

## Когнитивные нарушения и психоз при шизофрении: независимые или связанные состояния?

Как и многое другое в патофизиологии шизофрении, взаимосвязь между когнитивными нарушениями и психозом остается не до конца понятной. Однако по многочисленным наблюдениям они часто встречаются вместе. Гтееп и соавт.<sup>1</sup> подготовили научный обзор относительно имеющихся в этой области данных. Однако они не уточняют возможные причины, лежащие в основе механизмов развития когнитивных нарушений и психозов.

Как клинические нейробиологи мы часто наблюдаем различные корреляции. Количество баллов по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) коррелирует с социальными и профессиональными нарушениями, которые, в свою очередь, коррелируют с кумулятивным эффектом применяемых в течение жизни антипсихотических препаратов, что коррелирует с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В отношении здоровья и болезней корреляция между двумя переменными часто представляет собой сумму генетического и экологического вклада в эти эффекты.

Таким образом, возможно, что когнитивные нарушения и психозы имеют общую этиологию – генетическую и/или экзогенную. Гипотезу «общей этиологии» можно проверить с использованием различных методов. Общая этиология окружающей среды часто изучается в эпидемиологических когортных исследованиях. Такие внешние факторы, как акушерские осложнения, жестокое обращение и травмы в детском возрасте, злоупотребление наркотиками и иммиграция, были связаны с когнитивными нарушениями, психозом или и тем и другим<sup>2</sup>. Генетическую общую этиологию исследовали с использованием поведенческих генетических методов на близнецах и сиблингах, а также с использованием молекулярно-генетических методов.

Близнецовые исследования могут измерить генетическую корреляцию между двумя признаками. Генетическая корреляция 1 между признаком А и В предполагает, что все аддитивные генетические влияния на признак А также влияют на признак В. В одном из таких исследований генетическая корреляция между шизофренией и IQ была относительно высокой ( $r=0,75$ )<sup>3</sup>. Однако, поскольку корреляция составляет всего 0,75, почти у половины выборки шизофрения фактически не зависела от интеллекта, что позволяет предположить, что оба признака

имеют гены со специфическими эффектами. Когда были исследованы конкретные когнитивные домены, а не IQ, генетические корреляции значительно различались. Коэффициенты корреляции составили 0,34 в тестах, оценивающих вербальные знания, и 0,79 в тестах, измеряющих рабочую память. Во втором исследовании, с использованием более крупной выборки, генетическая корреляция между шизофренией и IQ составила 0,46, предполагая, что большая часть генетической дисперсии при шизофрении фактически не зависит от интеллекта<sup>3</sup>.

Благодаря достижениям в области молекулярной генетики полигенные оценки риска, отражающие влияние многих predisponирующих аллелей с небольшим эффектом, теперь могут быть использованы для количественной оценки роли непосредственно измеренных генов относительно риска шизофрении в конкретных когнитивных областях. В нескольких исследованиях изучалась связь между генами риска шизофрении и IQ в общей популяции. Эти исследования изучают, связаны ли генетические варианты, ассоциированные с повышенным риском развития шизофрении, с ухудшением когнитивных функций. Корреляции между показателем риска развития шизофрении и IQ и рабочей памятью составляли менее 0,1 в детском, раннем и позднем зрелом возрасте<sup>4,5</sup>. Аналогичные результаты наблюдались для ряда когнитивных доменов<sup>6</sup>. Если посмотреть на связь с другой стороны, то есть на то, будут ли генетические варианты, ассоциированные с ухудшением когнитивных функций, связаны с повышенным риском развития шизофрении, величина связи также будет небольшой (<1% дисперсии)<sup>6</sup>.

Используя двумерный полногеномный анализ сложных признаков (bivariate genome-wide complex trait analysis, GCTA) для оценки количества общих генетических факторов между риском шизофрении и когнитивными способностями, была выявлена генетическая корреляция между шизофренией и IQ, коэффициент которой составил 0,2, а между шизофренией и рабочей памятью – 0,19. В этом исследовании не было доказательств в пользу корреляций генетических факторов шизофрении и показателей вербальных знаний или социального познания<sup>6</sup>.

