

## **ДИСКУССИОННАЯ ПРОБЛЕМА ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ**

**И.Я. Гурович, Л.Я. Висневская**

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –  
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

Данная проблема привлекает к себе особое внимание, поскольку речь идет о существенном значении когнитивных нарушений при психических расстройствах. В появившейся публикации ставится вопрос: являются ли когнитивные нарушения при психических заболеваниях эндофенотипом или эпифеноменом? В связи с важностью вопроса и для ознакомления с дискуссией представим содержание этой публикации<sup>1</sup> в виде подробного реферата. В редакционной статье, предваряющей эту публикацию, N.Sartorius отмечает, что основным различием между функциональными психическими расстройствами и расстройствами, связанными с очевидным мозговым повреждением, было то, что последние характеризовались нарушениями, указывающими на когнитивные поражения. Психотические и невротические расстройства назывались «функциональными» потому, что считалось, что их происхождение связано с разрушением функции в отличие от мозгового повреждения.

Наличие или отсутствие когнитивного повреждения рассматривалось как основной критерий различия органических психических расстройств от других психических расстройств. Использование этого критерия для различения органических психических расстройств от психотических расстройств теперь выглядит в определенной степени нелогичным.

К концу 20-го столетия это положение внезапно изменилось без какой-либо большой дискуссии или оппозиции. Автор называет это «тихой революцией». Психиатры стали говорить о когнитивных симптомах шизофрении или биполярного расстройства, это выглядело так, как будто прежнее общепринятое различие органических и функциональных расстройств вовсе никогда не существовало. Несмотря на это, Всемирная Организация

Здравоохранения настаивала на этом различии, и десятый пересмотр международной классификации болезней (ICD-10) перечисляет группы психических расстройств в том же порядке, который существовал тогда, когда считалось, что органические психические расстройства имеют когнитивные симптомы и плохой прогноз. Наиболее стойкие расстройства перечисляются в начале (деменция и последствия мозговой травмы), далее следуют психотические расстройства, которые считаются более курабельными, так как они не связаны с явным мозговым повреждением, и потом – невротические расстройства. Это подтверждает описание шизофрении («ясное сознание и интеллектуальные возможности обычно сохраняются, хотя некоторые когнитивные недочеты могут включаться с течением времени»). Таким образом, это описание упоминает, что некоторые когнитивные симптомы могут присутствовать, но не рассматриваются как ключевые свойства шизофрении. Когнитивные симптомы обычно не упоминаются при описании аффективных расстройств, хотя трудности концентрации и сосредоточения отмечаются при их описании, но не как ведущие.

В 1999 году N.C.Andreasen [3] писала, что различные причины могут приводить к «повреждению фундаментальных когнитивных процессов», что в свою очередь, может привести к «повреждению одного или более вторичных когнитивных процессов», которые в свою очередь вызывают симптомы шизофрении. Эта модель не всеми была принята и Американская психиатрическая ассоциация в диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (DSM-5) не включает когнитивные расстройства в ключевые симптомы шизофрении. Наличие когнитивных симптомов при депрессивном заболевании обычно признается и описывается как недостаточность внимания и концентрации, как следствие поглощенности аффективными симптомами.

<sup>1</sup> Hot Debates in CNS Disorders. Is Cognitive Impairment in Mental Disorders an Endophenotype or an Epiphenomenon? Lundbeck Institute Magazine. February 2015. N 19.

N.Sartorius отмечает, что статья, о которой пойдет речь, поднимает дискуссию на следующую ступень. Принимая за основу положение, что когнитивные симптомы являются центральными при шизофрении и депрессии, авторы располагают аргументы в пользу и против каузальной роли когнитивного повреждения при этих заболеваниях. Если, с одной стороны, когнитивные повреждения являются причиной шизофрении и депрессивного расстройства, тогда большинство современных попыток найти эффективные способы лечения и возможной профилактики должны изменить направление, если же, с другой стороны, когнитивные повреждения являются лишь симптомом шизофрении или депрессии, изучение когнитивных нарушений фокусируется на тех же путях, что и в отношении остальных симптомов расстройства. Таким образом, в любом случае, роль когнитивного повреждения при шизофрении и аффективных расстройствах, как полагают эти авторы, требует рассмотрения в новом направлении либо изменения фокуса лечебных стратегий от других симптомов к когнитивному повреждению. Эта переориентация в нашем мышлении и исследованиях с традиционных мишеней, таких как позитивные и негативные симптомы, к когнитивному повреждению является «тихой революцией» в нашем концептуальном понимании шизофрении и депрессивных расстройств. Эта революция может в конечном итоге привести к новому пониманию и успешному ведению этих расстройств, которые входят в десятку наиболее важных причин несостоятельности в нашем столетии.

