шизофрении, повышая чувствительность тканей мозга к действию этих препаратов.

Однако, согласно некоторым авторам, эстроген действительно помогает купировать проявления шизофрении, но только на ранних этапах комбинированной терапии, в дальнейшем, к концу 8 недели его эффект заметно слабеет.

В свое время А.И. Белкин (1973) предложил гипотезу о выраженном влиянии дисфункции щитовидной железы на клинику и течение шизофрении. Автор обратил внимание на тот факт, что если манифестация этого психического расстройства сопровождается явлениями тиреотоксикоза, то течение болезни будет довольно благоприятным.

Напротив, при гипотиреозе, клиническая картина шизофрении отличается выраженной психопатологической симптоматикой.

Предполагается, что у больных шизофренией изменена, точнее ослаблена чувствительность тканей головного мозга к гормонам **щитовидной железы**. Кроме того, нейрональные сети демонстрируют пониженную чувствительность к тиреотропному гормону значительно чаще у больных шизофренией, чем у здоровых лиц (Горобец Л.Н., 2006).

Возможно, эндокринные сдвиги при шизофрении обусловлены действием на уровне гипоталамуса токсических аномальных метаболитов, заметно меняющих реактивность организма.

Изменение активности гипофизарно-надпочечниковой системы при шизофрении способно ослабить защитно-приспособительные возможности организма при нарушении гомеостаза, подавляя или, напротив, усиливая воспалительные и аллергические явления (Семенов С.Ф. с соавт., 1973). **Источник:** Misiak B, Frydecka D, Loska O, et

al. [Testosterone, DHEA and DHEA-S in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis](#). Psychoneuroendocrinology. 2018;89:92-102

Некоторые ученые полагают, что эндокринные факторы при шизофрении выступают в роли стрессовых адаптационных реакций, сопровождающих неспецифическое влияние разного рода внешних воздействий (психогений, травм, соматических и инфекционных заболеваний и др.) на развитие и течение шизофрении (Орловская Д.Д., 1974). Нейроэндокринологические теории патогенеза шизофрении

Эндокринологические теории патогенеза шизофрении были предложены почти одновременно с первым описанием «раннего слабоумия».

Манифестация шизофрении в возрасте полового созревания, ее обострение после родов, частая патология со стороны эндокринных органов при этом заболевании обращали на себя внимание психиатров всего мира.

Аргументы нейроэндокринологической теории патогенеза шизофрении:

1. Гендерные отличия течения шизофрении.
2. Манифестация шизофрении в период полового созревания.
3. Обострение болезни во время изменений гормонального фона (послеродовой и климактерический периоды).
4. Патологические изменения функциональной активности эндокринных желез в процессе течения шизофрении и терапии антипсихотиками.
5. Позитивный терапевтический эффект эстрогенов.

С одной стороны, предполагалось, что дисфункция со стороны желез внутренней секреции способствует выделению токсинов (аутоинтоксикация), с другой — допускалось, что слабость эндокринной системы усиливает недостаточную активность защитных систем организма по отношению к экзогенным токсическим факторам.

Большинство исследователей считают, что для шизофрении не характерна, какая-либо специфичность патологии эндокринной системы, выраженные нарушения с ее стороны при этой болезни — сравнительно редкое явление. В то же время не отрицается роль эндокринных сдвигов в патогенезе шизофрении, особенно в отношении патофизиологии клинической картины и особенностей течения заболевания. Теория о том, что многие серьезные психические заболевания, в частности психозы, такие как шизофрения, могут иметь в основе своего происхождения гормональный компонент, быстро завоевывают популярность и научную поддержку. Было проведено исследование гормона — эстрогена, как потенциального посредника функции головного мозга при шизофрении, и полученные данные показали значительные различия в частоте и течении шизофрении у мужчин и женщин, предполагая роль эстрогена, как защитную. Лабораторные и естественные,

доклинические условия подтверждают, что эстрадиол, взаимодействующий с центральными системами нейромедиаторов участвует в патогенезе шизофрении, в то время как результаты рандомизированных (случайных) исследований, изучающих антипсихотический потенциал эстрогена, были положительными. Исследования других нейроактивных гормонов с возможным воздействием на психическое состояние является быстро развивающейся областью, которая может привести к новым открытиям. Учитывая тот факт, что шизофрения и другие, схожие с ней по природе психозы, широко распространены, а их лечение лишь частично эффективно и влечет за собой высокий риск серьезных побочных эффектов, новые терапевтические стратегии необходимы. Обзор литературы в данной работе предполагает, что такие гормоны, как эстроген, могут являться новым вариантом лечения, и есть надежда, что с дальнейшими и более крупными исследованиями, гипотеза о пользе эстрогена может быть эффективно реализована в клинической практике.

