

Когнитивные нарушения и клиничко-лабораторные характеристики у больных шизофренией

Дорофейкова М.В.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ

Резюме. В работе проанализированы особенности когнитивного функционирования у больных шизофренией и факторы, оказывающие на него влияние, в том числе клиничко-демографические характеристики и уровни нейромаркеров в крови (нейронспецифичная енолазы и протеина S100B). Результаты исследования свидетельствуют о гетерогенности и селективности когнитивных нарушений. Установлены взаимосвязи между генетической предрасположенностью к шизофрении и снижением темпа работоспособности, возрастом дебюта заболевания и степенью нарушений рабочей памяти, особенностями клинической картины и скорости выработки навыка, планированием, а также аккуратностью и проявлениями импульсивности. Полученные данные свидетельствуют об изолированности нарушений планирования и проблемно-решающего поведения. Нарушение проницаемости мембран нейронов может вносить вклад в патогенез нарушений памяти.

Ключевые слова: шизофрения, когнитивное функционирование.

Changes in levels of neuromarkers and cognitive functioning of patients with treatment-resistant schizophrenia

Dorofeykova M.

St. Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute

Summary. This paper focuses on cognitive functioning in patients with schizophrenia and factors that influence it, including clinical and demographic characteristics and levels of blood biomarkers (neuronspecific enolase and S100B protein). Results of the present study suggest heterogeneity and selectivity of cognitive impairment. Connections between genetic predisposition to schizophrenia and decreased speed of processing, age of onset and the degree of working memory deficits, clinical status features and the speed of skill development, planning, accuracy and impulsivity were established. It was found that the impairment of planning and problem-solving behavior was isolated from other domains. Altered neuronal membrane permeability may contribute to the pathogenesis of memory disorders.

Key words: schizophrenia, cognitive functioning.

Исследования патофизиологических механизмов шизофрении на данный момент сфокусированы в нескольких областях: поиск нейроанатомических и функциональных нарушений головного мозга пациентов; генов, повышающих вероятность заболевания; синаптических и иммунных нарушениях; факторах риска окружающей среды; нейропсихологических расстройствах и механизмов действия препаратов, положительно влияющих на симптоматику заболевания.

В настоящее время имеются данные о том, что шизофрения ассоциирована с нарушениями многих когнитивных функций, в том числе активного и пассивного внимания, рабочей памяти, скорости работоспособности, исполнительских функций и социального когнитивного функционирования [4, 9]. Эти нарушения в определенной степени присутствуют с детства (при различных состояниях высокого риска, в том числе генетического) и стабильно персистируют на протяжении болезни [16]: от продромальной фазы до позднего возраста. Проект Национального института психического здоровья США MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) выявил семь когнитивных доменов, включая рабочую память и внимание, в качестве

наиболее фундаментально нарушенных при шизофрении [17].

До сих пор остаются неразрешенными многие вопросы, связанные с когнитивным функционированием пациентов: например, является ли когнитивный дефицит при шизофрении тотальным или затрагивает лишь отдельные домены познавательной деятельности, каковы взаимосвязи когнитивных функций с особенностями клинической картины психического расстройства, демографическими показателями индивидуума и различными биологическими маркерами, которые могли бы пролить свет на патогенез когнитивных нарушений при шизофрении. На данном этапе не достигнут консенсус относительно механизмов развития когнитивных нарушений при шизофрении: связаны ли они с одним механизмом, множеством систем или с незначительным дефицитом перцепции.

Высказано мнение, что когнитивные расстройства гетерогенны, порой селективны, манифестируют различным образом, оказываясь взаимосвязанными в одних случаях и не взаимосвязанными — в других [14].

Ряд исследователей считает, что нейропсихологические нарушения ассоциированы с психосоциальной дисфункцией, но не связаны с психопатологическими симптомами и интеллектом [8, 13].

С другой стороны, по свидетельствам многих авторов, когнитивные нарушения, касающиеся, в первую очередь, исполнительских функций, ассоциированы с негативной симптоматикой и симптомами дезорганизации, включая структурные расстройства мышления [16]. Было показано, что улучшение когнитивного функционирования связано с редукцией именно негативных, но не позитивных симптомов [21]. M.N. Hartmann-Riemer с соавторами (2015) отметили, что эмоциональное уплощение, в отличие от апатии, было значимо связано с нейрокогнитивными нарушениями. Исследователями не было выявлено влияние дозровок лекарств (количества хлорпромазиновых эквивалентов), позитивных и депрессивных симптомов на когнитивные функции [11].