Группа профессоров С.Noschi (Прага), К.Kane (Нью-Йорк), W.Labee (Дюссельдорф), Ph.Lorwood (Париж), S.Kennedy (Торонто) – авторы основной статьи «Являются ли когнитивные расстройства при психических заболеваниях эндофенотипом или эпифеноменом?» указывают, что эндофенотип, известный также как промежуточный фенотип, является измеряемым компонентом, который возникает в течение перехода от фенотипа к болезни [21]. В 2003 году I.Gottesman и T.Gould обозначили пять критериев для эндофенотипа в психиатрии [15]:

1. Эндофенотип связан с заболеванием в популяции;
2. Эндофенотип является наследственным;
3. Эндофенотип является первично независимым от статуса (то есть он проявляется у индивидуума независимо от того, является ли заболевание активным или нет);
4. В семьях эндофенотип и болезнь взаимно отделены (то есть они наследуются вместе);
5. Эндофенотип, обнаруживаемый у пораженных членов семьи, находят у непораженных членов семьи чаще, чем в общей популяции.

В отличие от этого, эпифеномен является симптомом или функцией, которая возникает одновременно с болезнью, но не является ее причиной.

Другими словами, у них может совпадать происхождение, но эпифеномен и фенотип не лежат в одной плоскости. Таким образом, эпифеномен может рассматриваться как вторичное и в определенной степени независимое проявление болезни.

В статье обсуждаются концепции эндофенотипа и эпифеномена в отношении шизофрении и большого депрессивного расстройства (БДР), чтобы ответить на вопрос, является ли когнитивное повреждение при этих заболеваниях эндофенотипом или эпифеноменом.

Следующие данные при шизофрении показывают, что когнитивное повреждение отвечает всем пяти критериям эндофенотипа I.Gottesman и T.Gould [15].

*Критерий 1 и 3. Связь с заболеванием в популяции и первичная независимость от состояния.* Имеется большое количество данных для поддержания точки зрения, что когнитивное повреждение является ядерной характеристикой шизофрении. Оно присутствует во многих когнитивных сферах и по измерениям стандартными клиническими тестами находится на уровне от 0,46 до 1,41 [20]. Даже после начальной стабилизации первого эпизода у пациентов обнаруживается когнитивное снижение по сравнению со здоровым контролем [6]. Более того, имеются данные о том, что когнитивное снижение наступает раньше психотических симптомов. Это отмечено в работах, в которых ретроспективно рассматривались стандартизованные учебные тесты у 70 студентов, у которых затем развилась шизофрения [13]. Учебные достижения явно снижались в возрасте от 13 до 16 лет ниже стандартных норм. Также показан преморбидный IQ-дефицит среди индивидуумов, у которых развилась шизофрения в мета-анализе [39] и в проспективном исследовании [29]. Также при исследовании прошлого субъектов, в инициальном эпизоде шизофрении или шизоаффективного расстройства с контролем здоровых, стандартизованные тесты достижений, полученные из академических оценок, показывают снижение по шкале IQ WAIS-R в группе пациентов. Эти данные выявляют существенный дефицит когнитивных возможностей в раннем детстве людей, у которых в дальнейшем развилась шизофрения по сравнению со здоровым контролем [7]. Вдобавок значительные различия были отмечены на очень ранних этапах обучения с увеличением разрыва между группами с течением времени. После наступления психоза, пациенты с шизофренией страдают дальнейшим снижением когниции [29].