1.

Более ста лет назад, отец современной психиатрии Эмиль Крепелин первым подчеркнул дисбаланс половых гормонов в этиологии «раннего слабоумия», и с этого же времени были задокументированы доклады о половой дисфункции у психотических пациентов. Однако лишь с последними научными достижениями было обнародовано значительное влияние половых гормонов на центральную нервную систему и функционирование психического здоровья. Такие доказательства привели несколько исследователей, изучавших роль эстрогена в патогенезе психозов и предложивших «эстрогеновую гипотезу защиты» и «гипотезу гипоэстрогении» как возможные объяснения гендерных различий при шизофрении. Данный документ содержит краткую информацию о текущей литературе с целью выделения вероятной роли и клинического значения эстрогена и других половых гормонов в формировании психозов, в частности в области женского психического здоровья.

2. Клинический случай

Мисс R – женщина пятидесяти двух лет с шизофренией, начавшейся после рождения ребенка, которого она отдала на усыновление, когда ей было около тридцати лет. Она принимала оланзапин внутрь 15 мг в день в течение последних 10 лет и очень хорошо себя чувствовала, госпитализации не было. Мисс R работала помощником в сфере продаж и жила в собственной квартире. Однако с возраста 50 лет, ее психическое состояние значительно ухудшилось, она начала испытывать слуховые галлюцинации и параноидальный бред. Она считала, что ЦРУ имплантировало микрочип в ее мозг, и что она находится под постоянным наблюдением. Она описывала, как несколько шпионов говорят о ней. Качество жизни мисс R сильно пострадало. Она потеряла работу, не могла жить самостоятельно, и финансово существовала лишь на социальные выплаты. Мисс R жила в заброшенном доме-интернате и имела повторные госпитализации без реального улучшения самочувствия. Несколько курсов лечения различными антипсихотическими препаратами второго поколения не помогли мисс R. Лечилась дополнительно эстрадиолом (100 мкг эстрадиола подкожно), а также прогестероном в качестве секретирующего внутриматочного средства (ВМС). Гормональное лечение было добавлено в ее антипсихотическое лечение и состояло из рисперидона, который она принимала орально по 6 мг в день в течение последних двух месяцев. Примерно через неделю добавления гормональной терапии ее психическое состояние резко улучшилось и прекратились слуховые галлюцинации. Параноидальный бред также исчез в течение двух недель после добавления гормонального лечения. В течение месяца, мисс R смогла найти себе лучшее место для проживания и работу с неполной занятостью. Спустя 4 года она находится в хорошем умственном и физическом состоянии, по-прежнему принимает рисперидон плюс 50 мкг эстрадиола и подкожно ВМС.

3. Эпидемиологические заключения

Если ранее возможность возникновения шизофрении рассматривалась, как равновероятная среди мужчин и женщин, то в настоящее время общепризнано, что шизофрения является заболеванием с половым деморфизмом. Начнем с того, показатель заболеваемости шизофренией у мужчин примерно в 1,5 раза выше, чем показатель заболеваемости у женщин. Существуют также значительные различия в возрастном распределении болезни у мужчин и женщин: у мужчин болезнь проявляется в

среднем на четыре года раньше, чем у женщин, в то время как у женщин, распространение заболеваемости резко повышается в возрасте от 45 до 54 лет. Таким образом, существует преобладание болезни у мужчин в возрасте двадцать с небольшим, а также у женщин старше среднего возраста. Два недавних крупномасштабных исследования лиц с психозом также обнаружили, что женщины до менопаузы, как правило, испытывают более мягкое течение болезни, чем мужчины, показывая менее тяжелые уровни психопатологии и инвалидности, а более высокие уровни понимания, функционирования и ответ на антипсихотические препараты. Это справедливо в возрасте после 45, когда всплеск в заболеваемости у женщин связан с неожиданно тяжелой симптоматикой и необходимостью применения более высоких доз антипсихотических препаратов. Широко распространено мнение, что это уникальное течение болезни у пожилых женщин связано с падением уровня эстрогена во время менопаузы, гормона, который является защитным против психоза вплоть до этого времени, то есть, подтверждается «гипотеза эстрогеновой защиты».

