

Когнитивные нарушения у больных шизофренией

А.Б. Шмуклер¹, Т.С. Сюняков²

¹ Московский НИИ психиатрии – филиал ФБГУ «ФМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», ООО «Pfizer», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Когнитивные расстройства представляют собой одну из ключевых групп расстройств при шизофрении, формируются еще на этапе продрома и рассматриваются в качестве важного прогностического фактора исхода расстройства. В данной обзорной статье сопоставлены данные исследований и обзоров публикаций за последние 10 лет о динамике когнитивных расстройств при шизофрении и нейробиологических основах их формирования. Когнитивные расстройства при шизофрении представляются гетерогенными и относительно специфичными для разных этапов заболевания. Продемонстрировано значение формирующегося нейробиологического дефицита для формирования позитивных и негативных симптомов шизофрении. Проведен анализ возможности коррекции когнитивных расстройств при шизофрении с помощью различных терапевтических модальностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: когнитивные расстройства, шизофрения, нейробиология, течение шизофрении, антипсихотики, психосоциальная терапия

КОНТАКТ: ashmukler@yandex.ru

Современные представления о патогенезе, нейробиологии и нейрогенетике шизофрении позволяют приблизиться к пониманию организации возникающих при ней нарушений когнитивных функций. В клинических исследованиях и их мета-анализах когнитивные расстройства рассматриваются по большей части с позиций редукционизма, охватывая слишком общие показатели внимания, памяти, скорости переработки информации и регуляторные функции, основанные на соответствии между предоставляемым тестом, нагружаемой зоной головного мозга и представлениями о ее функциональной задаче. Более того, эти параметры сами по себе не являются специфичными для конкретных заболеваний, практически все они так или иначе нарушены при целом ряде гетерогенных расстройств (депрессия, обсессивно-компульсивные расстройства, биполярное расстройство, шизофрения, нейрокогнитивные расстройства), что вносит путаницу и низводит значимость когнитивных проявлений до минимума. На современном этапе изучения этих вопросов наметился отход от практики редукционизма, и когнитивные расстройства при шизофрении стали рассматривать как продукт качественного искажения и количественного изменения процессов циркуляции информации в нейронных сетях головного мозга. Именно эти качественные и количественные изменения, суммируясь, формируют привычные показатели внимания, памяти, скорости переработки информации и результативность регулирующих функций.

Понимание этих процессов расширяется как за счет данных нейровизуализационных исследований у пациентов, так и в результате прямых и обратных экспериментальных трансляционных исследований. В основе последних лежат представления о том, что многие системы карт нейронных связей, кодирующих базовые процессы в головном мозге, показали свою эволюционную состоятельность и остались интактными, дополнившись в ходе эволюции новыми морфологическими и функциональными надстройками, позволяющими осуществлять более

тонкую регуляцию и гибкую адаптацию к преобладающим условиям жизни [1]. Таким образом, многие элементарные функции, биомаркеры и феномены гомологичны по своей сути у животных и людей.

Когнитивные нарушения при шизофрении, по данным многих исследований, коррелируют с утратой серого вещества [2]. Этот процесс регистрируется еще на доманифестном этапе заболевания (у лиц с ультравысоким риском развития психоза наблюдается сокращение объема ткани мозга по сравнению с сопоставимой по возрасту выборкой здоровых добровольцев [3]), сохраняясь в первые годы после манифестации психоза [4–6]. Активное течение и повторяющиеся психотические эпизоды характеризуются дезорганизацией идеаторных процессов, в основе которых, как полагают, лежат нарушения приоритетизации стимулов и связанности отдельных функциональных зон головного мозга [7–17]. Это позволяет предполагать, что когнитивные расстройства при шизофрении разнородны по своей природе и сопряжены с определенными этапами заболевания. Часть из них формируется в виде «черты» на преморбидном этапе, часть – на этапе формирования психотического эпизода, часть вовлечена в патогенез формирования психотических явлений в рамках острых состояний, а часть является следствием патофизиологических изменений на этапе первых нескольких лет активного течения расстройства.

Рассмотрение когнитивных расстройств с нейробиологических позиций отражает концепцию, связывающую шизофрению с патологией развития головного мозга вследствие ген-средовых взаимодействий. Множество генетических полиморфизмов, определяющих особенности синтеза нейромедиаторов, белков рецепторного аппарата, систем внутриклеточной передачи информации, активности важных для жизнедеятельности клетки ферментов, факторов роста, белков цитоскелета и прочих факторов, для которых показана ассоциация с шизофренией, задают в той или иной степени выраженности вероятность формирования расстройства

в будущем [18]. В сумме высокая концентрация генов риска ассоциируется с явлением, которое называется эпистазисом – взаимодействием генов, проявляющимися в некоторых особенностях развития нервной ткани: формирование цитоскелета, направление роста и выраженности ветвления аксонов, активность и направленность миграции молодых нейроцитов, строение и функционирование рецепторного аппарата, ионных каналов, активность иммунокомпетентных глиальных клеток, особенности миелинизации [19]. Свой отпечаток на развитие нервной ткани накладывают различные средовые влияния, потенциально вмешивающиеся в развитие организма на самых разных этапах: начиная с внутриутробного развития, в перинатальном периоде, включая, модифицирующее эпигенетическое воздействие материнской диеты, родовых травм, гипоксии мозга, стрессогенных факторов, инфекционных заболеваний, но не ограничиваясь ими. Сопутствующие этим явлениям накапливающиеся нарушения траектории развития головного мозга потенциально приводят к особенностям переработки, связанной с сенсорной и когнитивной функциями информации в головном мозге [17]. Все вместе это формирует так называемый переходный фенотип – состояние повышенного риска расстройства, проявляющегося в виде клинически очерченной патологии при определенных обстоятельствах.

Согласно обратной трансляционной гипотезе, позитивные расстройства (хроническое бредообразование) при шизофрении также ассоциируются с предварительно возникающими нарушениями когнитивных процессов: повышенная дофаминергическая активность в вентральной покрышечной области вследствие неадекватной активности в нисходящих глутаматергических путях приводит к искажению процессов фильтрации сенсорного шума, внедрению в активное внимание и необходимости процессинга малозначимых стимулов. Это нарушает обратную связь в цепи «опыт → убеждение → тестирование реальности на соответствие опыту → оценка правильности опыта → коррекция или усиление значимости опыта на основании тестирования реальности» [20]. Кроме того, приведены данные об искажении соотношения между процессами подкрепления и торможения поступления новой контекстной информации в путях, вовлекающих гиппокамп, что, как считается, приводит к неспособности корректировать опыт с поправкой на новые вводные данные в случае их несоответствия прежнему опыту. Предполагается, что это может привести к подкреплению aberrантного опыта и неспособности его скорректировать и лежать в основе накопления неправильных убеждений и формирования бредовых идей [20]. Дополнительному усилению данных гипотетических механизмов может способствовать нарушение двусторонних связей между ретикулярным ядром таламуса, являющимся своего рода «воротами», контролирующими избыточную активность в путях, несущих сенсорную и когнитивную информацию, гиппокампом и соответствующими ассоциативными зонами коры больших полушарий [10, 17, 21]. Такая рассогласованность проявляется

нарушением автоматизации рутинных процессов, требующих вовлечения рабочей памяти, когда при повторении одной и той же задачи не происходит перераспределения активности мозга из областей, связанных с активным вниманием, в сторону более быстрой переработки, осуществляемой корковыми областями.

Данная гипотеза в целом находит подтверждение в современных исследованиях. Во-первых, введение антагонистов глутаматергических NMDA-рецепторов либо их блокада и интернализация под воздействием антагонистических аутоантител ассоциируются с формированием дофаминовой гиперактивности в мезолимбическом пути и возникновением либо обострением всего спектра психопатологических расстройств, характерных для шизофрении [22, 23]. Во-вторых, у больных шизофренией наблюдается рассогласование между активностью лобных, теменных долей, гиппокампа и таламических ядер [9, 15, 24]. В частности, при проведении нейровизуализационных исследований у больных шизофренией выявляются изменения таламо-кортикального взаимодействия, которые подкрепляются данными посмертного изучения структуры медио-дорсального таламуса и ретикулярного ядра таламуса. Кроме того, нейрофизиологические исследования выявили изменения в продуцируемых ретикулярным ядром таламуса гамма-осцилляциях и сонных веретенах [10, 21]. Ядра вентральной покрышечной области и нейроны ретикулярного ядра таламуса принимают коллатеральную импульсацию от глутаматергических нейронов коры мозга, активность которых согласно современной модели шизофрении искажена [25]. Сходные изменения в согласованности активности этого пути выявляются и у здоровых родственников пациентов, что позволяет рассматривать выявленные нарушения в рамках переходного фенотипа, формирующегося по принципу описанного выше аномального развития [26, 27].