В клиническом исследовании эффективности антипсихотических вмешательств (CATIE – Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) [23], которое включало почти 1500 пациентов с хронической шизофренией, когнитивное повреждение не имело корреляции с позитивными симптомами и имело лишь умеренные корреляции с негативными симптомами.

*Критерий 2. Наследственность.* Консорциум когнитивного генома (COGENT) провел исследование с целью получения первых молекулярных генетических данных в отношении связи между общими когнитивными возможностями и риском шизофрении [26]. Был проведен мета-анализ уровня полигенетического нуклеотидного полиморфизма в полученных с помощью широкого спектра когнитивных геномных шкал (у 500 индивидуумов), примененных в четырех когортах больных шизофренией. У пациентов с шизофренией были значительно более низкие когнитивные полигенные уровни по сравнению с контролем, что подтверждает генетическую связь между шизофренией и когнитивной дисфункцией.

*Критерии 4 и 5. Представительство в семье.* На клиническом уровне мета-анализ прояснил основные значения различных когнитивных тестов из 58 работ о когнитивной эффективности непораженных взрослых родственников пациентов с шизофренией [34]. Эта работа продемонстрировала относительную недостаточность когнитивных возможностей непораженных родственников по сравнению со здоровым контролем. Значения эффективности были на уровне от малых до средних в различных заданиях с наибольшими показателями при обучении на слух, копировании изображения и категориального мышления. Однако, вопреки этим данным, не было окончательно доказано, что когнитивные повреждения при шизофрении отвечают всем пяти критериям эндофенотипа. Хотя большинство признаков эндофенотипии когнитивного повреждения подтверждено, взаимосвязи с болезнью не изучены во всех аспектах. Вдобавок, хотя большинство больных шизофренией действительно демонстрируют определенные когнитивные повреждения, имеются большие конструктивные различия в различных областях, частично перекрещивающиеся [31], и значительные индивидуальные особенности. Наши возможности с достаточной чувствительностью и специфичностью измерить когнитивное повреждение также находятся под вопросом, так как психометрические тесты недостаточно стандартизованы и не всегда специфичны для той или иной области. Более того, имеются данные, что определенная степень когнитивного повреждения наблюдается и у здоровых людей. Например, обзор показал, что более чем 10% здорового контроля имели аномальные психологические показатели в сравнении с 30% пациентов с шизофренией и их непораженных родственников [1]. Более того, имеются противоречивые результаты в отношении творческого интеллекта родственников психически больных. Находки из Исландии, например, показали, что родственники первой степени родства более успешны, чем общая популяция в определенных областях интеллектуальных усилий, особенно в смысле креативного и интеллектуального превосходства [22].

*Аргументы в пользу когнитивного повреждения как эпифеномена шизофрении.* J.T.Walters и M.J.Owen

[38], которые разработали модель эндофенотипа и эпифеномена, применили пять критериев для эндофенотипа к модели эпифеномена и нашли, что он также отвечает всем этим критериям. По J.T.Walters и M.J.Owen различительным фактором между моделями является то, что эндофенотип играет в болезни каузальную роль, а эпифеномен – нет. В настоящее время нет доказательств каузальной связи между когнитивным повреждением и развитием шизофрении, так что мы не можем быть уверены в том, что когнитивное повреждение является эндофенотипом. Попытки продемонстрировать, что повышение когниции имеет значительный антипсихотический эффект терпят поражение [18], однако как дополнительное лечение, мета-анализ находит, что холинэргические агенты ингибиторы холинэстеразы, донепезил, гелантамин и ривостигмин, а также глутаминовые агонисты (d-cycloserin, d-serin и CX516) дают небольшое улучшение показателей общих психиатрических симптомов и умеренные улучшения в показателях негативных симптомов и отсутствие эффекта в отношении позитивных симптомов. Очень трудно доказать, имеется ли каузальная связь между потенциальным эндофенотипом и шизофренией. Такие методы исследования эндофенотипа как электрофизиологические, нейровизуализационные имеют сложную генетическую структуру, лимитирующую возможность их использования для генных открытий и характеристик [14]. Исследование, в котором были найдены ассоциации между 46 генами и 12 нейрокогнитивными и нейрофизиологическими эндофенотипами [16] также показало, что половина из этих генов была связана с более чем одним эндофенотипом («плейотропия» – pleiotropy). Таким образом, наследственность когнитивной дисфункции при шизофрении чрезвычайно сложна.

