

НЕЙРОКОГНИТИВНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ШИЗОФРЕНИИ И КОГНИТИВНАЯ РЕМЕДИАЦИЯ

Ю.С. Зайцева¹, Н.К. Корсакова², И.Я. Гурович¹

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии,

²Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова

Нейрокогнитивный дефицит при шизофрении

Со времен описания шизофрении Э.Крепелиным когнитивная дисфункция считалась «основным компонентом» заболевания [47]. В настоящее время известно, что у больных шизофренией наблюдаются нарушения многих когнитивных функций, включая память, исполнительское функционирование, внимание, моторные навыки, пространственные функции [39], причем как у больных с впервые выявленными психотическими состояниями [8, 40], так и у их родственников, не страдающих психическими расстройствами [15, 23]. Ранние исследования подчеркивали генерализованный характер когнитивных нарушений при шизофрении [2, 9], в других, более поздних, была подчеркнута селективность дефицита определенных когнитивных функций: памяти [17, 62] и исполнительского функционирования [11, 42]. Когнитивные нарушения при шизофрении предположительно связаны с дисфункцией основных нейронных сетей, в частности кортикально-мозжечково-таламо-кортикальной подсистемы [3]. Ввиду того, что нарушения когнитивных функций распространяются на расстройства шизофренического спектра [13], имеют устойчивость показателей от теста к тесту [38, 67] и наследуются [31], многие исследователи предлагают рассматривать когнитивную дисфункцию в качестве потенциального эндотипа шизофрении.

В последние десятилетия возрос интерес к когнитивной дисфункции на начальных этапах шизофрении. В то время как, считается, что когнитивный дефицит достаточно стабилен у хронических больных [35, 38], предполагается, что в продромальном периоде и в течение короткого периода после начала заболевания, когнитивные нарушения наиболее податливы. В большом ретроспективном исследовании было показано, что когнитивные нарушения появляются одними из первых у лиц с диагностируемой впоследствии шизофренией [32]. Наличие на-

рушений когнитивных функций до манифестации психоза и в начале развития психоза позволяет предполагать, что эти нарушения не являются следствием психоза как такового и могут служить маркером шизофрении. Определение траектории когнитивных нарушений при шизофрении может пролить свет на понимание нарушений процессов нейроразвития.

Модель стадийности шизофрении определяет течение заболевания в соответствии с клиническим и функциональным уровнем ухудшений, которые можно предсказать по выраженности структурных изменений в головном мозге [1, 51, 82]. В психофизиологических исследованиях с помощью методов нейровизуализации проводится дифференциация между тремя основными стадиями, исходя из изменений объемов структур головного мозга: стадия ультравысокого риска развития психоза, первый психотический эпизод и хроническая шизофрения. Снижение объема серого вещества в префронтальной коре, латеральных и медиальных височных областях, верхней височной извилине, островке (*insula*), а также снижение объема белого вещества в лобно-затылочном пучке может ознаменовать переход из стадии ультравысокого риска в психоз [56, 74, 75, 78]. В соответствии с приведенной моделью стадийности существуют данные о когнитивных нарушениях на начальных стадиях шизофрении, которые выявляются в продромальной фазе, ухудшаясь и достигая своего пика во время манифестации психоза и оставаясь относительно стабильными в хронической фазе или изменяясь в соответствии со степенью прогрессивности шизофренического процесса [49]. Однако, временной континуум возникновения и развития когнитивного дефицита недостаточно изучен. Легкие нарушения рабочей памяти, внимания, скорости когнитивных процессов обнаруживаются уже у лиц из семей, где есть риск развития психоза [18, 59], а также у детей, родители которых страдают шизофренией [66]. Данные о том, что когнитивный дефицит выявляется в группе ультравысо-

кого риска, у лиц, не принимающих лекарственные препараты, дают основание для поддержки модели нейроразвития, то есть преекспрессивной уязвимости при шизофрении [71].

Когнитивная дисфункция у лиц группы ультравысокого риска

Статус ультравысокого риска (УВР) связывают с поздней продромальной фазой, которая характеризуется невыраженными текущими позитивными симптомами, нередко перемежающимися короткими транзиторными психотическими состояниями [84]. У лиц, которые подпадают под критерии УВР, риск развития психоза составляет 30–35% в течение 1–3 лет [14, 85]. Несколько исследований продемонстрировали наличие когнитивного дефицита у лиц из группы высокого риска в сравнении со здоровыми испытуемыми; наибольшие нарушения наблюдались в сфере скорости процессов обработки информации, включая зрительное внимание, переключаемость внимания и вербальную беглость [33, 60, 71]. Наиболее выраженный дефицит у подростков был отмечен в сфере восприятия языка; эти данные коррелируют с исследованиями детей, у которых была обнаружена зависимость между нарушениями развития языковых навыков и манифестацией заболевания [79]. Это дает возможность полагать, что языковые нарушения связаны с уязвимостью к развитию психоза. Кроме того, обнаруживались нарушения пространственной памяти и оптико-пространственный дефицит у лиц ультравысокого риска в сравнении с контролем [81].