Таким образом, с искажением работы нейронных сетей ассоциируется ряд нейробиологически обоснованных феноменов, таких как нарушение приоритизации стимулов, неполноценность механизмов предпульсового торможения, недостаточность механизмов процессинга информации в корковых областях и регистрируемая у больных шизофренией гипопрофронтальность, которые могут быть потенциальными биомаркерами шизофрении [16]. С этими же нарушениями в активности головного мозга связывают механизмы формирования и поддержания клинических проявлений шизофрении: формирование aberrантного опыта и нарушение коррекции убеждений на основании нового опыта. Таким образом, в клинической популяции описанные выше явления могут ассоциироваться с наблюдаемыми феноменами повышенного стартлинг-рефлекса при дефиците предпульсового торможения, ошибками восприятия, которые могут лежать в основе психопатологической симптоматики, в том числе галлюцинаций и бредовых идей. На доманифестных этапах они согласуются с особенностями мышления в виде акцентуации малозначимого, микропсихотическими феноменами и нарастанием когнитивных расстройств.

Период времени, непосредственно примыкающий к манифестному психозу, ассоциируется с подключением дополнительных нейробиологических механизмов, приводящих к формированию порочных кругов прогрессирования шизофрении. Происходит драматическое искажение согласованности активности как внутри, так и на уровне взаимодействия нейронных сетей, перерабатывающих сенсорную и когнитивную информацию [9, 11, 12, 28]. Существует несколько гипотез, объясняющих патологические изменения в рамках психотического срыва адаптационных возможностей головного мозга.

Помимо преувеличенных механизмов, описанных ранее, подключается сразу несколько нейротоксических механизмов. Происходит активация процессов нейровоспаления в рамках концепции «удара второй волны», когда сенсibilизированная средовыми влияниями на самых ранних этапах развития микроглии под влиянием стрессогенных триггеров активируется и начинает продуцировать провоспалительные цитокины, запускающие несколько механизмов нейродегенерации [14, 29, 30].

С одной стороны, хроническое воздействие белков острой фазы воспаления само по себе нейротоксично [29, 31–37]. С другой стороны, в клетках головного мозга отмечается активация фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, что направляет метаболизм триптофана по кинурининовому пути в ущерб путям его биотрансформации до серотонина и мелатонина. Промежуточные продукты кинурининового пути, например, хинолиновая кислота способна вызывать долговременную активацию NMDA-рецепторов, провоцируя гибель нейронов вследствие глутаматергической эксайтотоксичности [30, 35].

Наряду с этим характерная для шизофрении гипофункция NMDA-рецепторов ассоциируется с повышением выделения глутамата, приводящим также к эксайтотоксическому повреждению [5, 25], сопряженному с прогрессирующей, по меньшей мере, в течение 30 месяцев после манифеста утратой серого вещества и снижением плотности нейропилей. Гипофункция NMDA-рецепторов также связывается с истощением антиоксидантной защиты [38–40], а механизмы провоспалительной реакции микроглии, наоборот, приводят к усилению прооксидантных процессов [16]. С гипофункцией NMDA-рецепторов и вызванным ею искажением корково-подкорковых связей связывают также и нарушения скорости переработки информации [41] – важного параметра когнитивного функционирования, оцениваемого в исследованиях [8].

Завершающим этапом этих порочных кругов прогрессирования является нейродегенерация, сопровождающаяся в той или иной мере выраженной гибелью корковых нейронов и другими формами снижения нейропластичности [4], приводящими к еще большему сокращению возможностей к оптимальной переработке информации, сохранению и прогрессированию искажения работы нейросетей мозга, ассоциирующимися с формированием позитивных симптомов. При этом по результатам крупномасштабного сравнения нескольких тысяч

MPT-картин у больных шизофренией и здоровых добровольцев утрата серого вещества наиболее выражена в лобных и височных отделах и коррелирует с возрастом больных, ранним началом, выраженностью позитивных и негативных расстройств и дозами антипсихотической терапии (в особенности традиционных антипсихотиков) [4]. Отметим, что гиппокампы расположены в височных отделах и снижение их объема является характерным для шизофрении [16]. Нарушения краткосрочной и долгосрочной памяти и параметров внимания у больных шизофренией могут быть напрямую связаны со структурными изменениями этих областей вследствие эксайтотоксического повреждения либо сокращения нейрогенеза *de novo* [42]. Совокупность рассмотренных выше явлений позволяет объяснить траекторию синдромов к сокращению масштабов позитивных расстройств и углублению негативных и когнитивных нарушений, истончение серого вещества и уменьшение объема головного мозга, а также корреляцию между степенью утраты вещества мозга и прогнозом течения болезни [4].

Клиническое значение когнитивных нарушений при шизофрении является ключевым, что подчеркивалось с первых ее описаний [43, 44]. При этом, несмотря на длительный период изучения, в последние годы наблюдается ренессанс интереса к данной проблеме [45]. Считается, что когнитивный дефицит выявляется еще в доманифестный период и остается относительно стабильным на всем протяжении заболевания, являясь в значительной степени независимым от продуктивной и несколько менее – от негативной симптоматики [3, 45–48]. Однако в ряде работ, тем не менее, описывается возможность различной динамики когнитивных нарушений [47, 49, 50], в том числе еще на этапе преморбиды. Так, отставание в когнитивном функционировании детей, у которых в дальнейшем (уже во взрослом возрасте) развился психоз, может быть стабильным или увеличивающимся с течением времени; в некоторых наблюдениях, наоборот, это отставание уменьшается, сокращая разрыв с детьми из здоровой группы [51, 52].

Близкие результаты получены в отечественных исследованиях, в которых продемонстрирована различная динамика когнитивного дефицита в зависимости от варианта течения заболевания [53]. В частности, показано, что у больных с ремиттирующим течением болезни в период манифеста когнитивный дефицит имеет генерализованный характер, а в ремиссии практически по всем показателям выявляются статистически значимые улучшения, однако, как правило, не достигая значений нормы. В повторных приступах когнитивные дисфункции вновь приобретают генерализованный характер. Вместе с тем определяется и базовый уровень дефицита, остающийся неизменным на всем протяжении болезни. При неблагоприятном течении заболевания в остром периоде отмечается менее диффузная картина когнитивных расстройств; в динамике позитивные сдвиги в познавательной сфере имеют более парциальный характер и отличаются меньшей интенсивностью их редуцирования [53]. Таким

образом, динамика когнитивных нарушений в большей степени соотносится с логикой течения процесса и соответствующей динамикой психопатологической симптоматики, чем с тяжестью продуктивных и негативных расстройств.

Отметим, что когнитивная дисфункция в наибольшей степени ответственна за нарушения социального функционирования психически больных (в первую очередь это касается социальной когниции, однако дефицит базовых когнитивных функций также вносит весомый вклад в социальную дезадаптацию пациентов), и поиск эффективных методов коррекции данных нарушений является важнейшей задачей психиатрической помощи.

Потенциальная гетерогенность когнитивных нарушений, формирующихся на разных этапах шизофрении, может лежать в основе двух наблюдений: с одной стороны, малого размера эффекта терапевтической результативности антипсихотической терапии в отношении нарушений когнитивной сферы, а с другой – выявляемого в клинических исследованиях положительного влияния на них купирующей антипсихотической терапии по результатам коррекции сопутствующего психотическим состояниям драматического изменения согласованности работы нейробиологических систем. Другим требующим ответа вопросом, который следует из такого понимания формирования когнитивного дефицита при шизофрении, является сопоставимость терапевтических модальностей вариантам формирования когнитивных расстройств.

