

*На правах рукописи*

**ДОРОФЕЙКОВА**  
**Мария Владимировна**

**СТРУКТУРА И ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ  
РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ**

Специальность 14.01.06 – Психиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2017

Работа выполнена в ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ  
**Незнанов Николай Григорьевич**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России  
**Шмуkler Александр Борисович;**  
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России  
**Пашковский Владимир Эдуардович**

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится 15 июня 2017 г. в 10 часов 30 минут на заседании совета Д 208.093.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института и на сайте Института им. В.М. Бехтерева по адресу: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3 и на сайте <http://bekhterev.ru>

Автореферат разослан 15 мая 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Бутома Борис Георгиевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В настоящее время имеются данные, что шизофрения ассоциирована с нарушениями многих когнитивных функций (Green M.F. et al., 2004). Они встречаются у здоровых родственников первой степени родства, у больных – уже в детском возрасте, в преморбиде заболевания, наиболее отчетливо проявляясь при состояниях высокого риска – психопатологическом диатезе (Шейнина Н.С., Коцюбинский А.П., Скорик А.И., Чумаченко А.А., 2008; Софронов А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П., Пашковский В.Э., 2011). В продромальном периоде шизофрении отмечается нарастание когнитивного дефицита, сопряженного с морфологическими и функциональными изменениями головного мозга, что приводит к развитию психоза (Янушко М.Г. и др., 2014; Welham J. et al., 2009), на протяжении которого когнитивные расстройства персистируют (Lesh T.A. et al., 2011). Больные эндогенными психозами уже при первой госпитализации имеют нарушения когнитивного функционирования, причем у больных шизофренией они выражены в наибольшей степени (Reichenberg A. et al., 2009).

В то время как в МКБ-10 когнитивные расстройства как критерии диагностики отмечены лишь эпизодически (например, речевое обеднение при шизофрении), в DSM-V подчеркнуто клиническое значение когнитивных дисфункций для верификации психиатрического диагноза (APA, 2013). Рассматривалась возможность включения когнитивных нарушений в число диагностических признаков шизофрении, что было отклонено в связи с отсутствием достаточных данных, позволяющих дифференцировать когнитивную функцию при шизофрении и других расстройствах.

С когнитивным дефицитом, эффективные средства коррекции которого в настоящее время отсутствуют (Vingerhoets W.A. et al., 2013), связывают проблемы социального функционирования больных и функциональный исход (Софронов А.Г. и др., 2012; Milev P. et al., 2005; Prouteau A. et al., 2005; Torrey E.F., 2006), прогноз шизофрении (Kahn and Keefe, 2013).

Поиск патофизиологических основ когнитивных нарушений при шизофрении выявил некоторые связи между нейрокогнитивным дефицитом и биомаркерами, что является решением одной из важнейших задач трансляционных исследований в области персонифицированной психиатрии (Heizmann, C.W., Fritz, G., Schäfer, B.W., 2002). Так, уровень нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) у больных шизофренией был выше, чем у здоровых и коррелировал с сохранностью семантической беглости (Asevedo E. et al., 2013). Повышение концентрации BDNF в крови связано с развитием шизофренического процесса и нарушениями кратковременной памяти, а полиморфизм гена BDNF Val66Met – с возрастом начала заболевания и выраженностью когнитивных нарушений (Cui H. et al.,

2012). Недавно появилось предположение, что в патогенезе и терапевтическом ответе при шизофрении может играть роль протеин S100B. Обращает на себя внимание как маркер повреждения клеток ЦНС нейронспецифичная енолаза (NSE) (Streitbürger D.-P. et al., 2012).

Таким образом, представляется актуальным расширение знаний о структуре и факторах, определяющих когнитивный дефицит при шизофрении, что будет способствовать более точной диагностике и определению прогноза заболевания, а также разработке дифференцированных подходов к улучшению когнитивного функционирования больных.

**Степень разработанности темы исследования.** Данные о степени, профиле, причинах и коррелятах когнитивных нарушений при шизофрении разрозненны и противоречивы. Остается неясным, является ли когнитивный дефицит тотальным (Dickinson D. et al., 2004) или затрагивает лишь отдельные домены познавательной деятельности (Kuperberg G., Heckers S., 2000), каковы взаимосвязи когнитивных функций с клинической картиной, демографическими показателями и биомаркерами, которые могли бы пролить свет на патогенез когнитивных нарушений при шизофрении (Dickinson D. et al., 2004; Bergh S. et al., 2016). Не достигнут консенсус относительно механизмов когнитивных нарушений при шизофрении (Orellana G., Slachevsky A., 2013). Актуально изучение взаимосвязи нарушений памяти и исполнительских функций (Leeson V.C. et al., 2009).

По мнению M.F. Green с соавторами (2013), генерализованного когнитивного дефицита при шизофрении не существует. В других исследованиях, напротив, продемонстрированы значимые нарушения во всех доменах когнитивных функций (Dickinson D. et al., 2004). Гетерогенность результатов исследований связана с неравноценностью выборок (Bergh S. et al., 2016).

Предложено несколько моделей когнитивных нарушений при шизофрении. Согласно модели «нарушения когнитивного контроля» сущностью когнитивного нарушения является снижение синхронности нейронов из-за функциональных нарушений ГАМК-ергических интернейронов, клеток-канделябров в дорсолатеральных отделах префронтальной коры, что приводит к префронтальной дисфункции (Lesh T.A. et al., 2011). Альтернативный взгляд заключается в том, что когнитивный синдром представляет сумму независимых составляющих, каждая из которых отражает дисфункцию определенной нейронной системы (Cannon T.D., Keller M.C., 2006).

Высказано мнение о преимуществах антипсихотиков второй генерации в отношении влияния на когнитивное функционирование (Иванов М.В. и др., 2009), однако, отсутствуют убедительные свидетельства об их большей

эффективности в плане коррекции когнитивных нарушений по сравнению с антипсихотиками первого поколения (Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood P., 2014). Полагают, что большинство антипсихотиков, преимущественно второй генерации, приводят к незначительному улучшению когнитивного функционирования, а воздействие на его отдельные домены отсутствует (Johnsen E., Jørgensen H.A., Kroken R.A., Løberg E.-M., 2013). Есть мнение, что антипсихотики значимо не корректируют когнитивный дефицит (Keefe R.S., Seidman L.J., Christensen V.K., 2004). Отмечено, что экстрапирамидный синдром (ЭПС) нарушает когнитивные функции (Kim J.H., Yoon H.J., 2009), а прием антихолинергических средств в качестве корректоров нейролептического ЭПС усугубляет когнитивное функционирование (Kitabatake Y., Nikida T., Watanabe D., 2003).

**Цель исследования** – изучение когнитивного дефицита и выявление клиничко-терапевтических, биохимических, социально-демографических факторов, связанных с когнитивными нарушениями у больных параноидной шизофренией, с целью улучшения оценки прогноза заболевания.

**Задачи исследования:**

1. Изучить структуру и выраженность когнитивных нарушений у больных шизофренией на этапах стабилизации ремиссии и устойчивой ремиссии в различных периодах болезни и в зависимости от особенностей терапии.

