

УДК 616.895:616.89-008.45]-001.8

А. Р. Цьона

**НЕЙРОКОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ШИЗОФРЕНІЇ:
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ОБГРУНТУВАННЯ ДОСЛІДНИЦЬКОЇ ГІПОТЕЗИ**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключовими напрямками сучасних досліджень шизофренії є вивчення генетики, молекулярних основ, патогенетичних механізмів виникнення захворювання, пошук біологічних маркерів, виділення диференційно-діагностичних критеріїв, які покликані підвищити

надійність ранньої діагностики, вивчення предикторів виникнення та загострення хвороби, розробка нових терапевтичних підходів, які сприятимуть підвищенню ефективності лікування, подоланню резистентності, зменшенню інвалідизуючого впливу (С. Arango, 1999; Т.

А. Доброхотова, 2000, 2006; Р. Д. Энсилл, 2001; В. П. Самохвалов, 2003; G. Kempermann, 2004; ECNP, 2005; С. Tenn, 2005; А. М. Бачеріков, 2006; В. С. Бітенський, 2007). Окремо слід виділити наукові пошуки в ділянці реабілітації та ресоціалізації осіб, які страждають на шизофренію. Використовуючи сучасний терапевтичний арсенал у більшості випадків є можливим досягнення симптоматичної ремісії різного ступеня глибини, проте після цього пацієнти стикаються із гострою проблемою опрацювання та інтеграції психотичного досвіду, тестування реальності, відновлення здатності функціонувати на прийнятному рівні, прийняття необхідності регулярного прийому ліків. Часто вирішення окресленої проблеми ускладнюється наявністю соціально-стигматизуючих факторів, а також персистуючої астеничної, афективної, тривожно-невротичної симптоматики та нейрокогнітивного дефіциту. Саме вивченню нейрокогнітивних порушень при шизофренії протягом останнього десятиліття приділяється особлива увага (J. M. Gold, 1993; T. E. Goldberg, 1995; M. F. Green, 1996; D. I. Velligan, 1999; B. Gallhofer, 1999; M. B. Магомєтова, 2000; И. Я. Гурович, 2001; А. С. Аведисова, 2001, 2002; С. Н. Мосолов, 2001; С. О. Кабанов, 2003; S. M. Mariani, 2004; Вербенко Н. А., 2008; М. М. Kurtz, 2005, Richard S. E. Keefe та Philip D. Harvey, 2012). Квінтесенцією актуальності в даному випадку може служити узагальнення, зроблене провідними науковцями в галузі вивчення нейрокогнітивних порушень при шизофренії Richard S. E. Keefe та Philip D. Harvey про те, що, незважаючи на деяку контрверсійність даних, практично всі пацієнти з шизофренією когнітивно функціонують на нижчому рівні, ніж можна було б сподіватись за відсутності хвороби. Показово, що багатьма науковцями та експертами психіатричної діагностики висловлюється ідея, що нейрокогнітивний дефіцит грає ключову роль при шизофренії, а не просто є результатом шизофренічної симптоматики чи лікування. Цілком імовірно, що нові класифікаційно-діагностичні системи (зокрема V перегляд DSM) будуть включати когніцію як домен, який повинен бути оцінений психіатрами під час діагностичного обстеження [19; 57].

Шизофренія є мультифакторіальним, комплексним біологічним та поведінковим захворюванням, яке маніфестує поліморфною клінічною симптоматикою та когнітивною дисфункцією за умови наявності генетичної предрисповиції. На даному етапі широко розробляється концепція ендотипів шизофренії, як особливо перспективна для розуміння сутності захворювання. Ендотипи, які можуть бути нейрофізіологічними, біологічними, ендокринологічними, нейроанатомічними, нейрокогнітивними [37], розглядаються як внутрішні фенотипи, ближче пов'язані із генетичними факторами, ніж клінічні симптоми захворювання [8] та являються проміжною особливістю організму між генетичними передумовами мультифакторіального захворювання та власне комплексом симптомів. Таким чином, ендотипи уявляються як якісні характеристики, які відображають генетично зумовлені зміни функціонування

головного мозку [47], а отже, можуть відображати патофізіологічний субстрат захворювання, будучи присутніми до початку захворювання чи в стадії ремісії, а також у неуразжених членів сімей хворих на шизофренію [18]. Об'єктом даного огляду стануть нейрокогнітивні розлади при шизофренії, оскільки їх можна розглядати як ендотипові. Для прикладу, відомо, що оперативна пам'ять є ураженою при шизофренії [42] і дослідники ідентифікували гени та хромосомні ділянки, які ймовірно визначають особливості функціонування оперативної пам'яті у пацієнтів із шизофренією [71].