В соответствии с концепцией биопсихосоциального подхода в психиатрии, терапия когнитивного дефицита осуществляется по двум направлениям: с использованием биологических методов и психосоциального лечения и реабилитации. Вероятно, фармакологические средства потенциально не в состоянии повлиять на когнитивные расстройства, сформированные в результате многолетних структурно-функциональных нарушений развития нейробиологических систем, на которые прежде всего могут быть ориентированы психосоциальные подходы. Вместе с тем на когнитивные нарушения, развивающиеся на этапе актуального психотического состояния, а также сформированные в результате нарушения пластичности головного мозга (в том числе снижения нейрогенеза в гиппокампе), средства биологической терапии имеют определенные возможности влияния. К прокогнитивным препаратам, потенциально эффективным при шизофрении, относят антипсихотики; агонисты дофамина; средства, оказывающие влияние на NMDA-рецепторы; препараты, ингибирующие обратный захват глицина; ингибиторы DAAO (D-amino acid oxidase) – фермента, ответственного за распад D-серина, эндогенного ко-агониста NMDA-рецепторов; ампакины (влияют на АМПА-рецепторы); холинергические препараты; агонисты никотиновых рецепторов 4-го и 7-го типов; ингибиторы холинэстеразы; доноры ацетилхолина и др. [54].

Отметим, что в настоящее время в арсенале психиатров отсутствуют официально зарегистрированные препараты из перечисленных групп, обла-

дающие доказанным протективным влиянием на когнитивную функцию у больных шизофренией, однако поиск в этом направлении ведется достаточно активно и в ближайшее время можно ожидать появление подобных лекарственных средств. Однако уже сейчас имеются публикации, демонстрирующие возможность использования атипичных антипсихотиков для коррекции когнитивного дефицита у больных шизофренией [55–58].

При этом существуют теоретические предпосылки рассматривать определенные нейрорецепторные механизмы в действии атипичных антипсихотиков с потенциальным улучшением когнитивного дефицита, сформированного вследствие нарушения нейропластичности при шизофрении и снижения дофаминергической корковой активности. К таким механизмам относят непосредственный парциальный агонизм в отношении серотониновых рецепторов 1A-типа (5HT_{1A}) [59], присущий зипрасидону и арипипразолу, и способность ингибировать обратный захват серотонина/норадреналина (характерный для зипрасидона и активного метаболита кветиапина) – т. е. механизмы, которые, по данным экспериментальных исследований, способны положительно влиять на нейрогенез в гиппокампе и экспрессию мозгового нейротрофического фактора (BDNF), а следовательно, на параметры памяти и внимания [60].

На примере зипрасидона показано, что клиническое влияние препарата на показатели внимания и памяти не зависит от влияния на психотическую симптоматику, что дополнительно иллюстрирует разнородность искажения когнитивных процессов в рамках психотического состояния и когнитивных расстройств вследствие снижения нейропластичности под влиянием механизмов прогрессирования шизофрении [61]. Парциальный агонизм в отношении 5HT_{1A}-рецепторов также имеет дополнительный потенциальный механизм улучшения когнитивных функций при шизофрении благодаря вторичной активации дофаминергической корковой стимуляции [62].

Другой механизм влияния на когнитивные функции всех препаратов из группы атипичных антипсихотиков (за исключением амисульприда) заключается в блокаде серотониновых рецепторов 2A- и 2C-типов, что также ассоциируется с каскадным усилением корковой дофаминергической стимуляции [63].

Наконец, третьим путем реализации прокогнитивного действия атипичных антипсихотиков считается парциальный агонизм в отношении дофаминовых рецепторов 2-го типа (механизм характерный для арипипразола и амисульприда) [63].

В этом отношении представляют интерес результаты прямого сопоставления различных антипсихотиков [56]. Как видно из табл. 1, кветиапин, оланзапин и рисперидон имеют статистически значимые преимущества по общему влиянию на когнитивную функцию по сравнению с галоперидолом, а первые два препарата также и по сравнению с амисульпридом. Если преимущества, выявленные при сопоставлении с традиционным антипсихотиком галоперидолом, могут быть объяснены побочными эффектами последнего, то для амисульприда,

Таблица 1. Прямое сопоставление атипичных антипсихотиков по влиянию на общий показатель когнитивной функции (величина эффекта) при их длительном применении [56]

Исследуемый препарат	Препарат сравнения				
	Оланзапин	Рisperидон	Зипрасидон	Амисульприд	Галоперидол
Кветиапин	0,06 (-0,06-0,19)	0,11 (-0,03-0,25)	0,11 (-0,07-0,29)	0,27 (0,10-0,44)**	0,27 (0,13-0,41)**
Оланзапин	0	0,05 (-0,07-0,17)	0,05 (-0,12-0,22)	0,20 (0,02-0,37)*	0,21 (0,10-0,32)**
Рisperидон	-	0	0 (-0,19-0,20)	0,16 (-0,03-0,34)	0,16 (0,02-0,30)*
Зипрасидон	-	-	0	0,15 (-0,04-0,35)	0,16 (-0,02-0,34)
Амисульприд	-	-	-	0	0,01 (-0,16-0,18)
Галоперидол	-	-	-	-	0

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.**Таблица 2.** Прямое сопоставление атипичных антипсихотиков по влиянию на память (величина эффекта) при их длительном применении [56]

Исследуемый препарат	Препарат сравнения				
	Оланзапин	Рisperидон	Кветиапин	Амисульприд	Галоперидол
Зипрасидон	0,13 (-0,10-0,36)	0,17 (-0,08-0,42)	0,23 (-0,01-0,46)	0,28 (0,02-0,54)*	0,32 (0,09-0,55)*
Оланзапин	0	0,04 (-0,11-0,19)	0,09 (-0,07-0,25)	0,15 (-0,08-0,38)	0,19 (0,14-0,34)*
Рisperидон	-	0	0,06 (-0,12-0,24)	0,11 (-0,14-0,36)	0,15 (-0,02-0,33)
Кветиапин	-	-	0	0,05 (-0,18-0,29)	0,09 (-0,08-0,27)
Амисульприд	-	-	-	0	0,04 (-0,19-0,27)
Галоперидол	-	-	-	-	-

Примечание: * $p < 0,05$.

имеющего доказанное антинегативное действие [64], данные результаты, скорее всего, объясняются собственно различиями во влиянии на когнитивный дефицит.

При оценке влияния на память (табл. 2) зипрасидон оказался значимо лучше галоперидола и амисульприда, а оланзапин – только галоперидола. Наибольшие различия между препаратами были выявлены при оценке внимания и скорости обработки информации (табл. 3): кветиапин оказался эффективнее всех изученных препаратов, эффективность зипрасидона и оланзапина значимо превышала действие галоперидола, рisperидона и амисульприда; наконец, амисульприд обнаруживал преимущества только в отношении галоперидола. По исполнительной функции кветиапин и оланзапин опережали амисульприд, однако других статистически значимых различий между препаратами выявлено не было (табл. 4).

Следует также учитывать возможности нейрогенеза в гиппокампе у взрослых [65, 66] и нейрональ-

ную пластичность, которые в определенной степени определяют реабилитационный потенциал больных. При этом метаболический синдром, являющийся осложнением использования ряда антипсихотиков (вопреки распространенному заблуждению не только атипичных, но и традиционных), отрицательно влияет на указанные показатели [67], и выбор фармакотерапии для купирования когнитивных нарушений должен учитывать этот аспект, т. е. предпочтение отдается выбору препаратов, минимально влияющих на вес и не приводящих к метаболическим нарушениям.

