

ного воздействия антипсихотических препаратов⁵. Примечательно, что у пациентов, подвергшихся воздействию антипсихотических препаратов, наблюдалась та же степень потери объема мозга, что и наблюдавшаяся в посмертных исследованиях на людях⁶. Это еще один пример групповых различий, не являющихся очевидными показателями лежащей в основе нейропатологии.

Аналогично групповые различия в функциональной магнитно-резонансной томографии и ЭЭГ были интерпретированы как отображающие основные нейрокогнитивные нарушения. Несмотря на широко распространенную практику, предположение о том, что дифференциальная нейрофизиологическая активация во время нейрокогнитивных задач указывает на нейрокогнитивные нарушения, является ошибкой, которая широко распространена в нейробиологической литературе⁷. Например, в описании Green и соавт. активации дорсолатеральной префронтальной коры (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) они указывают, что в некоторых исследованиях обнаруживается гипоактивация, а в других – гиперактивация DLPFC. Маловероятно, что и гипоактивация, и гиперактивация предполагают ухудшение, но такая интерпретация была сделана. Кроме того, нейрофизиологические групповые различия не указывают на наличие нарушений. У музыкантов обнаруживаются увеличение объема нервной ткани в некоторых регионах и уменьшение объема в других⁸. Это не говорит о том, что у музыкантов есть нейрокогнитивные нарушения, но у них есть специальные знания, полученные в ходе регулярных повторений. Люди с диагнозом шизофрении часто пережили такие события, как травмы, изоляцию и позитивные симптомы, чаще среднего показателя по популяции, что может проявиться в дифференциальной нейрофизиологии.

Ухудшение результатов тестирования с течением времени часто используется как доказательство того, что нарушенное нейрокогнитивное разви-

тие является основным и стабильным признаком шизофрении. Как описывают Green и соавт., худшие показатели наблюдаются до начала первого эпизода психоза и остаются относительно стабильными после постановки диагноза. Тем не менее негативные симптомы также присутствуют до начала первого эпизода, и как сниженные нейрокогнитивные показатели, так и негативная симптоматика, по-видимому, появляются в одинаковые периоды развития (приблизительно в возрасте 9 лет) у людей, у которых впоследствии развивается шизофрения⁹. Таким образом, возможно, что плохая нейрокогнитивная деятельность представляет собой следствие негативных симптомов, таких как отсутствие мотивации, или что другие переменные (например, негативное смещение и убеждения) могут привести к развитию как негативных симптомов, так и сниженной нейрокогнитивной деятельности. Например, детская травма была связана с более поздними результатами нейрокогнитивных тестов, а социальная изоляция, индуцированная в лабораторных условиях, ухудшает последующую нейрокогнитивную деятельность у здоровых людей¹⁰.

Стоит также подчеркнуть, что нейрокогнитивные показатели не смогли предсказать, у кого разовьется психотическое расстройство среди лиц с высоким клиническим риском. Если нейрокогнитивная функция была ключевой, то она должна быть связана с развитием расстройства. Более вероятно кажется, что групповые различия в результатах тестирования не обнаруживают явных особенностей для шизофрении, вместо этого они больше характеризуют явления, которые возникают из-за беспокойства, негативного отношения, истории травмы и других аспектов расстройства.

Наконец, важное значение имеет язык. К сожалению, авторы ссылаются на «пациентов с шизофренией» во всей литературе. Подобно другим абсолютным терминам – «дефицит» и «снижение» – этот термин имеет неточную

коннотацию. Никто не является просто пациентом, просто диагнозом или просто совокупностью дефицитов. Наука о шизофрении было бы полезно сосредоточиться на целом человеке, а проблемы психического здоровья, которые составляют диагноз, являются лишь частью полной картины. Знание человека в своих лучших проявлениях и способность точно и динамически оценивать его/ее сильные стороны, позитивные качества и убеждения будут иметь неоценимое значение. В конечном счете расстояние между человеком, которому поставлен диагноз шизофрении, и типичным гражданином может действительно стать очень маленьким.

Paul M. Grant, Michael W. Best, Aaron T. Beck

Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Paul M Grant, Michael W Best, Aaron T Beck. The meaning of group differences in cognitive test performance World Psychiatry 2019;18(2): 163-164.

