

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РАССОГЛАСОВАННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: РОЛЬ ИНТЕГРАТИВНОЙ ПЕРЦЕПЦИИ

А. Б. Шмуклер

Отделение внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

В настоящее время накоплен большой материал, касающийся структурных изменений в различных отделах головного мозга при шизофрении. Количество публикаций, посвященных данной проблеме, только в англоязычной литературе превышает три тысячи. Вместе с тем, полученные результаты в значительной степени разнородны и с трудом поддаются систематизации. В недавнем мета-анализе морфометрических исследований [49] приводится 50 зон головного мозга, в которых выявлена редукция мозговой ткани у больных шизофренией по сравнению со здоровым контролем. Наиболее часто изменения обнаруживаются в средней части левой височной доли и в верхней левой височной извилине (рисунок). Также достаточно частыми находками являются дефицит в левой нижней лобной извилине, левой средней лобной извилине, правой верхней височной извилине, левой парагиппокампальной извилине.

Как видно из приведенной диаграммы, нарушения с различной частотой обнаруживаются практически во всех отделах головного мозга: лобной, височной, теменной, затылочной долях с обеих сторон, мозжечке и подкорковых структурах. С другой стороны, почти в трети исследований не было выявлено уменьшения объема мозговой ткани в средней части левой височной доли, то есть в регионе, в котором большинством авторов был констатирован дефицит.

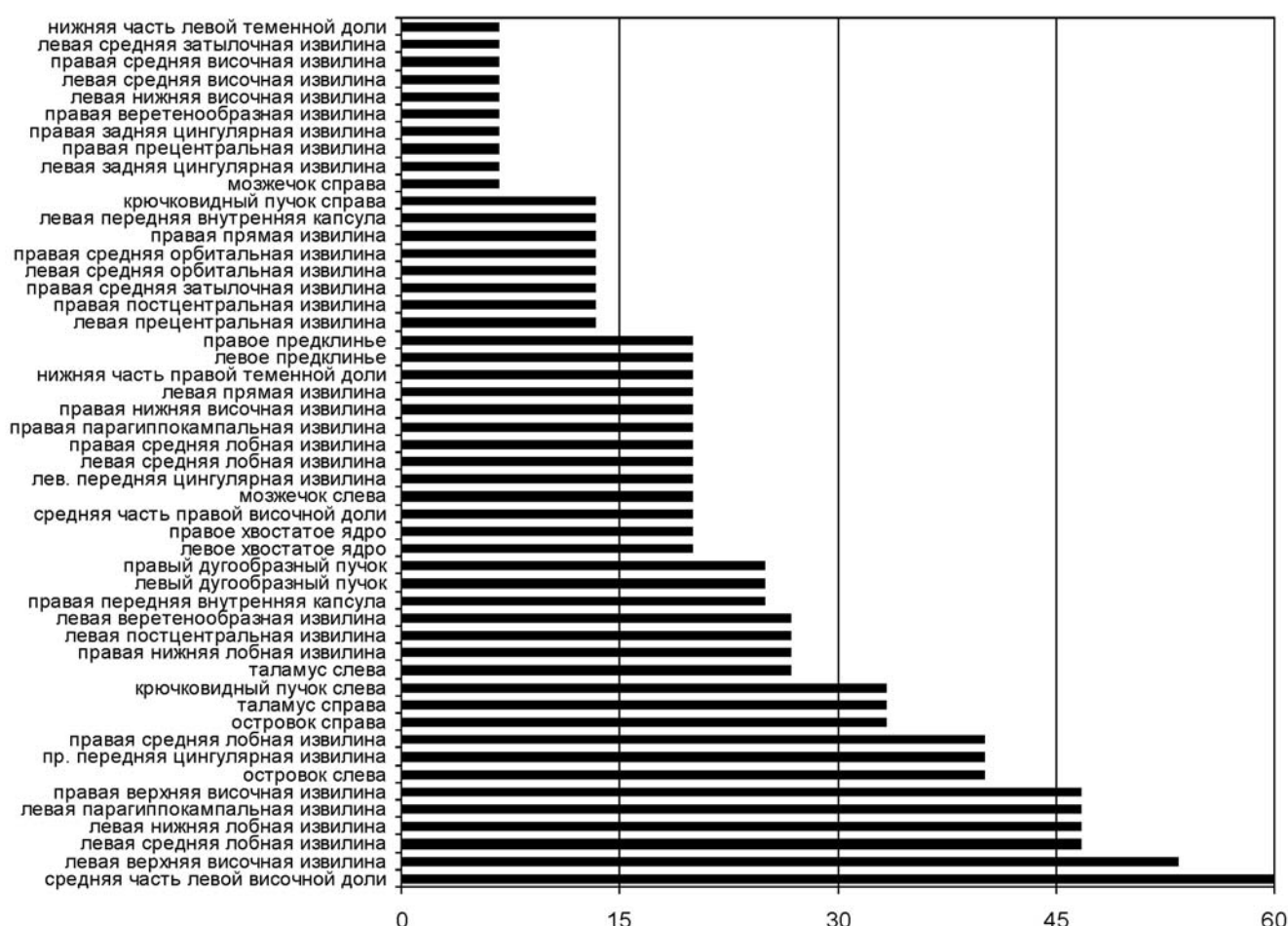
В ряде исследований [129] также продемонстрирована отрицательная динамика объема белого вещества у больных шизофренией, однако она была менее выражена по сравнению с редукцией серого вещества головного мозга. В частности, с помощью «традиционных» нейровизуализационных исследований (магнитно-резонансная томография) показано уменьшение объема и плотности белого вещества в височных и лобных отделах мозга (в ряде работ билатерально, в ряде – слева), в колоне и стволе мозолистого тела с двух сторон, в передней

ножке внутренней капсулы, правой передней спайке и хвостом ядра [22, 54, 60, 73, 82, 93, 94]. Кроме того, выявлены участки потери белого вещества в затылочной и теменной областях головного мозга [114]. В то же время, имеются сообщения о возможном увеличении объема белого вещества в отдельных структурах мозга [56, 110], а некоторые исследователи не выявили отклонений по изучаемым параметрам [29, 60].

С появлением нового метода исследования – диффузионно-тензорной томографии (ДТТ; diffusion tensor imaging – DTI)* [17] стало возможным изучение проводящих путей при шизофрении [27]. Показано уменьшение фракционной анизотропии по сравнению со здоровым контролем в белом веществе префронтальной области, мозолистом теле, поясном, крючковидном и дугообразном пучках, средних ножках мозжечка [11, 13, 28, 39, 51, 60, 62–64, 81, 101, 117]. С другой стороны, в некоторых работах не были выявлены отличия от здорового контроля в проводящей системе мозга [40, 97, 116], однако данные результаты могут объясняться техническими проблемами [60, 64].

Такое разнообразие топографии обнаруженных нарушений требует обсуждения и выявления возможных причин, наиболее очевидной из которых является разнородность изученных выборок пациентов [49]. Эта разнородность, по мнению авторов, касается возраста манифеста заболевания, имеющейся психопатологической симптоматики, наличия коморбидных расстройств, тяжести болезни, ее этапа/длительности (первый эпизод или отдален-

* Метод основан на измерении направления диффузии воды в мозговой ткани в сильном магнитном поле. Анатомическое изображение проводящих путей мозга строится на основании измерения степени анизотропии (разнонаправленности) диффузии воды в каждой точке. Преимущественное направление диффузии повторяет путь нервного волокна.



