

Необходимость разработки персонализированных подходов для улучшения когнитивного функционирования при шизофрении

Green и соавт.¹ представили обзор на тему нейрокогнитивного и социального когнитивного дефицита при шизофрении. Данные нарушения наблюдаются на всем протяжении расстройства, начиная с продромального периода, и стабильны на протяжении дальнейшего времени. Нейрокогнитивные нарушения охватывают обучаемость и память, внимание, скорость обработки информации, проблемно-решающее поведение, а также рабочую память. Нарушения социальных когнитивных функций влияют на психологические процессы, связанные с восприятием, кодированием, хранением, поиском и управлением информацией о других людях и нас самих. Их нейробиологической основой являются нейронные сети с участием гиппокампа, а также височной, теменной и префронтальной коры головного мозга. В данной статье мы обсуждаем центральную роль гиппокампа в когнитивных процессах и эффективность нефармакологического вмешательства у пациентов с шизофренией.

Гиппокамп вовлечен в обеспечение эпизодической и рабочей памяти. Недавно у пациентов с шизофренией были обнаружены корреляции между объемами отдельных областей гиппокампа и когнитивными показателями зрительной и вербальной, а также рабочей памяти². Наибольшие изменения при шизофрении отмечаются в областях CA4 (сору ammonis 4)/зубчатая извилина (DG) и CA2/3. В аутопсийных материалах головного мозга у пациентов с шизофренией, наряду с уменьшением объемов этих областей, мы обнаружили снижение количества олигодендроцитов (миелинообразующих глиальных клеток) в левой CA4 и снижение количества нейронов в DG³. Снижение количества олигодендроцитов в левой CA4 коррелировало с когнитивным дефицитом у пациентов.

Эти изменения частично могут быть следствием нарушения нейрорегенеративных механизмов в головном мозге⁴. Эта гипотеза подтверждается данными о снижении количества синаптических белков и нарушении регуляции структурных элементов синапсов в височных долях при шизофрении. Сходные данные свидетельствуют о том, что нарушение эпизодической памяти при шизофрении вполне может быть вызвано нарушением синаптической и нейрональной пластичности и их общностью⁴.

Понимание нейробиологических основ когнитивного дефицита имеет решающее значение для разработки инновационных стратегий лечения. До сих пор попытки разработки новых фармакологических методов лечения разочаровывают. Среди многообещающих нефармакологических вспомогательных методов лечения когнитивных расстройств Green и соавт.¹ называют аэробные упражнения. Предполагается, что они способствуют нейропластичности на синаптическом уровне и улучшают нейрогенез, по крайней мере на животных моделях. Кроме того, в данный процесс могут быть вовлечены эпигенетические механизмы.

Green и соавт.¹ ссылаются на недавний метаанализ контролируемых исследований, в которых было изучено влияние аэробных упражнений на когнитивные функции при шизофрении. Метарегиессионный анализ показал, что количество упражнений напрямую связано с улучшением общего уровня когнитивного функционирования. Аэробные упражнения положительно влияли на рабочую память, социальные когнитивные функции и внимание⁵. Влияние на вербальную память не было значимым, но эта функция оценивалась только в шести исследованиях, что ограничивает силу результатов этого метаанализа.

Green и его коллеги предлагают сочетать когнитивную ремедиацию с аэробными упражнениями для достижения значимых реальных функциональных улучшений. Фактически, в трехмесячном исследовании эффективности сочетанного применения аэробных упражнений (тренировка на велоэргометре) и когнитивной ремедиации в сравнении с сочетанием занятий настольным футболом и когнитивной ремедиации мы выявили улучшение повседневного функционирования пациентов с шизофренией, оцениваемого по Шкале глобального функционирования (Global Assessment Scale, GAF), и социальной адаптации, оцениваемой с помощью Шкалы социальной адаптации (Social Adjustment Scale, SAS-II). Трудоспособность была связана с улучшением вербальной памяти и скорости обработки информации⁶.