4. Данные по жизненным циклам

Теория эстрогеновой защиты подкрепляется доказательствами из исследований жизненного цикла у женщин. Например, женщины имеют 20-кратное увеличение риска возникновения первого эпизода или рецидив психоза в послеродовой период, когда уровень эстрогена резко падает, в то время как хронические психозы имеют тенденцию к улучшению во время беременности, когда уровень эстрогена чрезвычайно высок. Кроме того, у женщин с шизофренией, психотические симптомы колеблются в течение менструального цикла, и эту тенденцию впервые отметил Крафт-Эбинг в конце 1800-х: так называемый «менструальный психоз». Современные исследования показывают, что в течение менструального цикла у пациенток с шизофренией, высокий уровень эстрогена в лютеиновой фазе связан со значительными улучшениями в психопатологии и функционировании по сравнению с низким содержанием эстрогена в фолликулярной фазе. То есть эти эпидемиологические и наблюдения за жизненным циклом предлагают серьезные основания полагать, что эстроген защищает женщин от тяжелого психоза в течение детородного возраста, и что нехватка эстрогена может быть в состоянии вызывать психоз у уязвимых женщин.

5. Результаты доклинических исследований

Хорошо известно, что эстроген, помимо своего первичного влияния на эндокринную и репродуктивную функции, также имеет большое влияние на центральную нервную систему (ЦНС), причем это влияние настолько велико, что он является «природным психопротектором». Действительно, рецепторы эстрогена можно найти в избытке в экстра-гипоталамических зонах по всему мозгу, в частности в лимбической системе, базальных ганглиях, мозжечке, и многих областях коры головного мозга. Через классические геномные и быстрые негеномные взаимодействия с этими рецепторами, эстроген функционирует как «нейроактивный стероид», влияя на сигнальные пути и нейродегенеративные процессы в ЦНС. Последние биохимические исследования на животных способствовали повышению нашего понимания нейромодуляторных и нейропротекторных свойств эстрогенных соединений.

5.1. Нейротрансмиттерная модуляция.

В то время как ранние гипотезы дофаминергической гиперактивности шизофрении все еще обсуждаются, в настоящее время широко признается, что другие крупные системы нейромедиаторов, такие как серотонин и глутамат, также участвуют в патофизиологии этого расстройства. Большинство антипсихотических препаратов разделяет наличие дофаминовых D2 рецепторов, в то время как второе поколение нейролептиков, также взаимодействует с серотониновыми 5-HT_{2A} и 5-HT_{1A} рецепторами. Было установлено, что эстрадиол оказывают существенное влияние на дофаминергические, серотонинергические и глутаматергические системы, а это означает, что он может иметь свойства аналогичные атипичным антипсихотикам. Влияние эстрогена на дофаминергические системы, как считается, очень сложное и еще не очень хорошо изучено. В ходе ряда исследований с участием крыс после овариэктомии (OVX), обнаружилось увеличение плотности рецепторов эстрогена D2 в полосатом теле, вызванное процессом лечения. Было высказано предположение, что это может быть

компенсаторной реакцией на эстроген-индуцированное снижение уровня дофамина (DA), возможно, за счет активизации действий транспортера DA (DAT). Недавние исследования Чавеса и др. обнаружили, что у OVX крыс был значительно уменьшен DAT в прилегающем ядре прозрачной перегородки по сравнению с интактными крысами (с крысами, лечение которых не проводилось), плотность которого затем значительно увеличилась после лечения эстрадиолом. Аналогичным образом было обнаружено значительное влияние эстрогена на серотонинергические системы на разных уровнях. Локуг (Lokuge) и коллеги недавно изучившие обширные данные о влиянии эстрогена на ЦНС грызунов и приматов в ходе исследования шизофрении, пришли к выводу, что эстрадиол снижает активность моноаминоксидазы, повышает активность гидроксилазы триптофана, управляет экспрессией переносчика серотонина, подавляется рецепторами 5-HT_{1A}, и активируется 5-HT_{2A}-рецепторами. Гипоглутаматергическая нейротрансмиссия также вовлечена в патофизиологию шизофрении в данном наблюдении, что указывает на то, что глутаматергические NMDA-рецепторы, такие как фенциклидин, могут вызывать психомиметические состояния у животных и человека. Эстрадиол, как известно, усиливает NMDA-рецепторы, изменяет конфигурацию их субъединиц, а также увеличивает связывания агониста NMDA в мозге крыс, который, предположительно может помочь обратному гипоактивному глутаматергическому функционированию при шизофрении.