Частота выявления (%) в нейровизуализационных исследованиях структурных изменений в различных отделах головного мозга у больных шизофренией [49]

ный период заболевания). К этому списку можно было бы добавить семейную отягощенность в отношении психических расстройств (генетические факторы) [79], наличие и характеристику перинатальных вредностей, которые, как показано [26], могут оказывать влияние на развитие болезни, присутствие психосоциальных стрессоров [68], среди которых специальное внимание уделяется семейному коммуникативному стилю [65] и ряд других «вредностей» (например, употребление наркотиков) [37]. Фактически, речь идет об особенностях и периоде воздействия различных патогенных влияний, которые могут приводить к поражению различных мозговых структур, что на доманифестном этапе проявляется «мягкой» неврологической симптоматикой, явлениями дизонтогенеза, когнитивными нарушениями (в том числе нарушениями социальной когниции и адаптации в социальной среде), а также различной преморбидной симптоматикой [6, 34, 89]. Еще одним существенным в этом отношении моментом является разнообразие форм шизофрении, что позволяло еще в классических работах говорить о наличии «группы шизофрений» [5].

В целом, показано, что общее уменьшение объема головного мозга больных шизофренией по сравнению со здоровыми составляет 3%, из которых 2%

приходится на серое вещество [56, 129]. Какова же динамика этих изменений? Высказывались предположения, что они возникают еще преморбидно, возможно даже в пренатальном периоде [74]. Однако, не исключая возможности внутриутробного поражения ЦНС, современные данные скорее указывают на то, что происходящие изменения объема мозговой ткани происходят в более позднем возрасте, в частности, после заражения черепных швов, то есть после 5–6 лет. Анализ всех существующих на сегодняшний день лонгитудинальных нейровизуализационных исследований (всего 11 работ, из которых в 9 случаях использовалась магнитно-резонансная томография и 2 – компьютерная томография) больных шизофренией, манифест которой пришелся на взрослый возраст, а длительность заболевания составляла не менее 2 лет на момент первого обследования (более 300 пациентов и почти столько же здоровых в контрольной группе), показал, что изменения объема головного мозга выявляются на протяжении всего периода заболевания: продолжающееся уменьшение мозговой ткани и увеличение боковых желудочков было выявлено и после 20-летнего стажа заболевания, не ограничиваясь ранним этапом болезни [56, 109].

Всего мозговые потери пациентов составляют в среднем несколько десятых процентов в год, что

примерно в 2 раза больше по сравнению со здоровым контролем [56, 109]. При этом, по данным авторов, в первые 5 лет болезни уменьшение объема достигает 1,5% (в среднем 0,3% в год по сравнению со здоровыми – 0,15% в год), а еще 1,5% утрачивается в последующие 15 лет (потери мозговой ткани у больных шизофренией за 20-летний период составляют 69 мл по сравнению с уменьшением ее в норме – 34,5 мл).

Следует отметить, что эти данные соответствуют результатам, полученным при посмертных исследованиях мозга больных шизофренией [25]: в среднем уменьшение его веса по сравнению со здоровыми составляло 38 г (результаты анализа 761 наблюдения, представленного в 6 исследованиях), а в пересчете на 20-летний период – 36,6 г [56].

Таким образом, наиболее выраженные потери мозговой ткани случаются в начале болезни, но не ограничиваются этим периодом, продолжаясь с меньшей интенсивностью на всем ее протяжении. Эти изменения в сером веществе наиболее выражены в лобной и височной долях мозга [47, 70, 108, 109]. Кроме того, прогрессирующее снижение плотности выявлено в хвостатом ядре и таламусе справа [108] при отсутствии изменений в гиппокампе [121, 127]. Рядом авторов [56] делается вывод, что в тех областях головного мозга, в которых обнаруживаются наиболее выраженные изменения при шизофрении [49, 53], происходит и более заметная динамика этих изменений (возможно, за исключением гиппокампа). То есть *уменьшение серого вещества головного мозга накапливается*. По крайней мере, это касается первых 20 лет болезни. После 45 лет уменьшение объема мозга у больных шизофренией и здоровых, по-видимому, идет одинаковыми темпами [110].

Динамика изменений, происходящих с белым веществом, не столь однозначна. В частности, имеются данные, что прогрессирующая потеря у больных шизофренией серого вещества в первые годы заболевания (по результатам одного из исследований, до 32-летнего возраста пациента) сопровождается прогрессирующим же увеличением у пациентов объема белого вещества [110]. Однако большинство исследований указывают на недостаточность белого вещества уже на этапе первого психотического эпизода [15, 44, 102, 120] и ее нарастание в течение начального периода болезни [48, 120], хотя выявляемого не во всех работах [86].

При этом следует отметить, что, по-видимому, существует связь между изменениями, происходящими в сером и белом веществе головного мозга, в частности, между уменьшением белого вещества в префронтальной области и редукцией серого вещества в височной доле [22, 122].

Когда же впервые возникают выявляемые нарушения? Чтобы получить ответ на данный вопрос необходимо представлять динамику структурных изменений, происходящих при нормальном развитии мозга. Число таких работ невелико, что объяс-

няется вполне понятными трудностями (этически, организационными, финансовыми и пр.), возникающими при проведении многолетнего нейровизуализационного исследования. В этой связи следует выделить работу N.Gogtay и соавт. [45]. Авторы приводят результаты изучения 13 здоровых детей, которые обследовались с помощью магнитно-резонансной томографии в среднем каждые 2 года (возраст первого сканирования $9,8 \pm 3,8$ лет) на протяжении 8–10 лет (возраст последнего, четвертого, сканирования $16,7 \pm 4,3$ лет). Полученные результаты показывают, что общее увеличение серого вещества происходит с раннего возраста с последующим устойчивым уменьшением, начиная с пубертата. При этом, процесс потери серого вещества (созревание) в первую очередь *начинается с дорсо-париетального кортекса*, в частности, с первичной сенсомоторной области около межполушарного края и *распространяется вперед* – на фронтальный кортекс (который также созревает, начиная с задних отделов (прецентральной извилины) и полюса лобной доли, далее – верхняя и нижняя лобные извилины с наиболее поздним созреванием префронтального кортекса: например, дорсолатеральный префронтальный кортекс созревает только в конце подросткового возраста); *латерально и каудально* – на оставшуюся часть теменной и затылочной области (затылочный полюс созревает относительно рано), а *на заключительном этапе – на височную область* (за исключением височного полюса, период созревания которого близок к лобному и затылочному полюсам). Медиальная часть нижних отделов височной доли созревает также рано и не претерпевает значительных изменений в дальнейшем, так же как каудальная и медиальные части нижних отделов лобной доли. Другие отделы вентральной части височной доли созревают в латерально-медиальном направлении. В орбитофронтальной области созревание продолжалось вплоть до максимально изученного авторами возраста (т.е., как минимум, до 21 года).

Подобная динамика, как указывают авторы, соответствует когнитивному и функциональному развитию ребенка (в последовательности – сенсомоторные навыки, пространственная ориентация, речь, внимание, исполнительская функция). Созревающие относительно поздно задние отделы верхневисочного кортекса, в частности, задние части верхней височной извилины и верхней височной борозды, а также средняя височная извилина совместно с префронтальным и нижним теменным кортексом являются гетеромодальной ассоциативной областью и вовлечены в обеспечение таких функций, как интеграция памяти, аудиовизуальные ассоциации и распознавание объекта.