Уровень когнитивного функционирования группы ультравысокого риска имеет промежуточную позицию между здоровыми испытуемыми и пациентами с первыми психотическими эпизодами [22, 36]. В частности, F.D.Eastvold и соавт. [22], сравнивая нейрокогнитивные особенности лиц из группы риска, у которых впоследствии развился психоз (истинный продром), со здоровыми испытуемыми, обнаружили, что лица с истинным продромом имели гораздо более низкие баллы по шкале вербальной эпизодической памяти, в то время как показатели интеллекта не отличались от группы пациентов с первым эпизодом. С.Jahshan и соавт. [43] также отметили значительные нарушения в сфере исполнительского функционирования, скорости обработки информации, вербального научения и интеллекта у лиц с высоким риском развития психоза в сравнении с нормой, при этом выявленные нарушения были менее выражены, чем у пациентов с первыми психотическими эпизодами. Эти результаты также соотносятся с данными о снижении вербальной памяти и общего уровня интеллекта у лиц группы риска, у которых впоследствии развился психоз, показатели когнитивного функционирования коррелировали в последующем с выраженностью психотической симптоматики. При этом, нарушения внимания, как показывают исследования, не

имеют предикативного значения для развития психоза [12, 19, 24].

Немногочисленные результаты лонгитудинальных исследований носят противоречивый характер. В одних исследованиях нейропсихологического функционирования лиц с риском развития психоза была выявлена связь между нарастанием когнитивных нарушений при первичном обследовании и развитием психоза [44, 48], в частности снижением вербальной памяти и беглости, которые предшествуют манифестации [12, 19, 64, 80]. Кроме того, T.A.Niendam и соавт. также отмечают снижение показателей скорости переработки информации, визуальной и вербальной памяти [61]. Однако, исследование K.A.Hawkins и соавт. [38], в котором участники обследовались при первичном обращении, после 6-ти и 12-ти месяцев наблюдения, не подтвердило постепенного снижения когнитивного функционирования до непосредственного перехода в психоз.

Что касается стабильности когнитивной дисфункции, результаты лонгитудинальных исследований показывают сопоставимое снижение рабочей памяти и скорости обработки информации у больных с первым эпизодом и у лиц УВР, впоследствии перенесших психоз [43]. Эти данные соотносятся с кросс-секционным исследованием нейрокогнитивного функционирования пациентов на различных стадиях продрома и после манифестации психоза, у которых нейрокогнитивный дефицит нарастал от стадии к стадии [65]. В то же время нарастание когнитивного дефицита не имело одну траекторию, а скорее зависело от определенной стадии развития заболевания и варьировало от функции к функции.

Тем не менее, не во всех исследованиях было показано когнитивное снижение в течение продромального периода и найдена взаимосвязь между нейрокогнитивными изменениями и переходом в психоз [6, 38]. Такая противоречивость результатов может быть связана с трудностями дефиниции продрома при шизофрении. В исследованиях, где производилась стратификация раннего и позднего типов продрома, обнаруживалась значительная разница в исполнительском функционировании, в частности более высоким процентом персевераторных ошибок (по Висконсинскому Тесту) [70] в группе позднего продрома (с более выраженной симптоматикой). I.Frommann и соавт. [25] недавно подтвердили, что лица с поздним продромом когнитивно снижены по всем когнитивным доменам, в отличие от лиц с ранним продромом, у которых нарушения отмечаются только в сфере скорости обработки информации и контроля.

Есть мнение, что ранние изменения в когнитивной сфере выступают в синергии с нарастанием позитивных симптомов в группе ультравысокого риска. При этом, редуцирование симптомов и улучшение социального функционирования с течением времени у лиц в группе риска говорит о том, что состояние в зоне риска может быть обратимым [43]. В кон-

трасте с исследованиями, демонстрирующими снижение интеллекта перед манифестацией заболевания, существуют данные об улучшении параметров IQ в течение 6-летнего периода наблюдения [28].

Исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) также регистрируют измененные параметры активности головного мозга во время выполнения когнитивных заданий в областях, которые наиболее уязвимы к структурным изменениям [26]. Так, в мета-анализе фМРТ исследований пациентов с риском развития психоза был показан сниженный BOLD сигнал (blood oxygenation level-dependent – уровень концентрации O₂ в крови) в левой нижней фронтальной извилине, и в кластере, охватывающем билатерально медиальную фронтальную извилину, билатеральную медиальную верхнюю фронтальную извилину, билатеральную верхнюю фронтальную извилину и переднюю поясную извилину слева [27].