Наявність когнітивного дефіциту при шизофренії була виявлена ще на ранніх етапах вивчення захворювання. У клінічних описах, зроблених Крепеліном знаходимо спостереження, що «Розумова ефективність є завжди зниженою до певного рівня. Пацієнти є неуважними, легко відволікаються ... вони не можуть зібрати думки в голові» [58]. Бльойлер (1911) відносив до «основних симптомів» шизофренії, окрім порушень асоціацій, афективності, амбівалентності та аутизму також і специфічні порушення уваги. У наступні десятиліття значна увага приділялась вивченню порушень уваги, пам'яті, швидкості реагування на різноманітні подразники, особливостей інтелекту у хворих на шизофренію [43; 76]. Результати цих досліджень, незважаючи на певну контрверсійність виявили наявність широкого спектра порушень когнітивного функціонування. У подальшому під впливом вчення про шизофренію як «функціональний психоз» та підвищення наукового впливу психодинамічних теорій прослідковується тенденція когнітивних порушень за шизофренії як вторинні щодо порушеної мотивації, психотичної симптоматики та формальних порушень мислення. Такий погляд на проблему нейрокогнітивних порушень за шизофренії різко змінився після впровадження в наукові дослідження методик нейровізуалізації головного мозку. З використанням комп'ютерної томографії було встановлено – латеральні мозкові шлуночки у хворих на шизофренію є поширеними порівняно із здоровими особами [77]. Методом функціональної візуалізації головного мозку виявлено порушення метаболізму та кровоплину в лобній долі головного мозку. Більше того, з'ясовано, що порушене виконання нейрокогнітивних тестів (Wisconsin Card Sorting Test (WCST) прямо пов'язане із зниженою активацією префронтальної кори, через регіональний мозковий кровоплин [95]. У цьому ключі ряд досліджень, в яких використовувався широкий спектр нейрокогнітивних методик, продемонстрували, що пацієнти з хронічною шизофренією на основі показників когнітивного функціонування достовірно не відрізняються від гетерогенної групи пацієнтів із органічним ураженням головного мозку [61]. Вказані результати дозволили прийти до висновку, що пацієнти на шизофренію когнітивно функціонують на рівні пацієнтів із органічним ураженням, тому що для шизофренії характерні структурні та функціональні аномалії головного мозку. З цієї перспективи, шизофренія розглядається як хвороба кори головного мозку, при якій дисфункція процесу обробки інформації

є облігатною. Таким чином значна частина науковців, нині, вважають, що шизофренію можна розглядати як розлад нейрокогніції [67].

Огляд та мета-аналіз 204 досліджень когнітивного функціонування за шизофренії, здійснені Heinrichs and Zakzanis (1998) показав значні та стійкі відмінності між пацієнтами із шизофренією (N=7420) та здоровими добровольцями (N=5865) у широкому спектрі когнітивних функцій [85]. Серед найбільш уражених нейрокогнітивних функцій є вербальна пам'ять та вербальне навчання, виконавчі функції, увага та пильнування, робоча пам'ять. [86].

Вербальне навчання та пам'ять. Функціонування пам'яті потребує широкого спектра різноманітних когнітивних навичок, які пов'язані із фіксуванням нової інформації, утриманням завченої інформації протягом певного періоду часу та впізнаванням попередньо представленого матеріалу. Загалом пацієнти з шизофренією демонструють більший дефіцит у вивченні нового матеріалу, ніж утримання його в пам'яті. Тести, які використовуються для оцінки здатності до навчання, зазвичай вимагають від пацієнта повторити набір запропонованих слів (від 12 до 16) одразу після їх прослуховування. При використанні CVLT (California verbal learning test) здорові особи відтворюють в середньому 8 слів після першої презентації списку, на той час як пацієнти із шизофренією лише 5. Після 5 повторних презентацій одного і того самого набору слів переважна більшість здорових може відтворити як мінімум 13 слів, порівняно із середнім показником хворих на шизофренію на рівні 9 [70]. Таким чином, пацієнти демонструють не лише порушення здатності безпосередньо відтворювати матеріал, але і здатності навчатись з часом. Існує чіткий зв'язок між ураженням вербальної пам'яті та соціальною дифіцитарністю, включаючи функціонування в реальному світі [38] та виконання завдань, що демонструють соціальну компетентність [63].

Візуальне навчання та пам'ять. Дослідження взаємозв'язку візуальної пам'яті та функціональних наслідків дали суперечливі результати. В той час як одні дослідження виявили кореляцію показників візуальної пам'яті з рівнем працевлаштування [34], успішністю психосоціальної реабілітації [68], показниками якості життя [13], рівнем соціального функціонування [25] та значний зв'язок із функціональною компетентністю загалом [82], інші дослідження не виявили значних кореляцій [2; 28; 94].