При этом, если процесс, лежащий в основе потерь в динамике развития организма серого вещества точно не известен (предполагается, что это может быть связано с синаптическим сокращением и/или уменьшением размеров клеток), то увеличение

белого вещества мозга, отмечаемое в первые четыре–пять десятилетий жизни (максимальный объем достигается к 44 годам в лобной доле и к 47 годам – в височной, снижаясь в последующем), обусловлен миелинизацией и ростом аксонов [16, 45]. Причем эти два происходящие в определенные периоды развития явления (уменьшение серого вещества и увеличение белого) рассматриваются авторами как взаимосвязанные.

Нарушение описанных процессов может вести к клиническим последствиям. Так, показано, что при аутизме, выявляемом до трехлетнего возраста, обнаруживается общая мозговая гиперплазия в первые два года жизни [36], увеличение серого вещества в лобных и височных отделах к четырем годам и замедленные показатели роста в этих областях к семилетнему возрасту [31, 91]. В случаях детской шизофрении (средний возраст манифеста – 10 лет) наблюдалась потеря серого вещества в теменных отделах с прогрессированием этого процесса на другие области в подростковом возрасте [104]. Как уже указывалось выше, при манифестации заболевания у взрослых максимальные потери серого вещества локализуются в лобных и височных отделах.

Следует отметить, что определенные структурные изменения у больных имеются, по-видимому, еще в преморбиде. В частности, выявлено уменьшение объема гиппокампа у лиц из группы ультравысокого риска развития психоза (УВР), причем в одно–двухлетнем анамнезе психотические состояния развивались только у меньшей части из включенных в исследование [83, 125, 126, 128]. Также в этих случаях регистрировалось уменьшение объема серого вещества в поясной извилине билатерально, островке, правой нижней лобной и правой верхней височной извилинах [103, 125]. Кроме того, было обнаружено уменьшение размеров колена мозолистого тела [115] и фракционной анизотропии (ФА) в ряде областей лобной и височной долей мозга у пациентов из группы высокого риска, у которых в дальнейшем развился психоз, по сравнению со здоровыми и лицами с УВР, у которых в двухлетнем анамнезе психотических расстройств зафиксировано не было [20]. У больных с УВР выявлялось уменьшение ФА в верхнем продольном пучке, соединяющем лобную, затылочную и височные доли, и нижнем продольном пучке, связывающем затылочную долю с височной [59].

Более того, определенные изменения определяют у здоровых родственников пациентов. Так, у сиблингов больных, страдающих шизофренией, выявлено уменьшение объема серого вещества, таламуса и гиппокампа [14, 30, 38, 66, 75, 92, 96, 107]. N.E. Van Haren и соавт. [110] обнаружили, что у близнецов, дискордантных по шизофрении, по сравнению со здоровыми близнецовыми парами имеется очаговое уменьшение плотности серого вещества и увеличение плотности белого вещества в левой медиальной орбитофронтальной извилине, а также уменьшение плотности белого вещества в левой сен-

сомоторной извилине. Авторы расценивают эти изменения (очаговое снижение и повышение (!) плотности белого и серого вещества) у близнецов, дискордантных по шизофрении, как проявления генетического риска развития заболевания. С другой стороны, имеются данные, что изменение объема белого вещества связано с генетическими факторами, а снижение объема серого вещества мозга в большей степени обусловлено средовыми (внешними) влияниями [55]. В частности, у больных шизофренией из монозиготной близнецовой пары по сравнению с их здоровыми сиблингами меньше объем головного мозга в целом, уменьшен объем гиппокампа и увеличены желудочки [78, 87, 100].

Таким образом, представляется вероятным, что определенные структурные особенности головного мозга обнаруживаются у пациентов еще до манифестации шизофрении в преморбидном и инициальном периодах заболевания, являясь как проявлением генетических факторов, так и следствием средовых (биологических и социальных) влияний. Отмечаемое разнообразие морфологических изменений, выявляемых как на этом этапе, так и в период активного течения болезни, объясняется, по-видимому, особенностями существующих негативных воздействий и моментом в развитии организма, когда они проявляются. Прогрессирующая редукция серого вещества головного мозга, превышающая таковую у здоровых и особенно выраженная в первые годы болезни, сохраняется, хотя и в несколько меньшей степени, на всем ее протяжении или, как минимум, в течение 20-летнего периода. Динамика изменений белого вещества носит более сложный и неоднозначный характер. В целом, по мере развития заболевания регистрируется уменьшения объема и плотности белого вещества. Однако имеются данные, что в некоторые периоды отмечается увеличение белого вещества в отдельных структурах мозга. При этом высказывается предположение, что выявляемые изменения в белом веществе головного мозга в большей степени связаны с наследственностью, а редукция серого вещества обусловлена средовыми влияниями.

Предполагаемая ведущая роль в патогенезе шизофрении проводящих путей головного мозга лежит в основе ряда гипотез. Собственно говоря, предположение, что развитие шизофрении связано не столько с локальным поражением того или иного отдела головного мозга, сколько является результатом их патологического взаимодействия, имеет давнюю историю. Еще Карл Вернике указывал, что причиной психоза является *анатомический разрыв* проводящих путей («sejunction») [118]. Э.Блейлер [5] говорил о схизисе (расщеплении) с психопатологических позиций, имея в виду скорее *функциональные нарушения*.

Эти блестящие идеи получили подтверждение в конце XX века с появлением методов нейровизуализации. В 1988 году N.D. Volkow и соавт. [111] продемонстрировали, что нарушение макронейросетей

является характерной особенностью, выявляемой у больных шизофренией. В дальнейшем появилось значительное число работ, в которых показано нарушение связей в лобно-височных, лобно-теменных, кортико-таламических, межполушарных и кортико-мозжечковых петлях [42, 60, 67, 72, 119, 124].

Одной из возможных причин подобной рассогласованности является нарушение миелинизации аксонов [60]. Следует отметить, что, как указывают A.Konrad и G.Winterer [60], первые прямые доказательства нарушений миелинизации при шизофрении были получены российскими авторами [105, 106]. В дальнейшем эти результаты получили подтверждение в других работах. В частности, в посмертных исследованиях было выявлено заметное (на 5,8%) уменьшение числа миелинизированных нервных волокон у больных шизофренией по сравнению со здоровым контролем [69]. Данные результаты чрезвычайно важны, поскольку говорят не только об уменьшении количества аксонов и, как следствие, сокращении числа нервных импульсов и, соответственно, количества передаваемой информации, но и о замедлении скорости ее передачи вследствие «потери» через «незащищенную» мембрану [60]. При этом вопрос о том, являются ли эти процессы первичными или представляют собой эпифеномен, остается открытым.