2. Провести сравнительный анализ когнитивного и социального функционирования больных параноидной шизофренией и шизоаффективным расстройством (ШАР).

3. Установить взаимосвязи между когнитивными нарушениями, демографическими показателями, особенностями течения и клиничко-феноменологическими характеристиками заболевания, а также комплаенса и психосоциального функционирования больных.

4. Сопоставить когнитивное функционирование с уровнями нейромаркеров (NSE, протеин S100B, BDNF, мозговая субъединица креатинфосфокиназы (КФК)) и одного из показателей системного воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок (CRP)) у больных шизофренией.

**Научная значимость.** Впервые осуществлена комплексная (клиничко-нейропсихологическая, клиничко-лабораторная) сравнительная оценка когнитивного функционирования больных с расстройствами шизофренического спектра (параноидная шизофрения и ШАР).

Установлены специфические качественные и количественные характеристики когнитивного дефицита у больных с расстройствами шизофренического спектра. У подавляющего числа (94,7%) больных параноидной шизофренией, несмотря на улучшение психического состояния,

то есть вне обострения, нарушены когнитивные функции, в том числе слухоречевая, рабочая память, скорость обработки информации. Почти у половины пациентов страдают моторные навыки, у трети – планирование и продуктивность проблемно-решающего поведения.

Выявлена ассоциированность нарушений большинства когнитивных функций у больных параноидной шизофренией, что согласуется с моделью «когнитивного контроля» нарушения познавательных функций при шизофрении (Lesh T.A. et al., 2011).

Расширены представления об особенностях когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией и ШАР. Результаты свидетельствуют о существенном нарушении когнитивных функций как у больных параноидной шизофренией, так и ШАР, однако для пациентов с шизофренией характерен более выраженный нейрокогнитивный дефицит. У больных ШАР по сравнению с больными параноидной шизофренией когнитивные нарушения встречаются реже и меньше выражены (43% пациентов имеют сохранные функции в сфере организации, зрительно-моторной памяти, конструктивного праксиса); им не свойственны perseverативные дополнения при воспроизведении фигуры Рея, которые отражают расстройства мышления, и снижение способности к планированию. При ШАР, в отличие от шизофрении, имеется прямая связь между выраженностью депрессивной симптоматики и нарушениями конструктивного праксиса. У больных параноидной шизофренией аффективная и негативная симптоматика значимо не связана с когнитивным функционированием, что свидетельствует об изолированности когнитивного и негативного доменов.

Установлены связанные с когнитивными функциями больных параноидной шизофренией клинические и социально-демографические факторы. Генетическая предрасположенность к шизофрении оказалась прямо связанной со степенью нарушений способности пациентов к планированию. При дебюте шизофрении в зрелом возрасте выше показатели рабочей памяти. При меньшей выраженности психопатологической симптоматики лучше параметры зрительно-моторной памяти. Выраженность резидуальной позитивной симптоматики сопряжена со сниженной способностью к планированию и ухудшением зрительно-моторной памяти. У больных с большей выраженностью структурных нарушений мышления ниже уровень когнитивных функций в целом, и, в частности, речевой беглости и темпа работоспособности.

Выявлены достоверные различия нейрокогнитивного дефицита у больных с первым эпизодом и хронической шизофренией, обусловленные нарастанием в процессе «движения» болезни perseverативных и

конфабуляторных дополнений, отражающих идеаторные и парамнестические нарушения.

Уточнены особенности социального функционирования больных в зависимости от наличия и структуры нейрокогнитивного дефицита. Показано, что наибольшее влияние на персональное (личностное) и социальное функционирование больных шизофренией оказывает сохранность исполнительных функций (планирования и проблемно-решающего поведения) и моторных навыков.

В результате исследования получены новые данные о состоянии когнитивных функций у больных параноидной шизофренией с различными видами биологической терапии. Терапия антипсихотиками первого поколения оказалась сопряженной с более частым нарушением мелкой моторики, а второго поколения – с наличием более высоких показателей аккуратности, рабочей памяти и речевой беглости. Уточнено, что прием тригексифенидила при наличии ЭПС, который чаще имел место при терапии антипсихотиками первого поколения, сопряжен со снижением аккуратности. Показано, что антипсихотическая полипрагмазия не является фактором, оказывающим существенное влияние на когнитивные расстройства.

Определено влияние когнитивных нарушений на приверженность терапии у больных шизофренией. Большая сохранность когнитивных функций, в первую очередь, исполнительных функций и речевой беглости, характерна для пациентов с более высоким уровнем комплаенса.

Исследован уровень нейромаркеров у больных шизофренией стандартизованными автоматизированными методами и впервые проведен анализ взаимосвязей выраженности когнитивного дефицита и уровней NSE, протеина S100B, BDNF и CRP высокочувствительным методом в крови.

Продемонстрирована возможность использования инновационных лабораторных тестов, позволяющих оценить у больных шизофренией повреждение головного мозга, нейропластичность и наличие системной воспалительной реакции, а также связь этих факторов с характером течения заболевания.

**Практическая значимость.** Данная работа способствует привлечению внимания клиницистов к когнитивному дефициту у больных с расстройствами шизофренического спектра как к особому, отдельному классу расстройств, которые могут быть исследованы с помощью нейропсихологических методик и требуют особых подходов к терапии.

В процессе исследования было показано, что для диагностики когнитивных нарушений в качестве вспомогательного дифференциально-диагностического инструмента у больных с эндогенными психозами могут быть использованы различные нейропсихологические методики, в том числе

«Комплексная фигура» Рея-Остеррита с применением Бостонской системы оценки.

Полученные результаты подтверждают роль когнитивного дефицита в формировании комплаентности и социального функционирования больных.

Данные об особенностях когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией и ШАР вносят вклад в повышение эффективности диагностики расстройств шизофренического спектра.

Результаты исследования способствуют развитию персонифицированного подхода к лечению и реабилитации больных с расстройствами группы шизофрении, совершенствованию оценки прогноза заболевания.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Нейрокогнитивный дефицит при параноидной шизофрении не носит генерализованного характера, характеризуется значительной частотой и неравномерностью нарушений когнитивных функций. Когнитивные нарушения у больных шизофренией гетерогенны, стабильны на протяжении заболевания, прямо не зависят от длительности заболевания и этапа ремиссии (ее стабилизации и устойчивого состояния), за исключением показателей, отражающих патологию мышления.

2. Выраженность и структура нейрокогнитивного дефицита при параноидной шизофрении определяются генетическими, клиническими и терапевтическими факторами.

2.1. Когнитивные нарушения связаны с выраженностью психопатологической (суммарный балл PANSS), в частности, позитивной, но не негативной, симптоматики, коррелируют со структурными расстройствами мышления.

2.2. Различные домены когнитивных нарушений опосредуются разными психопатологическими проявлениями, однако часть когнитивных расстройств определяется особенностями терапии.