Робоча (оперативна) пам'ять. Робоча пам'ять – це підтип короткотривалої пам'яті, коли достатньо обмежений об'єм інформації, яка необхідна для виконання поточного завдання, зберігається в «реальному часі» протягом короткого проміжку часу (кілька секунд). Крім того, робоча пам'ять є необхідною передумовою відтворення інформації з довготривалої пам'яті. Ураження робочої пам'яті розглядається багатьма дослідниками як ключовий компонент нейрокогнітивного дефіциту при шизофренії [36; 52; 78]. Клінічна значимість закономірностей функціонування робочої пам'яті визначається

її тісним взаємозв'язком із порушеннями в інших сферах когнітивної діяльності, а саме: уваги, планування, пам'яті та інтелекту загалом [53]. Нейроанатомічні дослідження проведені на людиноподібних приматах виявили зв'язок багатьох аспектів робочої пам'яті з функціонуванням динамічних нейрональних систем із залученням префронтальних кортикальних ділянок [14; 35], а також те, що ці системи можуть бути ураженими при шизофренії [35]. Дані знахідки, а також чисельні спостереження зниження функції мезокортикальної дофамінергічної системи значною мірою породили концепцію «гіпофронтальності» при шизофренії та підтвердили фундаментальне значення нейрокогнітивних порушень при даному захворюванні.

Ряд сучасних робіт присвячені дослідженню взаємозв'язку нейрокогнітивного функціонування та психопатологічної симптоматики. Виявлено, що немає прямої кореляції між вираженістю нейрокогнітивних порушень загалом та психотичною симптоматикою, зокрема галюцинаціями та маяченням [1; 22; 54; 65; 81]. Звертається увага, що на відміну від позитивної симптоматики, яка часто міняється, когнітивний дефіцит є відносно стійким конструктом [7]. Підтвердженням цього можуть бути результати нейрокогнітивного тестування пацієнтів із шизофренією в стадії загострення позитивної симптоматики та повторного їх тестування в часі редукції психозу, які виявили стабільність та незмінність когнітивного дефіциту [92]. Проте встановлено певний зв'язок когнітивної дисфункції з негативною симптоматикою [28; 66; 79; 80]. З одного боку, дефіцит мотивації, ключовий компонент негативної симптоматики може негативно впливати на якість виконання нейрокогнітивних тестів, з іншої – нейрокогнітивний дефіцит може спричиняти брак мотивації – пацієнти із когнітивним ураженням менш мотивовані на встановлення цілей та досягнення їх [24]. При цьому повторні невдачі у досягненні соціальних цілей (наприклад, працевлаштування, міжособистісні стосунки) через недостатність когнітивних навичок, призводять до демотивованості та соціальної ізоляції.

Особливе місце в феноменології шизофренії відводиться формальним розладам процесу мислення. У практичній діяльності, власне, наявність формальних розладів мислення часто служить ключовим діагностичним критерієм шизофренії. Дефіцит семантичної пам'яті розглядається як ключовий компонент, що пов'язує когнітивне функціонування та формальні розлади мислення [27]. Власні спостереження когнітивної діяльності пацієнтів з шизофренією вказують на можливий зв'язок порушень вербальної робочої (оперативної) пам'яті з вираженістю формальних розладів мислення. Аморфність, зісковзування, розірваність є наслідком порушеної здатності послідовно формувати мисленнєвий ряд, що в свою чергу, імовірно, пов'язано із недостатністю оперативного утримання в пам'яті компонентів думки. Фактично, пацієнти, закінчуючи думку, не пам'ятають її початок, поняття не пов'язані між собою, бо початкове поняття не залишає «слідів», тому наступні поняття виникають без зв'язку із попередніми, а радше під впливом

зовнішніх стимулів та актуальних інтрапсихічних несвідомих контекстів.

Депресивні розлади в тій чи іншій мірі присутні у більшості пацієнтів із шизофренією [50] тому важливим є з'ясування ролі депресивного афекту в походженні когнітивного ураження. Лише кілька досліджень були присвячені цій тематиці, виявлено, що депресія може впливати на взаємозв'язок негативної симптоматики та нейрокогнітивної дисфункції [9]. Узагальнені результати досліджень доводять, що нейрокогнітивна дисфункція є ключовою за шизофренії і являє собою окремий кластер патологічних проявів нарівні з позитивною, негативною, афективною симптоматикою [16; 33; 40].

Багатьма дослідниками когнітивне функціонування розглядається як предиктор ефективності соціального функціонування [38] та здатності застосовувати щоденні життєві навички [29; 72]. Всі ключові нейрокогнітивні конструкти показали значимий взаємозв'язок із елементами функціонального виходу [39; 69]. Нейрокогнітивні порушення та пов'язаний з ними дефіцит здатності виконувати щоденні життєві функції (функціональна компетентність) негативно впливають на здатність пацієнтів проживати окремо та давати собі раду самостійно [62]. Здатність незалежно функціонувати є тим показником, який з особливою показовістю відрізняє менш когнітивно уражених хворих із шизофренією від пацієнтів із вираженим когнітивним дефіцитом [59]. В одному із досліджень пацієнтів з шизофренією, які перенесли первинний психотичний епізод, виявлено кореляцію кількості та якості соціальних контактів з показниками когнітивного функціонування [91]. У контексті вказаних закономірностей варто підкреслити традиційну стратегію вітчизняної психіатрії щодо досягнення максимально повної ресоціалізації пацієнтів із психотичним досвідом, що, зокрема, і передбачає досягнення незалежності соціального функціонування.