Кроме того, ряд авторов подчеркивает, что разобщение различных отделов головного мозга является не просто недостатком связи, а искажением функционального взаимодействия между ними [99]. Помимо представленного выше объяснения такого искажения анатомическими причинами, высказывается предположение [99] о возможном повреждении синаптической пластичности (способность синапсов к функциональным и морфологическим перестройкам в процессе синаптической активности, лежащая в основе многих когнитивных процессов). При этом необходимо отметить, что описанные явления (связанные с белым веществом анатомические проблемы и нарушение синаптической пластичности) не только не противоречат друг другу, а наоборот, возможно, взаимосвязаны и сосуществуют. Тем не менее, ряд авторов придает последнему фактору решающее значение [98, 99]. В рамках данной концепции центральным патологическим механизмом в развитии шизофрении является абберация синаптической пластичности вследствие нарушения модуляции N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов со стороны нейромедиаторов (дофамина, ацетилхолина или серотонина). Вследствие этого, по мнению авторов, происходит сбой в формировании эфферентных копий* или так называемых упреждающих

разрядов (corollary discharge), что приводит к рассогласованию ожидания и результата действия, выражающемуся в различной психопатологической симптоматике, содержанием которой является несоответствие субъективных представлений и образов реально существующим обстоятельствам и объектам. При этом разнообразие клинических проявлений зависит от области головного мозга, в которой отмечается нарушение. Не вдаваясь в обсуждение данного объяснения возникновения психопатологических расстройств, представляется важным постулировать **нарушения процесса перцепции** (в данном случае на уровне формирования эфферентной копии) как ключевого механизма в развитии заболевания.

Наиболее значимым в этом отношении регионом признается теменно-височно-затылочная область [123], активация которой, кроме того, тесно связана с активацией гиппокампальной системы [58]. Считается, что в функциональном отношении этот регион играет заметную роль в обеспечении социальной когниции, восприятию собственных переживаний и переживаний других людей [123], то есть тех функций, которые в значительной степени нарушены у больных шизофренией. Кроме того, здесь локализованы высшие сомато-сенсорные центры [50, 123]. Таким образом, речь идет об обобщении информации, поступающей из различных источников (зрительных, слуховых, вестибулярных, соматосенсорных и пр.), и формировании интегративного образа. Нарушение данного процесса может приводить к искажению результата, неверному восприятию сложных, многозначных, требующих комплексного анализа объектов и формированию на этой основе неадекватного ответа. Кроме когнитивных расстройств ряд авторов [43, 123] объясняет с помощью подобного механизма (нарушение осознания действия) возникновение и продуктивной психопатологической симптоматики, в частности, проявлений синдрома психического автоматизма.

В последнее время большое внимание уделяется системе так называемых зеркальных нейронов** (топографически они локализируются в лобно-теменной области и верхней височной борозде), открытых около 15 лет назад G.Rizzolatti и соавт. [32, 88] и, как предполагается, отвечающей за понимание действий и намерений других, а также получение новых навыков путем имитации; не исключается, что эти структуры могут быть задействованы в построении идеаторной модели происходящих событий. Указывается, что нарушение функционирования данной системы может способствовать развитию ряда когнитивных нарушений, характерных для шизофрении [123] и аутизма [32].

* эфферентная копия – это предсказание сенсорных сигналов, которые должны произойти в результате действия. Таким образом, сенсорная информация оценивается не сама по себе, а в сравнении с ожиданием.

** нейроны, которые возбуждаются как при выполнении определённого действия, так и при наблюдении за выполнением этого действия другим существом.

Таким образом, одним из основных патофизиологических механизмов развития шизофрении и расстройств шизофренического спектра, возможно, является структурно-функциональная рассогласованность различных отделов головного мозга. На феноменологическом уровне эти нарушения проявляются в виде расстройств комплексного восприятия окружающей обстановки, начиная от элементарных обстоятельств (например, снижение реакции на боль у больных шизофренией [21]) и вплоть до сложного синтетического анализа социального контекста (эмоций окружающих людей, оценки их поведения и пр.).

Имеется большое количество работ [35, 46, 95], демонстрирующих широкий спектр нарушений социальной когниции у больных шизофренией, в частности, адекватности социального восприятия, контекстной оценки ситуации, получаемой вербальной и невербальной информации, способности к опознанию и пониманию собственных эмоций и эмоций других людей, возможности понимать их состояние и намерения и пр. Кроме того, у больных регистрируется ухудшение (по сравнению со здоровым контролем) базовых когнитивных функций (в первую очередь, внимания, памяти и исполнительской функции), которое рассматривается как третья ключевая группа симптомов при шизофрении [23]. При этом распространенным является мнение, что нарушения социальной когниции, определяющие «социальный» и «эмоциональный» интеллект, в значительной степени независимы от «базового» дефицита, в большей степени ассоциирующегося с «академическим интеллектом». Между тем, такое разделение представляется в значительной мере искусственным, а при осуществлении тестов на социальную когницию и недоучете «базовых» функций искажающим результаты. Например, при нарушении распознавания выражения лица собственно «не узнавание» нередко сочетается с нарушением базовых функций – вниманием и памятью, образуя единый синдром «агнозии лицевых эмоций».

В целом, имеются основания утверждать наличие у больных шизофренией расстройства интегративной перцепции, которое, по-видимому, является первичным по отношению к исполнительской функции и лежит в ее основе. В связи с этим, следует отметить, что еще во второй четверти XX века выдающийся отечественный нейрофизиолог Н.А.Бернштейн [2–4], изучая физиологию движений, указывал на значимость афферентных стимулов, предложив (в противовес концепции рефлекторной дуги И.П.Павлова) схему рефлекторного кольца. Работа рефлекторного кольца, по Н.А.Бернштейну, основана на принципе «сенсорных коррекций», под которым подразумеваются те «уточнения», которые вносятся в двигательные акты сенсорной информацией о ходе движения. (Примерно в это же время формировались идеи теории функциональных систем П.К.Анохина [1], вводящей понятие «акцептор результата действия», являюще-

гося информационным эквивалентом его результата). Данный принцип оказался справедливым не только для построения движения, но и для исполнительской деятельности в целом: не получающее сенсорной информации изначально или лишенное обратной сенсорной связи действие (а хуже того действие, получающее в качестве обратной связи искаженную информацию) в значительной степени дезорганизуется, становится «атактичным» вплоть до полной его остановки.

Следует отметить, что все указанные нарушения базовых когнитивных функций и социальной когниции в значительном числе случаев регистрируются еще в преморбиде, до манифестации заболевания [41, 76, 77], а также нередко выявляются у родственников больных [52, 80] и, скорее всего, наследственно детерминированы или являются следствием раннего (перинатального) поражения ЦНС. Они, таким образом, не могут быть прямо отнесены к проявлениям болезни, рассматриваясь лишь как предрасполагающие факторы, которые, однако, сами по себе в большей или меньшей степени способствуют нарушению социальной адаптации. Однако, как указывают на основе анализа 435 публикаций G.Wible и соавт. [123], в случае «патологической активации системы социальной перцепции и коммуникации» развивается уже собственно шизофреническая симптоматика.

Существует мнение, что нейрокогнитивный дефицит является достаточно стабильным и не претерпевает изменений на протяжении заболевания [10, 12, 33, 90]. Аналогичные суждения иногда высказываются и в отношении социальной когниции. Другие авторы указывают, что динамика когнитивных нарушений неоднозначна: в одних случаях происходит улучшение показателей по сравнению с периодом манифеста, в других – дальнейшее ухудшение [57, 77].