В заключение авторы констатируют, что когнитивное повреждение при шизофрении имеется до начала клинических симптомов у большинства пациентов. Более того, оно наблюдается у непораженных родственников первой степени родства. Когнитивное повреждение относительно стабильно при изменениях клинического статуса и не является вторичным по отношению к другим шизофреническим симптомам. Таким образом, когнитивное повреждение как будто отвечает критериям эндофенотипа. Однако когнитивное повреждение при шизофрении является гетерогенной конструкцией, включающей различные области. Не все когнитивные области и их тесты отвечают полностью критериям эндофенотипа и исследования, посвященные патофизиологическим закономерностям при шизофрении, нуждаются в различении эндофенотипа и эпифеномена в каждой области когнитивного повреждения.

*Аргументы в пользу когнитивного повреждения как эндофенотипа большого депрессивного расстройства (БДР).* Следующие данные показы-

вают, что когнитивное повреждение при БДР соответствует всем пяти критериям I.Gottesman и T.Gould для эндофенотипа [15].

*Критерий 1. Связь с болезнью в популяции.* Когнитивное повреждение, особенно исполнительные функции, широко известно как важный аспект БДР. Мета-анализ 113 работ [36] показывает, что БДР относительно связано с нарушением достижений по нейропсихологическим показателям с размером эффекта, колеблющимся от 0,32 до 0,97. Хотя скорость действий также снижена, одной моторной заторможенностью нельзя объяснить такие результаты. Другой мета-анализ [34], включающий публикации, в которых использовалась батарея проб САНТАВ на депрессию, показывает, что пациенты с БДР имеют значительный дефицит исполнительной функции, памяти и внимания по сравнению со здоровым контролем. Более того, обзор когнитивного дефицита при депрессии и его мозгового коррелята [5] приводит к заключению, что общепринятая точка зрения, что нейропсихологические расстройства при депрессии являются просто эпифеноменом в настоящее время выглядит несколько устаревшим.

*Критерий 2. Наследственность.* Поддержка мнения о наследственном характере когнитивного повреждения при БДР идет от близнецовых и генетических работ. С применением Датского национального метрического реестра было выявлено 94 пары здоровых близнецов с высоким риском униполярной депрессии и 88 пар – с низким риском [10]. Здоровые близнецы с высоким риском имели статистически значимое обеднение достижений по почти всем измерениям когнитивных функций, включая избирательность и устойчивость внимания, исполнительные функции, речевой процесс и рабочую и декларативную память. Это когнитивное повреждение представляется как передающееся наследственным путем, так как у монозиготных близнецов имеется более высокий уровень нейрокогнитивного повреждения, чем у дизиготных. Вдобавок изучение 72 пациентов с БДР обнаружило наследственные генетические маркеры, с которыми могли быть связаны худшие показатели когнитивных тестов [35].

*Критерий 3. Первичная независимость от состояния.* Ряд исследований показывают, что когнитивный дефицит постоянно встречается при БДР. Изучалась когнитивная функция у 20 молодых людей, не получавших лечение, находившихся в полной ремиссии пациентов в сравнении с 23 лицами здорового контроля [40]. Пациенты с ремиссией имели значительный дефицит устойчивости внимания даже после коррекции резидуальных депрессивных симптомов. В другой работе показано, что когнитивный дефицит сохраняется в стадии ремиссии при униполярном депрессивном расстройстве [19] в виде нарушений внимания, темпа психических процессов и когнитивной гибкости. Мета-анализ САНТАВ [34] обнаружил, что пациенты в ремиссии при БДР имеют

значительный дефицит исполнительной функции и внимания по сравнению со здоровым контролем. Наконец, лонгитудинальное исследование, в котором симптоматология у молодых психиатрических амбулаторных пациентов прослеживалась на протяжении 21,6 месяцев [25] показало, что память и исполнительная функция были независимы от клинического состояния на ранних стадиях выхода из болезни.