Безусловно, только психофармакотерапия не в состоянии в полной мере способствовать восстановлению когнитивной функции. Значительную роль в этом отношении в полном соответствии с биопсихосоциальным подходом играют психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация. Одним из применяемых в этих случаях методов является когнитивная ремедиация, под которой понимают восстановление утраченных или не сформировав-

Таблица 3. Прямое сопоставление атипичных антипсихотиков по влиянию на внимание и скорость обработки информации (величина эффекта) при их длительном применении [56]

Исследуемый препарат	Препарат сравнения				
	Зипрасидон	Оланзапин	Амисульприд	Рisperидон	Галоперидол
Кветиапин	0,18** (0,09–0,28)	0,21*** (0,16–0,22)	0,27*** (0,20–0,34)	0,32*** (0,24–0,39)	0,38*** (0,30–0,36)
Зипрасидон	0	0,03 (–0,06–0,12)	0,09* (0,0–0,18)	0,13* (0,02–0,25)	0,20** (0,10–0,30)
Оланзапин	–	0	0,06* (0,0–0,11)	0,10* (0,02–0,18)	0,17*** (0,10–0,24)
Амисульприд	–	–	0	0,04 (–0,05–0,14)	0,11** (0,03–0,19)
Рisperидон	–	–	–	0	0,07 (–0,03–0,17)
Галоперидол	–	–	–	–	0

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблица 4. Прямое сопоставление атипичных антипсихотиков по влиянию на исполнительную функцию (величина эффекта) при их длительном применении [56]

Исследуемый препарат	Препарат сравнения				
	Оланзапин	Рisperидон	Галоперидол	Зипрасидон	Амисульприд
Кветиапин	0,02 (–0,11–0,15)	0,02 (–0,13–0,16)	0,14 (–0,01–0,29)	0,14 (–0,04–0,33)	0,20 (0,02–0,38)*
Оланзапин	0	0 (–0,12–0,13)	0,12 (–0,02–0,26)	0,13 (–0,06–0,31)	0,19 (0,01–0,36)*
Рisperидон	–	0	0,12 (–0,03–0,27)	0,13 (–0,08–0,33)	0,19 (–0,01–0,39)
Галоперидол	–	–	0	0,01 (–0,18–0,19)	0,07 (–0,12–0,25)
Зипрасидон	–	–	–	0	0,06 (–0,14–0,26)
Амисульприд	–	–	–	–	0

Примечание: * $p < 0,05$.

шихся в процессе развития высших психических функций либо заместительный тренинг сохраненных функций, позволяющий адекватно функционировать в условиях нарушения ряда высших психических функций [68].

Существует большой спектр подходов и методик осуществления когнитивной ремедиации, однако, несмотря на все их разнообразие, представляется необходимым выделить несколько основных: дифференцированное заучивание или программа обучения стратегии, программы, направленные на «исправление» нарушенных когнитивных навыков напрямую, – с использованием практических упражнений и, наконец, так называемая компенсирующая ремедиация, основанная на восстановлении нарушенных функций «обходным путем» с опорой на сохраненные функции.

Еще одним популярным подходом является тренинг социальных и когнитивных навыков (ТКСН), состоящий из нескольких блоков: 1) тренировка па-

мяти и внимания; 2) тренировка коммуникативной направленности мышления и способности к кооперации; 3) развитие точности социального восприятия; 4) развитие вербальной коммуникации; 5) отработка социальных навыков; 6) развитие навыков решения проблем [69].

И, наконец, в последние годы активное развитие получил метакогнитивный тренинг, направленный на коррекцию принятия решений с целью изменения стиля поведения, в значительной степени основанного у больных шизофренией на нарушенных социально-когнитивных функциях [70, 71].

В целом адекватная индивидуализированная психофармакотерапия, сочетающаяся с патогенетически ориентированными психосоциальными лечебными подходами, позволяет в значительной степени компенсировать и/или восстановить нарушенные когнитивные функции у больных шизофренией, что положительно сказывается на клиническом и социальном прогнозе заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderzhanova E., Kirmeier T., Wotjak C.T. Animal models in psychiatric research: The RDoC system as a new framework for endophenotype-oriented translational neuroscience // *Neurobiol Stress Elsevier Inc.* – 2017. – Vol. 7. – P. 47–56. – DOI: 10.1016/j.ynstr.2017.03.003
2. Banaj N., Piras F., Piras F., Ciullo V., Iorio M., Battaglia C., Pantoli D., Ducci G., Spalletta G. Cognitive and psychopathology correlates of brain white/grey matter structure in severely psychotic schizophrenic inpatients // *Schizophr Res Cogn Elsevier.* – 2018. – Vol. 12, No. 3. – P. 29–36. – DOI: 10.1016/j.scog.2018.02.001
3. Dukart J., Smieskova R., Harrisberger F., Lenz C., Schmidt A., Walter A., Huber C., Riecher-Rössler A., Simon A., Lang U.E., Fusar-Poli P., Borgwardt S. Age-related brain structural alterations as an intermediate phenotype of psychosis // *J Psychiatry Neurosci.* – 2017. – DOI: 10.1503/jpn.160179
4. van Erp T.G.M., Walton E., Hibar D.P., Schmaal L., Jiang W., Glahn D.C., Pearlson G.D., Yao N., Fukunaga M., Hashimoto R., Okada N., Yamamori H., Bustillo J.R., Clark V.P., Agartz I., Mueller B.A., Cahn W., de Zwart S.M.C., Hulshoff Pol H.E., Turner J.A. et al. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium // *Biol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 84, No. 9. – P. 644–654. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023
5. Théberge J., Williamson K.E., Aoyama N., Drost D.J., Manchanda R., Malla A.K., Northcott S., Menon R.S., Neufeld R.W.J., Rajakumar N., Pavlosky W., Densmore M., Schaefer B., Williamson P.C. Longitudinal grey-matter and glutamatergic losses in first-episode schizophrenia // *Br J Psychiatry.* – 2007. – Vol. 191, No. Oct. – P. 325–334. – DOI: 10.1192/bjp.bp.106.033670
6. Arango C., Moreno C., Mart nez S., Parellada M., Desco M., Moreno D., Fraguas D., Gogtay N., James A., Rapoport J. Longitudinal brain changes in early-onset psychosis // *Schizophrenia Bulletin.* – 2008. – Vol. 34, No. 2. – P. 341–353. – DOI: 10.1093/schbul/sbm157
7. Howes O., McCutcheon R., Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century // *Journal of Psychopharmacology.* – 2015. – Vol. 29, No. 2. – P. 97–115. – DOI: 10.1177/0269881114563634
8. Rodríguez-Sánchez J.M., Crespo-Facorro B., González-Blanch C., Pérez-Iglesias R., Vázquez-Barquero J.L. Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: The processing speed hypothesis // *Br J Psychiatry.* – 2007. Vol. 191, Suppl. 51. – DOI: 10.1192/bjp.191.51.s107
9. Schmidt A., Diwadkar V.A., Smieskova R., Harrisberger F., Lang U.E., McGuire P., Fusar-Poli P., Borgwardt S. Approaching a network connectivity-driven classification of the psychosis continuum: a selective review and suggestions for future research // *Front Hum Neurosci.* – 2015. – Vol. 8, No. Jan. – P. 1–16. – DOI: 10.3389/fnhum.2014.01047
10. Manoach D.S. Abnormal sleep spindles in schizophrenia: A treatable endophenotype that links risk genes to impaired cognition // *Cognitive deficits are the most disabling & treatment refractory feature of schizophrenia.* – 2015.
11. Wigand M., Kubicki M., Clemm Von Hohenberg C., Leicht G., Karch S., Eckbo R., Pelavin P.E., Hawley K., Rujescu D., Bouix S., Shenton M.E., Muler C. Auditory Verbal Hallucinations and the Interhemispheric Auditory Pathway in Chronic Schizophrenia HHS Public Access // *World J Biol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 16, No. 1. – P. 31–44. – DOI: 10.3109/15622975.2014.948063
12. Benetti S., Pettersson-Yeo W., Allen P., Catani M., Williams S., Barsaglini A., Kambeitz-Illankovic L.M., McGuire P., Mechelli A. Auditory verbal hallucinations and brain dysconnectivity in the perisylvian language network: A multimodal investigation // *Schizophr Bull.* – 2015. – Vol. 41, No. 1. – P. 192–200. – DOI: 10.1093/schbul/sbt172
13. Adams R.A., Napier G., Roiser J.P., Mathys C., Gilleen J. Attractor-like dynamics in belief updating in schizophrenia // *J Neurosci.* – 2018. – P. 3163–3117. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3163-17.2018
14. Dienel S.J., Lewis D.A. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia // *Neurobiol Dis Elsevier.* – 2018. – No. January. – P. 0–1. – DOI: 10.1016/j.nbd.2018.06.020
15. Iwabuchi S.J., Liddle P.F., Palaniyappan L. Structural connectivity of the salience-executive loop in schizophrenia // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2015. – Vol. 265, No. 2. – P. 163–166. – DOI: 10.1007/s00406-014-0547-z
16. McGorry P., Keshavan M., Goldstone S., Amminger P., Allott K., Berk M., Lavoie S., Pantelis C., Yung A., Wood S., Hickie I. Biomarkers and clinical staging in psychiatry // *World Psychiatry.* – 2014. – Vol. 13, No. 3. – P. 211–223. – DOI: 10.1002/wps.20144
17. Bähler F., Meyer-Lindenberg A. Hippocampal-prefrontal connectivity as a translational phenotype for schizophrenia // *Eur Neuropsychopharmacol Elsevier.* – 2017. – Vol. 27, No. 2. – P. 93–106. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.12.007
18. Gejman P.V., Sanders A.R., Duan J. The Role of Genetics in the Etiology of Schizophrenia // *Psychiatr Clin North Am.* – 2010. – Vol. 33, No. 1. – P. 35–66. – DOI: 10.1016/j.psc.2009.12.003
19. Insel T.R. Rethinking schizophrenia // *Nature.* – 2010. – Vol. 468, No. 7321. – P. 187–193. – DOI: 10.1038/nature09552