Как показано в лонгитудинальном исследовании, осуществленном под руководством профессора И.Я.Гуровича в клинике первого психиатрического эпизода Московского НИИ психиатрии [7, 8], выявляемый у больных нейрокогнитивный дефицит на протяжении 5-летнего катамнеза обнаруживает динамику, соответствующую варианту течения заболевания. Так, при одноприступном и малоприступном течении с невысокой степенью прогрессивности процесса, в ремиссии по сравнению с периодом манифестации заболевания практически по всем показателям выявлялись статистически значимые улучшения (хотя и не достигающие уровня нормы). При повторных приступах нейрокогнитивные дисфункции вновь приобретали генерализованный характер, а затем, в ремиссии, вновь редуцировались с уменьшением диффузности нейropsychологической картины, ее большей функциональной очерченности и сохранением базового уровня дефицита на всем протяжении заболевания. При более прогрессивном течении процесса, в остром периоде отмечалась менее диффузная кар-

тина когнитивных расстройств, причем в динамике позитивные сдвиги в познавательной сфере носили парциальный характер и отличались меньшей интенсивностью редуцирования. Следует отметить, что на 3-ем году наблюдения устанавливалось «плато», за исключением отдельных показателей, имеющих тенденцию к нарастанию в течение всех 5 лет наблюдения.

Таким образом, динамика нейрокогнитивных нарушений, по-видимому, в большей степени соотносится с логикой течения процесса и соответствующей динамикой психопатологической симптоматики, чем с выраженностью (тяжестью) продуктивных и негативных расстройств (выявленные корреляции с некоторыми из них были статистически значимы, но по силе не превышали слабого-умеренного уровня).

Данные результаты подтверждают относительно независимый характер нейрокогнитивного дефицита как третьей ключевой группы симптомов при шизофрении, требующей специального диагностического и терапевтического внимания. Предполагается, что существует некоторый общий патофизиологический процесс, ответственный за развитие всех трех компонентов заболевания [99, 123]. Следствием этого процесса является определенное ограничение возможностей интегративной перцепции, при «перегрузке» которой развивается соответствующая симптоматика.

Данная гипотеза представляется важной в практическом отношении.

Существующие тренинговые методики основываются на двух основных подходах: компенсаторном и восстановительном [85]. В первом случае, при попытке улучшить функционирование опора делается на сохраненные когнитивные процессы, которые должны в этих случаях замещать функции пораженных или играть роль «протезов». Восстановительные методики базируются на специальном тренинге имеющихся дефицитов. В частности, к ним можно отнести тренинг социальных навыков, основанный на когнитивно-бихевиоральном подходе [18, 61, 71, 112, 113], в том числе, так называемый тренинг когнитивных и социальных навыков (ТКСН) [9, 24].

В основе указанных методик лежит положение о том, что социальная компетентность основывается на комплексе навыков, которым обучаются, а социальная дисфункция обнаруживается, когда требуемое поведение отсутствует в арсенале, не используется в нужное время или обнаруживается социально неприемлемое поведение; при этом социальные нарушения могут быть устранены с помощью тренинга. Однако, исходя из того, что существенной проблемой для больных шизофренией является недостаточность получения и обработки информации, а также формирование адекватного

ответа на внешние стимулы, тренинг, как указывается, должен быть направлен на возможность выработки альтернативных форм поведения и их оценки до непосредственной реакции на события, то есть простой «моторный ответ» («заучивание» форм поведения) должен быть лишь дополнением когнитивного процесса [19]. В частности, ТКСН включает ряд подпрограмм, фокусирующихся на тренировке памяти, внимания, коммуникативной направленности мышления, способности к кооперации, развитию точности социального восприятия, вербальной коммуникации, а также отработке социальных навыков и навыков решения проблем [9].

Как отмечают многие авторы, программы тренинга социальных навыков являются высокоэффективными в отношении улучшения социального функционирования больных и положительно сказываются на ряде клинико-организационных показателей [61, 84]. Однако эффект от проводимых мероприятий зачастую оказывается недостаточно стойким, приобретенные навыки «затухают», что требует длительной поддерживающей психосоциальной терапии.