2.3. Имеются прямые взаимосвязи между генетической предрасположенностью к шизофрении, возрастом дебюта заболевания и нарушениями отдельных когнитивных функций.

2.4. Более высокому уровню когнитивного функционирования больных способствует терапия антипсихотиками второй генерации. Когнитивный дефицит в большей степени выражен у пациентов с побочными эффектами нейролептической терапии и не зависит от наличия антипсихотической полипрагмазии.

2.5. Системная воспалительная реакция, свидетельствующая об эндотелиальной дисфункции и проявляющаяся повышением высокочувствительного CRP, является фактором, способствующим развитию когнитивных нарушений у больных шизофренией.



3. Оценка когнитивных функций может выступать в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия для расстройств шизофренического спектра. Так, больные параноидной шизофренией и ШАР различаются по структуре и выраженности когнитивного дефицита, что свидетельствует в пользу правомерности выделения ШАР как самостоятельной диагностической категории. При этом факторы, влияющие на когнитивные нарушения при шизофрении и ШАР, различны.

4. Для больных шизофренией с большей сохранностью когнитивных функций характерен более высокий уровень комплаенса и социального функционирования.

5. Оценка уровня биомаркеров (NSE, S100B, КФК, CRP) свидетельствует об отсутствии нарушений целостности нервных клеток у больных шизофренией и о возможной роли активации воспалительного ответа в развитии заболевания. Динамика NSE, S100B и CRP отражает особенности течения заболевания и терапевтического реагирования пациентов. Более низкие уровни BDNF связаны со снижением темпа работоспособности и скорости выработки навыка.

**Публикации и апробация диссертации.** По материалам исследования опубликовано 20 работ, в том числе 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК. Основные положения и результаты работы доложены на конференциях различного уровня, включая всероссийские, с международным участием, международных конгрессах: 28th European Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress (Amsterdam, 29.08-01.09. 2015), 21st IFCC - EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Paris, 21-25.06.2015), 23rd European Psychiatric Association (EPA) Congress (Vienna, 28-31.03.2015), 24<sup>th</sup> European Congress of Psychiatry (EPA 2016) (Madrid, 12-15 March 2016), WPA Regional Conference «Mental Health, Directions and Challenges» (Tbilisi, 27-30.04.2016), 29th ECNP Congress (Vienna, 17-20.09.2016), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участие «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы» (Казань, 23–26.09.2015), Всероссийский конгресс с международным участием «Современные концепции реабилитации: отрицание отрицания» (Санкт-Петербург, 9-11.06.2016 года), XI международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 6-8.10.2016), Региональная научно-практическая конференция по психиатрии «I Муратовские чтения. Междисциплинарный подход: комплексность, интеграция, взаимодействие» (Архангельск, 12-13.10.2016), 25<sup>th</sup> European Congress of Psychiatry (EPA 2017) (Florence, 1-4.04.2017).

**Вклад автора в проведенное исследование.** Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования, проведён анализ историй болезней и амбулаторных карт больных, выполнено клиническое и

нейропсихологическое обследование больных с последующим анализом результатов биохимических данных и статистической обработкой показателей. Интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций проводились при непосредственном личном участии автора. Доля участия автора в сборе информации – 98%, в математико-статистической обработке – 100%, в обобщении и анализе материала – 95%.

**Объем и структура работы.** Материал диссертации изложен на 150 страницах машинописного текста. Работа содержит введение, четыре главы, выводы, список литературы и приложение. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 1 рисунком. Приложение содержит стимульный материал и результаты обследования, иллюстрирующие когнитивные нарушения больных. Список литературы включает 375 наименований, в том числе 65 отечественных и 310 зарубежных источников.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Дизайн работы представляет собой поперечное исследование когнитивного функционирования пациентов с анализом их анамнестических, демографических, психосоциальных, клинических и биохимических характеристик.

Были обследованы 155 больных с расстройствами шизофренического спектра, в том числе 125 больных параноидной шизофренией (F20.0 по МКБ-10) и 30 больных с диагнозом «Шизоаффективное расстройство, смешанный тип» (F 25.2 по МКБ-10) на этапе стабилизации ремиссии или устойчивой ремиссии.

Критериями включения явились возраст от 18 до 55 лет и уровень образования не менее законченного основного среднего образования.

Критериями исключения послужило наличие органического заболевания головного мозга, злоупотребления или зависимости от психоактивных веществ, острого соматического заболевания или обострения хронического соматического заболевания.

Основную группу составили 125 больных параноидной шизофренией (F20.0 по МКБ-10) в возрасте  $35,8 \pm 9,9$  года на этапе становления ремиссии или на этапе стабильной ремиссии, среди них 73 мужчины (58,4%) и 52 (41,6%) женщины. Наследственность была отягощена психическими расстройствами у 47,1% пациентов. Возраст начала заболевания составил  $24,9 \pm 8,1$  года, причем были выявлены статистически значимые различия в зависимости от пола: у мужчин он равнялся  $22,6 \pm 6,4$  года, а у женщин –  $27,9 \pm 9,2$  ( $p=0,005$ ). Длительность заболевания достигла  $12,0 \pm 8,3$  года. Число госпитализаций в психиатрические стационары колебалось от 0 до 22 раз и в среднем составило

4,5±4,3 раза. Среди пациентов преобладали лица с высшим (43,7%) и средним специальным образованием (42,3%). На момент обследования работали 30% пациентов, в том числе 18% – по специальности.

В основной группе исследования были выделены две подгруппы сравнения: больные с первым эпизодом и хронической шизофренией на этапе стабилизации психического состояния или в ремиссии. Критериями наличия первого эпизода явились длительность заболевания не более 5 лет, количество приступов не более 3 (Гурович И.Я, Шмуклер А.Б., 2010).

В группу сравнения вошли 30 больных ШАР. Возраст пациентов с ШАР составил 36,8±12,8 года, длительность заболевания – 11,9±11,2 года. Больные перенесли в среднем 5,6±6,3 госпитализаций. В этой группе исследования преобладали женщины – 61,5% пациентов против 38,5% мужчин. 67,6% больных ШАР имели законченное высшее образование, 32,4% – среднее специальное образование. Преобладали работающие больные (58,8%).

В исследовании были использованы катamnестический, клинико-психопатологический методы, метод клинико-шкальной оценки, нейропсихологические методики. Применялась карта социально-демографических и клинических характеристик.

В рамках клинико-шкальной оценки использовались следующие методики: шкала позитивных и негативных симптомов PANSS (Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A., 1987), шкала оценки тяжести побочных эффектов лекарственных средств UKU (Lindstrom E., Lewander T., Malm U. et al., 2001), опросник отношения к лекарствам для оценки уровня комплаентности DAI (Hogan T.P., Awad A.G., Eastwood R., 1983), оценочная шкала мании Янга (Young R.C. et al., 1978), шкала социального и повседневного функционирования PSP (Morosini P.L. et al., 2000), шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) (Montgomery S.A., Asberg M., 1979).