Одним із основних критеріїв якості надання медичної допомоги хворим із психічними розладами є показник якості життя. Це закономірно, оскільки саме визначення психічного розладу передбачає момент дезадаптації, життєвої невлаштованості, ангедонії. Редукція якості життя пацієнтів із шизофренією є прямо пов'язана із когнітивним ураженням. Виявлено, що взаємовідношення між суб'єктивним переживаннями себе, власного життя та соціальним функціонуванням у хворих на шизофренію забезпечуються виконавчим функціонуванням, важливим компонентом нейрокогнітивного функціонування загалом [10]. Пацієнти на шизофренію мають менш реалістичне уявлення про своє соціальне функціонування у випадку більш вираженого ураження виконавчих функцій. Mohamed et al. у власному дослідженні прийшли до висновку, що когнітивний дефіцит є стрижневим компонентом редукції якості життя хворих на шизофренію, хоч вираженість позитивної та негативної симптоматики також чинить суттєвий вплив [4].

Показано, що рівень трудової адаптації прямо залежить від вихідних показників нейрокогнітивного функціонування при шизофренії. Зокрема, покращення

якості праці пацієнтів в 6-ти місячній програмі трудової реабілітації визначалось якістю вихідного виконання різних когнітивних тестів [6]. Встановлено, що порушення нейрокогнітивних функцій відіграє більш важливу роль порівняно із клінічною симптоматикою в здатності пацієнтів із шизофренією працювати [64]. Медико-соціальна значущість цієї проблеми полягає в тому, що значну питому вагу пацієнтів з шизофренією складають особи працездатного віку, а нейрокогнітивні порушення фактично являються ключовими параметрами, які визначають інвалідизацію [73].

Ефективність когнітивної діяльності тісно пов'язана із медикаментозною комплаєнтністю і є значущим предиктором здатності пацієнтів з шизофренією дотримуватись лікувальних процедур [30, 49]. Когнітивний дефіцит є одним із ключових чинників порушення лікувального режиму, що призводить до низької ефективності лікування та високого ризику загострення хвороби. Поганий комплаєнс був асоційованим із низькими результатами виконання тестів на увагу та візуальну пам'ять [48]. В іншому дослідженні порушення пам'яті було найважливішим предиктором часткового комплаєнсу [26].

Нейрокогнітивне ураження також має взаємозв'язок із коморбідними медичними станами. Зокрема, виявлено, що дефіцит вищих виконавчих функцій, таких як планування, негативно впливає на здатність хворих на шизофренію звертатись за медичною допомогою у випадку супутніх захворювань. Нездатність пацієнтів із шизофренією зменшити вплив шкідливих звичок (наприклад, куріння, вживання алкоголю) корелює із порушенням пам'яті та уваги [3; 32]. Таким чином, когнітивна недостатність може призводити до виникнення додаткових медичних проблем.

Актуальним завданням психіатрії завжди було раннє виявлення та лікування шизофренії. Особлива увага приділялась вивченню ранніх презентацій захворювання, закономірностей доманіфестного періоду, факторів ризику та предикторів захворювання. В ранніх наукових роботах, метою яких було дослідити зв'язок когнітивного функціонування із ризиком подальшого розвитку шизофренії з'ясовано, що у дітей, які в подальшому захворіли на шизофренію показники когнітивної діяльності значно відрізняються від показників загальної популяції дітей [20; 51; 75]. В Ізраїлі після обстеження всіх підлітків віком від 16 до 17 років виявлено, що когнітивні функції є більш уражені у тих підлітків, які пізніше були госпіталізовані з приводу шизофренії. Проаналізувавши всі дані, автори зробили висновок, що оскільки когнітивний дефіцит передував розвитку захворювання, він нарівні із соціальною ізоляцією є значимим предиктором розвитку психотичних розладів у підлітків із схильністю до виникнення шизофренії [31]. В осіб, які перенесли первинний психотичний епізод, результати виконання когнітивних тестів у продромальній стадії свідчать, що когнітивні порушення виникають саме до маніфестації шизофренії. Базуючись на вказаних даних автори дослідження ставлять питання про можливість існування інтелектуальних маркерів захворювання [21].

Перспективні дослідження показують, що нейрокогнітивне ураження є вираженим у осіб ультрависокого ризику розвитку шизофренії, який визначається спадковою обтяженістю шизофренією та наявністю легких субсиндромальних порушень, які можна віднести до продромальних [17; 11; 97]. При чому найбільш надійними в якості предикторів розвитку психозу в осіб ультрависокого ризику є ураження вербальної пам'яті [41] та порушення уваги [12]. Хоча, використовуючи регресивну модель у дослідженні осіб високого ризику розвитку шизофренії Keefe et al. (2006) встановили, що найважливішими предикторами розвитку психозу є генетичний фактор – спадкова обтяженість, високий рівень підозріливості, незвичайний зміст думок, зловживання психоактивними речовинами [56]. У продовження цього можна із впевненістю констатувати, що як тільки розвивається психоз, когнітивне ураження стає особливо вираженим [7; 87–90].