Показатели краткосрочной, долгосрочной вербальной памяти и когнитивной гибкости были выше у пациентов с шизофренией и у здоровых лиц, которые проходили тренировки на

выносливость в дополнение к программе когнитивной ремедиации в течение трех месяцев по сравнению с шестинедельным курсом, но этого не наблюдалось в группе пациентов, занимавшихся настольным футболом, в сочетании с когнитивной ремедиацией⁶. Этот вывод подтверждает необходимость длительных реабилитационных программ для коррекции когнитивного дефицита в группах пациентов с тяжелыми нарушениями. Ранее мы обнаружили увеличение объема гиппокампа после трехмесячного курса тренировок на выносливость, но мы не смогли повторить этот результат в нашем втором исследовании.

Исходя из предположения, что индивидуальный генетический риск развития шизофрении, который влияет на нейропластические процессы в головном мозге, имеет значение для ответа на аэробные упражнения, мы рассчитали полигенный риск развития шизофрении в нашей выборке. Изменения объема в левой CA4/DG спустя три месяца по сравнению с исходным уровнем значительно зависели от оценки полигенного риска больных шизофренией, выполнявших аэробные упражнения. Большой генетический риск был сопряжен с менее выраженным увеличением объема или даже уменьшением объема в ходе выполнения упражнений⁷.

Результаты анализа обогащения среды подтвердили, что генетические факторы риска модулируют биологические процессы, которые тесно связаны с активностью синаптических ионных каналов, кальций- и глутаматзависимой передачей сигналов, регуляцией морфогенеза клеток⁷. Интересно, что регион CA4/DG снова оказался наиболее подверженным изменениям, что соответствует результатам посмертных гистологических исследований при шизофрении³. Мы предполагаем, что высокий полигенный риск может отрицательно влиять на нейропластические процессы при выполнении аэробных упражнений при шизофрении, что указывает на взаимодействие генетических факторов с окружающей средой.

Помимо необходимости воспроизвести эти результаты в независимых выборках нужны дальнейшие исследования для выявления тех пациентов, которые могут получить пользу от занятий аэробными упражнениями, и

для оценки влияния отдельных генетических факторов и факторов окружающей среды на улучшение когнитивных способностей, достигнутое в ходе лечения. Это будет способствовать разработке персонализированного подхода к улучшению когнитивного функционирования при шизофрении.

Peter Falkai¹, Andrea Schmitt^{1,2}

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital, LMU Munich, Мюнхен, Германия;

²Laboratory of Neuroscience (LIM27), Institute of Psychiatry, University of São Paulo, Сан-Паулу, Бразилия

Перевод: Павлова-Воинкова Е.Е. (Санкт-Петербург)

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

Falkai P., Schmitt A. The need to develop personalized interventions to improve cognition in schizophrenia. *World Psychiatry* 2019;18(2):170.

Библиография

1. Green MF, Horan WP, Lee J. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.

2. Vargas T, Dean DJ, Osborne KJ et al. *Schizophr Bull* 2018;44:1091-9.

3. Falkai P, Malchow B, Wetzstein K et al. *Schizophr Bull* 2016;42(Suppl. 1):S4-12.

4. Falkai P, Rosner MJ, Schulze TG et al. *Mol Psychiatry* 2015;20:671-6.

5. Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S et al. *Schizophr Bull* 2017;43:546-56.

6. Malchow B, Keller K, Hasan A et al. *Schizophr Bull* 2015;41:847-58.

7. Papiol S, Popovic D, Keeser D et al. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1159.

DOI: 10.1002/wps.20650

Когнитивные нарушения как диагностический критерий и мишень терапии при шизофрении

Green и соавт.¹ указывают на продолжающиеся споры о том, должны ли когнитивные нарушения быть частью диагностических критериев шизофрении. При подготовке DSM-5 первоначально было предложено включить эти расстройства в диагностические критерии, но окончательным решением стало проведение дополнительных исследований до включения. Хотелось бы подробнее остановиться на этом вопросе и на последствиях включения когнитивных расстройств в диагностические критерии шизофрении.