Библиография

1. Green MF, Horan WP, Lee J. World Psychiatry 2019;18:146-61.
2. Beck AT, Himelstein R, Bredemeier K et al. Psychol Med 2018;48:2776-85.
3. Mote J, Grant PM, Silverstein SM. Psychiatr Serv 2018;69:1095-7.
4. Cohen AS, Mitchell KR, Docherty NM et al. J Abnorm Psychol 2016;125:299-309.
5. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S et al. Arch Gen Psychiatry 2011;68:128-37.
6. Dorph-Petersen KA, Pierrri JN, Perel JM et al. Neuropsychopharmacology 2005;30:1649-61.
7. Cacioppo JT, Berntson GG, Lorig TS et al. J Pers Soc Psychol 2003;85:650-61.
8. Han Y, Yang H, Lv YT et al. Neurosci Lett 2009;459:3-6.
9. Ott S, Roberts S, Rock D et al. Schizophr Res 2002;58:231-9.
10. Baumeister RF, Twenge JM, Nuss CK. J Pers Soc Psychol 2002;83:817-27.

DOI: 10.1002/wps.20645

Когнитивные функции при шизофрении – маркер нарушений развития нервной системы?

Статья Green и соавт.¹ представляет собой подробный и глубокий обзор данных о когнитивном функционировании при шизофрении, который поддерживает идею о том, что когнитивные нарушения являются ключевой особенностью данного расстройства. В то же время, авторы не указывают,

как знания о когнитивных функциях могут помочь нам лучше понять природу и патофизиологические основы шизофрении. Являются ли когнитивные нарушения причиной, следствием или признаком этого расстройства?

И шизофрения, и когнитивные способности в целом являются наследуе-

мыми и имеют сложный полигенный механизм наследования. Полногеномные исследования выявили значимые связи между интеллектом и уровнем образования, которые отражают когнитивные способности в целом, и генами, участвующими в развитии центральной нервной системы (ЦНС) и

регуляции синапсов. Некоторые из этих генов перекрываются с генами-маркерами шизофрении. Эти генетические взаимосвязи являются в основном отрицательными (то есть более высокий интеллект связан с более низким риском развития шизофрении), но некоторые из них являются двунаправленными (более высокий уровень интеллекта – более высокий риск шизофрении)². Дальнейшие исследования продемонстрировали защитное влияние интеллекта на риск развития шизофрении и менее значительное негативное влияние шизофрении (гены риска) на интеллект³.

У родственников пациентов, страдающих шизофренией, также обнаруживаются когнитивные нарушения, тяжесть которых занимает промежуточное положение между характерной для больных шизофренией и здоровых⁴. Однако риск развития шизофрении, по-видимому, определяется не неудачной наследственной комбинацией факторов когнитивного функционирования и окружающей среды. Любопытное реестровое исследование показало, что риск развития шизофрении может быть предсказан с помощью отклонения индивидуума от типичных для его родственников когнитивных способностей (например, ожиданий, обусловленных уровнем образования и IQ родителей и сиблингов), а не собственно когнитивных нарушений. При анализе соответствующих по уровню образования или IQ друг другу пар пациентов и здоровых из контрольной группы у родственников больных обнаруживаются более высокие когнитивные способности, чем у соответствующих родственников испытуемых их контрольной группы. Эти данные указывают на существование качественных различий в развитии, связанных с риском развития шизофрении⁵.

Важнейшим результатом, полученным в исследованиях полногеномного поиска ассоциаций, является вывод о связи между риском развития шизофрении и особенностями иммунной системы, в частности, системы комплемента. Исследования выявили новую роль комплемента 4 (C4) в синаптическом прунинге. Пик синаптического прунинга, необходимого для совершенствования ЦНС и завершения формирования когнитивных способностей, приходится на подростковый возраст. Структурно различающиеся варианты генов C4 связаны с различиями в экспрессии C4 и с риском развития шизофрении, что подтверждает мнение о том, что повышенная активность комплемента, приводящая к увеличению синаптического прунинга, является фактором риска развития

шизофрении. Недавнее исследование, проведенное с использованием плюрипотентных стволовых клеток пациентов, выявило аномалии в микроглиаподобных клетках и синаптических структурах в дополнение к увеличению синаптического прунинга в культурах нейронов. Варианты генов C4, ассоциированные с риском развития шизофрении, оказались связаны с повышенным захватом комплемента в синапсах⁶. К тому же, существуют данные о взаимосвязи более тяжелых нарушений памяти с повышенной экспрессией C4 у пациентов с шизофренией и в контрольной группе⁷.