Нейропсихологические методы исследования включали в себя методики краткой оценки когнитивных функций при шизофрении (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) (Keefe R. et al., 1999, 2004) и «Комплексная фигура» Рея-Остеррита с использованием Бостонской системы качественной оценки (Вассерман Л.И., Чередникова Т.В., 2011), а также цифровую корректурную пробу в модификации Л.И. Вассермана (Вассерман, Л.И., Дорофеева, С.А., Меерсон, Я.А., 1997). Все обследования были проведены на этапе стабилизации ремиссии либо устойчивой ремиссии.

Для биохимического тестирования использовали образцы сыворотки крови. Определение NSE и протеина S100B проводили с использованием реактивов, контрольных и калибровочных материалов на автоматическом иммунолюминисцентном анализаторе «Elecsys 2010» фирмы «Roche», Швейцария. CRP высокочувствительным методом (CRP-hs), активность КФК и

КФК-МВ определяли в сыворотке крови с использованием реагентов на автоматическом анализаторе «Architect c8000» фирмы «Abbott», США, а BDNF - с помощью количественного иммуноферментного анализа с использованием реагентов и калибровочных материалов компании «R and D» (США).

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). Применялись дескриптивные статистики, для сравнения между различными группами в зависимости от наличия нормального распределения – Т-критерий для независимых выборок либо критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ с помощью коэффициента Пирсона был проведен для поиска взаимосвязей между показателями. Значимыми считали статистические различия при  $p \leq 0,05$ . Описание полученного материала производилось с помощью характеристик положения (мер центральной тенденции) и характеристик рассеяния. В качестве характеристики положения и рассеяния для количественных данных использовались среднее и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Дискретные показатели описывались абсолютным значением и долей от целого  $n$  (%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение связи нейрокогнитивного дефицита с экстраневрологическими характеристиками обследованных больных показало следующее.

У пациентов с отягощенной психическими заболеваниями наследственностью способность к планированию (исполнительные функции) была достоверно ниже по сравнению с больными без отягощенной наследственности:  $52,3 \pm 32,9$  против  $68,5 \pm 27,9$  Т-балла ( $p=0,033$ ).

Пациентам, заболевшим в более зрелом возрасте, была свойственна более сохранная рабочая память ( $r=0,439$ ,  $p<0,001$ ). Показатели когнитивного функционирования от пола больных не зависели.

Пациенты старшего возраста демонстрировали более высокие результаты обследования по ВАСС в целом ( $r=0,255$ ,  $p=0,031$ ) и подшкалам рабочей памяти ( $r=0,510$ ,  $p<0,001$ ), речевой беглости ( $r=0,389$ ,  $p=0,001$ ) и скорости выработки навыка ( $r=0,280$ ,  $p=0,014$ ), в частности. Вероятно, такие результаты отчасти объясняются переводом результатов тестов в Т-баллы в зависимости от возраста. Существуют данные, что, в то время как у здоровых людей когнитивное снижение происходит по мере старения, у больных шизофренией когнитивный дефицит стабильно снижен и с возрастом не прогрессирует (Bergh S. et al., 2016).

В обследованной группе пациентов, находившихся на этапе стабилизации психического состояния или стабильной ремиссии, композитная оценка PANSS составила в среднем  $65,8 \pm 16,7$  балла (таблица 1). Психическое состояние

пациентов соответствовало клинико-функциональным критериям ремиссии шизофрении (Мосолов С.Н. и др., 2011).

Выраженность депрессивной симптоматики составила  $2,9 \pm 5,2$  балла по шкале Монтгомери-Асберг. Постшизофреническая депрессия наблюдалась у 18% пациентов. 13,3% пациентов имели отдельные маниакальные симптомы (от 3 до 9 баллов по шкале мании Янга).

Таблица 1 – Характеристика психического состояния больных параноидной шизофренией на момент обследования

Показатель PANSS	Выраженность (баллы)
<b>Позитивные симптомы</b>	<b><math>13,7 \pm 5,1</math></b>
<b>Негативные симптомы</b>	<b><math>18,9 \pm 5,1</math></b>
<b>Общие психопатологические симптомы</b>	<b><math>33,3 \pm 9,3</math></b>
<b>Депрессия</b>	<b><math>8,1 \pm 4,0</math></b>
<b>Дезорганизация мышления</b>	<b><math>11,4 \pm 6,6</math></b>
<b>Заключительный балл</b>	<b><math>65,8 \pm 16,7</math></b>
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 болезни	$2,89 \pm 1,49$

Несмотря на клиническую стабилизацию психического состояния больных, особенности их когнитивного функционирования характеризовались выраженными нарушениями. Результаты обследования показали, что 14,3% больных параноидной шизофренией имели комплексную оценку когнитивного функционирования в пределах нормы ( $\geq 40$  баллов по BACS), однако, как оказалось, этот композитный балл BACS не отражал всей достаточно неравномерной картины когнитивных нарушений: даже если не учитывать нарушения рабочей памяти и работоспособности, которые присутствовали у подавляющего большинства больных, лишь у 7,5% пациентов остальные показатели соответствовали норме и при этом были весьма гетерогенными. В

большинстве случаев было обнаружено снижение темпа работоспособности и выработки навыка, а также рабочей, слухоречевой и зрительно-моторной памяти (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией

Показатель когнитивного функционирования	Значение показателя (M±m) в Т-баллах	Число больных со сниженным показателем (<40 Т-баллов)
<b>Результаты исследования по ВАСС</b>		
Суммарная оценка по ВАСС	24,7±18,7	79,2%
Вербальная память	33,6±12,2	70,7%
Рабочая память	30,6±12,8	77,6%
Моторные навыки	44,0±15,9	44,0%
Речевая беглость	34,2±12,9	66,7%
Темп работоспособности, скорость выработки навыка	21,4±14,1	94,7%
Планирование, проблемно-решающее поведение	35,8±38,2	28,9%
<b>Результаты исследования по тесту комплексной фигуры Рея-Остеррита</b>		
Конструктивные способности (копирование комплексной фигуры Рея-Остеррита)	45,1±20,6	35,6%
Кратковременная зрительно-моторная память	34,0±15,8	63,2%
Долговременная зрительно-моторная память	30,1±18,1	67,3%
Организация	42,7±13,4	41,9%
Аккуратность	69,9±37,2	20,0%

Обследование пациентов с помощью методики «Комплексная фигура» Рея-Остеррита показало, что кратковременная зрительно-моторная память была снижена за счет потери основных (ниже нормативных значений у 70,3% пациентов) и второстепенных (67,8% случаев) элементов фигуры, а не неточности их воспроизведения. Вертикальное растяжение, свидетельствующее о низком контроле импульсивности, в среднем оценивалось в 63,6±42,9 балла, причем это нарушение имелось у 42,9% пациентов. Излишнее горизонтальное растяжение при копировании, которое также может свидетельствовать об импульсивности, было обнаружено у 44,8% больных. Конфабуляторные элементы при немедленном воспроизведении фигуры Рея наблюдались у 33,9%, а при отставленном – у 39,8% пациентов, что свидетельствует о наличии парамнестических расстройств у больных шизофренией. Половина пациентов совершала более 9 ошибок при выполнении корректурной пробы (при

максимальном числе допущенных пациентами ошибок – 51 ошибка) при норме до 5 ошибок, что говорит о нарушенном внимании у значительного числа пациентов (68,5%). Эти данные соответствуют представлению о наличии у подавляющего числа больных шизофренией разной степени выраженности когнитивных расстройств во всех доменах когнитивных функций (Fioravanti M., Bianchi V., Cinti M.E., 2012).