Несмотря на то, что когнитивные нарушения распространены так же, как бред, галлюцинации или расстройства мышления, присутствуют еще до развития психоза и являются постоянными, а не периодическими, есть ряд причин, чтобы не включать их в качестве критерия А при диагностике шизофрении.

Первая причина заключается в том, что в отличие от симптомов/признаков, включенных в этот критерий, которые могут быть выявлены во время диагностического интервью, оценка когнитивных функций требует применения ряда психометрических тестов, что занимает много времени и требует специальной подготовки и навыков. Они широко используются в клинических исследованиях, но трудно применимы в повседневной клинической практике. Более того, поскольку когнитивный дефицит при шизофрении носит скорее распространенный характер, трудно установить, нарушение каких именно функций и какая степень тяжести должны присутствовать для выполнения критерия. Наконец, когнитивные нарушения, проявляющиеся при шизофрении, слишком распространены при

других психических расстройствах, а также среди населения в целом, для того, чтобы представлять собой полезный диагностический критерий.

Несмотря на эти ограничения, возможно, что в следующих изданиях МКБ и DSM когнитивные нарушения станут критерием, а не ассоциированным признаком в диагностической категории шизофрении. Действительно, как отмечают Green и соавт.¹, понимание тяжести когнитивного дефицита у пациента может помочь врачам и семьям предвидеть вероятность проблем и успеха в работе, школе, социальном функционировании или реабилитации.

Поскольку когнитивные нарушения встречаются при разных психических расстройствах², они, безусловно, будут отображаться в качестве осевой дименсии в Исследовательских критериях доменов (RDoC). Возможно, что нейрокогнитивный дефицит представляет собой конечное проявление различных заболеваний головного мозга, от травмы головы до дегенеративных заболеваний головного мозга и шизофрении. Тогда он может быть похожим на боль, тошноту и одышку, которые представляют собой конечное проявление многих соматических расстройств. Таким образом, встает вопрос о когнитивных нарушениях в качестве мишени терапии.

За последние четыре десятилетия многие исследователи и фармацевтические компании проводили исследования на больных шизофренией, используя оценку когнитивного дефицита в качестве основного результата³. Первоначально считалось, что антипсихотические препараты второго поколения способны ослаблять когнитивные

нарушения, но, когда стало ясно, что это не так, почти все известные нейротрансмиттеры стали мишенью для терапии. Фундаментальная наука и некоторые клинические данные указывают на то, что дофаминергические, никотиновые и NMDA-рецепторы⁴⁻⁷ могут быть мишенью для препаратов с прокогнитивным действием.

В рамках базового дизайна клинических исследований, тестирующих препараты с прокогнитивным действием, производится набор стабильных пациентов с шизофренией и введение прокогнитивного экспериментального препарата или плацебо в дополнение к антипсихотическому препарату на протяжении от нескольких недель до нескольких месяцев. Такой дизайн был использован из-за убеждения, что психоз является основным проявлением шизофрении, и/или из-за опасений, что отсутствие поддерживающего антипсихотического лечения может дестабилизировать состояние пациента, что, в свою очередь, приведет к ухудшению когнитивных функций. В нескольких исследованиях были получены доказательства в пользу данной концепции, но в подтверждающих исследованиях получены отрицательные результаты.

При попытке объяснить провал таких исследований рассматривается ряд методологических ограничений. Выбор конкретных результатов измерений, длительность исследования, сопутствующие заболевания, плохое следование пациентом процедурам тестирования, выраженность эффекта плацебо, частичное совпадение проявлений когнитивных и негативных симптомов – только некоторые из этих ограничений. Можно также предположить, что в сочетании с антипсихоти-