Порушення когнітивного функціонування пов'язані із шизофренією на даному етапі розвитку науки все частіше розглядаються як потенційні мішені для терапевтичного втручання [44]. Дослідження впливу антипсихотичних препаратів на нейрокогнітивні порушення дали суперечливі результати. Кілька ранніх робіт та мета-аналітичних оглядів показали, що атипові антипсихотики можуть бути ефективнішими в корекції нейрокогнітивного дефіциту порівняно із антипсихотиками першої генерації. Проте самі дослідники визнавали певні методологічні обмеження цих досліджень пов'язані із малою вибіркою пацієнтів та відносно великими дозами нейролептиків, які порівнювались, супутнім використанням антихолінергічних середників та ін. [23; 74; 96]. У наступних дослідженнях більш довершених методологічно, зокрема в CATIE study, на вибірці більш ніж 800 пацієнтів рандомізованих на лікування перфеназіном, оланзапіном, рісперідоном, кветіапіном та зіпразідоном, не було виявлено достовірної відмінності між препаратами за впливом на нейрокогнітивні порушення після двох місяців лікування [55]. Такі результати були неочікуваними та суперечливими враховуючи попередні дослідження [83], проте інші роботи в яких використовувалась ідентична методологія для вивчення впливу рісперідона, оланзапіна та кветіапіна на когнітивне функціонування у пацієнтів із первинним епізодом шизофренії підтвердили дуже помірний ефект лікування [93]. В контексті даної проблематики особливий науковий інтерес викликає Дослідження першого епізоду шизофренії Європейського Союзу (EUFEST). Порівнювались ефекти від використання галоперідолу, амисульпіриду, оланзапіну, кветіапіну, зіпразідону. Дослідження показало відсутність відмінностей між препаратами, хоч у всіх групах спостерігалось покращення когнітивного функціонування. Цікаво, що покращення нейрокогніції продемонструвало зв'язок із зміною клінічної симптоматики, що свідчило – нейрокогнітивні ефекти вказаних препаратів залежать радше від загального покращення клінічного статусу [84]. Узагальнюючи існуючі результати можна стверджувати, що антипсихотична терапія

незначно, якщо не сказати мінімально, покращує власне нейрокогнітивні функції, незалежно від препарату, який використовується. Провівши огляд актуальних клінічних досліджень шизофренії, перелік яких розміщено на сайті Національного інституту здоров'я США clinicaltrials.com, можна переконатись, що значна частина наукових розробок стосується власне проблематики нейрокогнітивних порушень.

Враховуючи клінічну значимість нейрокогнітивних розладів, постає закономірне питання про їх патофізіологічний субстрат при шизофренії. При огляді досліджень із використанням магнітно-резонансної томографії було виявлено, що редукція об'єму як лобної та скроневої долі так і мозку загалом є асоційованою із загальним інтелектуальним ураженням та специфічним нейрокогнітивним дефіцитом [4]. Докази регіональної патології при шизофренії отримані в іншому огляді досліджень із використанням об'ємної МРТ, вказують на значну редукцію об'єму темпоральної долі загалом та медіальних темпоральних структур (гіпокамп, парагіпокампальна звивина, мигдалевидне тіло) зокрема [60], це, власне, ті структури, які відповідають за деякі нейрокогнітивні домени. Harrison J. P., провівши обширний огляд літератури стосовно досліджень нейропатології шизофренії, виявив, що захворювання є асоційованим із розширенням шлуночків та зменшенням кортикального об'єму, при цьому патологія найбільше представлена в гіпокампі, префронтальній корі та дорсальному таламусі. Вказані аномалії визначають порушення нейрональних взаємозв'язків як всередині, так і між даними регіонами та виникають більш імовірно під час розвитку мозку. Виявлено також, що на клітинному рівні зміни представлені у вигляді аномалій пресинаптичних та дендритичних параметрів [46]. Hans W Moises та ін. (2002) висунули гіпотезу, що принаймі частково розвиток шизофренії пов'язаний із дефіцитом факторів росту глії, що визначає синаптичну дестабілізацію при шизофренії. Гіпотеза побудована на даних про зменшену кількість клітин глії та зменшену експресію гліальних генів при шизофренії [45]. Клітини глії в ЦНС відіграють протективну, регенеративну та активну регуляторну роль – синтезуючи нейротрофічні фактори, стимулюють нейрогенез в гіпокампі та паравентрикулярній зоні, впливають на нейрональну активність, силу синаптичних зв'язків та імовірно є складовою синаптичної нейротрансмісії. Через синтез нейротрофічних факторів гліальні клітини забезпечують позитивний зворотній зв'язок між пресинаптичними нейронами та їхніми постсинаптичними мішенями. У свою чергу сила та ефективність синаптичних зв'язків, зокрема в глутаматергічних нейронах префронтальної кори та гіпокампа, забезпечують нейрональну пластичність, довготривалу потенціацію, які є ключовими в широкому спектрі нейрокогнітивної діяльності.