Ставится вопрос о том, насколько независимы нарушения памяти и исполнительских функций [15]. Кодирование и извлечение информации из памяти предполагает участие процессов, затрагивающих функции планирования, применения стратегий и фильтрации отвлекающих стимулов. V.C. Leeson и соавторы (2009) поддерживают точку зрения о том, что уже на начальных стадиях шизофрении существует небольшое, но значимое нарушение как кодирования, так и сохранения информации [7].

По мнению M.F. Green (2013), генерализованного когнитивного дефицита при шизофрении не существует [10]. В то же время в других исследованиях показано, что пациенты демонстрируют значимые нарушения во всех доменах когнитивных функций по сравнению со здоровыми испытуемыми, т.е. когнитивная дисфункция носит генерализованный характер. Однако отмечена очень высокая гетерогенность результатов исследований относительно почти всех доменов. Это можно объяснить неравноценностью выборок по возрасту, полу, объему, типу пациентов и вариантам обследования [6].

Существует несколько моделей когнитивных нарушений при шизофрении, в частности, недавно предложенная модель нарушения когнитивного контроля [16], которая может объяснить определенную часть когнитивных расстройств. Когнитивный контроль регулирует широкий спектр различных познавательных систем и не ограничивается конкретным когнитивным доменом. В качестве патофизиологической основы нарушения когнитивного контроля рассматриваются такие механизмы, как нарушение синхронности нейронов (*reduced neuronal synchrony*) из-за функциональных нарушений ГАМК-ергических интернейронов, клеток-канделябров в дорсолатеральных отделах префронтальной коры, что приводит к префронтальной дисфункции. Впрочем, авторы признают и вклад других структур в когнитивные нарушения, считая нарушения функции префронтальной коры ведущими в патогенезе когнитивных расстройств при шизофрении: морфометрические исследования и работы с применением функциональной МРТ указывают на изменения в

гиппокампе, таламусе, верхней височной извилине и зрительной коре [16].

Было обнаружено, что все исследованные когнитивные функции, за исключением хранения вербальной информации, зависели от одного фактора, в то время как у здоровых показатели вербальной памяти и исполнительских функций были отдельны. Это свидетельствует в пользу общего нарушения обработки информации префронтальной корой при шизофрении, а не специфических нарушений в различных когнитивных доменах [15]. Исключением явилось нарушение ретенции вербальной информации, патогенез которого, возможно, связан с функционированием медиальной височной доли.

Другой взгляд на когнитивные нарушения при шизофрении заключается в том, что каждое из них является независимым и связано с дисфункцией конкретной нейронной системы, а совместно они составляют синдром когнитивного дефицита. Подход «множественного эндофенотипа» подкрепляется данными о том, что отдельные морфометрические показатели (например, размер гиппокампа) и когнитивные функции (например, вербальная декларативная память) могут быть связаны с конкретным геном, отвечающим за предрасположенность к заболеванию. В числе предложенных когнитивных эндофенотипов — особенности обработки сенсорных стимулов (преимпульсное ингибирование, негативность рассогласования, фильтрация сенсорной информации), нарушение исполнительских и речевых функций [16]. Впрочем, взаимоотношения между перцепцией и высшими когнитивными функциями остаются неизученными.

Данные эпидемиологических исследований говорят о том, что нарушения вербальной памяти ассоциированы с более ранним началом заболевания и не связаны с наследственной предрасположенностью [19]. Это позволяет предполагать, что в нарушении слухоречевой памяти играет роль некий фактор риска окружающей среды, определяющий раннюю манифестацию психоза. МРТ-исследования больных шизофренией свидетельствуют о значимом уменьшении объема левой медиальной височной доли. Это наблюдение можно связать с гипоксией плода, которая, как известно, оказывает нейротоксическое воздействие на гиппокамп и также является фактором риска более раннего развития психоза.