Несколько систематических обзоров и мета-анализов подчеркнули взаимосвязь между успешностью прохождения стандартизированных тестов на внимание, память, проблемно-решающее поведение, а также общую оценку когнитивных функций и параметрами социального функционирования и функциональными исходами [29, 30]. Было показано, что когнитивный дефицит может препятствовать приобретению элементарных навыков при шизофрении [72, 76] и таким образом оказывать негативное влияние на функциональные исходы [69]. Сниженная скорость обработки информации коррелирует со сниженным социальным и ролевым функционированием [16].

Когнитивная ремедиация и ее эффективность

Все сказанное выше заставило обратить внимание на возможности когнитивной ремедиации. Когнитивная ремедиация (КР) представляет собой широкий круг лечебно-реабилитационных мероприятий, целью которых является восстановление или улучшение когнитивных функций: внимания, рабочей памяти, планирования и исполнительского функционирования за счет стимулирования обучения. Основной задачей когнитивной ремедиации является генерализация полученных навыков в обычной социальной среде. На сегодняшний день существует несколько моделей ремедиации. Некоторые модели предполагают изолированный тренинг какой-либо одной когнитивной функции (слухоречевая и зрительная память, исполнительское функционирование, скорость обработки информации), некая практическая отработка («зубрежка») с использованием нескольких повторов одинаковых упражнений; другие методики предлагают когнитивный тренинг в связке с тренингом социальных навыков [54]. Подход, основанный на принципе стратегического коучинга, включает когнитивные упражнения в групповом формате и опирается на развитие и поддержание мотивации пациентов.

Существующие техники когнитивной ремедиации комбинируют когнитивный тренинг со специфическими навыками, которые адресуются в соответствии с инициальной целью терапии. Когнитивный тренинг, как компьютеризированный (с использованием программного обеспечения CogRehab) [10], так и под руководством терапевта, включает задания на слухоречевую и зрительную память, языковые навыки, зрительно-моторные навыки, ориентацию, внимание, скорость обработки информации и т.д. Тренинг, как правило, длится 1–2 часа, проводится несколько раз в неделю и перемежается с еженедельными встречами участников на терапевтической групповой сессии. Нейропсихологический образовательный подход к реабилитации (Neuropsychological Educational Approach to Rehabilitation, NEAR) подразумевает стратегию коучинга. После компьютеризированной сессии, участники встречаются и обсуждают в малых группах стратегии, которым они научились во время решения когнитивных заданий, а также каким образом полученные навыки могут быть использованы в реальной жизни [55]. В нейрокогнитивной оздоравливающей терапии (Neurocognitive enhancement therapy, NET), компьютерная техника используется наряду с тренингом профессиональных навыков [7]. Похожая терапия (Cognitive enhancement therapy, CET) включает тренировку в малых группах, также фокусируется на социальной когниции и подкрепляется поддерживающей терапией [41]. Парная когнитивная ремедиация (Pair cognitive remediation) представляет собой когнитивный тренинг, совмещенный с программой поддерживающего трудоустройства и нацелен на содействие социальному рекавери при шизофрении [52]. Количество занятий в различных подходах когнитивной ремедиации варьируется.

Не так давно появились новые программы когнитивной ремедиации. Так, когнитивный адаптационный тренинг (Cognitive Adaptation Training, CAT) проводится дома с пациентами и направлен на тренировку когниции, задействованной непосредственно в решении домашних проблем, специфических для конкретного индивидуума [34]. Другой тип терапии – Фитнес для мозга (Brain Fitness Program, BFP), метод повторения, направленный на улучшение пластичности мозга. Цель этой терапии – восстановить и улучшить аудиторную перцепцию и рабочую память. Используются 6 упражнений с возрастающей сложностью, начиная с отработки формантов речи (фонем, слов и предложений), запоминания последовательностей и заканчивая переработкой речевых сценариев, взятых из реальной жизни [77].