Одними из возможных объяснений этой недостаточной в долгосрочной перспективе эффективности являются собственно особенности нарушений социальной когниции. Как видно из представленного материала, значительный вклад в этот процесс вносят биологические факторы (структурно-функциональная рассогласованность различных отделов головного мозга), которые и обуславливают нарушение социальной перцепции. Таким образом, у больных отмечается недостаточность социальных навыков в значительной степени не потому, что они раньше в силу различных семейно-средовых причин их не усвоили или плохо «выучили» (хотя полностью влияния этого фактора исключать нельзя), а в силу невозможности полностью освоить данный блок «знаний», своего рода «агнозии». Поэтому при наличии «учебного потенциала» [85] на ранних стадиях развития нарушений социальной когниции, вероятно, возможно обучение и восстановление нарушенных функций (в этом процессе требуется «дозирование», поскольку «сверхстимуляция» может способствовать срыву и развитию психотических расстройств). В остальных случаях целесообразным, скорее всего, является обучение функционированию в среде за счет сохраненных функций и попытка на их основе научить «видеть» социальную ситуацию и, соответственно, планировать деятельность. Такой подход требует точной когнитивной диагностики (10–20% больных шизофренией не обнаруживают когнитивного дефицита, а для остальных спектр нарушений в каждом конкретном случае своеобразен [85]) и разработки индивидуальных программ восстановления. Данная задача является одной из наиболее насущных в современной психиатрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем // Принципы системной организации функций. М., 1973. С. 5–61.
2. Бернштейн Н.А. О построении движений. М., 1947. 256 с.
3. Бернштейн Н.А. Физиология движений и активность. М., 1990. С. 373–392.
4. Бернштейн Н.А. Современные искания в физиологии нервного процесса. М., 2003. 330 с.
5. Блейлер Э. Руководство по психиатрии: Пер. 3-го изд. / Под ред. А.С.Розенталя. Берлин: Издательство товарищества «Врач», 1920. 542 с.
6. Дороднова А.С. Клинико-социальные и организационные аспекты помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2006. 179 с.
7. Зайцева Ю.С. Первый психотический эпизод: пятилетнее катamnестическое клинико-нейропсихологическое исследование: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010. 223 с.
8. Магомедова М.В. Соотношение социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на раннем и отдаленном этапе болезни: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003. 142 с.
9. Холмогорова А.Б., Гараян 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.
10. Addington J., Saeedi H., Addington D. The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome // Schizophr. Res. 2005. Vol. 78, N 1. P. 35–43.
11. Agartz I., Andersson J.L.R., Skare S. Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study // Neuroreport. 2001. Vol. 12. P. 2251–2254.
12. Albus M., Hubmann W., Scherer J. et al. A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2002. Vol. 252, N 6. P. 262–267.
13. Ardekani B.A., Nierenberg J., Hoptman M.J., Javitt D.C., Lim K.O. MRI study of white matter diffusion anisotropy in schizophrenia // Neuroreport. 2003. Vol. 14, N 16. P. 2025–2029.
14. Baare W.F., van Oel C.J., Hulshoff Pol H.E. et al. Volume of brain structures in twins discordant for schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 2001. Vol. 58, N 1. P. 33–40.
15. Bagary M.S., Symms M.R., Barker G.J. et al. Gray and white matter brain abnormalities in first-episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60, N 8. P. 779–788.
16. Bartzokis G., Beckson M., Lu P.H. et al. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study // Arch. Gen. Psychiatry. 2001. Vol. 58, N 5. P. 461–465.
17. Basser P.J., Mattiello J., Lebihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging // Biophys. J. 1994. Vol. 66. P. 259–267.
18. Bellack A.S., Mueser K.T. A comprehensive treatment program for schizophrenia and chronic mental illness // Com. Ment. Hlth. J. 1986. Vol. 22, N 3. P. 175–189.
19. Bellack A.S., Morrison R.L., Mueser K.T. Social problem solving in schizophrenia // Schizophr. Bull. 1989. Vol. 15, N 1. P. 101–116.
20. Bloemen O.J., de Koning M.B., Schmitz N. et al. White-matter markers for psychosis in a prospective ultra-high-risk cohort // Psychol. Med. 2009. Nov 9. PubMed. Epub ahead of print.
21. Bonnot O., Anderson G.M., Cohen D., Willer J.C., Tordjman S. Are patients with schizophrenia insensitive to pain? A reconsideration of the question // Clin. J. Pain. 2009. Vol. 25, N 3. P. 244–252.
22. Breier A., Buchanan R.W., Elkashef A., Munson R.C., Kirkpatrick B., Gellad F. Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures // Arch. Gen. Psychiatry. 1992. Vol. 49, N 12. P. 921–926.
23. Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis // Br. J. Psychiatry. 1999. Vol. 74, Suppl. 37. P. 16–18.
24. Brenner H.D., Hodel H., Kube G., Roder V. Kognitive Therapie bei Schizophrenen: Problemanalyse u. Empirische Ergebnisse // Nervenarzt. 1987. Bd. 58, N 2. S. 72–83.
25. Brown R., Colter N., Corsellis J.A. et al. Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorders // Arch. Gen. Psychiatry. 1986. Vol. 43. P. 36–42.
26. Brown A.S., Derkits E.J. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies // Am. J. Psychiatry. 2010. Vol. 167, N 3. P. 261–280.
27. Buchsbaum M.S., Tang C.Y., Peled S. et al. MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia // Neuroreport. 1998. Vol. 9, N 3. P. 425–430.
28. Burns J., Job D., Bastin M.E., Whalley H. et al. Structural disconnection in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study // Br. J. Psychiatry. 2003. Vol. 182. P. 439–443.
29. Cahn W., Hulshoff Pol H.E., Bongers M. Brain morphology in anti-psychotic-naïve schizophrenia: a study of multiple brain structure // Br. J. Psychiatry. 2002. Vol. 43, Suppl. P. s66–s72.
30. Cannon T.D., van Erp T.G., Hutten M. et al. Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distribution in schizophrenic patients, their siblings, and controls // Arch. Gen. Psychiatry. 1998. Vol. 55, N 12. P. 1084–1091.
31. Carper R.A., Moses P., Tigue Z.D., Courchesne E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects // Neuroimage. 2002. Vol. 16, N 4. P. 1038–1051.
32. Cattaneo L., Rizzolatti G. The Mirror Neuron System // Arch. Neurol. 2009. Vol. 66, N 5. P. 557–560.
33. Cervellione K.L., Burdick K.E., Cottone J.G. et al. Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2007. Vol. 46, N 7. P. 867–878.
34. Correll C.U., Hauser M., Auther A.M., Comblatt B.A. Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions // J. Child Psychol. Psychiatry. 2010. Vol. 51, N 4. P. 390–431.
35. Corrigan P.W., Penn D.L. (Eds.). Social cognition and schizophrenia. Washington: APA, 2001. 353 p.
36. Courchesne E., Carper R., Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism // JAMA. 2003. Vol. 290, N 3. P. 337–344.
37. D'Souza D.C., Sewell R.A., Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2009. Vol. 259, N 7. P. 413–431.
38. Ettinger U., Pocchioni M., Landau S. et al. Magnetic resonance imaging of the thalamus and adhesio interthalamica in twins with schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 2007. Vol. 64, N 4. P. 401–409.
39. Foong J., Maier M., Clark S.A. et al. Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2000. Vol. 68. P. 242–244.
40. Foong J., Symms M.R., Barker G.J. et al. Investigating regional white matter in schizophrenia using diffusion tensor imaging // Neuroreport. 2002. Vol. 13, N 3. P. 333–336.
41. Francey S.M., Jackson H.J., Phillips L.J. et al. Sustained attention in young people at high risk of psychosis does not predict transition to psychosis // Schizophr. Res. 2005. Vol. 79, N 1. P. 127–136.
42. Friston K.J., Frith C.D., Fletcher P. et al. Functional topography: multidimensional scaling and functional connectivity in the brain // Cereb. Cortex. 1996. Vol. 6. P. 156–164.
43. Frith C.D., Blakemore S., Wolpert D.M. Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action // Brain Res. 2000. Vol. 31, N 2–3. P. 357–363.
44. Frumin M., Golland P., Kikinis R. et al. Shape differences in the corpus callosum in first-episode schizophrenia and first-episode psychotic affective disorder // Am. J. Psychiatry. 2002. Vol. 159, N 5. P. 866–868.
45. Gogtay N., Giedd J.N., Lusk L. et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101, N 21. P. 8174–8179.
46. Green M.F., Penn D.L., Bental R. et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities // Schizophr. Bull. 2008. Vol. 34, N 6. P. 1211–1220.
47. Gur R.E., Cowell P., Turetsky B.I. et al. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures // Arch. Gen. Psychiatry. 1998. Vol. 55. P. 145–152.
48. Ho B.C., Andreasen N.C., Nopoulos P. et al. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60, N 6. P. 585–594.
49. Honea R., Crow T.J., Passingham D., Mackay C.E. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies // Am. J. Psychiatry. 2005. Vol. 162, N 12. P. 2233–2245.
50. Huang M.-X., Lee R.R., Gao K. et al. Somatosensory system deficit in schizophrenia revealed by MEG during median-nerve oddball task // Brain Topogr. 2010. Vol. 23, N 1. P. 82–104.
51. Hubl D., Koenig T., Strik W., Federspiel A., Kreis R., Boesch C., Maier S.E., Schroth G., Lovblad K., Dierks T. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations // Arch. Gen. Psychiatry. 2004. Vol. 61, N 7. P. 658–668.
52. Hughes C., Kumari V., Das M. et al. Cognitive functioning in siblings discordant for schizophrenia // Acta Psychiatr. Scand. 2005. Vol. 111, N 3. P. 185–192.

53. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Mandl R.C.W. et al. Focal gray matter density changes in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2001. Vol. 58. P. 1118–1125.
54. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Mandl R.C. et al. Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity // *Neuroimage*. 2004. Vol. 21, N 1. P. 27–35.
55. Hulshoff Pol H.E., Brans R.G., van Haren N.E. et al. Gray and white matter volume abnormalities in monozygotic and same gender dizygotic twins discordant for schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2004. Vol. 55, N 2. P. 126–130.
56. Hulshoff Pol H.E., Kahn R. What happens after first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia // *Sch. Bull.* 2008. Vol. 34, N 2. P. 354–366.
57. Jahshan C., Heaton R.K., Golshan S., Cadenhead K.S. Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia // *Neuropsychol.* 2010. Vol. 24, N 1. P. 109–1020.
58. Kahn I., Andrews-Hanna J.R., Vincent J.L. et al. Distinct cortical anatomy linked to subregions of the medial temporal lobe revealed by intrinsic connectivity // *J. Neurophysiol.* 2008. Vol. 100, N 1. P. 129–139.
59. Karlsgodt K.H., Niendam T.A., Bearden C.E. et al. White matter integrity and prediction of social and role functioning in subjects at ultra-high risk for psychosis // *Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 66, N 6. P. 562–569.
60. Konrad A., Winterer G. Disturbed structural connectivity in schizophrenia – primary factor in pathology or epiphenomenon? // *Sch. Bull.* 2008. Vol. 34, N 1. P. 72–92.
61. Kopelowicz A., Liberman R.P., Zarate R. Recent advances in social skills training for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2006. Suppl. 1. P. S12–23.
62. Kubicki M., Westin C.F., Mayer S.E. et al. Uncinate fasciculus finding in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study // *Am. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 159. P. 813–820.
63. Kubicki M., Westin C.F., Nestor P.G. et al. Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study // *Biol. Psychiatry*. 2003. Vol. 54. P. 1171–1180.
64. Kubicki M., Westin C.F., McCarley R.W., Shenton M.E. The application of DTI to investigate white matter abnormalities in schizophrenia // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005. Vol. 1064, P. 134–148.
65. Kymäläinen J.A., Weisman de Mamani A.G. Expressed emotion, communication deviance, and culture in families of patients with schizophrenia: a review of the literature // *Cultur. Divers. Ethnic Minor. Psychol.* 2008. Vol. 14, N 2. P. 85–91.
66. Lawrie S.M., Whalley H., Kestelam J.N. et al. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia // *Lancet*. 1999. Vol. 353. P. 30–33.
67. Lawrie S.M., Buechel C., Whalley H. et al. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations // *Biol. Psychiatry*. 2002. Vol. 51. P. 1008–1011.
68. Lim C., Chong S.A., Keefe R.S. Psychosocial factors in the neurobiology of schizophrenia: a selective review // *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2009. Vol. 38, N 5. P. 402–406.
69. Marner L., Pakkenberg B. Total length of nerve fibers in prefrontal and global white matter of chronic schizophrenics // *J. Psychiatr. Res.* 2003. Vol. 37. P. 539–547.
70. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim K.O., Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2001. Vol. 58. P. 148–157.
71. Meichenbaum D.W., Cameron R. Training schizophrenics to talk to themselves // *Behavior Therapy*. 1973. Vol. 4, N 6. P. 515–534.
72. Meyer-Lindenberg A.S., Olsen R.K., Kohn P.D. et al. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005. Vol. 62. P. 379–386.
73. Mitelman S.A., Shihabuddin L., Brickman A.M. et al. MRI assessment of gray and white matter distribution in Brodmann's areas of the cortex in patients with schizophrenia with good and poor outcomes // *Am. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 160, N 12. P. 2154–2168.
74. Murray R.M., Lewis S.W. Is schizophrenia neurodevelopment disorder? // *Br. Med. J.* 1987. Vol. 295. P. 681–682.
75. Narr K.L., van Erp T.G., Cannon T.D. et al. A twin study of genetic contribution to hippocampal morphology in schizophrenia // *Neurobiol. Dis.* 2002. Vol. 11, N 1. P. 83–95.
76. Niendam T.A., Bearden C.E., Johnson J.K. et al. Neurocognitive performance and functional disability in the psychosis prodrome // *Schizophr. Res.* 2006. Vol. 84, N 1. P. 100–111.
77. Niendam T.A., Bearden C.E., Zinberg J. et al. The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis // *Schizophr. Bull.* 2007. Vol. 33, N 3. P. 772–781.
78. Noga J.T., Bartley Jones D.W. et al. Cortical gyral anatomy and gross gray dimensions in monozygotic twins discordant for schizophrenia // *Schizophr. Res.* 1996. Vol. 22, N 1. P. 27–40.
79. Nöthen M.M., Nieratschker V., Cichon S., Rietschel M. New findings in the genetics of major psychoses // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2010. Vol. 12, N 1. P. 85–93.
80. Nuechterlein K.H., Asarnow R.F., Subotnik K.L. et al. The structure of schizotypy: relationships between neurocognitive and personality disorder features in relatives of schizophrenic patients in the UCLA Family Study // *Schizophr. Res.* 2002. Vol. 54, N 1–2. P. 121–130.
81. Okugawa G., Nobuhara K., Minami T. et al. Subtle disruption of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia // *Neuropsychobiol.* 2004. Vol. 50. P. 119–123.
82. Paillère-Martinot M., Caclin A., Artiges E. et al. Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 50, N 1–2. P. 19–26.
83. Phillips L.J., Velakoulis D., Pantelis C. et al. Non-reduction in hippocampal volume is associated with higher risk of psychosis // *Schizophr. Res.* 2002. Vol. 8, N 2–3. P. 145–58.
84. Pfammatter M., Junghan U.M., Brenner H.D. Efficacy of psychological therapy in schizophrenia: conclusions from meta-analyses // *Schizophr. Bull.* 2006. Suppl. 1. P. S64–80.
85. Raffard S., Gely-Nargeot M.C., Capdevielle D. et al. Learning potential and cognitive remediation in schizophrenia // *Encephale*. 2009. Vol. 35, N 4. P. 353–360.
86. Rapoport J.L., Giedd J.N., Blumenthal J. et al. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1999. Vol. 56, N 7. P. 649–654.
87. Reveley M.A., Reveley A.M., Clifford C.A. et al. Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia // *Lancet*. 1982. Vol. 1. P. 540–541.
88. Rizzolatti G., Fadiga L., Gallese V., Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions // *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 1996. Vol. 3, N 2. P. 131–141.
89. Ruhrmann S., Schultze-Lutter F., Salokangas R.K. et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010. Vol. 67, N 3. P. 241–251.
90. Rund B.R., Melle I., Friis S. et al. The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 91, N 1–3. P. 132–140.
91. Saitoh O., Courchesne E. Magnetic resonance imaging study of the brain in autism // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1998. Vol. 52, Suppl. P. S219–S222.
92. Seidman L.J., Faraone S.V., Goldstein J.M. et al. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis // *Biol. Psychiatry*. 1999. Vol. 46, N 7. P. 941–954.
93. Sigmundsson T., Suckling J., Maier M. et al. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms // *Am. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 158, N 2. P. 234–243.
94. Spalletta G., Tomaiuolo F., Marino V. et al. Chronic schizophrenia as a brain misconnection syndrome: a white matter voxel-based morphometry study // *Schizophr. Res.* 2003. Vol. 64, N 1. P. 15–23.
95. Sprong M., Schothorst P., Vos E. et al. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 191. P. 5–13.
96. Staal W.G., Hulshoff Pol H.E., Schnack H. et al. Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 155, N 12. P. 1784–1786.
97. Steel R.M., Bastin M.E., McConnell S. et al. Diffusion tensor imaging and proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenic subjects and normal controls // *Psychiatry Res.* 2001. Vol. 106. P. 161–170.
98. Stephan K.A., Baldeweg T., Friston K.J. Synaptic plasticity and disconnection in schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2006. Vol. 59. P. 929–939.
99. Stephan K.A., Friston K.J., Frith C.D. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring // *Schizophr. Bull.* 2009. Vol. 35, N 3. P. 509–527.
100. Suddath R.L., Christison G.W., Torrey E.F. et al. An anatomical abnormalities in the brain of monozygotic twins discordant for schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322, N12. P. 789–794.
101. Sun Z., Wang F., Cui L. et al. Abnormal anterior cingulum in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study // *Neuroreport*. 2003. Vol. 14. P. 1833–1836.
102. Szaszko P.R., Ardekani B.A., Ashtari M. et al. White matter abnormalities in first-episode schizophrenia or schizoaffective disorder: a diffusion tensor imaging study // *Am. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 162, N 3. P. 602–605.
103. Takahashi T., Wood S.J., Yung A.R. et al. Insular cortex gray matter changes in individuals at ultra-high-risk of developing psychosis // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 111, N 1–3. P. 94–102.
104. Thompson P.M., Vidal C., Giedd J.N. et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. Vol. 98, N 20. P. 11650–11655.