По данным лонгитюдного 10-летнего исследования когнитивного функционирования при расстройствах шизофренического спектра, факторами, оказывающими негативное влияние на познавательные функции, являются мужской пол, нетрудоустроенность, трудности в учебе до манифестации заболевания, более позднее начало болезни. Редукция негативной симптоматики была ассоциирована с постепенным улучшением темпа работоспособности и исполнительских функций. В целом, когнитивное функционирование оставалось стабильным на протяжении 5 лет этапа хронической шизофрении (от 5 до 10 года заболева-

ния), в то время как остальные психопатологические симптомы имели тенденцию к редукции [6].

Исследования биохимического направления поиска патофизиологических основ когнитивных нарушений при шизофрении позволили выявить некоторые возможные связи между биомаркерами и нейрокогнитивным дефицитом. Например, при сравнении уровней BDNF у больных шизофренией и здоровых добровольцев было показано, что у пациентов они более высокие и коррелируют с сохранностью семантической (речевой) беглости [5]. Отмечено повышение концентрации S100B в сыворотке крови во время обострения шизофрении (в среднем до 98 нг/л) и ее снижение по мере выхода пациента из острого психотического состояния [18].

Улучшение когнитивного функционирования при шизофрении является актуальной задачей психиатрии. Во многом вследствие отсутствия эффективных средств коррекции когнитивного дефицита, который обуславливает социальное функционирование пациентов и функциональный исход заболевания, шизофрения продолжает оставаться тяжелым социальным бременем: 80% больных не трудоустроены и примерно 30% — проживают независимо [23]. Идет накопление знаний о роли нейротрансмиссивных систем в модулировании функции префронтальной коры, получены предварительные данные о катехоламинах и других агентах, действующих на моноаминовую, глутаматную и холинергическую системы передачи сигналов, которые могут улучшать функционирование префронтальной коры и когнитивные способности, в том числе у больных шизофренией [16].

Целью данного исследования стали характеристика когнитивного функционирования и выявление клиничко-психопатологических и биохимических факторов, связанных с когнитивными нарушениями у больных параноидной шизофренией. Background

Материал и методы

Были обследованы 60 больных параноидной шизофренией, среди них 22 пациента стационарного и 38 — внебольничного звена психиатрической службы Санкт-Петербурга, т.е. пациенты находились на этапе становления ремиссии и на этапе стабильной ремиссии, соответственно.

Критериями включения явились: **возраст от 18 до 55 лет** и наличие образования не ниже среднего уровня. Критериями исключения послужили: наличие органического поражения головного мозга и/или зависимости от психоактивных веществ.

Среди пациентов было 35 мужчин и 25 женщин в возрасте $34,6 \pm 9,6$ года. Возраст начала заболевания составил $23,9 \pm 7,7$, причем были выявлены статистически значимые различия в зависимости от пола: у мужчин он равнялся $21,79 \pm 6,83$ годам, а у женщин — $26,73 \pm 8,10$ годам ($F=1,830$, $p=0,026$). Длительность заболевания достигла $12,1 \pm 8,7$ года. Число госпитализаций в психиатрические стади-

онары колебалось от 0 до 22 раз и в среднем составило $4,67 \pm 4,26$ раза.

В исследовании были использованы клиничко-психопатологический, катамнестический методы, метод клиничко-шкальной оценки. Применялись методики «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS), позволяющая оценить исполнительские функции, речевую беглость, рабочую и вербальную память, моторные навыки, «Комплексная фигура Рая-Остеррита» с использованием Бостонской системы качественной оценки для изучения конструктивных способностей, зрительно-моторной памяти и исполнительских функций, цифровая корректурная проба в модификации Л.И. Вассермана, шкала позитивных и негативных симптомов PANSS, шкала оценки тяжести побочных эффектов лекарственных средств UKU, опросник отношения к лекарствам для оценки уровня комплаентности DAI, шкала мании Янга, шкала Монтомери-Асберг для оценки депрессии (MADRS).

Единственным известным в настоящее время общим биомаркером всех дифференцированных нейронов является нейронспецифическая енолаза (NSE). При заболеваниях, связанных с вовлечением нейронов в патологический процесс, определение концентрации NSE в сыворотке крови и спинномозговой жидкости дает информацию о выраженности повреждения нейронов и нарушениях целостности гематоэнцефалического барьера.