У больных шизофренией оказался сохранным конструктивный праксис, в то время как кратковременная и долговременная зрительно-моторная память была нарушена. Это согласуется с данными S.L. Skelley и соавторов (2008), которые показали, что для больных шизофренией характерны значительные нарушения зрительной памяти по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. В 28,9% наблюдений было выявлено нарушение исполнительных функций и планирования. В целом, полученные данные свидетельствуют о гетерогенности когнитивных расстройств у больных шизофренией, что соответствует результатам мета-анализа (Palmer V.W. et al., 2009).

В результате проведенного исследования выявлено, что у больных параноидной шизофренией снижен темп умственной работоспособности, активного внимания, зрительно-моторной координации и формирования новых навыков (таблица 2). Уровень скорости образования навыка достигал  $33,5 \pm 10,2$  балла при норме от 52 баллов по тесту «Шифровка».

Выявлена ассоциированность нарушений большинства когнитивных функций (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика взаимосвязей между показателями когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией

Показатели BACS	Вербальная память	Рабочая память	Моторные навыки	Речевая беглость	Темп работоспособности	Планирование
Вербальная память		,468**	,343**	,511**	,482**	,323**
		,000	,003	,000	,000	,005
Рабочая память	,468**		,256*	,594**	,390**	,162
	,000		,026	,000	,001	,161
Моторные навыки	,343**	,256*		,554**	,452**	,270*
	,003	,026		,000	,000	,019
Речевая беглость	,511**	,594**	,554**		,570**	,275*
	,000	,000	,000		,000	,017
Темп работоспособности	,482**	,390**	,452**	,570**		,301**
	,000	,001	,000	,000		,008
Планирование	,323**	,162	,270*	,275*	,301**	
	,005	,161	,019	,017	,008	

Примечание: \*Статистическая значимость корреляции на уровне  $p < 0,05$ , \*\*статистическая значимость корреляции на уровне  $p < 0,01$  (данные представлены в виде коэффициента Пирсона (r), статистической значимости p).

Планирование (по результатам теста «башня Лондона»), т.е. исполнительная функция, коррелировала с большинством остальных доменов когнитивного функционирования, что согласуется с моделью «когнитивного контроля» нарушения познавательных функций при шизофрении (Lesh T.A. et al., 2011).

Установлено, что для больных ШАР характерны не выходящие за пределы нормы показатели конструктивного праксиса и – на нижней границе нормальных значений – суммарные показатели кратковременной и долговременной памяти. По сравнению с больными параноидной шизофренией, пациенты с ШАР продемонстрировали значительно более сохранную память и исполнительные функции. По результатам теста «Шифровка» больные ШАР превосходили больных параноидной шизофренией, однако при этом ни один из пациентов не достиг нормальных значений, что свидетельствует о снижении темпа работоспособности и зрительно-моторной координации при ШАР. Большее снижение вработываемости, активного внимания у больных параноидной шизофренией отразил индекс утомляемости (соотношение времени выполнения первой и второй половин корректурной пробы). В целом, полученные результаты согласуются с данными о существенном нарушении этих функций у больных ШАР и шизофренией (Reichenberg A. et al., 2009) и свидетельствуют о наличии более выраженного нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией по сравнению с больными ШАР (таблица 4). Специфическими для больных шизофренией нарушениями оказались персеверативные дополнения (повторы деталей рисунка) и снижение способностей к планированию.

Анализ взаимосвязей между клинико-психопатологическими характеристиками и особенностями когнитивного функционирования показал, что у больных с более выраженными резидуальными позитивными симптомами в ремиссионный период было в большей степени снижено когнитивное функционирование в целом (общая оценка по ВАСС,  $r=-0,323$ ,  $p=0,035$ ), нарушены планирование ( $r=-0,307$ ,  $p=0,038$ ), кратковременная и долговременная зрительно-моторная память ( $r=-0,325$ ,  $p=0,006$  и  $r=-0,333$ ,  $p=0,006$ ). Последние два показателя, как и аккуратность ( $r=-0,420$ ,  $p=0,003$ ), также были ниже у пациентов с большей выраженностью симптомов ажитации ( $r=-0,409$ ,  $p=0,005$  и  $r=-0,299$ ,  $p=0,046$ , соответственно).



Таблица 4 – Сравнительная характеристика когнитивного функционирования больных ШАР и шизофренией

Показатель	Среднее значение показателя (в Т-баллах)		Р	% больных со сниженным ниже нормы показателем (<40 Т-баллов)	
	ШАР	Шизофрения		ШАР	Шизофрения
Конструктивные способности	55,2±19,3	45,1±20,6	p=0,025*	16%	35,6%
Кратковременная зрительно-моторная память	44,1±11,0	34,0±15,8	p<0,001*	33,3%	63,2%
Долговременная зрительно-моторная память	42,2±12,1	30,1±18,1	p<0,001*	41,7%	67,3%
Организация	47,0±8,7	42,7±13,4	p=0,049*	24%	41,9%
Планирование при копировании фигуры Рея	69,8±23,8	56,0±29,6	p=0,015*	19,2%	18,3%
Персеверативные дополнения при копировании	100,0±0,0	83,0±36,2	p<0,001*	0%	16,8%
Композитная оценка по ВАС	45,17±10,0	24,7±18,7	p=0,002*	16,7%	79,2%
Вербальная память	44,1±14,3	33,6±12,2	p=0,078	25%	70,7%
Рабочая память	41,1±13,2	30,6±12,8	p=0,063	37,5%	77,6%
Моторные навыки	47,8±15,2	44,0±15,9	p=0,582	33,3%	44,0%
Речевая беглость	49,0±5,8	34,2±12,9	p<0,001*	12,5%	66,7%
Темп работоспособности, скорость выработки навыка	37,4±17,5	21,4±14,1	p=0,051	57,1%	94,7%
Планирование, проблемно-решающее поведение	64,8±2,6	35,8±38,2	p<0,001*	0%	28,9%

\* - статистическая значимость различий между группами на уровне p<0,05 (критерий Стьюдента).

В то же время, показатели кратковременной и долговременной зрительно-моторной памяти оказались выше у больных с меньшей выраженностью психопатологической симптоматики в период становления ремиссии или стабильной ремиссии ( $r=-0,274$ ,  $p=0,022$  и  $r=-0,255$ ,  $p=0,037$ , соответственно). При этом у больных с большей выраженностью нарушений мышления наблюдались более низкие показатели когнитивных функций в целом по BACS ( $r=-0,455$ ,  $p=0,038$ ), в частности, речевой беглости ( $r=-0,523$ ,  $p=0,013$ ) и темпа работоспособности ( $r=-0,463$ ,  $p=0,026$ ).