Ряд недавно опубликованных исследований с использованием животных моделей шизофрении подтвердил участие эстрогена с центральными механизмами нейромедиатора и, как следствие, подобную антипсихотическую активность. Гогос (Gogos) и коллеги вызвали психотическое состояние у OVX крыс путем введения D₂ агониста рецептора 5-HT_{1A}, агонистов и антагонистов рецепторов NMDA, соответственно. Лечение эстрадиолом было в состоянии полностью изменить психотический эндофенотип во всех трех случаях, предполагая, что сильные антипсихотические свойства эстрогена вытекают из его взаимодействия с дофамином, серотонином и глутаматом. Работа Арада и Вейнера дополняет их выводы и дальнейшее использование антипсихотического потенциала эстрадиола. Они обнаружили, что эстрадиол может улучшить вызванное амфетамином психотическое состояние у обеих OVX и интактных крыс-самок также эффективно, как клозапин и галоперидол, однако OVX-крысам требуются значительно более высокие дозы каждого соединения для достижения этого эффекта. Это подкрепляет гипотезу эстрогеновой защиты и ее последствий для менопаузы как обсуждалось ранее. Кроме того, неэффективные низкие дозы клозапина и галоперидола восстановили антипсихотическую эффективность в сочетании с низкой дозой эстрадиола, которая может иметь важные последствия для увеличения эффективности антипсихотических препаратов у женщин, страдающих шизофренией. Последующее исследование тех же авторов показывает, что у эстрадиола была высокая эффективность реверсии психотического поведения у самок и самцов крыс, что увеличивает возможность клинического применения эстрогена у обоих полов.

5.2. Нейропротекция.

Шизофрения, по мнению многих, это, по крайней мере, частично прогрессирующее нейродегенеративное нарушение. Многочисленные анатомические аномалии были зарегистрированы в мозге больных шизофренией, в том числе уменьшение объема серого и белого вещества в нескольких областях мозга, увеличение желудочков и нарушение медиальных отделов височных долей, префронтальной коры и мозжечка. Аномалия в цитоархитектонике также имеет общее с нейронной сомой и нейропилей в сокращении объемов, нерегулярной синаптической организации, эктопической организации нейронов и снижении экспрессии нейротрофических факторов. Эстроген, как известно, имеет различные нейропротекторные свойства, которые могут иметь особое значение в его способности опосредовать начало и ход невропатологии при шизофрении. Последние лабораторные и естественные исследования подтвердили, что эстрогенные соединения могут защитить клетки мозга от повреждений из-за эксайтотоксичности, окислительного стресса, воспаления, ишемии и апоптоза. Они также могут усиливать нейрогенез, ангиогенез, синаптическую плотность, пластичность и связи, аксоны и ремиелинизацию и экспрессию нейротрофических факторов. Последние исследования показывают, что психопротекторные свойства эстрогена могут быть связаны с их

сохранением и укреплении нейронных функций митохондриями, так как митохондрии отвечают за регулирование жизнеспособности и гибель нейронов и могут быть повреждены в мозге больных шизофренией.

6. Клинические данные

6.1. Гипотеза гипоестрогенизма.