Одним из медиаторов в глия-нейрональных и глия-глиальных взаимоотношениях является протеин S100B, который локализуется в астро- и олигодендроцитах и, вероятно, секретируется ими. В норме протеин S100B в низких концентрациях присутствует в ликворе и сыворотке крови, а при повреждении ткани головного мозга его концентрация возрастает в десятки раз, что позволяет использовать его для диагностики и определения прогноза заболеваний, в частности, при травматическом поражении головного мозга, инсульте, при повреждении гематоэнцефалического барьера или при вовлечении мозга в системную воспалительную реакцию. Повышение уровня протеина S100 вне острого периода травматического повреждения головного мозга коррелирует с картиной персистирующего нейропсихологического дефицита. В экспериментах на животных показано, что изменение концентрации S100 сопряжено с поведенческими нарушениями и когнитивным дефицитом [12].

Уровни нейрон-специфичной енолазы и белка S100 были измерены с помощью автоматического иммунохимического анализатора, в работе которого используется метод электрохемилюминисценции и реагенты, которые содержат моноклональные антитела против определяемых в сыворотке белков.

Данные были обработаны с применением программы Microsoft Office Excel 2007, пакета статистических программ SPSS Statistics 17.0 («Statistical Package for the Social Sciences», версия 17.0). При-

менялись дескриптивные методы статистики, Т-критерий для независимых выборок, корреляционный анализ с помощью коэффициента Пирсона. Значимыми считали статистические различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В обследованной группе пациентов, находившихся на этапе стабилизации психического состояния либо стабильной ремиссии, композитная оценка PANSS составила $65,8 \pm 16,7$ балла, от 29 до 100 баллов (табл. 1). Все показатели находились в рамках клинко-функциональных критериев ремиссии с учетом диагноза [2].

Показатель PANSS	Выраженность (баллы)
Позитивные симптомы	$13,7 \pm 5,1$
Негативные симптомы	$18,9 \pm 5,1$
Общие психопатологические симптомы	$33,3 \pm 9,3$
Депрессия	$8,1 \pm 4,0$
Дезорганизация мышления	$11,4 \pm 6,6$
Заключительный балл	$65,8 \pm 16,7$
P1 Бред	$1,33 \pm 0,69$
P2 Концептуальная дезорганизация	$2,11 \pm 0,94$
P3 Галлюцинации	$1,11 \pm 0,32$
G9 Необычное содержание мыслей	$2,11 \pm 1,02$
G5 Манерность и позирование	$2,17 \pm 0,99$
N1 Притуплённый аффект	$2,94 \pm 0,87$
N4 Социальная отгороженность	$2,32 \pm 1,11$
N6 Нарушение спонтанности и плавности общения	$2,11 \pm 0,96$
N2 Эмоциональная отгороженность	$2,44 \pm 1,04$
G6 Депрессия	$1,39 \pm 0,98$
P4 Возбуждение	$1,74 \pm 0,87$
G13 Волевые нарушения	$2,43 \pm 1,02$
G12 Снижение критичности и осознания заболевания	$2,89 \pm 1,49$

Выраженность депрессивной симптоматики колебалась от 0 до 16 баллов (в среднем $2,9 \pm 5,2$ балла по MADRS). Постшизофреническая депрессия легкой степени наблюдалась у шестой части пациентов.

13,3% пациентов имели отдельные маниакальные симптомы, т.е. оценку от 3 до 9 баллов по шкале мании Янга.

Результаты нейрокогнитивного обследования показали, что менее шестой части (14,3%) пациентов имеют комплексную оценку когнитивного функционирования по BACS в пределах нормы (≥ 40 баллов). У подавляющего большинства больных было обнаружено снижение темпа рабо-

тоспособности и выработки навыка, рабочей, слухоречевой и зрительно-моторной памяти (табл. 2).