REFERENCES

1. Anderzhanova E., Kirmeier T., Wotjak C.T. Animal models in psychiatric research: The RDoC system as a new framework for endophenotype-oriented translational neuroscience // *Neurobiol Stress Elsevier Inc.* – 2017. – Vol. 7. – P. 47–56. – DOI: 10.1016/j.ynstr.2017.03.003
2. Banaj N., Piras F., Piras F., Ciullo V., Iorio M., Battaglia C., Pantoli D., Ducci G., Spalletta G. Cognitive and psychopathology correlates of brain white/grey matter structure in severely psychotic schizophrenic inpatients // *Schizophr Res Cogn Elsevier.* – 2018. – Vol. 12, No. 3. – P. 29–36. – DOI: 10.1016/j.scog.2018.02.001
3. Dukart J., Smieskova R., Harrisberger F., Lenz C., Schmidt A., Walter A., Huber C., Riecher-Rössler A., Simon A., Lang U.E., Fusar-Poli P., Borgwardt S. Age-related brain structural alterations as an intermediate phenotype of psychosis // *J Psychiatry Neurosci.* – 2017. – DOI: 10.1503/jpn.160179
4. van Erp T.G.M., Walton E., Hibar D.P., Schmaal L., Jiang W., Glahn D.C., Pearlson G.D., Yao N., Fukunaga M., Hashimoto R., Okada N., Yamamori H., Bustillo J.R., Clark V.P., Agartz I., Mueller B.A., Cahn W., de Zwart S.M.C., Hulshoff Pol H.E., Turner J.A. et al. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium // *Biol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 84, No. 9. – P. 644–654. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023
5. Théberge J., Williamson K.E., Aoyama N., Drost D.J., Manchanda R., Malla A.K., Northcott S., Menon R.S., Neufeld R.W.J., Rajakumar N., Pavlosky W., Densmore M., Schaefer B., Williamson P.C. Longitudinal grey-matter and glutamatergic losses in first-episode schizophrenia // *Br J Psychiatry.* – 2007. – Vol. 191, No. Oct. – P. 325–334. – DOI: 10.1192/bjp.bp.106.033670
6. Arango C., Moreno C., Mart nez S., Parellada M., Desco M., Moreno D., Fraguas D., Gogtay N., James A., Rapoport J. Longitudinal brain changes in early-onset psychosis // *Schizophrenia Bulletin.* – 2008. – Vol. 34, No. 2. – P. 341–353. – DOI: 10.1093/schbul/sbm157
7. Howes O., McCutcheon R., Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century // *Journal of Psychopharmacology.* – 2015. – Vol. 29, No. 2. – P. 97–115. – DOI: 10.1177/0269881114563634
8. Rodríguez-Sánchez J.M., Crespo-Facorro B., González-Blanch C., Pérez-Iglesias R., Vázquez-Barquero J.L. Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: The processing speed hypothesis // *Br J Psychiatry.* – 2007. Vol. 191, Suppl. 51. – DOI: 10.1192/bjp.191.51.s107
9. Schmidt A., Diwadkar V.A., Smieskova R., Harrisberger F., Lang U.E., McGuire P., Fusar-Poli P., Borgwardt S. Approaching a network connectivity-driven classification of the psychosis continuum: a selective review and suggestions for future research // *Front Hum Neurosci.* – 2015. – Vol. 8, No. Jan. – P. 1–16. – DOI: 10.3389/fnhum.2014.01047
10. Manoach D.S. Abnormal sleep spindles in schizophrenia: A treatable endophenotype that links risk genes to impaired cognition // *Cognitive deficits are the most disabling & treatment refractory feature of schizophrenia.* – 2015.
11. Wigand M., Kubicki M., Clemm Von Hohenberg C., Leicht G., Karch S., Eckbo R., Pelavin P.E., Hawley K., Rujescu D., Bouix S., Shenton M.E., Muler C. Auditory Verbal Hallucinations and the Interhemispheric Auditory Pathway in Chronic Schizophrenia HHS Public Access // *World J Biol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 16, No. 1. – P. 31–44. – DOI: 10.3109/15622975.2014.948063
12. Benetti S., Pettersson-Yeo W., Allen P., Catani M., Williams S., Barsaglini A., Kambeitz-Illankovic L.M., McGuire P., Mechelli A. Auditory verbal hallucinations and brain dysconnectivity in the perisylvian language network: A multimodal investigation // *Schizophr Bull.* – 2015. – Vol. 41, No. 1. – P. 192–200. – DOI: 10.1093/schbul/sbt172
13. Adams R.A., Napier G., Roiser J.P., Mathys C., Gilleen J. Attractor-like dynamics in belief updating in schizophrenia // *J Neurosci.* – 2018. – P. 3163–3117. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3163-17.2018
14. Dienel S.J., Lewis D.A. Alterations in cortical interneurons and cognitive function in schizophrenia // *Neurobiol Dis Elsevier.* – 2018. – No. January. – P. 0–1. – DOI: 10.1016/j.nbd.2018.06.020
15. Iwabuchi S.J., Liddle P.F., Palaniyappan L. Structural connectivity of the salience-executive loop in schizophrenia // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2015. – Vol. 265, No. 2. – P. 163–166. – DOI: 10.1007/s00406-014-0547-z
16. McGorry P., Keshavan M., Goldstone S., Amminger P., Allott K., Berk M., Lavoie S., Pantelis C., Yung A., Wood S., Hickie I. Biomarkers and clinical staging in psychiatry // *World Psychiatry.* – 2014. – Vol. 13, No. 3. – P. 211–223. – DOI: 10.1002/wps.20144
17. Bähler F., Meyer-Lindenberg A. Hippocampal-prefrontal connectivity as a translational phenotype for schizophrenia // *Eur Neuropsychopharmacol Elsevier.* – 2017. – Vol. 27, No. 2. – P. 93–106. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.12.007
18. Gejman P.V., Sanders A.R., Duan J. The Role of Genetics in the Etiology of Schizophrenia // *Psychiatr Clin North Am.* – 2010. – Vol. 33, No. 1. – P. 35–66. – DOI: 10.1016/j.psc.2009.12.003
19. Insel T.R. Rethinking schizophrenia // *Nature.* – 2010. – Vol. 468, No. 7321. – P. 187–193. – DOI: 10.1038/nature09552