В своем недавнем обзоре литературы, Маркхэм предполагает, что, учитывая явно психопротекторное действие эстрогена у женщин, те женщины, у которых в конечном итоге развивается шизофрения, подвергаются большему риску отчасти потому, что по какой-то причине их уровень эстрадиола аномально низкий. Эта гипотеза была впервые обнародована в начале 20-го века, когда такие исследователи, как Кречмер наблюдали признаки «недостаточного функционирования половых желез» и «хронической гипоестрогении» у женщин с шизофренией. Более поздние работы подтвердили эту теорию о том, что ранняя половая дисфункция у женщин с шизофренией, с нарушениями менструального цикла, ановуляцией, бесплодием, признаками гиперандрогении, а также снижением уровня циркулирующего эстрадиола, прогестерона, фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона наблюдается часто (см. Riecher-Rossler и Kulkarni 2011 года, Riecher-Реслер, 2002). Самое интересное, что эта историческая находка в последнее время также была распространена и на мужчин: в отдельных исследовательских группах, не только значительно уменьшилась концентрация циркулирующего эстрадиола у острых психотических пациентов-мужчин по сравнению с контрольной группой, но и возникла обратная корреляция между уровнем эстрогена и негативными симптомами. Тем не менее, все еще не совсем ясно, будет ли эта половая дисфункция предшествовать или следовать за началом психоза, то есть, является ли это причинным или следственным фактором. Потенциально, как для хронического эмоционального стресса, связанного с психическим расстройством, таким как шизофрения, так и для антипсихотических препаратов, индуцирующих гиперпролактинемия, и «срывающих» гипоталамо-гипофизарно-половую (HPG) ось является одним из возможных путей, в которых гипоестрогения могла быть следствием шизофрении. Тем не менее, существует несколько доказательств этого «соревнования». Начнем с того, связанная с шизофренией гиподисфункция половых желез у женщин наблюдалась Креплином и Кречмером задолго до введения в терапию нейролептиков, а также появления разнообразных психиатрических диагнозов, что также повлекло за собой высокий уровень стресса, и кажется, не была связана с такой большой степенью возмущения HPG-оси, какое вызвала шизофрения. Кроме того, Рейчер-Росслер и соавт. обнаружили, что история и признаки «тяжелых расстройств» функции половых желез значительно чаще встречается у женщин, «допущенных» к первым эпизодам психоза, чем в контрольной группе, в то время Марич и его коллеги сообщают, что плотность костной массы является показателем хронического дефицита эстрогенов, и значительно ниже у женщин с первыми проявлениями шизофрении, чем в контрольной группе. Наконец, несколько исследователей отмечают пониженное содержание эстрогена у женщин с шизофренией независимо от уровня пролактина, то есть не только у женщин с гиперпролактинемией. Эти данные, казалось бы, указывают на наличие гипоестрогении до начала психоза и не зависят от нейролептических эндокринных нарушений или эмоционального стресса. Необходимы дополнительные исследования для дальнейшего изучения возможности того, что основной дефицит эстрогена может быть вовлечен в начальный патогенез психоза.

6.2. Эстрадиол как лечение: предварительные исследования.

В связи с фактом поддержки гипотезы эстрогеновой защиты и гипотезы гипоестрогении, не удивительно, что эстрадиол был предназначен в качестве потенциального терапевтического средства для лечения шизофрении. И хотя последние два отзыва в 2005 и 2007 сводились к выводу, что дополнительно эстроген, кажется, не может быть более полезным, чем плацебо в лечении шизофрении, более поздние работы дали многообещающие результаты. В случайной выборке из 102 женщин с диагнозом психоза, наша исследовательская группа обнаружила, что дополнительная терапия эстрадиола — 100 мкг в день трансдермально в течение 28 дней привела к значительному улучшению общих позитивных и негативных синдромов (PANSS) достигает ($P = 0,002$),