Показатель когнитивного функционирования	Значение показателя ($M \pm m$) в Т-баллах	Число больных со сниженным показателем (< 40 Т-баллов)
Результаты исследования по BACS		
Суммарная оценка по BACS	$21,94 \pm 18,2$	85,7%
Вербальная память	$32,4 \pm 11,6$	75,7%
Рабочая память	$29,0 \pm 11,7$	83,8%
Моторные навыки	$41,6 \pm 17,0$	55,6%
Речевая беглость	$34,9 \pm 11,8$	62,2%
Темп работоспособности, скорость выработки навыка	$20,7 \pm 13,9$	98,3%
Планирование, проблемно-решающее поведение	$28,1 \pm 44,2$	35,1%
Результаты исследования по тесту комплексной фигуры Рея-Остеррита		
Конструктивные способности (копирование комплексной фигуры Рея-Остеррита)	$42,2 \pm 20,0$	41,7%
Кратковременная зрительно-моторная память	$31,5 \pm 15,5$	71,7%
Долговременная зрительно-моторная память	$28,2 \pm 17,4$	70,7%
Организация	$41,7 \pm 13,9$	41,7%
Аккуратность	$70,8 \pm 37,5$	20%

Полученные данные соответствуют результатам мета-анализа 2012 года, в котором были обобщены исследования особенностей когнитивного функционирования 18300 больных шизофренией. Было выявлено, что пациенты демонстрируют значимые нарушения во всех доменах когнитивных функций по сравнению со здоровыми испытуемыми. Например, вероятность найти пациента с нарушениями памяти достигает 81%. Аналогичные результаты получены относительно языковых и исполнительских функций [7]. В исследовании когнитивного функционирования больных эндогенными психозами также было показано, что уже во время первой госпитализации все пациенты характеризовались нарушениями памяти, внимания, темпа работоспособности и исполнительских функций, причем больные шизофренией — в наибольшей степени. Эти данные соответствовали ранее полученным результатам других авторов [20].

Несмотря на распространенное представление о том, что когнитивный дефицит является клю-

чевой характеристикой шизофрении, в некоторых исследованиях было продемонстрировано, что в ряде случаев когнитивные функции не нарушены. Наши результаты идут вразрез с этими данными. Следует отметить, что композитный балл ВАСС не отражает всей картины: даже если не учитывать нарушения рабочей памяти и снижение темпа работоспособности, которые присутствуют у подавляющего большинства, лишь у 7,5% пациентов остальные показатели соответствуют норме, причем они весьма гетерогенны.

Обследование пациентов с помощью методики «комплексная фигура Рея-Остеррита» показало, что кратковременная зрительно-моторная память снижена за счет потери основных (ниже нормативных значений у 76,3% пациентов) и второстепенных элементов фигуры (72,9% случаев), а не их неточности. Вертикальное растяжение, свидетельствующее о низком контроле импульсивности, в среднем оценивалось в $59,5 \pm 43,3$ балла, причем это нарушение имелось у 48,3% пациентов. Излишнее горизонтальное растяжение, которое может свидетельствовать об импульсивности, при копировании было обнаружено у 51,7% больных. Конфабуляторные элементы при немедленном воспроизведении фигуры Рея наблюдались у 43,9% больных, при отставленном — у 53,7% пациентов, что говорит о наличии паранестических расстройств у больных шизофренией. Половина пациентов совершала более 9 ошибок при выполнении корректурной пробы (максимальное число допущенных ошибок — 51 ошибка) при норме до 5 ошибок, что говорит о нарушенном внимании у подавляющего большинства пациентов.

У пациентов с отягощенной психическими нарушениями наследственностью темп работоспособности и скорость выработки навыка (показатели теста «Шифровка») оказались ниже, чем у больных без сведений об отягощенной наследственности: $14,95 \pm 17,16$ против $25,23 \pm 9,47$ нормализованных Т-баллов, $F=2,554$, $p=0,050$ (непосредственные результаты при норме от 52 баллов — $29,47 \pm 10,13$ против $38,52 \pm 7,39$ баллов, $F=0,779$, $p=0,007$).

Не было найдено значимых различий между пациентами на этапе становления ремиссии и на этапе стабильной ремиссии, хотя есть сведения о том, что время реакции (внимание) особенно снижено у пациентов стационаров: по данным М. Fioravanti и соавторов (2012), у 4 из 5 таких пациентов есть вероятность обнаружить нарушения внимания (по сравнению с 3 из 4 пациентов амбулаторного звена) [7].

Пациенты с большей длительностью заболевания демонстрировали более высокие результаты обследования по ВАСС в целом ($r=0,369$, $p=0,029$) и подшкал моторных навыков ($r=0,377$, $p=0,023$) и речевой беглости ($r=0,395$, $p=0,016$), в частности. Вероятно, такие данные отчасти объясняются переводом результатов тестов в Т-баллы в зависимости от возраста. В то время как у здоровых людей когнитивное снижение происходит по мере старения, у больных шизофренией они стабильны и с возрастом не ухудшаются [6].