Отсутствие значимых взаимосвязей между негативными и когнитивными нарушениями свидетельствует в пользу представлений о том, что их следует рассматривать как отдельные кластеры, хотя они и связаны общим субстратом (префронтальной корой). К общим характеристикам когнитивных и негативных расстройств (в эмоциональной и социальной сфере) можно отнести их присутствие до манифестации психоза, отсутствие значимой связи с позитивной симптоматикой, тем более что они более стабильны на протяжении времени по сравнению с ней, значимое влияние на прогноз заболевания и адаптацию. В то же время, статистический анализ показывает в лучшем случае незначительную их взаимосвязь, а снижение выраженности негативной симптоматики не ведет к улучшению когнитивного функционирования (Harvey P.D. et al., 2006).

На когнитивное функционирование больных параноидной шизофренией не оказывали значимое влияние нарушения, входящие в аффективный домен ремиссионного состояния.

Не было найдено значимых различий между когнитивными нарушениями, имеющимися у пациентов, страдающих параноидной шизофренией, на этапах становления ремиссии и стабильной ремиссии, хотя есть сведения о том, что время реакции (внимание) особенно снижено у пациентов стационаров (Fioravanti M. et al., 2012), то есть находящихся на этапе становления ремиссии, и несколько улучшается при стабилизации психического состояния.

При проведении сравнительного анализа когнитивных нарушений у больных с первым эпизодом и на этапе хронической шизофрении было установлено, что значимых различий в уровне конструктивных способностей и зрительной памяти между больными не было. Обследование с помощью BACS также не позволило выявить значимые различия между пациентами на этапе первого эпизода и хронической шизофрении, что свидетельствует в пользу стабильности тех когнитивных нарушений при шизофрении, которые фиксируются при использовании этих психологических методик. Вместе с тем показано, что у больных на этапе хронической шизофрении чаще встречались конфабуляторные элементы при копировании и немедленном воспроизведении

фигуры Рея, отражающие парамнестические нарушения ( $p=0,024$  и  $p=0,041$ ). При немедленном воспроизведении у них наблюдалось больше персеверативных дополнений (повторов элементов), что может отражать нарушения мышления ( $p=0,003$ ).

Результаты исследования, свидетельствующие об отсутствии зависимости когнитивных нарушений от продолжительности заболевания совпадают с данными мета-анализа об отсутствии взаимосвязи когнитивного дефицита и длительности заболевания, а также от возраста (Kurtz M.M., 2005).

В рамках исследования влияния антипсихотической терапии на когнитивное функционирование пациентов проводилось изучение особенностей комбинированной терапии антипсихотиками. Установлено, что наиболее часто пациенты получали комбинированную терапию антипсихотиками различных поколений (всего 51,3% больных, причем во внебольничной психиатрической помощи – 29,7% случаев). Из общего числа больных 18,4% пациентов на этапе стабилизации состояния или в ремиссии получали монотерапию атипичным, а 30,3% – традиционным антипсихотиком.

Анализ когнитивного функционирования пациентов с помощью BACS установил бóльшую выраженность нарушений моторики в группе пациентов, принимавших традиционные антипсихотики ( $37,9 \pm 15,6$  Т-балла против  $51,1 \pm 17,6$  Т-балла в группе, не принимавших антипсихотики первой генерации,  $p=0,056$ , при норме показателей от 40 Т-баллов и максимуме 100 Т-баллов). Пациенты, принимавшие только антипсихотики второй генерации, имели более высокие оценки аккуратности ( $84,8 \pm 25,6$  Т-балла против  $66,9 \pm 38,7$  Т-балла,  $p=0,010$ ), рабочей памяти ( $35,3 \pm 11,3$  Т-балла против  $27,4 \pm 12,9$  Т-балла,  $p=0,012$ ) и речевой беглости ( $38,7 \pm 11,4$  Т-балла против  $31,6 \pm 13,2$  Т-балла,  $p=0,027$ ).

По-видимому, когнитивный дефицит, обусловленный шизофреническим процессом, мало зависит от характера антипсихотической терапии и, в частности, от наличия антипсихотической полипрагмазии и применения антипсихотиков разных генераций.

У всех пациентов, не получавших корректор экстрапирамидных расстройств (ЭПС), показатель аккуратности находился в пределах нормы ( $p=0,009$ ). У трети больных, принимавших тригексифенидил, аккуратность была снижена (менее 40 Т-баллов), что могло быть связано с наличием не до конца купированного тремора либо недостатком мотивации к выполнению задания.

При разделении больных параноидной шизофренией на две группы по уровню комплаенса (47,5% больных – от 4 до 7 баллов и 52,5% – от 8 до 10 баллов) оказалось, что более комплаентные пациенты отличались в лучшую сторону по уровню когнитивного функционирования в целом (более высокая суммарная оценка BACS,  $30,6 \pm 13,7$  против  $18,8 \pm 18,3$  балла,  $p=0,071$ ). Разница в

последней достигалась в первую очередь за счет различий по параметрам планирования и проблемно-решающего поведения ( $48,2 \pm 24,3$  против  $25,6 \pm 47,8$  балла,  $p=0,11$ ), а также речевой беглости ( $38,4 \pm 10,4$  против  $31,2 \pm 10,5$  балла,  $p=0,066$ ). Эти данные соответствуют результатам исследования J. Littrell и соавторов (2005), в котором было показано, что на уровень комплаенса больных шизофренией влияет выраженность когнитивных нарушений: трудности с концептуализацией и нарушения памяти коррелировали с более низкой способностью следовать режиму терапии, и когнитивный дефицит был более значимым предиктором несоблюдения режима терапии, чем выраженность продуктивных симптомов и отношение к лечению.

Результаты определения биомаркеров показали отсутствие значимого повреждения нервных клеток, не превысив границ нормы ни у одного пациента (таблица 5).

Таблица 5 – Концентрации NSE, S100B, CRP и BDNF в сыворотке крови больных параноидной шизофренией

	NSE (нг/мл)	S100B (нг/л)	CRP (мг/л)	BDNF (нг/мл)
М±m	6,44±3,55	43,8±21,4	1,83±1,67	26,96±16,19
Минимум	3,86	20	0,07	9,74
Максимум	16,04	130	13,65	75,36

У женщин, больных шизофренией, уровень протеина S100B был более высоким по сравнению с мужчинами ( $0,053 \pm 0,021$  против  $0,037 \pm 0,019$  мкг/л,  $p < 0,001$ ). У пациентов с отягощенной психическими расстройствами наследственностью концентрации протеина S100B были статистически значимо выше, чем без нее ( $0,046 \pm 0,026$  против  $0,038 \pm 0,015$  мкг/л,  $p=0,026$ ).