положительных симптомов ($p = 0,005$), общей психопатологии ($P = 0,01$), и уровня познания ($p = 0,01$) по сравнению с антипсихотическими препаратами в отдельности. Эти данные согласуются с ранними результатами в исследовании Ahkondzadeh и партнеров, которые также сообщили о значительном сокращении в общей сложности отрицательных симптомов среди женщин, получавших галоперидол плюс этинилэстрадиол, по сравнению с женщинами, получавших галоперидол плюс плацебо. Совсем недавно наша исследовательская группа использовала дополнительную терапию эстрогенами у мужчин, страдающих шизофренией, а также в качестве селективного модулятора рецептора эстрогена (SERM), ралоксифен, в психозе у женщин в постменопаузе. В двухнедельном контролируемом исследовании мы рассматривали 53 мужчин, принимавших орально либо 2 мг эстрадиолвалерата, либо плацебо. Улучшение общей психопатологии у группы, принимавшей эстрадиол происходит быстрее, чем в группе, принимавшей плацебо ($p < 0,05$), без увеличения неблагоприятных побочных эффектов, обеспечивая первым клиническим признаком того, что эстроген может быть жизнеспособным в качестве дополнительной терапии, как у женщин, так и у мужчин. В предварительном исследовании по определению дозы, был также опробован ралоксифен по 120 мг в день орально в течение 12 недель у женщин в постменопаузе, страдающих шизофренией. SERM терапия привела к значительно большему восстановлению состояния, чем наблюдалось в группе, принимавшей плацебо. Важно отметить, что эти результаты были воспроизведены в аналогичном исследовании, проведенном Usall и соавт., которые наблюдали значительное улучшение по всем шкалам PANSS у женщин в постменопаузе, принимавшим дополнительно ралоксифеном, по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). Эти данные также согласуются с небольшим, более ранним исследованием Good, который обнаружил, что заместительная гормональная терапия в постменопаузе у женщин с психотическим расстройством привела к значительному улучшению негативных симптомов в течение шести месяцев. Кроме того, другие исследователи также сообщили о значительных улучшениях в элементах нейропсихологических и когнитивных функций у женщин с шизофренией, получавших эстрадиол по сравнению с плацебо. В то время как некоторые другие исследования не обнаружили преимуществ эстрогена по сравнению с плацебо в лечении шизофрении, эти результаты следует интерпретировать с осторожностью. Например, Louza и соавт. вводили конъюгированные эстрогены для своих участников, в отличие от 17-б-эстрадиола, а Bergemann и соавт. использовали эстрадиол в сочетании с синтетическими прогестинами. Конъюгированные эстрогены не имеют одни и те же свойства, что и 17-б-эстрадиол в головном мозге, в то время как введение прогестина в комбинации с эстрадиолом могли бы объяснить отрицательные результаты в этих исследованиях.

7. Другие гормоны

В связи с постоянно расширяющейся базой знаний об эффектах эстрогена на ЦНС, интерес к другим нейроактивным стероидам с нейромодуляторными свойствами и терапевтическим потенциалом усилился. Отношения между андрогенами и психическим состоянием кажется особенно сложным. Данные по исследованиям на животных свидетельствуют о том, что тестостерон может быть пропсихотиком, учитывая, что действие тестостерона существенно усовершенствовано антагонистом NMDA-индуцированного психотического состояния у OVX крыс, однако, на сегодняшний день, большинство исследований андрогенов и психического состояния было сосредоточено на предшественниках тестостерона - дегидроэпиандростероне (ДГЭА) и ДГЭА-сульфате (ДГЭА-С). ДГЭА (С) является нейропротектором в мозге грызунов. Результаты клинических исследований о возможности проверки ДГЭА (С) как стратегии увеличения результатов были противоречивы, в некоторых исследованиях скромный эффект лечения не обнаружил превосходства над плацебо. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования.

Прегненолон и его метаболиты — сульфат прегненолоном и аллопрегнанонон кажутся более перспективными. В дополнение к также обладающим нейромодуляторными и нейропротекторными свойствами, эти нейростероиды оказывают положительный эффект на процесс познания и течение психоза у грызунов. Было обнаружено, что сывороточные уровни прегненолона ниже у пациентов с шизофренией, чем у здоровых людей, и антипсихотические лекарства значительно увеличивают количество прегненолона в

головном мозге. Обзор трех небольших пилотных исследований прегненолона в качестве дополнительного средства для пациентов с шизофренией показывает, что прегненолон смог улучшить психотические и когнитивные симптомы, что свидетельствует о большом потенциале этого соединения. Кроме того, прогестерон сам по себе привлекает пристальное внимание в теме изучения психозов, учитывая, что, как и эстрадиол, его уровни колеблются в течение исследования и лечения шизофрении на протяжении менструального цикла и резко падают после родов. Некоторые исследователи обнаружили более низкие плазменные уровни прогестерона у больных шизофренией по сравнению со здоровыми, в то время как многие другие сообщают о подобных антипсихотических свойствах прогестерона в поведенческой парадигме психоза, как у животных, так и у человека. Совсем недавно одно исследование показало, что окситоцин также может влиять на психическое состояние и, что более высокие уровни окситоцина в периферийных тканях были связаны со снижением тяжести симптомов у женщин с хронической шизофренией, а другое исследование продемонстрировало эффективность окситоцина интраназально в качестве дополнительной терапии пятнадцати пациентов с шизофренией.