На основі аналізу літератури та власних спостережень нейрокогнітивної діяльності пацієнтів із шизофренією сформульовано дослідницьку гіпотезу про потенційну ефективність включення в комплекс лікування

хворих на шизофренію нейротрофічних середників, зокрема церебраліну, для корекції нейрокогнітивних порушень. Проводиться відповідне дослідження.

Література:

- Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E (1991) Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 5:123–134
- Addington J, Addington D (2000) Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res* 44:47–56
- Aitchison K. J., Meehan K., Murray R.M. *First episode psychosis*. Martin Dunitz 1999.
- Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res* 2004; 70: 117–45.
- Baddeley A (1992) Working memory. *Science* 255:556–559, Review
- Bell MD, Bryson G (2001) Work rehabilitation in schizophrenia: does cognitive impairment limit improvement? *Schizophr Bull* 27:269–279
- Bilder R. M., Goldman R. S., Robinson D., et al: Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 157(4):549–59, 2000
- Braff D. L., Freedman R., Schork N. J., Gottesman I. I. (2007) Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 33:21–32.
- Brebion G., Gorman J. M., Malaspina D., et al: Clinical and cognitive factors with verbal memory task performance in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158(5):758–64, 2001
- Brekke J. S., Kohrt B., Green M. F. (2001) Neuropsychological functioning as a moderator of the relationship between psychosocial functioning and the subjective experience of self and life in schizophrenia. *Schizophr Bull* 27:697–708
- Brewer W. J., et. al (2003) Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:1790–1794 Cognitive Impairment in Schizophrenia 31
- Brewer W. J., et. al (2005) Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first episode psychosis. *Am J Psychiatry* 162:71–78
- Buchanan R. W., Holstein C., Breier A. (1994) The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol Psychiatry* 36:717–725
- Callicott J. H., et. al (1999) Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex* 9:20–26
- Cameron D. E. Early schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1938; 95: 567–578.
- Cannon T., Bearden C. E., Hollister J. M. et al. Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophrenia Bulletin* 2000; 26, 379–93.
- Caspi A., et. al (2003) Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophr Res* 65:87–94
- Courtet P., Gottesman I. I., Jollant F., Gould TD (2011) The neuroscience of suicidal behaviors: what can we expect from endophenotype strategies? *Translational Psychiatry*, May 10; 1
- Barch D. M., Keefe RSE (2010) Anticipating DSM-V: Opportunities and challenges for cognition and psychosis. *Schizophr Bull* 36:43–47
- David A. S., et. al (1997) IQ and risk for schizophrenia: A population-based cohort study. *Psychol Med* 27:1311–1323
- Davidson M., et. al (1999) Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 156:1328–1335
- Davidson M., et.al (1995) Severity of symptoms in chronically institutionalized geriatric schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 152:197–207
- Davis S. M., et. al (2003) Statistical approaches to effectiveness measurement and outcome-driven re-randomizations in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) studies. *Schizophr Bull* 29:73–80
- Deci E. L., Flaste R.: *Why We Do What We Do: Understanding Self-Motivation*. New York, NY, Penguin Books, 1996
- Dickerson F., Boronow J. J., Ringel N., Parente F. (1999) Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: A 2-year follow-up. *Schizophr Res* 37:13–20
- Donohoe G., et. al (2001) Predictors of compliance with neuroleptic medication among inpatients with schizophrenia: A discriminant function analysis. *Eur Psychiatry* 16:293–298
- Elvegag B., Weickert T., Wechsler M., et al: An investigation of the integrity of semantic boundaries in schizophrenia. *Schizophr Res* 53(3):187–98, 2002
- Ertuğrul A., Uluğ B. (2002) The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 105:196–201
- Evans J. D., et. al (2003) The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 53:422–430
- Fenton W. S., Blyler C. R., Heinssen RK (1997) Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull* 23:637–651
- Fuller R., Nopoulos P., Arndt S., O'Leary D., Ho B. C., Andreasen N. C. (2002) Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry* 159:1183–1189
- George T. P., et. al (2000) Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:1835–1842
- Gold J. M., Harvey P. D. Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16: 295–312.
- Gold J. M., et. al (2003) Working memory for visual features and conjunctions in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 112:61–71
- Goldman-Rakic P. S. (1987) Circuitry of the frontal association cortex and its relevance to dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 6:299–309
- Goldman-Rakic P. S. (1994) Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6:348–357
- Gottesman I. I., Gould T. D. (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160:636–645.
- Green M. F. (1996) What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153:321–330
- Green M. F., Kern R. S., Braff D. L., Mintz J. (2000) Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr Bull* 26:119–136, Review
- Harvey P. D., Keefe R. S. E. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (2): 176–84.
- Hawkins K. A., et. al (2004) Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophr Res* 67:115–122
- Horan W. P., Braff D. L., Nuechterlein K. H., et. al. (2008) Verbal working memory impairments in individuals with schizophrenia and their first-degree relatives: findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 103:218–228.
- Hunt J. McV., Cofer C. N. Psychological deficit. In: Hunt J. McV., ed. *Personality and the behavior disorders*. New York: Ronald Press, 1944.
- Hyman S. E., Fenton W. S. (2003) Medicine. What are the right targets for psychopharmacology? *Science* 299:350–351
- Hans W. Moises, Tomas Zoega, Irving I. Gottesman. The glial growth factors deficiency and synaptic destabilization hypothesis of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2002
- Harrison Paul J. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation *Brain* (1999), 122, 593–624
- Jablensky A. (2010) The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12:271–287.
- Jarboe K. S., Schwartz SK (1999) The relationship between medication noncompliance and cognitive function in patients with schizophrenia. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 5:S2–S8
- Jeste S. D., et. al (2003) Cognitive predictors of medication adherence among middle-aged and older outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 63:49–58
- Jin H., Zisook S., Palmer B. W., et al: Association of depressive symptoms and functioning in schizophrenia: A study of older