Несколько мета-анализов продемонстрировали эффективность когнитивной ремедиации при шизофрении. S.R.McGurk и соавт. [53] включили в мета-анализ 26 рандомизированных исследований, которые подтвердили улучшение по 6 из 7 анализируемых когнитивных функций: внимание, скорость обработки информации, слухоречевая память, визу-

альная память, проблемно-решающее поведение, социальная когниция и общий показатель когнитивного функционирования. Эффекты когнитивной ремедиации были одинаковы по результатам 26 исследований вне зависимости от длительности терапии и методов тренинга, возраста пациентов, проводимой амбулаторной или стационарной терапии, а также наличия совмещения с другими видами тренингов. Данные катамнеза в 6 исследованиях также констатировали значительное улучшение общего показателя когнитивного функционирования с величиной эффекта¹ 0,56 в начале лечения и 0,66 после 8-месячной терапии [46]. Было также показано, что, в сравнении с техниками простого заучивания («зубрежки») и использования только практических заданий, стратегии коучинга были менее эффективными (величина эффекта 0,48 vs. 0,23 соответственно), а более длительные программы, в сравнении с краткосрочными, давали более весомый результат, вне зависимости от типа тренинга (величина эффекта 0,57 vs. 0,29).

Принимая во внимание когнитивную гетерогенность при шизофрении, необходимо выделять группы пациентов с определенными когнитивными трудностями, на которые будет направлена когнитивная ремедиация. В недавнем мета-аналитическом исследовании T.Wykes и соавт. [83] была предпринята попытка определить, как программы помогают при различных когнитивных нарушениях, таким образом, определяя наиболее пластичные мишени терапии. Выяснилось, что выявляемое когнитивное снижение при первичном обследовании, как правило, не влияет на исходы, большая величина эффекта была получена в исследованиях, которые включали больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в ремиссии. Возраст, как показывают исследования, не является предиктором эффективности, все пациенты обнаруживают заметное улучшение после когнитивной ремедиации. Так, использование стратегических подходов, в отличие от техники заучивания приводили к лучшим исходам, по-видимому, за счет эффекта реципрокного усиления, который способствует перенесению полученных в ходе тренинга навыков в повседневную жизнь. Было также показано, что когнитивная ремедиация закономерно улучшает функционирование. Влияние КР на функциональные исходы было значительно выше при комбинировании ремедиации с другими реабилитационными мероприятиями, обеспечивая синергический эффект [53, 83].

Тем не менее, использование компьютеризированных программ тренинга КР не показало эффективности у стабилизированных больных шизофренией [20, 58]. Хотя по результатам терапии у пациентов улуч-

¹ Величина эффекта (effect size) – показатель, характеризующий силу экспериментального воздействия, то есть влияния независимой переменной на зависимую. Примерные оценки: менее 0,2 – слабый эффект, 0,5 – средняя в. э. и более 0,8 – сильные эффекты (прим. автора).

шалась скорость обработки слуховой информации, этот эффект не получил достаточной генерализации (по результатам последующих тестирований). Можно предположить, что социальная интеракция в группе может способствовать консолидации полученных навыков. Кроме того, вопрос о том, что может обеспечить распространение полученных навыков на повседневное функционирование, еще остается открытым. До настоящего времени, лонгитудинальные исследования не смогли подтвердить устойчивый положительный эффект КР в улучшении функционирования пациентов [21].

Недавнее исследование R.Penades и соавт. [63] показало, что КР может способствовать улучшению пластичности мозга. В частности, исследователи продемонстрировали позитивные изменения активации нейрональных сетей, которые даже в определенной степени приходят в норму в процессе КР (с использованием стратегического обучения). В качестве доказательства эффекта было обнаружено увеличение фракционной анизотропии в мозолистом теле, предполагая потенциальное улучшение в межполушарной передаче информации. Эти данные коррелировали с улучшением когнитивных функций и социального функционирования.

Когнитивная ремедиация стала применяться и у лиц группы ультравысокого риска с целью уменьшения выраженности и профилактики прогрессирования когнитивных нарушений. Между тем, только два исследования продемонстрировали положительный эффект ремедиации на когницию у лиц в группе ультравысокого риска, при этом КР применялась в рамках интегративной психосоциальной терапии [4]. Исследование с использованием CogPack [80] показало существенные изменения в группе риска по сравнению с пациентами с развернутым психозом после прохождения терапии, в частности, улучшение касалось слухоречевой памяти. По данным A.Bechdorf и соавт. [5], те лица, которые были вовлечены в интегративную психосоциальную терапию, включая когнитивную ремедиацию, имели более низкий процент случаев перехода продромального состояния в психоз.