*Критерии 4 и 5. Сверхпредставленность в семье.* Когнитивные нарушения обнаруживаются у непораженных членов семьи больного БДР. В одном исследовании [28], молодая женщина с наличием депрессий в семье, но сама не страдающая депрессией, обнаружила снижение кратковременной памяти воспроизведения и узнавания по сравнению с контролем, подобранным по полу и возрасту. Нарушение воспроизведения было частично связано с повышением секреции кортизола. В другом исследовании [11] у родственников первой линии пациентов с биполярным и униполярным депрессивным расстройством обнаружены нарушения исполнительной функции, но не памяти по сравнению со здоровым контролем. Более того, морфологическое исследование показало увеличение правой нижней фронтальной извилины у пациентов с биполярным расстройством и их непораженных родственников по сравнению со здоровым контролем. Возможно эти пациенты «перетренировали» эту часть мозга, чтобы компенсировать когнитивный или исполнительный дефект [17]. Нужно отметить, что у пациентов, получающих литий, имеются нормальные размеры (объем) правой нижней фронтальной извилины, что говорит о нейропротективном эффекте лития.

Когнитивное повреждение, несомненно, является частью симптоматологии БДР, но это еще не значит, что оно является эндофенотипом. Возможно, что аномальные когнитивные функции независимо связаны с большой депрессией как коморбидные проблемам сна. Существует много неизмеренных неизвестных третьих факторов (связей) между депрессией и когницией.

Один из важных аргументов в пользу эндофенотипа, связывающего когнитивные отклонения и БДР, базируется на представлениях о мозговых функциях, по которым области, регулирующие «настроение», тесно связаны с областями, более специфически вовлеченными в когнитивные функции. Однако, эти модели вводят в заблуждение, потому что многие неспецифические регионы мозга вовлечены в эмоциональные процессы, включая миндалину (amygdale), перегородчатое ядро (nucleus accumbens), гипоталамус, лобно-орбитальную кору, переднюю поясную кору (anterior cingulate cortex) и вентромедиальную префронтальную кору [32]. Действительно имеется значительное перекрытие между этими «эмоциональными» частями мозга. Например, миндалина, которая крайне важна для выражения страха, играет

также важную роль в аспекте внимания и тесно связана с другими когнитивными регионами мозга [32, 41]. Латеральная префронтальная извилина играет важную роль в рабочей памяти и ожидании вознаграждения [39] и таким образом демонстрирует возможность проводить различные виды информации параллельно.

В результате этого перекреста между областями в отношении эмоций и когниции и отсутствия реальной анатомической и сетевой специфичности, некоторые авторы самоуверенно заявляют, что «имеет место истинная интеграция между эмоциями и когницией, стирая границы между ними» [32]. Следуя этой точке зрения, эмоции можно рассматривать как расширенный, загрязненный, самовоспринимающийся тип когниции, это поддерживает гипотезу, что когниция не может быть искусственно отделена от эмоционального расстройства – депрессии, и что она составляет эпифеномен.

Таким образом, когнитивное повреждение при БДР может иметь несколько объяснений. Эти два аспекта могут быть: а) ассоциированы, б) быть фактором риска, с) стигматизировать друг друга. Однако, есть сильные аргументы в пользу того, что нейрокогнитивные нарушения являются эндофенотипом БДР и меньше аргументов в отношении того, что нейрокогнитивные особенности депрессивных больных являются лишь эндофеноменом.

В заключение авторы высказывают соображения, имеющие важное значение для оценки и развития взглядов по обсуждаемой проблеме. Определение эндофенотипа не является окончательным, обычно под ним подразумевается каузальная роль в развитии болезни. Другими словами, эндофенотип проявляется в течение болезни и является предстадией манифеста болезни. Одним из путей доказательства этой причинной связи может быть предупреждение наступления симптомов болезни с помощью лечения когнитивной дисфункции.