Проспективные исследования раннего когнитивного развития детей, у которых впоследствии развилась шизофрения, продемонстрировали стабильный дефицит IQ, знания и владения языком, скорости обработки информации и исполнительных функций с младенчества. Нарушения речевых функций появляются рано и относительно стабильны, в то время как скорость обработки информации и исполнительные функции ухудшаются в подростковом возрасте⁸. Растущий разрыв с показателями здоровых лиц подросткового возраста, по-видимому, обусловлен, в первую очередь, отставанием в развитии, а не потерей приобретенных функций. Исследования на лицах с клинически высоким риском (clinical high-risk, CHR) развития психоза также демонстрируют у них значительные когнитивные нарушения, которые в большей степени выражены у тех, у кого в дальнейшем развивается психоз. Тем не менее нет никаких четких данных о когнитивном снижении в процессе от продрома или состояния высокого риска до начала первого эпизода⁹.

Основным аргументом в пользу первоначальной концепции патогенеза шизофрении, рассматривающей данное расстройство как нейродегенеративное заболевание, было наличие когнитивных нарушений и неуклонное ухудшение клинического течения. Однако в исследованиях первого эпизода не была выявлена связь между длительностью нелеченого психоза и когнитивными нарушениями. Проспективные исследования когнитивных изменений от наступления первого эпизода и далее также показывают значительную стабильность когнитивного функционирования как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Существуют некоторые признаки более тяжелого течения когнитивного дефицита у пациентов с высокой активностью заболевания в течение первого года лечения, но они характеризуются ограниченной мощностью и компенсируются умеренной положи-

тельной динамикой когнитивных нарушений в других подгруппах¹⁰.

Таким образом, наши знания о когнитивном функционировании на ранних стадиях шизофрении подтверждают идею о доминировании их нейроонтогенетической основы. Проблемы с познанием могут служить дополнительными стрессорами, увеличивающими риск психоза, в то время как другие симптомы расстройства могут усугублять когнитивные нарушения. Тем не менее текущие данные указывают на то, что когнитивные нарушения не являются ни причиной, ни следствием психотического процесса, а скорее биомаркер базисных нарушений развития нервной системы.

Это понимание имеет важные клинические последствия: специфическое лечение может улучшить один домен функционирования (когнитивные или психотические симптомы) у взрослых людей, страдающих шизофренией, но к другим областям это может не относиться. Предотвращение дополнительных задержек развития у подростков с высоким риском развития шизофрении может быть одним из наиболее эффективных способов профилактики значительных когнитивных нарушений.

Ingrid Melle

NORMENT Centre for Psychosis Research, Division of Mental Health and Addiction, Oslo University Hospital and Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Дорофейкова М.В. (Санкт-Петербург)

Melle I. Cognition in schizophrenia: a marker of underlying neurodevelopmental problems? *World Psychiatry* 2019;18(2):164-165.

Библиография

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
2. Le Hellard S, Wang Y, Witoelar A et al. *Schizophr Bull* 2017;43:654-64.
3. Savage JE, Jansen PR, Stringer S et al. *Nat Genet* 2018;50:912-9.
4. McCarthy NS, Badcock JC, Clark ML et al. *Schizophr Bull* 2018;44:908-21.
5. Kendler KS, Ohlsson H, Mezuk B et al. *JAMA Psychiatry* 2016;7:465-71.
6. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B et al. *Nat Neurosci* 2019;22:374-85.
7. Donohoe G, Holland J, Mothersill D et al. *Psychol Med* 2018;48:1608-15.
8. Mollon J, Reichenberg A. *Psychol Med* 2018;48:392-403.
9. Carrion RE, Walder DJ, Auther AM et al. *J Psychiatr Res* 2018;96:231-8.
10. Rund BR, Barder HE, Evensen J et al. *Schizophr Bull* 2016;42:87-95.

DOI: 10.1002/wps.20646