Будущие направления когнитивной ремедиации

С клинической точки зрения, лучшее понимание когнитивного функционирования в группе лиц ультравысокого риска необходимо для разработки оптимальных лечебных мероприятий и реабилитационных моделей. Положение о том, что нейрокогнитивный дефицит является ядерным и необратимым может быть опровергнуто, так как под действием лекарственной терапии и когнитивной ремедиации происходит улучшение когнитивного функционирования [45]. Когнитивное снижение на начальных стадиях продрома может быть достаточно выраженным, что оправдывает попытки вмешательства на ранних стадиях заболевания [73]. Однако, многогранная приро-

да когнитивных нарушений при шизофрении предполагает применение более специфических и селективных интервенций, в частности их целью может стать замедление прогрессивного снижения рабочей памяти и исполнительского функционирования [68]. Диффузный дефицит когнитивных функций не должен априори приписываться всем пациентам с шизофренией, ввиду когнитивной гетерогенности, как в начале, так и в течении заболевания. И хотя когнитивная ремедиация не сразу дает результат, она может способствовать поддержанию позитивного эффекта.

В настоящие задачи специалистов входит выявление лиц с риском развития психоза и применение когнитивных техник как можно раньше для предотвращения его развития. Хотя недавнее исследование EDIE не подтвердило снижение процента слу-

чаев перехода в психоз, оно наглядно показало снижение тяжести позитивных симптомов у лиц с риском развития психоза при прохождении пациентами когнитивной ремедиации [57]. В то время как продолжается поиск нового поколения препаратов, способных улучшить когнитивные функции, нейрокогнитивное тестирование является важным инструментом в обследовании пациентов с впервые выявленным психозом, а также в периоде позднего продрома и результаты тестирования когнитивных функций могут быть сопоставимы со структурными изменениями головного мозга. При этом когнитивная ремедиация должна стать неотъемлемой частью лечения в попытке улучшить когнитивное функционирование на ранних стадиях шизофренического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agius M., Goh C., Ulhaq S., McGorry P. The staging model in schizophrenia, and its clinical implications // *Psychiatr. Danub.* 2010. Vol. 22, N 2. P. 11–20.
2. Andreasen N.C., Nopoulos P., O'Leary D.S. et al. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms // *Biol. Psychiatr.* 1999. Vol. 46, N 7. P. 908–920.
3. Andreasen N.C., Paradiso S., O'Leary D.S. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? // *Schizophr. Bull.* 1998. Vol. 24, N 2. P. 203–218.
4. Bechdolf A., Wagner M., Ruhrmann S. et al. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states // *BJP.* 2012. Vol. 200. P. 22–29.
5. Bechdolf A., Wagner M., Ruhrmann S. et al. Preventing progression to first episode psychosis in early initial prodromal states // *Br. J. Psychiatr.* 2012. Vol. 200, N 1. P. 22–29.
6. Becker H.E., Nieman D.H., Wiltink S. et al. Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration? // *Psychol. Med.* 2010. Vol. 40, N 10. P. 1599–1606.
7. Bell M., Bryson G., Greig T. et al. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy: effects on neuropsychological test performance // *Arch. Gen. Psychiatr.* 2001. Vol. 58. P. 763–768.
8. Bilder R.M., Goldman R.S., Robinson D. et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates // *Am. J. Psychiatr.* 2000. Vol. 157, N 4. P. 549–559.
9. Blanchard J.J., Neale J.M. The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? // *Am. J. Psychiatr.* 1994. Vol. 151, N 1. P. 40–48.
10. Bracy O. CogReHab Software. 1995. Indianapolis, IN: Psychol. Softw. Serv.
11. Braw Y., Bloch Y., Mendelovich S. et al. Cognition in young schizophrenia outpatients: comparison of first-episode with multi-episode patients // *Schizophr. Bull.* 2008. Vol. 34, N 3. P. 544–554.
12. Brewer W.J., Francey S.M., Wood S.J. et al. Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis // *Am. J. Psychiatr.* 2005. Vol. 162, N 1. P. 71–78.
13. Cannon T.D., Zorrilla L.E., Shtasel D. et al. Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1994. Vol. 51, N 8. P. 651–661.
14. Cannon T.D., Cadenhead K., Cornblatt B. et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America // *Arch. Gen. Psychiatr.* 2008. Vol. 65. P. 28–37.
15. Cannon T.D., Bearden C.E., Hollister J.M. et al. Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study // *Schizophr. Bull.* 2000. Vol. 26. P. 379–393.
16. Carrion R.E., Goldberg T.E., McLaughlin D. et al. Impact of neurocognition on social and role functioning in individuals at clinical high risk for psychosis // *Am. J. Psychiatr.* 2011. Vol. 168, N 8. P. 806–813.
17. Conklin H.M., Clayton B.S., Curtis E. et al. Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task // *Am. J. Psychiatr.* 2000. Vol. 157. P. 275–277.
18. Cornblatt B., Obuchowski M., Roberts S. et al. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia // *Dev. Psychopathol.* 1999. Vol. 11. P. 487–508.
19. Cosway R., Byrne M., Clafferty R. et al. Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study // *Psychol. Med.* 2000. Vol. 30, N 5. P. 1111–1121.
20. D'Amato T., Bation R., Cochet A. et al. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2011. Vol. 125, N 2–3. P. 284–290.
21. Demily C., Franck N. Cognitive remediation: a promising tool for the treatment of schizophrenia // *Exp. Rev. Neurother.* 2008. Vol. 8, N 7. P. 1029–1036.
22. Eastvold A.D., Heaton R.K., Cadenhead K.S. Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode psychosis // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 93, N 1–3. P. 266–277.
23. Faraone S.V., Seidman L.J. et al. Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a 4-year follow-up study // *J. Abnorm. Psychol.* 1999. Vol. 108, N 1. P. 176–181.
24. Francey S.M., Jackson H.J., Phillips L.J. et al. Sustained attention in young people at high risk of psychosis does not predict transition to psychosis // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 79, N 1. P. 127–136.
25. Frommann I., Pukrop R., Brinkmeyer J. et al. Neuropsychological profiles in different at-risk states of psychosis: executive control impairment in the early and additional memory dysfunction in the late-prodromal state // *Schizophr. Bull.* 2011. Vol. 37, N 4. P. 861–873.
26. Fusar-Poli P., Perez J., Broome M. et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007. Vol. 31. P. 465–484.
27. Fusar-Poli P. Voxel-wise meta-analysis of fMRI studies in patients at clinical high risk for psychosis // *J. Psychiatr. Neurosci.* 2012. Vol. 37, N 2. P. 106–112.
28. Gochman P.A., Greenstein D., Sporn A. et al. IQ stabilization in childhood-onset schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 15, N 2–3. P. 271–277.
29. Green M.F., Kern R.S., Heaton R.K. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS // *Schizophr. Res.* 2004. Vol. 15, N 1. P. 41–51.
30. Green M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? // *Am. J. Psychiatr.* 1996. Vol. 153. P. 321–330.
31. Greenwood T.A., Braff D.L., Light G.A. et al. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatr.* 2007. Vol. 64, N 11. P. 1242–1250.
32. Hafner H., Riecher-Rossler A., Hambrecht M. et al. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia // *Schizophr. Res.* 1992. Vol. 6, N 3. P. 209–223.
33. Hambrecht M., Lammertink M., Klosterkötter J. et al. Subjective and objective neuropsychological abnormalities in a psychosis prodrome clinic // *Br. J. Psychiatr.* 2002. Vol. 43. P. 30–37.
34. Hansen J.P., Ostergaard B., Nordentoft M., Hounsgaard L. Cognitive adaptation training combined with illness // *Neuropsychopharmacology.* 2012. Vol. 37. P. 43–76.
35. Harvey P.D., Palmer B.W., Heaton R.K. et al. Stability of cognitive