Альтернативный путь доказательства каузальности – это поиск генетической связи между когнитивной дисфункцией и болезнью. До настоящего времени генетические исследования показывали определенную ассоциацию, но уровень ее был слишком мал для доказательства каузальности. Даже в мета-анализе COGENT [26], в котором очевидность ассоциации была высокой, общий объем доказательной вариабельности был умеренным (<0,5%). Более того, попытки определения, имеет ли эндофенотип отличительные генетические компоненты, могут оказаться напрасными. В последнее время идея разделения генетических и средовых факторов становится бессмысленной, так как мы знаем благодаря проекту [12], что эпигенетические эффекты могут передаваться через несколько поколений. Таким образом, все может быть наследственным в определенной степени.

Причинность сама по себе может быть ошибочной концепцией, потому что такие условия, как при

шизофрении и при БДР, корреспондируют с параллельными дисфункциями в сети внутренних связей. Знать, какая дисфункция является иерархической доминантной, невозможно и строить иерархию было бы бессмысленно.

Показатель когнитивных возможностей имеет очень сложное происхождение и высокий уровень плейотропии. Важной деталью для оценки когнитивных симптомов является определение, к какой сети внутренних связей эта дисфункция относится. Следуя таким путем, можно установить, является ли дисфункция стойкой или обратимой, чувствительна ли она к лекарствам, и может ли она нарушить другие сети.

В заключение, возможны временные влияния на то, что, считаем ли мы или нет, является ли что-то эндофенотипом. Генетики могут посчитать эффект, появляющийся с течением времени, как эпигенетический фактор. Соответственно стадии болезни пропорция эффектов, которые обязаны эпигенетическим или эндофенотипическим факторам, может меняться. На ранних стадиях когниция может выглядеть как эндофенотип, но далее, когда все эффекты (воздействия) аккумулируются, она может выглядеть более как эпигенетическая. Динамика самой болезни должна быть принята во внимание прежде чем делать заключение в отношении эпифеномена или эндофенотипа.

Два других аспекта также игнорируются: первое, что не все пациенты одинаковы и второе, что пациенты в клинических исследованиях могут не быть репрезентативными в отношении всех больных. При шизофрении подтипы пациентов варьируют от простой, медленно развивающейся шизофрении до острой, поздно наступающей шизофрении. Круг симптомов широк и пока нет доказательств, что этот круг представляет одно заболевание. Подобно этому, депрессия ранжируется от мягких форм до суицидальной психотической депрессии. Было бы интересно посмотреть на эндофенотипическую концепцию в подтипах этих болезней. Вдобавок шизофренические популяции в представленных работах в большинстве случаев не репрезентативны в отношении шизофрении в целом, а больше в отношении стационарных больных (также и в отношении депрессии). В Европе около 20% пациентов с шизофренией никогда не лечились и еще более – в европейских странах [24]. Так что при выборе между эндофеноменом и эндофенотипом, необходимо более совершенное качество изучаемого материала. Подобно этому, мы должны более фокусироваться на специфических областях когниции, чем на когнитивном снижении как глобальном феномене из-за его гетерогенности.

Надо заметить, что когнитивное повреждение наступает при разных болезненных состояниях (например, при деменции, депрессии, шизофрении и биполярном расстройстве), но имеются

также различия между этими патологиями в преморбидном состоянии. У пациентов, у которых в дальнейшем развивается шизофрения, уже отмечается определенное когнитивное повреждение, но это не относится к пациентам с депрессией и биполярным расстройством.

В целом, трудно решить, является ли когнитивное расстройство эндофенотипом или эпифеноменом, и не только потому, что концепция эндофенотипа не окончательна и нуждается в переменах.