Пациентам, заболевшим в более зрелом возрасте, а также более пожилым на момент обследования, свойственна более сохранная рабочая память ($r=0,376$, $p=0,022$ и $r=0,409$, $p=0,012$, соответственно). Статистически значимая корреляция также была найдена между возрастом начала заболевания и показателем «горизонтальное растяжение» фигуры Рея-Остеррита ($r=0,341$, $p=0,014$), что может свидетельствовать о меньшей импульсивности и большей аккуратности у заболевших в более зрелом возрасте пациентов. Эти результаты согласуются с данными А.Б. Шмуклера и Е.А.Семенковой (2013) о том, что когнитивные нарушения менее значительны при более позднем дебюте шизофрении [3].

Анализ взаимосвязей между клинико-психопатологическими характеристиками и особенностями когнитивного функционирования показал, что темп работоспособности в тесте «Корректурная проба» был ниже у больных с более выраженными резидуальными позитивными симптомами ($r=0,385$; $p=0,043$).

В рисунках пациентов с более выраженными негативными симптомами чаще встречались персеверативные дополнения при немедленном воспроизведении фигуры Рея-Остеррита ($r=-0,301$; $p=0,036$), что может косвенно отражать структурные нарушения мышления, прогрессирующие со временем параллельно нарастанию дефекта. Из данных литературы также известно, что больные шизофренией на хронической стадии заболевания чаще используют патологические стратегии в задаче копирования [22]. Такое малое количество выявленных взаимосвязей свидетельствует в пользу представлений о том, что негативные симптомы и когнитивные нарушения следует рассматривать как отдельные кластеры, хотя они и связаны общим субстратом (префронтальной корой).

У больных с депрессивными и тревожными симптомами в структуре шизофрении установлено более выраженное снижение контроля импульсивности, о чем свидетельствует обратная зависимость между показателем вертикального растяжения и оценками по подшкалам «Депрессия» и «Ажитация» PANSS ($r=-0,462$; $p=0,013$ и $r=-0,660$; $p=0,038$, соответственно).

У больных с большей выраженностью психомоторного возбуждения наблюдались более низкие показатели аккуратности ($r=-0,719$, $p=0,019$).

У больных с более высокими баллами по шкале мании Янга оказались выше результаты теста на слухоречевую память ($r=0,347$, $p=0,035$) и ниже показатели проблемно-решающего поведения и планирования ($r=-0,330$, $p=0,046$).

Уровень нейрон-специфичной енолазы составил $8,36 \pm 3,91$ мкг/л, а протеина S100B — $45,9 \pm 21,2$ нг/л, не превысив границ нормы ни у одного пациента, что свидетельствует об отсутствии повреждения нервных клеток (табл. 3). Возраст и пол не оказывали влияние на уровни данных биомаркеров.

Таблица 3. Концентрации NSE и S100B в сыворотке крови пациентов

	NSE (мкг/л)	S100 (нг/л)
M±m	8,36±3,91	45,9±21,2
Минимум	3,86	20
Максимум	14,51	90

Относительно более высокие уровни нейрон-специфичной енолазы, свидетельствующие о повреждении нейронов головного мозга, были выявлены у пациентов с нарушениями памяти: конфабуляторными дополнениями при копировании ($r=-0,337$; $p=0,022$) и персеверациями при немедленном воспроизведении фигуры Рея-Остеррита ($r=-0,437$; $p=0,003$), а также с нарушениями контроля поведения (импульсивностью) — излишним вертикальным растяжением ($r=-0,341$; $p=0,022$).

У пациентов с более высоким уровнем протеина S100 в крови наблюдались более сохраненные конструктивные способности ($r=0,692$; $p=0,006$) и в меньшей степени отмечалась редукция фигуры Рея-Остеррита при копировании ($r=0,366$; $p=0,015$) и отставленном воспроизведении ($r=0,333$; $p=0,035$), которая может свидетельствовать о лекарственном паркинсонизме.

Показатели когнитивного функционирования от пола больных не зависели.