- performance in older patients with schizophrenia: An 8-week test-retest study // *Am. J. Psychiatr.* 2005. Vol. 162, N 1. P. 110–117.
36. Hawkins K.A., Addington J., Keefe R.S. et al. Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis // *Schizophr. Res.* 2004. Vol. 67, N 2–3. P. 115–122.
 37. Hawkins K.A., Keefe R.S., Christensen B.K. et al. Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 105, N 1–3. P. 1–9.
 38. Heaton R.K., Temkin N., Dikmen S. et al. Detecting change: A comparison of three neuropsychological methods, using normal and clinical sample // *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2001. Vol. 16. P. 75–91.
 39. Heinrichs R., Zakaris K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence // *Neuropsychology.* 1998. Vol. 12, N 3. P. 426–445.
 40. Hoff A.L., Riordan H., O'Donnell D.W. et al. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients // *Am. J. Psychiatr.* 1992. Vol. 149. P. 898–903.
 41. Hogarty G.E., Flesher S., Ulrich R. et al. Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: effects of a 2-year randomized trial on cognition and behaviour // *Arch. Gen. Psychiatr.* 2004. Vol. 61. P. 866–876.
 42. Hutton S.B., Puri B.K., Duncan L.J. et al. Executive function in first-episode schizophrenia // *Psychol. Med.* 1998. Vol. 28, N 2. P. 463–473.
 43. Jahshan C., Heaton R.K., Golshan S., Cadenhead K.S. Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia // *Neuropsychology.* 2010. Vol. 24, N 1. P. 109–120.
 44. Keefe R.S., Perkins D.O., Gu H. et al. A longitudinal study of neurocognitive functions in individuals at-risk for psychosis // *Schizophr. Res.* 2006. Vol. 88. P. 26–35.
 45. Kim E., Jang J.H., Park H.Y. et al. Pharmacotherapy and clinical characteristics of ultra- high-risk for psychosis according to conversion status: a naturalistic observational study // *Early Interv. Psychiatry.* 2012. Vol. 6, N 1. P. 30–37.
 46. Krabbendam L., Aleman A. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation // *Psychol. Med.* 2003. Vol. 33, N 4. P. 756–758.
 47. Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia.* Edinburgh, Scotland: E & S Livingston, 1919.
 48. Lencz T., Smith C.W., McLaughlin D. et al. Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia // *Biol. Psychiatr.* 2006. Vol. 59, N 9. P. 863–871.
 49. Lewandowski K.E., Cohen B.M., Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder // *Psychol. Med.* 2011. Vol. 41, N 2. P. 225–241.
 50. Marker K.R. CogPack. The Cognitive Training Package Manual. 1987–2007. Heidelberg/Ladenburg: Marker. Softw. <http://www.markersoftware.com>.
 51. McGorry P.D., Yung A.R., Bechdolf A., Amminger P. Back to the future: Predicting and reshaping the course of psychotic disorder // *Arch. Gen. Psychiatr.* 2008. Vol. 65, N 1. P. 25–27.
 52. McGurk S.R., Mueser K.T., DeRosa T.J., Wolfe R. Work, recovery, and comorbidity in schizophrenia: a randomized controlled trial of cognitive remediation // *Schizophr. Bull.* 2009. Vol. 35. P. 319–335.
 53. McGurk S.R., Twamley E.W., Sitzer D.I. et al. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia // *Am. J. Psychiatr.* 2007. Vol. 164, N 12. P. 1791–1802.
 54. Medalia A., Revheim N., Herlands T. *Cognitive Remediation for Psychological Disorders. Therapist Guide.* New York: Oxford University Press, 2009.
 55. Medalia A., Saperstein A.M. Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes // *Curr. Opin. Psychiatr.* 2013. Vol. 26. P. 151–157.
 56. Meisenzahl E.M., Koutsouleris N., Bottlender R. et al. Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 104, N 1–3. P. 44–60.
 57. Morrison A.P., French P., Stewart S.L. et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial // *BMJ.* 2012. Vol. 5. P. 344:e2233. doi: 10.1136/bmj.e2233.
 58. Murthy N.V., Mahnacke H., Wexler B.E. et al. Computerized cognitive remediation training for schizophrenia: An open label, multi-site, multinational methodology study // *Schizophr. Res.* 2012. Vol. 139. P. 87–91.
 59. Niemi L.T., Suvisaari J.M., Haukka K., Lonnqvist J.K. Childhood predictors of future psychiatric morbidity in offspring of mothers with psychotic disorder: results from the Helsinki High-Risk Study // *Br. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 186. P. 108–114.
 60. Niendam T.A., Bearden C.E., Johnson J.K. et al. Neurocognitive performance and functional disability in the psychosis prodrome // *Schizophr. Res.* 2006. Vol. 84. P. 100–111.
 61. Niendam T.A., Bearden C.E., Zinberg J. et al. The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis // *Schizophr. Bull.* 2007. Vol. 33, N 3. P. 772–781.