Таким образом, авторы, приходят к выводу, что однозначного ответа на поставленный ими вопрос в настоящее время дать нельзя. Вместе с тем, важны определяемые ими направления дальнейших исследований для достижения этой цели, включая даже совершенствование концепции эндофенотипа. Все это, несомненно, представляет определенный интерес для российских специалистов (исследователей и практиков), особенно имеющих отношение к проблеме когнитивных функций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Allen A.J. et al. Endophenotypes in schizophrenia: a selective review // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 109. P. 24–37.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders. Fifth Edition (DSM-5TM). American Psychiatric Association.
3. Andreasen N.C. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1999. Vol. 56. P. 781–787.
4. Astill R.G. et al. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: a century of research meta-analyzed // *Psychol. Bull.* 2012. Vol. 138. P. 1109–1138.
5. Austin M.P. et al. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology // *Br. J. Psychiatry.* 2011. Vol. 178. P. 200–206.
6. Bilder R.M. et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates // *Am. J. Psychiatry.* 2000. Vol. 157. P. 549–559.
7. Bilder R.M. et al. Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2006. Vol. 28. P. 270–282.
8. Buysse D.J. et al. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults // *Sleep.* 2008. Vol. 31. P. 473–480.
9. Choi K.H. et al. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy // *Br. J. Psychiatry.* 2013. Vol. 203. P. 172–178.
10. Christensen M.V. et al. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder // *Psychol. Med.* 2006. Vol. 36. P. 1119–1129.
11. Clark L. et al. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression // *Am. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 162. P. 1980–1982.
12. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome // *Nature.* 2012. Vol. 489. P. 57–74.
13. Fuller R. et al. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance // *Am. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 159. P. 1183–1189.
14. Glahn D.C. et al. Arguments for the sake of endophenotypes: examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2014. Vol. 165B. P. 122–130.
15. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intention // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160. P. 636–645.
16. Greenwood T.A. et al. Analysis of 94 candidate genes and 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2011. Vol. 168. P. 930–946.
17. Hajek T. et al. Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gyrus // *Biol. Psychiatry.* 2013. Vol. 73. P. 144–152.
18. Harvey P.D. et al. Pharmacological cognitive enhancement in schizophrenia // *Neuropsychol. Rev.* 2009. Vol. 19. P. 324–335.
19. Hasselbalch B.J. et al. Cognitive deficits in the remitted state of unipolar depressive disorder // *Neuropsychology.* 2012. Vol. 26. P. 642–651.
20. Heinrichs R.W., Zakzanis K.K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence // *Neuropsychology.* 1998. Vol. 12. P. 426–445.
21. Hoschi C., Kane K., Labee W., Lorwood Ph., Kennedy S. Is Cognitive Impairment in Mental Disorders an Endophenotype or an Epiphenomenon? // *Lundbeck Institute Magazine.* February 2015, N 19.
22. Karlsson J.L. Creative intelligence in relatives of mental patients // *Hereditas.* 1984. Vol. 100. P. 83–86.
23. Keefe R.S. et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial // *Neuropsychopharmacology.* 2006. Vol. 31. P. 2033–2046.
24. Kohn R. et al. The treatment gap in mental health care // *Bull. World Health Organ.* 2004. Vol. 82. P. 858–866.
25. Lee R.S. et al. Neuropsychological and socio-occupational function in young psychiatric outpatients: a longitudinal investigation // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. e58176.
26. Lencz T. et al. Molecular genetic evidence for overlap between general cognitive ability and risk for schizophrenia: a report from the Cognitive Genomics Consortium (COGENT) // *Mol. Psychiatry.* 2014. Vol. 19. P. 168–174.
27. Lim J., Dinges D.F. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables // *Psychol. Bull.* 2010. Vol. 136. P. 375–389.
28. Mannie Z.N. et al. Memory impairment in young women at increased risk of depression: influence of cortisol and 5-HTT genotype // *Psychol. Med.* 2009. Vol. 39. P. 757–762.
29. Meier M.H. et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study // *Am. J. Psychiatry.* 2014. Vol. 171. P. 91–101.
30. Millan M.J. et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012. Vol. 11. P. 141–168.
31. O'Carroll R. Cognitive impairment in schizophrenia // *Adv. Psychiatr. Treat.* 2000. Vol. 6. P. 161–168.
32. Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition // *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 9. P. 148–158.
33. Reynolds C.F. 3rd et al. Maintenance treatment of depression in old age: a randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of donepezil combined with antidepressant pharmacotherapy // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2011. Vol. 68. P. 51–60.
34. Rock P.L. et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis // *Psychol. Med.* 2014. Vol. 44. P. 2029–2040.
35. Sarosi A. et al. Association of the STin2 polymorphism of the serotonin transporter gene with a neurocognitive endophenotype in major depressive disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 32. P. 1667–1672.
36. Snitz B.E. et al. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes // *Schizophr. Bull.* 2006. Vol. 32. P. 179–194.
37. Snyder H.R. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measure of executive function: a meta-analysis and review // *Psychol. Bull.* 2013. Vol. 139. P. 81–132.
38. Walters J.T., Owen M.J. Endophenotypes in psychiatric genetics // *Mol. Psychiatry.* 2007. Vol. 12. P. 886–890.
39. Watanabe M. Reward expectancy in primate prefrontal neurons // *Nature.* 1996. Vol. 382. P. 629–632.
40. Weiland-Fiedler P. et al. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression // *J. Affect. Disord.* 2004. Vol. 82. P. 253–258.
41. Woodberry K.A. et al. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review // *Am. J. Psychiatry.* 2008. Vol. 165. P. 579–587.
42. Young M.P. et al. Analysis of connectivity: neural systems in the cerebral cortex // *Rev. Neurosci.* 1994. Vol. 5. P. 227–250.