Установлено наличие связей между многими когнитивными функциями, включая рабочую и вербальную память, темп работоспособности и моторные навыки и речевую беглость (табл. 4). В то же время, планирование (по результатам теста «башня Лондона»), т.е. исполнительская функция, была изолирована от остальных доменов когнитивного функционирования, что несколько противоречит модели «когнитивного контроля» нарушения познавательных функций при шизоф-

рении. То, что показатель «семантической беглости» положительно связан с «моторной пробой», было отмечено и в работе К.А. Дроздовой и соавторов [1].

Таким образом, можно согласиться с тем, что генерализованного когнитивного дефицита при шизофрении не существует: когнитивные нарушения, хотя и присутствуют у большинства пациентов, индивидуальны. Полученные нами результаты подтверждают, что когнитивные нарушения гетерогенны, селективны и по-разному манифестируют. Нами найдены взаимосвязи между генетической предрасположенностью к шизофрении и снижением темпа работоспособности, возрастом дебюта заболевания и степенью нарушений рабочей памяти. Резидуальная позитивная симптоматика приводила к снижению скорости выработки навыка, что может ограничивать возможности социального функционирования больных в ремиссии. Наличие симптомов тревоги и постшизофренической депрессии способствует нарушению аккуратности, большей выраженности импульсивности. Симптомы гипомании сопряжены с нарушением планирования. Полученные данные свидетельствуют об изолированности (независимости) нарушений таких исполнительских функций, как планирование и проблемно-решающее поведение. Более высокие уровни нейрон-специфичной енолазы, свидетельствующие о повреждении нейронов головного мозга, были выявлены у пациентов с нарушениями памяти, что говорит о том, что нарушение проницаемости мембран нейронов может вносить вклад в патогенез некоторых когнитивных нарушений. У пациентов с более высоким уровнем протеина S100B в крови (в пределах референсных значений), отражающий более высокий уровень метаболизма белков, сопряжен с более сохраненными конструктивными способностями.

Таблица 4. Характеристика взаимосвязей между показателями когнитивного функционирования больных шизофренией (BACS)

Показатели BACS	Статистические показатели	Вербальная память	Рабочая память	Моторные навыки	Речевая беглость	Темп работоспособности	Планирование
Вербальная память	Коэффициент Пирсона (r)		,434**	,368*	,490**	,560**	,214
	Статистическая значимость (p)		,007	,027	,002	,000	,204
Рабочая память	Коэффициент Пирсона (r)	,434**		,288	,552**	,311	,057
	Статистическая значимость (p)	,007		,089	,000	,061	,736
Моторные навыки	Коэффициент Пирсона (r)	,368*	,288		,578**	,353*	,071
	Статистическая значимость (p)	,027	,089		,000	,035	,681
Речевая беглость	Коэффициент Пирсона (r)	,490**	,552**	,578**		,457**	,065
	Статистическая значимость (p)	,002	,000	,000		,004	,703
Темп работоспособности	Коэффициент Пирсона (r)	,560**	,311	,353*	,457**		,292
	Статистическая значимость (p)	,000	,061	,035	,004		,079
Планирование	Коэффициент Пирсона (r)	,214	,057	,071	,065	,292	
	Статистическая значимость (p)	,204	,736	,681	,703	,079	