- outpatients. *J Clin Psychiatry* 62:797–803, 2001
51. Jones P., et. al (1994) Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 344:1398–1402
 52. Keefe, R. S. E.: The assessment of neurocognitive treatment response and its relation to negative symptoms in schizophrenia. in *Negative Symptom and Cognitive Deficit Treatment Response in Schizophrenia*. Edited by Keefe R. S. E., Mcevoy J. P. Washington: APA, 2000, pp 85–110
 53. Keefe R. S. E. (2000) Working memory dysfunction and its relevance in schizophrenia. In: Sharma T., Harvey P. D. (eds) *Cognition in schizophrenia: characteristics, correlates, and treatment*. Oxford University Press, Oxford, pp 16–49
 54. Keefe R. S. E., Bilder R. M., Harvey P. D., et. al (2006a) Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology* 31:2033–2046
 55. Keefe R. S. E., Bilder R. M., Davis S. M., Harvey P. D., et. al CATIE Investigators, Neurocognitive Working Group (2007a) 34 R. S. E. Keefe and P. D. Harvey Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry* 64:633–647
 56. Keefe R. S. E., Perkins D. O., Gu H., Zipursky R. B., Christensen B. K., Lieberman J. A. (2006b) A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr Res* 88:26–35
 57. Keefe R. S. E., Fenton W. S. (2007) How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull* 33:912–920
 58. Kraepelin E. In: Robertson G. M., ed. *Dementia praecox and paraphrenia*. Melbourne, FL: Robert E. Krieger, 1971 (originally published in 1919).
 59. Leung W. W., Bowi C. R., Harvey P. D. (2008) Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: A cross-sectional study. *J Int Neuropsychol Soc* 14:479–488
 60. Lawrie S. M., Abukmeil S. S. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. [Review]. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 110–20.
 61. Malec J. Neuropsychological assessment of schizophrenia versus brain damage: a review. *J Nerv Ment Dis* 1978;166:507.
 62. Mausbach B. T., et. al (2008) Usefulness of the UCSD performance-based skills assessment (UPSA) for predicting residential independence in patients with chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res* 42:320–327.
 63. McClure M. M., et. al (2007) Correlations of functional capacity and neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: evidence for specificity of relationships? *Schizophr Res* 89:330–338
 64. McGurk S. R., et. al (2003) Cognitive and symptom predictors of work outcomes for clients with schizophrenia in supported employment. *Psychiatr Serv* 54:1129–1135
 65. Mohamed S., et. al (2008) Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165:978–987
 66. Morris R. G., et.al: Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. *Schizophr Res* 14(3):235–46, 1995
 67. Michael Foster Green and Keith H. Nuechterlein. Should Schizophrenia Be Treated as a Neurocognitive Disorder? *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 25, No. 2, 1999.
 68. Mueser K. T., Bellack A. S., Douglas M. S., Wade J. H. (1991) Prediction of social skill acquisition in schizophrenic and major affective disorder patients from memory and symptomatology. *Psychiatry Res* 37:281–296
 69. Nuechterlein K. H., et. al (2004) Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72:29–39, Review
 70. Paulsen J. S., Heaton R. K., Sadek J. R., et al: The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 1(1):88–99, 1995
 71. Paunio T., Tuulio-Henriksson A., Hiekkinen T., et.al (2004) Search for cognitive trait components of schizophrenia reveals a locus for verbal learning and memory on 4q and for visual working memory on 2q. *Human Molecular Genetics*, 13:1693–1702.
 72. Patterson T. L., Goldman S., McKibbin C. L., Hughs T., Jeste D. V. (2001) UCSD Performance-Based Skills Assessment: development of a new measure of everyday functioning for severely mentally ill adults. *Schizophr Bull* 27:235–245.
 73. Purdon S. E. Neuropsychological function in schizophrenia after 6 month of doubleblind treatment with quetiapine or haloperidol. *Schizophr Res* 2000; 41: 152–3
 74. Rosenheck R., Doyle J., Leslie D., Fontana A. (2003) Changing environments and alternative perspectives in evaluating the cost-effectiveness of new antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 29:81–93
 75. Seidman L. J., et. al. North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) Group (2010) Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 67:578–588