Концентрация высокочувствительного CRP в сыворотке крови составила  $1,83 \pm 1,67$  мг/л. Лишь у 2 пациентов были выявлены показатели выше 10 мг/л, отражающие активную воспалительную реакцию, в то время как у части больных (21,4%) уровень CRP указывал на наличие системного сосудистого воспаления (от 3 до 10 мг/л). Полученные данные свидетельствуют о возможной роли активации воспалительного ответа в развитии шизофрении у части пациентов. Следует отметить, что повышенные уровни высокочувствительного CRP были выявлены при однократном обследовании пациентов, а поскольку этот показатель очень лабильный (за 24 часа может возрасти в десятки раз и затем в течение нескольких дней нормализоваться), можно предположить, что и у остальных пациентов он повышался в определенные периоды заболевания.

Прямая корреляция была обнаружена между уровнями NSE, протеина S100B и количеством госпитализаций, но не возрастом пациентов или

длительностью заболевания ( $r=0,281$ ,  $p=0,012$  и  $r=0,289$ ,  $p=0,010$ , соответственно). Нарушения мышления были в большей степени выражены у пациентов с более высокими уровнями NSE ( $r=0,347$ ,  $p=0,026$ ) и CRP ( $r=0,433$ ,  $p=0,017$ ). Концентрация С-реактивного протеина также была выше при большей выраженности психомоторного возбуждения по PANSS, свидетельствующего об остроте психоза ( $r=0,394$ ,  $r=0,031$ ). Можно сделать заключение, что использованные в исследовании лабораторные показатели отражают в первую очередь особенности течения заболеваниями. Также было обнаружено, что у больных с меньшим объемом сохранения (ретенции) кратковременной памяти были характерны более высокие уровни CRP ( $r=-0,280$ ,  $p=0,045$ ).

Уровень BDNF в сыворотке крови составили в среднем  $26,96 \pm 16,19$  нг/мл. Было показано, что для больных параноидной шизофренией с более низкими концентрациями BDNF характерны нарушенные в большей степени такие ключевые для данной группы пациентов показатели когнитивного функционирования как темп работоспособности, внимание и скорость выработки навыка, определяемые с помощью теста «Шифровка» ( $r=-0,385$ ,  $p=0,019$ ).

В ходе исследования было обнаружено наличие связи между когнитивным и социальным функционированием больных шизофренией: суммарная оценка когнитивного функционирования по шкале BACS коррелировала с общим баллом по шкале PSP ( $r=0,552$ ,  $p=0,022$ ). Наиболее значимо уровень персонального и социального функционирования оказался связан с сохранностью планирования и проблемно-решающего поведения (оценки теста «башня Лондона»,  $r=0,506$ ,  $p=0,046$ ) и моторных навыков ( $r=0,632$ ,  $p=0,006$ ).

## ВЫВОДЫ

1. У подавляющего числа (94,7%) обследованных больных шизофренией вне обострения нарушены когнитивные функции, в том числе слухоречевая, рабочая память, скорость обработки информации. Моторные навыки страдают почти у половины пациентов, проблемно-решающее поведение – у 28,9%.

1.1. Имеются прямые взаимосвязи между степенью нарушений способности к планированию и генетической предрасположенностью к шизофрении. Начало заболевания в более зрелом возрасте связано с большей сохранностью рабочей памяти. Показатели зрительно-моторной памяти лучше у больных с меньшей выраженностью психопатологической симптоматики в целом. Нарушения таких когнитивных функций, как способность к планированию, зрительно-моторная память, опосредуются выраженностью резидуальной позитивной симптоматики. У больных с более тяжелыми

структурными нарушениями мышления ниже показатели когнитивных функций в целом и, в частности, речевой беглости и темпа работоспособности.

1.2. У больных с первым эпизодом и хронической шизофренией имеются достоверные различия нейрокогнитивного дефицита по персеверативным и конфабуляторным дополнениям, отражающим идеаторные и паранестетические нарушения.

1.3. Негативная и аффективная симптоматика при параноидной шизофрении значимо не связана с когнитивным функционированием, что может свидетельствовать об изолированности когнитивного и негативного доменов.

2. У больных ШАР по сравнению с больными параноидной шизофренией когнитивные нарушения встречаются реже и меньше выражены (43% пациентов имеют сохраненные функции в сфере организации, зрительно-моторной памяти, конструктивного праксиса); им не свойственны персеверативные дополнения, которые отражают расстройства мышления, и снижение способности к планированию. В то же время, имеется прямая связь между выраженностью депрессивной симптоматики и нарушениями конструктивного праксиса при ШАР.

3. Терапия антипсихотиками первого поколения сопряжена с более частым нарушением мелкой моторики, а прием тригексифенидила при ЭПС - со снижением аккуратности. В отличие от этого, терапия антипсихотиками второго поколения ассоциирована с наличием более высоких показателей аккуратности, рабочей памяти и речевой беглости. Антипсихотическая полипрагмазия не является значимым фактором когнитивных расстройств.

4. Для пациентов с более высоким уровнем комплаенса характерна большая сохранность когнитивных функций, причем в первую очередь таких, как исполнительные функции и речевая беглость. Наибольшее влияние на персональное и социальное функционирование больных шизофренией, сниженное почти в два раза, оказывает сохранность исполнительных функций (планирования и проблемно-решающего поведения) и моторных навыков.

5. Изучение биомаркеров центральной нервной системы показало, что уровни NSE и протеина S100B в крови больных параноидной шизофренией не превышают границ нормы, что свидетельствует против предположения о роли гибели нервных клеток в развитии шизофренического процесса. 21,4% пациентов вне обострения имеют признаки системной воспалительной реакции организма, что говорит о возможной роли активации воспалительного ответа в развитии шизофрении. Нарушения мышления в большей степени выражены у пациентов с более высокими уровнями CRP и NSE. У пациентов с бóльшим числом госпитализаций достоверно выше уровни NSE и протеина S100B, что свидетельствует о бóльшей проницаемости мембран нейронов в этих случаях.

Концентрация высокочувствительного CRP достоверно выше в крови пациентов с большей остротой психоза и с нарушенной в большей степени кратковременной памятью. Для больных параноидной шизофренией с низкими концентрациями BDNF характерны низкие темп работоспособности и скорость выработки навыка.

### **Практические рекомендации**

1. При проведении дифференциальной диагностики параноидной шизофрении и ШАР целесообразно в качестве дополнительных диагностических критериев использовать характеристики когнитивных функций больных, а именно – бóльшую выраженность таких когнитивных расстройств, как perseverативные элементы при копировании комплексной фигуры Рея-Остеррита и нарушенное планирование в тесте «Башня Лондона».

2. Применение антипсихотиков второй генерации способствует поддержанию когнитивного функционирования больных шизофренией.

3. Для обеспечения большей сохранности когнитивных функций больных шизофренией целесообразно применять антихолинергические средства для купирования ЭПС коротким курсом с переходом к приему антипсихотика с лучшей переносимостью.

4. Нейропсихологическое обследование, в частности, методика «Комплексная фигура» Рея-Остеррита, может быть рекомендовано в качестве вспомогательного дифференциально-диагностического инструмента у больных эндогенными психозами.