 62. Nuyen J., Sitkoorn M., Cahn W., Kahn R. Verbal memory in first episode schizophrenia: Heterogeneity in performance? // *J. Int. Neurophy. Soc.* 2005. Vol. 11. P. 152–162.
 63. Penades R., Pujol N., Catalan R. et al. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study // *Biol. Psychiatry.* 2013. Vol. 73. P. 1015–1023.
 64. Pukrop R., Ruhrmann S., Schultze-Lutter F. et al. Neurocognitive indicators for a conversion to psychosis: Comparison of patients in a potentially initial prodromal state who did or did not convert to a psychosis // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 92, N 1–3. P. 116–125.
 65. Pukrop R., Schultze-Lutter F., Ruhrmann S. et al. Neurocognitive functioning in subjects at risk for a first episode of psychosis compared with first- and multiple-episode schizophrenia // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2006. Vol. 28, N 8. P. 1388–1407.
 66. Reichenberg A., Caspi H.L., Harrington R. et al. Moffitt static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30 year study // *Am. J. Psychiatry.* 2010. Vol. 167. P. 160–169.
 67. Rund B.R., Landro N.I., Orbeck A.L. Stability in cognitive dysfunctions in schizophrenic patients // *Psychiatry Res.* 1997. Vol. 69, N 2–3. P. 131–141.
 68. Sartory G., Zorn C., Groetzinger G., Windgassen K. Computerized cognitive remediation improves verbal learning and processing speed in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 15, N 2–3. P. 219–223.
 69. Schmidt S.J., Mueller D.R., Roder V. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling // *Schizophr. Bull.* 2011. Vol. 37, Suppl. 2. P. S41–54.
 70. Schultze-Lutter F., Ruhrmann S., Pickler H. et al. Relationship between subjective and objective cognitive function in the early and late prodrome // *Br. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 51. P. 43–51.
 71. Seidman L.J., Giuliano A.J., Meyer E.C. et al. North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) Group Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010. Vol. 67, N 6. P. 578–588.
 72. Silverstein S.M., Hitzel H., Schenkel L. Identifying and addressing cognitive barriers to rehabilitation readiness // *Psychiatr. Serv.* 1998. Vol. 49, N 1. P. 34–36.
 73. Simon A.E., Cattapan-Ludewig K. et al. Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome // *Schizophr. Bull.* 2007. Vol. 33, N 3. P. 761–771.
 74. Smieskova R., Fusar-Poli P., Allen P. et al. Neuroimaging predictors of transition to psychosis – a systematic review and meta-analysis // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. Vol. 34, N 8. P. 1207–1222.
 75. Takahashi T., Wood S.J., Yung A.R. et al. Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2009. Vol. 66, N 4. P. 366–376.
 76. Uçok A., Cakir S., Duman Z.C. et al. Cognitive predictors of skill acquisition on social problem solving in patients with schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2006. Vol. 256, N 6. P. 388–394.
 77. Vinogradov S., Fisher M., de Villiers-Sidani E. Cognitive training for impaired neural systems in neuropsychiatric assertive community treatment: a randomised longitudinal trial // *Schizophr. Res.* 2012. Vol. 135, N 1–3. P. 105–111.
 78. Walterfang M., McGuire P.K., Yung A.R. et al. White matter volume changes in people who develop psychosis // *Br. J. Psychiatry.* 2008. Vol. 193, N 3. P. 210–215.
 79. Welham M., Isohanni P., Jones J. et al. The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies // *Schizophr. Bull.* 2008. Vol. 35. P. 603–623.
 80. Whyte M., Brett C., Harrison L.K. et al. Neuropsychological performance over time in people at high risk of developing schizophrenia and controls // *Biol. Psychiatry.* 2006. Vol. 59. P. 730–739.
 81. Wood S.J., Pantelis C., Proffitt T. et al. Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis // *Psychol. Med.* 2003. Vol. 33, N 7. P. 1239–1247.
 82. Wood S.J., Yung A.R., McGorry P.D., Pantelis C. Neuroimaging and treatment evidence for clinical staging in psychotic disorders: from the at-risk mental state to chronic schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2011. Vol. 70, N 7. P. 619–625.
 83. Wykes T., Huddy V., Cellard C. et al. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes // *Am. J. Psychiatry.* 2011. Vol. 168, N 5. P. 472–485.
 84. Yung A.R., McGorry P.D. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations // *Schizophr. Bull.* 1996. Vol. 22. P. 353–370.
 85. Yung A.R., Phillips L.J., Yuen H.P. et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group // *Schizophr. Res.* 2003. Vol. 60. P. 21–32.

НЕЙРОКОГНИТИВНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ШИЗОФРЕНИИ И КОГНИТИВНАЯ РЕМЕДИАЦИЯ

Ю.С. Зайцева, Н.К. Корсакова, И.Я. Гурович

В обзоре приводятся данные исследований, посвященных когнитивным нарушениям на начальных стадиях шизофрении, в частности на продромальном этапе, в группе ультравысокого риска развития психоза. В качестве широко используемого терапевтического метода профилактики и восстановления нарушений когнитивных функ-

ций описывается метод когнитивной ремедиации, приводятся различные подходы в рамках метода и оценка его эффективности.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, группа ультравысокого риска, первый психотический эпизод, когнитивная ремедиация, эффективность.

NEUROCOGNITIVE FUNCTIONING AT INITIAL STAGES OF SCHIZOPHRENIA AND COGNITIVE REMEDICATION

Yu.S. Zaytseva, N.K. Korsakova, I.Ya. Gurovich

This review reports the data of western research on cognitive impairments at initial stages of schizophrenia, specifically in the phase of prodrome, in the group with ultra high risk for psychosis. The authors describe cognitive remediation as a common method for prevention and

recovery of impaired cognitive functions, including various approaches within this method and evaluation of its efficacy.

Key words: cognitive impairments, the group with ultra high risk, first psychotic episode, cognitive remediation, efficacy.

Зайцева Юлия Станиславовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: crrata@googlemail.com

Корсакова Наталья Константиновна – кандидат психологических наук, доцент кафедры нейро- и патопсихологии МГУ им. М.В.Ломоносова; e-mail: kmp@psy.msu.ru

Гурович Исаак Яковлевич – профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: prof.gurovich@gmail.com