8. Обсуждение

Гипотеза эстрогеновой защиты и гипотеза о пониженном содержании эстрогена может быть очень важной для клинической практики, особенно в области охраны психического здоровья женщин. Начнем с того, врачи должны быть осведомлены о возможности обострения или нового начала психотического заболевания во время перименопаузы, особенно у женщин с ухудшающимся психическим состоянием во время менструального цикла или послеродового периода, такие женщины кажутся особенно уязвимыми к гормональным колебаниям. Именно эти женщины могут иметь наибольшую выгоду от увеличения терапии эстрогена, особенно учитывая дополнительные преимущества эстрогена во время менопаузы. Этот клинический сценарий особенно остро продемонстрирован в случае мисс R, подробно разобранный ранее. В то время как эстроген доказал нейропротекторные и антипсихотические эффекты, его долгосрочная безопасность для использования в качестве дополнительной терапии при шизофрении неясна, учитывая его стимулирующее действие на периферические ткани, такие как ткани груди и эндометрия. Следовательно, последние исследования в SERMs являются особенно важными. SERMs было обнаружено, что действие эстрадиола является нейромодуляторным и нейропротекторным в центральной нервной системе, но имеет специфические эффекты на периферических тканях. Ралоксифен, например, имеет действия агониста в мозге, но антагонист его действия находится в груди и эндометрии, и сейчас начинают выходить первые клинические признаки потенциальных успехов ралоксифена в качестве безопасной и эффективной терапии у женщин с шизофренией. Поиск безопасного и эффективного лечения для увеличения эффективности антипсихотических препаратов и, следовательно, минимизация их дозировки особенно важна для женщин, страдающих раком помимо шизофрении. Женщины более восприимчивы к антипсихотически-индуцированной гиперпролактинемии, которая может привести к серьезным последствиям, таким как ранняя менопауза, остеопороз, и, возможно, даже рак молочной железы. Ралоксифен, таким образом, может быть идеальным вариантом для лечения. Наконец, было показано, что эстроген значительно улучшает общие психопатологические симптомы, такие как депрессия, тревога, улучшает процессы понимания и познания, что имеет особое значение для лечения шизофрении и его не следует недооценивать. Улучшения в этих областях не зависят от изменения психотической симптоматики, и могут значительно улучшить качество жизни пациента, его участие в деловой жизни, соблюдение режима лечения, реакции на стресс и общее психосоциальное функционирование.

9. Заключение

Случай мисс R подчеркивает подлинное клиническое значение и терапевтический потенциал эстрогена при лечении шизофрении, подтверждая теории, которые обсуждаются в данной статье. Изучение сложных отношений между гормонами, в частности эстрогеном и гормонами нейропсихологического функционирования являются быстро прогрессирующей областью, и недавние исследования значительно улучшили

наши знания о природе связи между эстрогеном и шизофренией. Эстроген может быть эффективным не только для лечения симптомов шизофрении, но и в обеспечении основных нейрохимических и нейрпатологических аномалий, однако многое еще предстоит сделать, чтобы определить идеальную дозу и продолжительность лечения для достижения этой цели. Таким образом, работы в обоих направлениях: биологических основах механизмов нейроактивных стероидов, их действий в мозге и терапевтический потенциал различных гормональных соединений должны сохраняться, поэтому следует продолжать развивать клиническую практику в диагностике и лечении психотических состояний.