5. В рамках определения прогноза шизофрении необходимо проводить оценку когнитивного функционирования, являющегося стабильной индивидуальной характеристикой больного, особенно исполнительных и моторных функций, оказывающих наибольшее влияние на персональное и социальное функционирование.

6. Для уточнения прогностической оценки заболевания в качестве маркеров тяжести течения шизофрении можно рекомендовать определение уровней NSE, протеина S100B и CRP в крови пациентов стандартизованными автоматизированными лабораторными методами.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

**Научные статьи в журналах по перечню ВАК**

1. Дорофейкова М. В. Динамика и роль маркеров повреждения головного мозга в шизофреническом процессе / Н. Н. Петрова, Е. Е. Воинкова, М. В. Дорофейкова // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 1. – С. 43–49.

2. Дорофейкова М. В. Нарушения когнитивных функций при шизофрении и их коррекция / М. В. Дорофейкова, Н. Н. Петрова // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 1. – С. 2–8.

3. Дорофейкова М. В. Корректоры нейрорепитивной экстрапирамидной симптоматики и когнитивные расстройства при шизофрении / М. В. Дорофейкова, Н. Н. Петрова // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 2. – С. 19–22.

4. Дорофейкова М. В. Сравнительные характеристики когнитивного статуса больных шизоаффективным расстройством и шизофренией / М. В. Дорофейкова, Н. Н. Петрова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2015. – № 4. – С. 56–62.

5. Дорофейкова М. В. Антипсихотическая полипрагмазия: за и против / Н. Н. Петрова, М. В. Дорофейкова // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 1. – С. 11–17.

6. Дорофейкова М. В. Когнитивные нарушения у больных шизофренией на разных этапах течения заболевания / Н. Н. Петрова, М. В. Дорофейкова, Е. Е. Воинкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. Т. 116, № 4. – С. 10–15.

7. Дорофейкова М. В. Динамика нейромаркеров и когнитивные функции у больных терапевтически резистентной шизофренией / Д. С. Зубов, М. В. Дорофейкова, Н. Н. Петрова, В. В. Дорофейков, М. В. Иванов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2016. – № 3. – С. 51–56.

8. Дорофейкова М. В. «Когнитивные нарушения и клинико-лабораторные характеристики у больных шизофренией» / М. В. Дорофейкова // Обозрение психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. – 2017. – №1. – С. 37-44.

**Другие научные публикации**

9. Dorofeikova M. Characterisation of cognitive functioning in schizophrenia and schizoaffective disorder / M. Dorofeikova, N. Petrova // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2014. – Vol. 24 (Suppl. 2). – P. 330.

10. Dorofeikova M. Electroconvulsive Therapy Combined with Pharmacotherapy: Effectiveness and Safety in Treatment-resistant schizophrenia /



N. Petrova, M. Dorofeikova, V. Dorofeykov, M. Ivanov, D. Zubov // *European Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30 (Suppl. 1). – P. 360.

11. Dorofeikova M. Measurement of neuron-specific enolase and S100B protein for determining neuronal damage during and after electroconvulsive therapy combined with pharmacotherapy in treatment-resistant schizophrenia / V. Dorofeykov, N. Petrova, M. Dorofeikova, M. Ivanov, D. Zubov // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2015. – Vol. 53 (Special Suppl.). – P. 1347.

12. Dorofeikova M. A comparative study of cognitive impairment in patients at different stages of schizophrenia / M. Dorofeikova, N. Petrova, E. Voinkova // *European Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 25 (Suppl. 2). – P. 343.

13. Dorofeikova M. Changes in symptom severity and biochemical markers of brain injury in patients with treatment-resistant schizophrenia / N. Petrova, M. Dorofeikova, V. Dorofeykov, M. Ivanov, D. Zubov // *European Psychiatry*. – 2016. – Vol. 33. – P. 278.

14. Dorofeikova M. Effects of MK-801 and medial prefrontal cortex lesions on cognitive flexibility in a novel task based on the change of interval schedules / M. Dorofeikova, A. Bespalov // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2016. – Vol. 26 (Suppl. 1). – P. 34.

15. Dorofeikova M. Cognitive deficit in patients with schizophrenia M. Dorofeikova, N. Petrova // Abstract book “Mental Health, Direction and Challenges” WPA Regional Conference, Tbilisi, 27-30 April, 2016. – С.19.

16. Дорофейкова М. В. Особенности когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией / М. В. Дорофейкова, Н. Н. Петрова, Д. С. Зубов, М. В. Иванов // XVI съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы», 23-26 сентября 2015 года, г. Казань: тезисы / под общ. ред. Н.Г. Незнанова. – СПб.: Альта Астра, 2015. – [Электронный ресурс]. – 1 электрон, опт. диск (CD-ROM). – С. 450–451.

17. Дорофейкова М. В. Оценка показателей безопасности электросудорожной терапии (ЭСТ) с использованием биомаркеров у больных параноидной шизофренией / М. В. Иванов, Д. С. Зубов, Н. Н. Петрова, М. В. Дорофейкова, В. В. Дорофейков // XVI съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы», 23-26 сентября 2015 года, г. Казань тезисы / под общ. ред. Н.Г. Незнанова. – СПб.: Альта Астра, 2015. – [Электронный ресурс]. – 1 электрон, опт. диск (CD-ROM). – С. 452–453.

18. Дорофейкова М. В. Характеристика когнитивных нарушений при заболеваниях группы шизофрении: структура и факторы / М. В. Дорофейкова // *Фундаментальная наука и клиническая медицина*. – СПб.: Изд-во СПбГУ 2016. – Т. XIX. – С. 194–195.

19. Дорофейкова М. В. Нейронспецифичная енолаза и белок S100b у больных шизофренией: поиск факторов развития когнитивных расстройств / М. В. Дорофейкова, Н. Н. Петрова, В. В. Дорофейков // Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспектив: сб. тезисов Российской конференции с международным участием и школы-семинара молодых ученых, г. Томск, 12-13 мая 2016 г. – Томск, 2016. – С. 50–51.

20. Дорофейкова М. В. Анализ антипсихотической терапии при шизофрении во внебольничном звене: распространенность полипрагмазии и определяющие когнитивное функционирование факторы / М. В. Дорофейкова, Н. Н. Петрова // Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Современные концепции реабилитации в психоневрологии: отрицание отрицания», Санкт-Петербург, 9-11 июня 2016 г. – СПб., 2016. – С. 235–237.

21. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016661235 «Программа для выявления нарушений когнитивной гибкости, основанная на переключении между различными интервальными режимами подкрепления» от 04.10.2016. Авторы: Суханов И.М., Дорофейкова М.В., Яхнев А.Н.

### **Список использованных сокращений**

BDNF – нейротрофический фактор головного мозга

CRP – С-реактивный белок

КФК - креатинфосфокиназа

ШАР – шизоаффективное расстройство

ЭПС – экстрапирамидная симптоматика

ЭСТ – электросудорожная терапия