20. Corlett P.R., Taylor J.R., Wang X.-J., Fletcher P.C., Krystal J.H. Toward a Neurobiology of Delusions // *Prog Neurobiol.* – 2010. – Vol. 92, No. 3. – P. 345. – DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.06.007
21. Pratt J.A., Morris B.J. The thalamic reticular nucleus: A functional hub for thalamocortical network dysfunction in schizophrenia and a target for drug discovery // *J Psychopharmacol.* – 2015. – DOI: 10.1177/0269881114565805
22. Malhotra A.K., Pinals D.A., Adler C.M., Elman I., Clifton A., Pickar D., Breier A. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics // *Neuropsychopharmacology.* – 1997. – DOI: 10.1016/S0893-133X(97)00036-5
23. Frohlich J., Van Horn J.D. Reviewing the ketamine model for schizophrenia // *Journal of Psychopharmacology.* – 2014. – DOI: 10.1177/0269881113512909
24. Rolland B., Amad A., Poulet E., Bordet R., Vignaud A., Bation R., Delmaire C., Thomas P., Cottencin D., Jardri R. Resting-state functional connectivity of the nucleus accumbens in auditory and visual hallucinations in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2015. – Vol. 41, No. 1. – P. 291–299. – DOI: 10.1093/schbul/sbu097
25. Coyle J.T. The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia // *Harvard Review of Psychiatry.* – 1996. – Vol. 3 (5). – P. 241–253.
26. Anticevic A. Understanding the role of thalamic circuits in schizophrenia neuropathology // *Schizophrenia Research.* – 2017. – DOI: 10.1016/j.schres.2016.11.044
27. Anticevic A., Haut K., Murray J.D. et al. Association of Thalamic Dysconnectivity and Conversion to Psychosis in Youth and Young Adults at Elevated Clinical Risk // *JAMA Psychiatry.* – 2015. – Vol. 72, No. 9. – P. 882. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0566
28. Viviano J.D., Buchanan R.W., Calarco N., Gold J.M., Foussias G., Bhagwat N., Stefanik L., Hawco C., DeRosse P., Argyelan M., Turner J., Chavez S., Kochunov P., Kingsley P., Zhou X., Malhotra A.K., Voineskos A.N., Carpenter W., Zaranski J., Arbach E., August S., Remington G., Dickie E., Kwan J., Plagiannakos C., Mason M., Boczulak M., Miranda D., Homan P., DeRosse P. Resting-State Connectivity Biomarkers of Cognitive Performance and Social Function in Individuals With Schizophrenia Spectrum Disorder and Healthy Control Subjects // *Biol Psychiatry.* – 2018. – P. 1–10. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.03.013
29. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // *Современная терапия психических расстройств.* – 2013. – № 4. – С. 2–8.
30. Meyer U., Schwarz M.J., Muller N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond // *Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 132, No. 1. – P. 96–110. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.06.003
31. Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression // *Mol Psychiatry.* – 2016. – DOI: 10.1038/mp.2016.3
32. Bossù P., Piras F., Palladino I., Iorio M., Salani F., Ciaramella A., Chiapponi C., Caltagirone C., Spalletta G. Hippocampal volume and depressive symptoms are linked to serum IL-18 in schizophrenia // *Neural Neuroimmunol Neuroinflammation.* – 2015. – Vol. 2, No. 4. – P. e111. – DOI: 10.1212/NXI.000000000000111
33. Khandaker G.M., Cousins L., Deakin J., Lennox B.R., Yolken R., Jones P.B. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment // *The Lancet Psychiatry.* – 2015. – Vol. 2, No. 3. – P. 258–270. – DOI: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9
34. Horváth S., Mirnics K. Immune system disturbances in schizophrenia // *Biol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75, No. 4. – P. 316–323. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.06.010
35. Müller N., Schwarz M.J. Immune System and Schizophrenia // *Curr Immunol Rev.* – 2010. – Vol. 6, No. 3. – P. 213–220. – DOI: 10.2174/157339510791823673
36. Richard M.D., Brahm N.C. Schizophrenia and the immune system: pathophysiology, prevention, and treatment // *Am J Health Syst Pharm.* – 2012. – Vol. 69, No. 9. – P. 757–766. – DOI: 10.2146/ajhp110271
37. Na K.-S., Jung H.-Y., Kim Y.-K. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 48. – P. 277–286. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.022
38. Papadia S., Soriano F.X., Léveillé F., Martel M.A., Dakin K.A., Hansen H.H., Kaindl A., Sifringer M., Fowler J., Stefovská V., Mckenzie G., Craigon M., Corriveau R., Ghazal P., Horsburgh K., Yankner B.A., Wyllie D.J.A., Ikonomidou C., Hardingham G.E. Synaptic NMDA receptor activity boosts intrinsic antioxidant defenses // *Nat Neurosci.* – 2008. – DOI: 10.1038/nn2071
39. Baxter P.S., Bell K.F.S., Hasel P., Kaindl A.M., Fricker M., Thomson D., Cregan S.P., Gillingwater T.H., Hardingham G.E. Synaptic NMDA receptor activity is coupled to the transcriptional control of the glutathione system // *Nat Commun.* – 2015. – DOI: 10.1038/ncomms7761
40. Hashimoto K. Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia // *Expert Opin Ther Targets.* – 2014. – DOI: 10.1517/14728222.2014.934225
41. Dawson N., Xiao X., McDonald M., Higham D.J., Morris B.J., Pratt J.A. Sustained NMDA receptor hypofunction induces compromised neural systems integration and schizophrenia-like alterations in functional brain networks // *Cereb Cortex.* – 2014. – Vol. 24, No. 2. – P. 452–464. – DOI: 10.1093/cercor/bhs322
20. Corlett P.R., Taylor J.R., Wang X.-J., Fletcher P.C., Krystal J.H. Toward a Neurobiology of Delusions // *Prog Neurobiol.* – 2010. – Vol. 92, No. 3. – P. 345. – DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.06.007
21. Pratt J.A., Morris B.J. The thalamic reticular nucleus: A functional hub for thalamocortical network dysfunction in schizophrenia and a target for drug discovery // *J Psychopharmacol.* – 2015. – DOI: 10.1177/0269881114565805
22. Malhotra A.K., Pinals D.A., Adler C.M., Elman I., Clifton A., Pickar D., Breier A. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics // *Neuropsychopharmacology.* – 1997. – DOI: 10.1016/S0893-133X(97)00036-5
23. Frohlich J., Van Horn J.D. Reviewing the ketamine model for schizophrenia // *Journal of Psychopharmacology.* – 2014. – DOI: 10.1177/0269881113512909
24. Rolland B., Amad A., Poulet E., Bordet R., Vignaud A., Bation R., Delmaire C., Thomas P., Cottencin D., Jardri R. Resting-state functional connectivity of the nucleus accumbens in auditory and visual hallucinations in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2015. – Vol. 41, No. 1. – P. 291–299. – DOI: 10.1093/schbul/sbu097
25. Coyle J.T. The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia // *Harvard Review of Psychiatry.* – 1996. – Vol. 3 (5). – P. 241–253.
26. Anticevic A. Understanding the role of thalamic circuits in schizophrenia neuropathology // *Schizophrenia Research.* – 2017. – DOI: 10.1016/j.schres.2016.11.044
27. Anticevic A., Haut K., Murray J.D. et al. Association of Thalamic Dysconnectivity and Conversion to Psychosis in Youth and Young Adults at Elevated Clinical Risk // *JAMA Psychiatry.* – 2015. – Vol. 72, No. 9. – P. 882. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0566
28. Viviano J.D., Buchanan R.W., Calarco N., Gold J.M., Foussias G., Bhagwat N., Stefanik L., Hawco C., DeRosse P., Argyelan M., Turner J., Chavez S., Kochunov P., Kingsley P., Zhou X., Malhotra A.K., Voineskos A.N., Carpenter W., Zaranski J., Arbach E., August S., Remington G., Dickie E., Kwan J., Plagiannakos C., Mason M., Boczulak M., Miranda D., Homan P., DeRosse P. Resting-State Connectivity Biomarkers of Cognitive Performance and Social Function in Individuals With Schizophrenia Spectrum Disorder and Healthy Control Subjects // *Biol Psychiatry.* – 2018. – P. 1–10. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.03.013
29. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // *Современная терапия психических расстройств.* – 2013. – № 4. – С. 2–8.
30. Meyer U., Schwarz M.J., Muller N. Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond // *Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 132, No. 1. – P. 96–110. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.06.003
31. Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression // *Mol Psychiatry.* – 2016. – DOI: 10.1038/mp.2016.3
32. Bossù P., Piras F., Palladino I., Iorio M., Salani F., Ciaramella A., Chiapponi C., Caltagirone C., Spalletta G. Hippocampal volume and depressive symptoms are linked to serum IL-18 in schizophrenia // *Neural Neuroimmunol Neuroinflammation.* – 2015. – Vol. 2, No. 4. – P. e111. – DOI: 10.1212/NXI.000000000000111
33. Khandaker G.M., Cousins L., Deakin J., Lennox B.R., Yolken R., Jones P.B. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment // *The Lancet Psychiatry.* – 2015. – Vol. 2, No. 3. – P. 258–270. – DOI: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9
34. Horváth S., Mirnics K. Immune system disturbances in schizophrenia // *Biol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75, No. 4. – P. 316–323. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.06.010
35. Müller N., Schwarz M.J. Immune System and Schizophrenia // *Curr Immunol Rev.* – 2010. – Vol. 6, No. 3. – P. 213–220. – DOI: 10.2174/157339510791823673
36. Richard M.D., Brahm N.C. Schizophrenia and the immune system: pathophysiology, prevention, and treatment // *Am J Health Syst Pharm.* – 2012. – Vol. 69, No. 9. – P. 757–766. – DOI: 10.2146/ajhp110271
37. Na K.-S., Jung H.-Y., Kim Y.-K. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 48. – P. 277–286. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.022
38. Papadia S., Soriano F.X., Léveillé F., Martel M.A., Dakin K.A., Hansen H.H., Kaindl A., Sifringer M., Fowler J., Stefovská V., Mckenzie G., Craigon M., Corriveau R., Ghazal P., Horsburgh K., Yankner B.A., Wyllie D.J.A., Ikonomidou C., Hardingham G.E. Synaptic NMDA receptor activity boosts intrinsic antioxidant defenses // *Nat Neurosci.* – 2008. – DOI: 10.1038/nn2071
39. Baxter P.S., Bell K.F.S., Hasel P., Kaindl A.M., Fricker M., Thomson D., Cregan S.P., Gillingwater T.H., Hardingham G.E. Synaptic NMDA receptor activity is coupled to the transcriptional control of the glutathione system // *Nat Commun.* – 2015. – DOI: 10.1038/ncomms7761
40. Hashimoto K. Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia // *Expert Opin Ther Targets.* – 2014. – DOI: 10.1517/14728222.2014.934225
41. Dawson N., Xiao X., McDonald M., Higham D.J., Morris B.J., Pratt J.A. Sustained NMDA receptor hypofunction induces compromised neural systems integration and schizophrenia-like alterations in functional brain networks // *Cereb Cortex.* – 2014. – Vol. 24, No. 2. – P. 452–464. – DOI: 10.1093/cercor/bhs322