## ДИСКУССИОННАЯ ПРОБЛЕМА ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

И.Я. Гурович, Л.Я. Висневская

Данная проблема привлекает к себе особое внимание, поскольку речь идет о сущностном значении когнитивных нарушений при психических расстройствах. В обсуждаемой публикации ставится вопрос: являются ли когнитивные нарушения при психических заболеваниях эндофенотипом или эпифеноменом? В связи с важностью вопроса и для ознакомления с дискуссией представлено содержание этой публикации в виде подробного реферата. В редакционной статье, предваряющей эту публикацию, Н.Сарториус указывает, что наличие когнитивных нарушений при органических поражениях, считавшихся ранее основным разграничением их с функциональными психическими расстройствами, к концу 20-го столетия были приняты повсеместно (без большой дискуссии или оппозиции) как ключевые при шизофрении и

депрессивном расстройстве, что можно назвать «тихой революцией».

Группа авторов основной статьи С.Hoschi (Прага), К.Kane (Нью-Йорк), W.Labee (Дюссельдорф), Ph.Lorwood (Париж), S.Kennedy (Торонто) ставит в центр дискуссии вопрос: играют ли когнитивные нарушения каузальную роль в развитии шизофрении или большого депрессивного расстройства или они – новый ряд симптомов при этих заболеваниях? Фактология дискуссии, аргументы авторов, намеченные направления дальнейших исследований будут интересны для российских исследователей, врачей, других специалистов, особенно причастных к проблеме когнитивных расстройств.

**Ключевые слова:** когниции, шизофрения, большое депрессивное расстройство, эндофенотип, эпифеномен.

## A DISPUTABLE ISSUE OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN MENTAL DISORDERS

I.Ya. Gurovich, L.Ya. Visnevskaya

This issue is especially important because it has to do with the essential role of cognitive impairment in mental disorders. In the publication reviewed the authors raise a question whether cognitive impairment in mental disorders is an endophenotype or an epiphenomenon? In the editorial associated with this publication, N. Sartorius writes that towards the end of the 20<sup>th</sup> century a change happened that could be called a 'silent revolution'. Specifically, previously the presence of cognitive impairment in brain damage was considered as key difference with 'functional' mental disorders like schizophrenia and depressive disorder.

An international group of authors including C.Hoschi (Prague), K.Kane

(New York), W.Labee (Dusseldorf), Ph.Lorwood (Paris) and S.Kennedy (Toronto) focus on the following issue: do the cognitive impairments play a causal role in development of schizophrenia and major depressive disorder or they just form a new group of symptoms in these disorders? The content of discussion, the arguments of participants as well as proposed directions for further research could be of interest for Russian researchers, medical doctors and other specialists, especially those dealing with the subject of cognitive impairment.

**Key words:** cognition, schizophrenia, major depressive disorder, endophenotype, epiphenomenon.

---

**Гурович Исаак Яковлевич** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: prof.gurovich@gmail.com

**Висневская Лидия Яновна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России