Второй вариант, что шизофрения и когнитивные нарушения происходят одновременно, потому что оба незави-

симо связаны с третьим фактором. Например, исследования показали, что шизофрения связана со структурными аномалиями мозга и что IQ коррелирует с объемами всего вещества мозга и серого вещества, в частности. Поэтому возможно, что генетическая корреляция между шизофренией и IQ может быть обусловлена корреляцией обоих признаков с объемом мозга<sup>3</sup>.

Также возможно, что когнитивные нарушения не являются ни предшественниками, ни стойкими последствиями шизофрении, а представляют собой неспецифическую патологию мозга. Поскольку когнитивные нарушения характеризуют практически все психические расстройства, а также неврологические заболевания, черепно-мозговые травмы, злоупотребление наркотиками и алкоголем<sup>7</sup> и уже присутствуют до начала большинства расстройств, то они, по-видимому, являются неспецифическим показателем уязвимости мозга или нарушения его функционирования.

Четвертая и наименее изученная теория заключается в том, что шизофрения и слабые когнитивные способности могут возникать вместе случайно. Гипотеза случайного одновременного возникновения психоза и когнитивных нарушений привела бы к следующему. Большинство людей с погранично-низкими когнитивными способностями, но без каких-либо других психических или эмоциональных нарушений, никогда бы не обращались к специалистам в области психического здоровья и не имели бы психиатрического диагноза. Точно так же люди с инкапсулированным бредом или галлюцинациями, которые не приводят к разрушительному поведению, жили бы в обществе и лишь в редких случаях попадали бы в поле зрения психиатров. Только одновременное проявление этих двух факторов, влияющих на социальное и профессиональное функционирование, приводило бы к обращению за помощью и диагностике шизофрении. Это можно сравнить с человеком, который страдает от застойной сердечной недостаточности, или человеком, страдающим от дегенеративных болезней суставов. Ни у одного из них не было бы серьезных ограничений мобильности, хотя первый, вероятно, избегал бы длительной ходьбы, а второй, вероятно, использовал бы трость. Хотя эти два состояния патофизиологически не связаны, их одновременное присутствие, вероятно, приведет к серьезным

ограничениям подвижности и, скорее всего, потребует использования инвалидной коляски.

Вероятность того, что два независимых события произойдут последовательно, является произведением вероятностей отдельных событий. Наличие галлюцинаций и бреда признает очень малая часть населения (3,2-7,2%)<sup>8</sup>. Примерно треть из этих людей сообщают о частом появлении этих симптомов. 13,6% населения имеют уровень IQ ниже среднего (на 1 стандартное отклонение или более) и уровень когнитивных нарушений, аналогичный характерному для шизофрении<sup>9</sup>. Следовательно, даже если психотические симптомы и когнитивные нарушения не зависят друг от друга, все же можно ожидать, что от 0,44 до 0,98% населения в целом будут испытывать психотические симптомы и иметь когнитивные нарушения, что приблизительно соответствует распространенности шизофрении в течение жизни 0,7%<sup>10</sup>.

В целом эти результаты означают, что, несмотря на то, что гипотезу об общей генетической этиологии психозов и когнитивных нарушений нельзя исключить, вклад генетической этиологии, вероятно, довольно скромный. Также важно учитывать, что, как и в случае любой корреляции, генетические корреляции не отражают направленности. Следовательно, путь причинно-следственной связи не может быть определен: более низкий IQ может увеличить склонность к шизофрении или шизофрения может вызвать снижение интеллекта<sup>3</sup>.

**Abraham Reichenberg<sup>1</sup>,  
Eva Velthorst<sup>1</sup>, Michael Davidson<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA;

<sup>2</sup>University of Nicosia Medical School, Egkomi, Cyprus

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Reichenberg A, Velthorst E, Davidson M. Cognitive impairment and psychosis in schizophrenia: independent or linked conditions? *World Psychiatry* 2019;18(2):162-163.