42. Ranganath C, Minzenberg M.J., Ragland J.D. The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia // *Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 64, No. 1. – P. 18–25. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.04.011
43. Крепелин Э. Учебник психиатрии для врачей и студентов / пер. с нем. – М., 1910. – 468 с.
44. Bleuler E. *Dementia Praecox* order Grupper der Schizophrenien. – Leipzig, 1911.
45. Keefe R.S.E., Harvey P.D. Cognitive impairment in schizophrenia // *Handb Exp Pharmacol*. – 2012. – DOI: 10.1007/978-3-642-25758-2_2
46. Keefe R.S.E., Kahn R.S. Cognitive decline and disrupted cognitive trajectory in schizophrenia // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0312
47. Mosiłek A., Gierus J., Kowesko T., Szulc A. Cognitive impairment in schizophrenia across age groups: A case-control study // *BMC Psychiatry*. – 2016. – Vol. 16, No. 1. – DOI: 10.1186/s12888-016-0749-1
48. Bora E., Murray R.M. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? // *Schizophr Bull*. – 2014. – Vol. 40, No. 4. – P. 744–755. – DOI: 10.1093/schbul/sbt085
49. Morales-Muñoz I., Jurado-Barba R., Fernández-Guinea S., Álvarez-Alonso M.J., Rodríguez-Jiménez R., Jiménez-Arriero M.A., Rubio G. Cognitive impairments in patients with first episode psychosis: The relationship between neurophysiological and neuropsychological assessments // *J Clin Neurosci*. – 2017. – Vol. 36. – P. 80–87. – DOI: 10.1016/j.jocn.2016.10.023
50. Aas M., Dazzan P., Mondelli V., Melle I., Murray R.M., Pariante C.M. A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation // *Frontiers in Psychiatry*. – 2014. – Vol. 4, No. Jan. – DOI: 10.3389/fpsy.2013.00182
51. Dickinson D. Zeroing in on early cognitive development in schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 171, No. 1. – P. 9–12. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13101303
52. Reichenberg A., Caspi A., Harrington H., Houts R., Keefe R.S.E., Murray R.M., Poulton R., Moffitt T.E. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: A 30-year study // *Am J Psychiatry*. – 2010. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09040574
53. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Динамика нейрокогнитивного функционирования больных на начальных этапах шизофрении и расстройств шизофренического спектра // *Журнал невропатол. и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 8. – С. 7–14.
54. Vreeker A., van Bergen A.H., Kahn R.S. Cognitive enhancing agents in schizophrenia and bipolar disorder // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2015. – Vol. 25, No. 7. – P. 969–1002. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.014
55. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б., Магомедова М.В., Белокурова Е.А., Дороднова А.С., Мовина Л.Г. Клинико-социальная, нейрокогнитивная и фармакоэкономическая оценка терапии сероквелем больных с первым психотическим эпизодом (второй этап исследования) // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2004. – Т. 14, № 4. – С. 44–51.
56. Désaméricq G., Schurhoff F., Meary a., Szöke a., Macquin-Mavier I., Bachoud-Lévi a. C., Maison P. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: A network meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2014. – Vol. 70, No. 2. – P. 127–134. – DOI: 10.1007/s00228-013-1600-y
57. Мосолов С.Н., Кабанов С.О., Каримулаев И.А., Рывкин П.В. Редукция когнитивных нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении и хроническим течением болезни при лечении кветиапином // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2005. – № S1. – С. 6–11.
58. Мосолов С.Н., Кабанов С.О., Сулимов Г.Ю. Коррекция нейрокогнитивного дефицита у больных с впервые выявленной шизофренией в процессе длительной терапии rispoleptom и галоперидолом (открытое сравнительное рандомизированное исследование) // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2002. – Т. 12, № 1. – С. 10–17.
59. Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T. Neural Basis for the Ability of Atypical Antipsychotic Drugs to Improve Cognition in Schizophrenia // *Front Behav Neurosci*. – 2013. – Vol. 7. – DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00140
60. Schreiber R., Newman-Tancredi A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5-HT1A receptor activation // *Neurobiology of Learning and Memory*. – 2014. – DOI: 10.1016/j.nlm.2013.12.015
61. Malhotra A.K., Burdick K.E., Razi K., Bates J.A., Sanders M., Kane J.M. Ziprasidone-induced cognitive enhancement in schizophrenia: specificity or pseudospecificity? // *Schizophr Res*. – 2006. – Vol. 87, No. 1–3. – P. 181–184. – DOI: 10.1016/j.schres.2006.05.015
62. Lladó-Pelfort L., Santana N., Ghisi V., Artigas F., Celada P. 5-HT1A receptor agonists enhance pyramidal cell firing in prefrontal cortex through a preferential action on GABA interneurons // *Cereb Cortex*. – 2012. – Vol. 22, No. 7. – P. 1487–1497. – DOI: 10.1093/cercor/bhr220
63. Stahl S.M., Stephen M.S. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. – Cambridge University Press, 2013.
64. Boyer P., Lecrubier Y., Puech A.J., Dewailly J., Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride // *Br J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 166, No. 1. – P. 68–72.
65. Eriksson P.S., Perfilieva E., Björk-Eriksson T., Alborn A.M., Nordborg C., Peterson D.A., Gage F.H. Neurogenesis in the adult human hippocampus // *Nat Med*. – 1998. – DOI: 10.1038/3305
42. Ranganath C, Minzenberg M.J., Ragland J.D. The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia // *Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 64, No. 1. – P. 18–25. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.04.011
43. Крепелин Э. Учебник психиатрии для врачей и студентов / пер. с нем. – М., 1910. – 468 с.
44. Bleuler E. *Dementia Praecox* order Grupper der Schizophrenien. – Leipzig, 1911.
45. Keefe R.S.E., Harvey P.D. Cognitive impairment in schizophrenia // *Handb Exp Pharmacol*. – 2012. – DOI: 10.1007/978-3-642-25758-2_2
46. Keefe R.S.E., Kahn R.S. Cognitive decline and disrupted cognitive trajectory in schizophrenia // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0312
47. Mosiłek A., Gierus J., Kowesko T., Szulc A. Cognitive impairment in schizophrenia across age groups: A case-control study // *BMC Psychiatry*. – 2016. – Vol. 16, No. 1. – DOI: 10.1186/s12888-016-0749-1
48. Bora E., Murray R.M. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? // *Schizophr Bull*. – 2014. – Vol. 40, No. 4. – P. 744–755. – DOI: 10.1093/schbul/sbt085
49. Morales-Muñoz I., Jurado-Barba R., Fernández-Guinea S., Álvarez-Alonso M.J., Rodríguez-Jiménez R., Jiménez-Arriero M.A., Rubio G. Cognitive impairments in patients with first episode psychosis: The relationship between neurophysiological and neuropsychological assessments // *J Clin Neurosci*. – 2017. – Vol. 36. – P. 80–87. – DOI: 10.1016/j.jocn.2016.10.023
50. Aas M., Dazzan P., Mondelli V., Melle I., Murray R.M., Pariante C.M. A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation // *Frontiers in Psychiatry*. – 2014. – Vol. 4, No. Jan. – DOI: 10.3389/fpsy.2013.00182
51. Dickinson D. Zeroing in on early cognitive development in schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 171, No. 1. – P. 9–12. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13101303
52. Reichenberg A., Caspi A., Harrington H., Houts R., Keefe R.S.E., Murray R.M., Poulton R., Moffitt T.E. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: A 30-year study // *Am J Psychiatry*. – 2010. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09040574
53. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Динамика нейрокогнитивного функционирования больных на начальных этапах шизофрении и расстройств шизофренического спектра // *Журнал невропатол. и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 8. – С. 7–14.
54. Vreeker A., van Bergen A.H., Kahn R.S. Cognitive enhancing agents in schizophrenia and bipolar disorder // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2015. – Vol. 25, No. 7. – P. 969–1002. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.014
55. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б., Магомедова М.В., Белокурова Е.А., Дороднова А.С., Мовина Л.Г. Клинико-социальная, нейрокогнитивная и фармакоэкономическая оценка терапии сероквелем больных с первым психотическим эпизодом (второй этап исследования) // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2004. – Т. 14, № 4. – С. 44–51.
56. Désaméricq G., Schurhoff F., Meary a., Szöke a., Macquin-Mavier I., Bachoud-Lévi a. C., Maison P. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: A network meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2014. – Vol. 70, No. 2. – P. 127–134. – DOI: 10.1007/s00228-013-1600-y
57. Mosolov S.N., Kabanov S.O., Karimulaev I.A., Ryzkin P.V. Redukciya kognitivnykh narushenij u bol'nyh s pervym epizodom shizofrenii i hronicheskim techeniem bolezni pri lechenii kvetiapiinom // *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. – 2005. – № S1. – S. 6–11.
58. Mosolov S.N., Kabanov S.O., Sulimov G.Yu. Korrekciya nejrokognitivnogo deficita u bol'nyh s pervyey vyavlennoj shizofreniej v processe dlitel'noj terapii rispoleptom i galoperidolom (otkrytoe sravnitel'noe randomizirovaninoe issledovanie) // *Social'naya i klinicheskaya psihiatriya*. – 2002. – T. 12, № 1. – S. 10–17.
59. Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T. Neural Basis for the Ability of Atypical Antipsychotic Drugs to Improve Cognition in Schizophrenia // *Front Behav Neurosci*. – 2013. – Vol. 7. – DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00140
60. Schreiber R., Newman-Tancredi A. Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5-HT1A receptor activation // *Neurobiology of Learning and Memory*. – 2014. – DOI: 10.1016/j.nlm.2013.12.015
61. Malhotra A.K., Burdick K.E., Razi K., Bates J.A., Sanders M., Kane J.M. Ziprasidone-induced cognitive enhancement in schizophrenia: specificity or pseudospecificity? // *Schizophr Res*. – 2006. – Vol. 87, No. 1–3. – P. 181–184. – DOI: 10.1016/j.schres.2006.05.015
62. Lladó-Pelfort L., Santana N., Ghisi V., Artigas F., Celada P. 5-HT1A receptor agonists enhance pyramidal cell firing in prefrontal cortex through a preferential action on GABA interneurons // *Cereb Cortex*. – 2012. – Vol. 22, No. 7. – P. 1487–1497. – DOI: 10.1093/cercor/bhr220
63. Stahl S.M., Stephen M.S. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. – Cambridge University Press, 2013.
64. Boyer P., Lecrubier Y., Puech A.J., Dewailly J., Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride // *Br J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 166, No. 1. – P. 68–72.
65. Eriksson P.S., Perfilieva E., Björk-Eriksson T., Alborn A.M., Nordborg C., Peterson D.A., Gage F.H. Neurogenesis in the adult human hippocampus // *Nat Med*. – 1998. – DOI: 10.1038/3305