Аутоинтоксикационная гипотеза развития шизофрении разрабатывалась чуть раньше и одновременно с нейротрансмиттерными теориями. По этой теории шизофрения развивается под влиянием неблагоприятных условий окружающей среды. Исследователи объясняли возникновение болезни попаданием в организм недоокисленных или нерасщепленных пробуктов белкового обмена (нитролов, фенолкризолов, аммиака и т.п.) Эти вещества способны угнетать или блокировать окислительно-ферментативные процессы в ткани мозга. В результате мозг недостаточно усваивает кислород. При этом возникают нейродинамические и морфологические изменения в центральной нервной системе, которые приводят к шизофрении. Работы психиатра В.П.Протопопова подтверждают и развивают концепцию И.П. Павлова о том, что развитие шизофрении можно связать с наличием хронических гипнотических (фазовых) состояний и снижением основных корковых процессов. В основе развития болезни - запредельное (охранительное) торможение. Этим явлением можно объяснить такие шизофренические симптомы, как мутизм, кататония, негативизм) Но запредельным торможением невозможно объяснить все симптомы шизофрении, механизмы возникновения этого процесса полностью не изучены. Изучение токсичного действия отдельных веществ и их связь с шизофренией началось в 60-х годах и в течение последующих 2-3 десятилетий исследователи выделили из крови, мочи и цереброспинальной жидкости "токсические" соединения. Во-первых, эти соединения обладают способностью подавлять жизнедеятельность биологических объектов, во-вторых, выделенные токсичные вещества изменяли нейрональную активность клеток мозга, в-третьих, они способны вызывать изменение интегративных форм поведения и животных. Наличие токсических веществ в биологических жидкостях больных шизофренией не вызывает сомнения, но исследователи не пришли к единому выводу о том, насколько именно они вызывают развитие шизофрении и не является ли это следствием болезни-а именно результатом нарушения центральных механизмов регуляции метаболизма. Пока что ответ на этот вопрос не найден. Однако в последнее время учеными были найдены доказательства того, что в семьях больных шизофренией количество родственников с токсическими факторами в биологических жидкостях организма значительно выше, чем в семьях других людей. Распределение родственников с токсическими субстанциями в биологических жидкостях подтверждает существование наследственных факторов, которые могут повлиять на развитие шизофрении. В настоящее время некоторые из метаболитов в биологических жидкостях используется как маркер в генетических исследованиях. Более современная версия в рамках аутоинтоксикационной гипотезы- гипотеза свободных радикалов. Она базируется на представлении о чрезмерной выработке дофамина в некоторых структурах мозга и усилении дофаминового обмена. Именно эти два процесса приводят к образованию высокотоксичных свободных радикалов, которые могут вызвать повреждение нейронов. Правда, свободные радикалы образуются и при обмене других веществ, например, липидов.

Глутамат - основной возбуждающий медиатор мозга. Исследования взаимодействия

между глутаматергическими, дофаминергическими и ГАМК-ергическими системами мозга показали, что при остром введении фенциклидина возникают позитивные, негативные и когнитивные симптомы шизофрении. (Фенциклидин - синтетическое средство для внутривенного наркоза. В связи с описанными выше эффектами запрещено в 1967г. В нелегальном обороте РСР существует с 1967 г. под различными «уличными» названиями: Peace pill, ангельская пыль (Angel dust), HOG, Killer weed, KJ, Embalming fluid, Rocker fuel, Sherms.) И фенциклидин, и его аналог кетамин ослабляют глутаматергическую передачу. Кетамин также способен вызвать у здоровых позитивную, негативную и когнитивную симптоматику шизофрении. Всё это позволило сделать учёным выводы о том, что при недостаточной секреции глутамата возникают те же симптомы, что и при повышенной секреции дофамина, напоминающие проявления шизофрении. Исследователи обнаружили, что глутаматергические нейроны способны подавлять активность дофаминергических нейронов. Это даёт возможность объяснить связь между глутаматергической и дофаминовой теорией шизофрении. Учёные видят причину шизофрении в недостаточности глутаматергических систем. Однако исследователи столкнулись с трудностью создания лекарственных средств для стимуляции глутаматергической системы. Чрезмерная активность оказывает нейротоксичное действие. Есть, впрочем, данные, что стимуляция при помощи глицина или D-циклосерина смягчает негативные симптомы шизофрении. Это даёт надежду на практическое применение глутаматергической гипотезы.

Появление глутаматергической гипотезы можно считать некоторым прорывом в исследовании биохимии мозга при шизофрении. Ранее все нейрохимические исследования сводились к изучению механизма действия нейролептиков. То есть от практики учёные двигались к теории. Знания о нейрональной организации мозга и свойствах нейромедиаторов позволили сначала создать теорию, а на её основе - новые препараты