#### Библиография

1. Green MF, Horan VP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. *World Psychiatry* 2018;17:49-66.
3. Touloupoulou T, Picchioni M, Rijdsdijk F et al. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1348-55.
4. McIntosh AM, Gow A, Luciano M et al. *Biol Psychiatry* 2013;73:938-43.
5. Riglin L, Collishaw S, Richards A et al. *Lancet Psychiatry* 2017;4:57-62.
6. Hubbard L, Tansey KE, Rai D et al. *Schizophr Bull* 2016;42:832-42.
7. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:471-5.
8. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A et al. *JAMA Psychiatry* 2015;72:697-705.
9. Reichenberg A, Harvey PD. *Psychol Bull* 2007;133:833-58.
10. Saha S, Chant D, Welham J et al. *PLoS Med* 2005;2:e141.

DOI: 10.1002/wps.20644

## Значение групповых различий в выполнении когнитивных тестов

Как правильно интерпретировать тот факт, что люди с диагнозом шизофрении дают меньше правильных ответов и медленнее решают различные тесты на память, внимание, исполнительные функции и социальное познание, чем контрольная группа? Ответ Green и соавт.<sup>1</sup> однозначен: более слабые показатели связаны с «когнитивными нарушениями», которые представляют собой «первичный дефицит», обусловленный определенной нейропатологической причиной. Эти «нарушения» рассматриваются как значимый фактор уязвимости и «основной признак» шизофрении. Эта позиция, занимаемая в настоящее время большинством специалистов, поддерживается обширной доказательной базой.

Однако вопрос «почему люди с диагнозом шизофрении демонстрируют более слабые нейрокognitive показатели?» остается без четкого ответа. Данные говорят о групповых различиях в результатах тестов, но они зависят от многих факторов. Факторы, влияющие на эффективность когнитивных тестов у людей с диагнозом шизофрении, включают мотивацию, усилие, дисфункциональные установки, асоциальность, стресс, негативные эмоции и концептуальную дезорганизацию<sup>2</sup>. Хотя то, в какой степени эти факторы способствуют снижению производительности тестирования, является эмпирическим вопросом,

справедливо предположить, что учет их совокупного воздействия значительно уменьшит различия в группах.

Авторы утверждают внешнюю достоверность тестов: более низкая производительность тестирования представляет собой «всеобъемлющий и стабильный» дефицит когнитивных процессов в повседневной жизни. Тем не менее часто наблюдается изменчивость когнитивных функций<sup>3</sup>. Когда люди, которые выполняют нейрокognitive тесты в диапазоне «с серьезными нарушениями», заняты приятными и лично значимыми видами деятельности – такими как игра в шахматы, вождение автомобиля или приготовление сложного рецепта, – они демонстрируют высокий уровень когнитивных функций. Во время выполнения лично значимых действий мотивационные и когнитивные ресурсы активизируются и могут быть полноценно использованы. Это заметно отличается от тех обстоятельств, при которых человек проходит нейрокognitive тестирование: чувства собственной неполноценности или осуждения; выполнения задач, которые не приносят удовольствия или незначимы. Все это в большей степени демотивирует и не способствует активизации когнитивных ресурсов.

Видение повседневного познания таким более динамичным образом в разных задачах и ситуациях переключи-

вается с недавней работой Cohen и соавт.<sup>4</sup>, демонстрирующей ситуативную изменчивость в алоии и уплощенном аффекте, которые также традиционно считались стабильными. Это также подразумевает, что само лечение может быть больше ориентировано на то, чтобы помочь людям получить доступ к своим когнитивным ресурсам, а не на восстановление нейрокognitive функций как таковых. В конечном счете такие термины, как «дефицит» и «ухудшение», являются неточными применительно к познанию, тем более что литература зависит от условий тестирования, которые лишены тех самых качеств, позволяющих выявить изменчивость производительности. Учитывая множество факторов, влияющих на эффективность тестирования, групповые различия в производительности просто не могут «отражать» изоморфные представления о «ядерном дефиците» в патофизиологии мозга.

При обращении к неврологическим данным можно увидеть похожую картину. Посмертные исследования показали групповые различия в объеме мозга между людьми, которым поставлен диагноз шизофрении, и людьми из общей популяции. Однако вместо того, чтобы быть свидетельством основного когнитивного нарушения, как утверждалось ранее, уменьшение объема мозга оказалось результатом длитель-