Литература

1. Дроздова К.А., Рупчев Г.Е., Семенова Н.Д. Нарушение вербальной беглости у больных шизофренией. — *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2015. — №4. — С. 9-19.
2. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Шафаренко А.А., Костюкова А.Б., Забелина И.Н. Валидизация стандартизированных клиническо-функциональных критериев ремиссии при шизофрении. — *Соц. И клин. Психиатрия*. — 2011. — №3. — С. 36-42.
3. Шмуклер А.Б., Семенова Е.А. Возрастные особенности нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания. — *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2013. — №23. — С. 19-23.
4. Янушко М.Г., Иванов М.В., Сорокина А.В. Когнитивные нарушения при эндогенных психозах: современные представления в свете дименсионального подхода. — *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2014. — № 1. — С. 90-95.
5. Asevedo E. et al. Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia. — *J Psychiatr Res*. — 2013. — №47. — P. 1376-82. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.05.032
6. Bergh S., Hjorthoj C., Sorensen H.J., Fagerlund B., et al. Predictors and longitudinal course of cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders, 10 years after baseline: The OPUS — *Schizophr. Res.* — 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.025>
7. Fioravanti M., Bianchi V., Cinti M.E. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. — *BMC Psychiatry*. — 2012. — №12. — P. 64. doi: 10.1186/1471-244x-12-64
8. Goldberg T., Green M.F. Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. In: Davis K.L., Charney D., Coyle J.T., Nemeroff C., eds. — *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. — Philadelphia: Lippincott, Williams, & Wilkins. — 2002. — P.657-669.
9. Green M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K., 2004. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. — *Schizophr. Res.* — 2004. — №72. — P. 41-51. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.009
10. Green M.F., Horan W.P., Sugar C.A. Has the generalized deficit become the generalized criticism? — *Schizophr. Bull.* — 2013. — 39. — P. 257-262. doi:10.1093/schbul/sbs146
11. Hartmann-Riemer M.N., Hager O.M. et al. The association of neurocognitive impairment with diminished expression and apathy in schizophrenia. — *Schizophrenia res.* — 2015. — №169. — P.427-432. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.032>
12. Heizmann C.W., Fritz G., Schäfer B.W. S100 proteins: structure, functions and pathology. — *Front. Biosci.* — 2002. — №7. — P.1356-1368. doi:10.2741/heizmann
13. Kopald B.E., Mirra K.M., Egan M.F., Weinberger D.R., Goldberg T.E. Magnitude of impact of executive functioning and IQ on episodic memory in schizophrenia. — *Biol. Psychiatry*. — 2012. — №71. — P. 545-551. doi:10.1016/j.biopsych.2011.11.021
14. Kuperberg G., Heckers S. Schizophrenia and cognitive function. — *Curr. Opin. Neurobiol.* — 2000. — №10. — P.205-210. doi:10.1016/S0959-4388(00)00068-4
15. Leeson V.C., Robbins T.W., Franklin C., Harrison M., Harrison I., Ron M.A., Barnes T.R.E., Joyce E.M. Dissociation of long-term verbal memory and fronto-executive impairment in first-episode psychosis. — *Psychol. Med.* — 2009. — №11. — P. 1-10. doi: 10.1017/s0033291709005935
16. Lesh T.A., Niendam T.A., Minzenberg M.J., Carter C.S. Cognitive Control Deficits in Schizophrenia: Mechanisms and Meaning. — *Neuropsychopharmacology*. — 2011. — №36(1). — P. 316-338. doi: 10.1038/npp.2010.156
17. Nuechterlein K.H., Barch D.M., Gold J.M., Goldberg T.E., Green M.F., Heaton R.K. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. — *Schizophr. Res.* — 2004. — №72. — P. 29-39. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.007
18. Prouteau A., Verdoux H., Briand C. et al. Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: a follow-up study of subjects participating in a rehabilitation program. — *Schizophr Res.* 2005. — №77. — P.343-353. doi: 10.1016/j.schres.2005.03.001.
19. Ranganath C., Minzenberg M.J., Ragland J.D. The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia. — *Biological Psychiatry*. — 2008. — №64. — P. 18-25. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.011
20. Reichenberg A., Harvey P.D., Bowie C.R., et al. Neuropsychological Function and Dysfunction in Schizophrenia and Psychotic Affective Disorders. — *Schizophrenia Bulletin*. — 2009. — № 35. — P. 1022-1029. doi:10.1093/schbul/sbn044.
21. Schuepbach D., Keshavan M.S., Kmiec J.A., Sweeney J.A. Negative symptom resolution and improvement in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia. — *Schizophr Res.* — 2002. — №53. — P.249-261. doi: 10.1016/s0920-9964(01)00195-5
22. Silverstein S.M., Osborn L.M., Palumbo D.R. Rey-Osterrieth Complex Figure Test performance in acute, chronic, and remitted schizophrenia patients. — *J Clin Psychol.* — 1998. — №54. — P. 985-994.
23. Torrey E.F. *Surviving Schizophrenia: A Manual for Families, Patients, and Providers*. — 5th ed. New York: HarperCollins. — 2006.

Сведения об авторе

Дорофейкова Мария Владимировна — младший научный сотрудник, отделение гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: mvdorofeykova@mail.ru