 76. Shakow D. *Adaptation in schizophrenia: the theory of segmental set*. New York: John Wiley and Sons, 1979.
 77. Shelton R. C., Weinberger D. R. X-ray computerized tomography studies in schizophrenia: a review and synthesis. In: Nasrallah H. A., Weinberger D. R., eds. *Handbook of schizophrenia*. Amsterdam: Elsevier Science, 1986:207–250
 78. Silver H., et. al (2003) Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:1809–1816
 79. Strauss M. E.: Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 19(2):215–31, 1993
 80. Summerfelt A. T., Alphas L. D., Funderburk F. R., et al: Impaired Wisconsin Card Sort performance in schizophrenia may reflect motivational deficits. *Arch Gen Psychiatry* 48(3):282–3, 1991
 81. Tamlyn D., et. al (1992) Memory impairment in schizophrenia: Its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychol Med* 22:101–115
 82. Twamley E. W., et. al (2003) Generalized cognitive impairments, ability to perform everyday tasks, and level of independence in community living situations of older patients with psychosis. *Am J Psychiatry* 159:2013–2020
 83. Kraemer H. C., Frank E. (2010) Evaluation of comparative treatment trials: assessing clinical benefits and risks for patients, rather than statistical effects on measures. *J Am Med Assoc* 304:683–684
 84. Sweet R. A., Pollock B. G., Mulsant B. H., Rosen J., Sorisio D., Kirshner M., Henteleff R., DeMichele M. A. (2000) Pharmacologic Profile of Perphenazine's Metabolites. *J Clin Psychopharmacol* 20:181–187
 85. Heinrichs R. W., Zakzanis K. K.: Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12:426–444, 1998
 86. Harvey P. D., Keefe R. S. E.: Cognitive impairment in schizophrenia and implications of atypical neuroleptic treatment. *CNS Spectr* 2:1–11, 1997
 87. DeLisi L. E., Tew W., Xie S., et al: A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 38(6):349–60, 1995
 88. Mohamed S., Paulsen J. S., O'Leary D., et al: Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 56(8):749–54, 1999
 89. Hoff A. L., Riordan H., O'Donnell D. W., et al: Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *Am J Psychiatry* 149(7):898–903, 1992
 90. Stirling J., White C., Lewis S., et al: Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophr Res* 65(2–3):75–86, 2003
 91. Malla A. K., Norman R. M. G., Manchanda L. T.: Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis. *Psychol Med* 32(6):1109–1119, 2002
 92. Nopoulos P., et. al: Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophr Res* 14(1):29–37, 1994
 93. Van Putten T., Marder S. R., Würshing W. C., Aravagiri M., Chabert N. (1991) Neuroleptic plasma levels. *Schizophr Bull* 17:197–216
 94. Velligan D. I., et. al (2000) Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *J Nerv Ment Dis* 188:518–524
 95. Weinberger D. R., Berman K. F., Zec R. F. Psychologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:114–124.
 96. Swartz M. S., Perkins D. O., Stroup T. S., McEvoy J. P., Nieri J. M., Haak D. C. (2003) Assessing clinical and functional outcomes in the

Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. Schizophr Bull 29:33–43

psychosis: past and current conceptualizations. Schizophr Bull 22:353–370

97. Yung A. R., McGorry P. D. (1996) *The prodromal phase of first-episode*

**НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОБОСНОВАНИЕ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ГИПОТЕЗЫ**

А. Р. ЦЬОНА

В статье представлен анализ литературы по вопросу нейрокогнитивных нарушений при шизофрении. Показана зависимость эффективности социального функционирования больных, течения и прогноза заболевания от выраженности нейрокогнитивных нарушений. Рассмотрена проблематика патофизиологического субстрата нейрокогнитивных нарушений и возможность их коррекции. В результате сформулирована исследовательская гипотеза.

**NEUROPSYCHOLOGICAL DISTURBANCES UNDER SCHIZOPHRENIA. LITERATURE REVIEW AND INVESTIGATIONAL
HYPOTHESIS ARGUMENTATION**

A. R. TSONA

Literature review showed the significance of neurocognitive disturbances under schizophrenia its impact on functioning in different areas. Promlematics of pathophysiological substrate in case of neurocognitive deficit was reviewed Investigational hypothesis – correction of neurocognitive disturbances with neurotrophic drug Cerebrolisin was scientifically grounded