66. Kang E., Wen Z., Song H., Christian K.M., Ming G.L. Adult neurogenesis and psychiatric disorders // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2016. – DOI: 10.1101/cshperspect.a019026
67. Arcos-Burgos M., Acosta M.T., Martinez A.F., Muenke M., Enriori P.J., Mastronardi C.A. Neural Plasticity in Obesity and Psychiatric Disorders // *Neural Plast.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 6053871. – DOI: 10.1155/2016/6053871
68. Первый психотический эпизод / под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. – М.: Медпрактика, 2011. – 492 с.
69. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Долныкова А.А., Шмуклер А.Б. Программа тренинга когнитивных и социальных навыков (ТКСН) у больных шизофренией // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2007. – Т. 17, № 4. – С. 67–77.
70. Moritz S., Woodward T.S. Metacognitive training in schizophrenia: from basic research to knowledge translation and intervention // *Curr Opin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 20. – P. 619–625.
71. Пасуев О.О., Мовина Л.Г., Миняйчева М.В. Метакогнитивный тренинг для больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2014. – Т. 24, № 3. – С. 33–36.
66. Kang E., Wen Z., Song H., Christian K.M., Ming G.L. Adult neurogenesis and psychiatric disorders // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2016. – DOI: 10.1101/cshperspect.a019026
67. Arcos-Burgos M., Acosta M.T., Martinez A.F., Muenke M., Enriori P.J., Mastronardi C.A. Neural Plasticity in Obesity and Psychiatric Disorders // *Neural Plast.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 6053871. – DOI: 10.1155/2016/6053871
68. Pervyj psihoticheskij epizod / pod red. I.Ya. Gurovicha, A.B. Shmuklera. – M.: Medpraktika, 2011. – 492 s.
69. Holmogorova A.B., Garanjan N.G., Dolnykova A.A., Shmukler A.B. Programma treninga kognitivnyh i social'nyh navykov (TKSN) u bol'nyh shizofreniej // *Social'naya i klinicheskaya psihiatriya.* – 2007. – T. 17, № 4. – S. 67–77.
70. Moritz S., Woodward T.S. Metacognitive training in schizophrenia: from basic research to knowledge translation and intervention // *Curr Opin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 20. – P. 619–625.
71. Papsuev O.O., Movina L.G., Mynyajcheva M.V. Metakognitivnyj trening dlya bol'nyh shizofreniej i rasstrojstvami shizofrenicheskogo spektra // *Social'naya i klinicheskaya psihiatriya.* – 2014. – T. 24, № 3. – S. 33–36.

Cognitive Impairment in Patients With Schizophrenia

A.B. Shmukler¹, T.S. Syunjakov²

¹ *Moscow research Institute of psychiatry – the branch of the Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology by the name of V.P. Serbsky Minzdrava RF, Moscow, Russia*

² *V. V. Zakusov research Institute of pharmacology, Pfizer LLC, Moscow, Russia*

SUMMARY:

Cognitive impairment is the key group of schizophrenia symptoms that occur early in the course of disorder and considered as the major predictor of functional outcome. In this paper we review contemporary data on the cognitive trajectories in schizophrenia in conjunction with their neurobiological basis. Cognitive impairments may have heterogeneous nature that may be linked to different phases of the disorder. Neurobiological basics of cognitive deterioration may underly formation of positive and negative symptoms of schizophrenia. An analysis of possible therapeutic modalities to face cognitive impairment in schizophrenia and their potential was held.

KEY WORDS: cognitive impairment, schizophrenia, neurobiology, schizophrenia course, antipsychotics, psychosocial therapy.

CONTACT: ashmukler@yandex.ru

Конфликт интересов:

Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер.

Сюняков Т.С. работает в компании Пфайзер, но не получал гонорара за данную публикацию.