105. Uranova N.A., Casanova M.F., DeVaugh N.M. et al. Ultrastructural pathology of neuronal connectivity in postmortem brains in schizophrenic patients // *Schizophr. Res.* 1996. Vol. 22. P. 81–83.
106. Uranova N.A., Orlovskaya D.D., Vikhrev O. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness // *Brain Res. Bull.* 2001. Vol. 55. P. 597–610.
107. van Erp T.G., Saleh P.A., Rosso E.M. et al. Contribution of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers // *Am. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 159, N 9. P. 1514–1520.
108. van Haren N.E., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G. et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study // *Neuropsychopharmacology.* 2007. Vol. 32. P. 2057–2066.
109. van Haren N.E., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G. et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood // *Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 63. P. 106–113.
110. van Haren N.E., Cahn W., Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S. (van Харен Н.Е., Кан В., Хулсхоф Пол Х.Е., Канн Р.С.). Шизофрения как прогрессирующее заболевание головного мозга // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2008. Т. 18, № 2. С. 26–35.
111. Volkow N.D., Wolf A.P., Brodie J.D. et al. Brain interactions in chronic schizophrenics under resting and activation conditions // *Schizophr. Res.* 1988. Vol. 1. P. 47–53.
112. Wallace Ch., Nelson C., Lieberman R.P., Aitchinson R.A. A review and critique of social skills with schizophrenic patients // *Schizophr. Bull.* 1980. Vol. 6, N 1. P. 42–63.
113. Wallace Ch. Community and interpersonal functioning in the course of schizophrenic disorders // *Schizophr. Bull.* 1984. Vol. 10, N 2. P. 233–253.
114. Walterfang M., Pantelis C., Velakoulis D. et al. White matter volume changes in people who develop psychosis // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004. Vol. 7, Suppl. 1. P. S258–S259.
115. Walterfang M., Yung A., Wood A.G. et al. Corpus callosum shape alterations in individuals prior to the onset of psychosis // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 103, N 1–3. P. 1–10.
116. Wang F., Sun Z., Du X. et al. A diffusion tensor imaging study of middle and superior cerebellar peduncle in male patients with schizophrenia // *Neurosci. Lett.* 2003. Vol. 348. P. 135–138.
117. Wang F., Sun Z., Cui L. et al. Anterior cingulate abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging // *Am. J. Psychiatry.* 2004. Vol. 161. P. 573–575.
118. Wernicke C., *Grundrisse der Psychiatrie.* Leipzig, Germany: Thieme, 1906.
119. Weinberger D.R., Berman K.F., Suddath F., Torrey E.F. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral flow study of discordant twins // *Am. J. Psychiatry.* 1992. Vol. 149. P. 890–897.
120. Whitford T.J., Grieve S.M., Farrow T.F. et al. Volumetric white matter abnormalities in first-episode schizophrenia: a longitudinal, tensor-based morphometry study // *Am. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 164, N 7. P. 1082–1089.
121. Whitworth A.B., Kemmler G., Honeder M. et al. Longitudinal volumetric MRI study in first- and multiple-episode male schizophrenia patients // *Psychiatry Res.* 2005. Vol. 140. P. 225–237.
122. Wible C.G., Shenton M.E., Hokama H. et al. Prefrontal cortex and schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1995. Vol. 52, N 4. P. 279–288.
123. Wible C.G., Preus A.P., Hashimoto R. A cognitive neuroscience view of schizophrenic symptoms: abnormal activation of a system for social perception and communication // *Brain Imaging Behav.* 2009. Vol. 3, N 1. P. 85–110.
124. Winterer G., Egan M.F., Radler T. et al. An association between reduced interhemispheric EEG coherence in the temporal lobe area and genetic risk for schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 49. P. 129–143.
125. Witthaus H., Kaufmann C., Bohner G. et al. Gray matter abnormalities in subjects at ultra-high risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients compared to healthy controls // *Psychiatry Res.* 2009. Vol. 173, N 3. P. 163–169.
126. Witthaus H., Mendes U., Brüne M. et al. Hippocampal subdivision and amygdalar volumes in patients in an at-risk mental state for schizophrenia // *J. Psychiatry Neurosci.* 2010. Vol. 35, N 1. P. 33–40.
127. Wood S.J., Velakoulis D., Smith D.J. et al. A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 52. P. 37–46.
128. Wood S.J., Kennedy D., Phillips L.J. et al. Hippocampal pathology in individuals at ultra-high risk for psychosis: A multi-modal magnetic resonance study // *Neuroimage.* 2010. Apr 21. PubMed. Epub ahead of print.
129. Wright I.C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P.W. et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2000. Vol. 157, N 1. P. 16–25.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РАССОГЛАСОВАННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: РОЛЬ ИНТЕГРАТИВНОЙ ПЕРЦЕПЦИИ

А. Б. Шмуклер

В статье на основе анализа большого количества публикаций, касающихся структурных изменений в различных отделах головного мозга, а также рассогласованности функционального взаимодействия между ними при шизофрении, обосновывается роль нарушения интегративной перцепции (которое, по-видимому, является первичным по отношению к исполнительской функции и лежит в ее основе) как существенного механизма в развитии заболевания. На феноменологическом уровне эти нарушения проявляются в виде расстройств комплексного восприятия окружающей обстановки,

начиная от элементарных обстоятельств (например, снижение реакции на боль у больных шизофренией) и вплоть до сложного синтетического анализа социального контекста (эмоций окружающих людей, оценки их поведения и пр.). На основе данной гипотезы рассматриваются возможные подходы к психосоциальной терапии больных.

Ключевые слова: шизофрения, структурно-функциональная рассогласованность, интегративная перцепция, социально-когнитивный дефицит.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DISCONNECTIVITY BETWEEN DIFFERENT BRAIN AREAS IN SCHIZOPHRENIA: THE ROLE OF INTEGRATIVE PERCEPTION

A. B. Shmukler

On the basis of analysis of literary sources concerning structural changes in different brain areas and inconsistent functional communication between them in schizophrenia, the author emphasizes the role of impaired integrative perception (which could be prior to executive function and could underlie it) as a significant mechanism in the development of disease. Phenomenologically, these disturbances show as distorted comprehensive perception

of environment: from minor circumstances (for instance, weaker reaction to pain in schizophrenic patients) to complex synthetic analysis of social context (emotions of others, evaluation of their behavior etc.). This hypothesis serves the basis for possible approaches towards psychosocial therapy.

Key words: schizophrenia, structural and functional disconnectivity, integrative perception, social-cognitive deficit.

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»; e-mail: ashmukler@yandex.ru