

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. В.М. БЕХТЕРЕВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ДОРОФЕЙКОВА

Мария Владимировна

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

14.01.06 – Психиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ

Незnanов Николай Григорьевич

Санкт-Петербург

2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Положения, выносимые на защиту	19
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	22
1.1. Когнитивное функционирование больных шизофренией	22
1.1.1. Представления о патогенезе когнитивных расстройств при шизофрении	31
1.1.2. Маркеры воспаления, нейропластичности и повреждения головного мозга при шизофрении	44
1.2. Когнитивное функционирование больных шизоаффективным расстройством	58
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	70
3.1. Характеристика психического состояния, структуры и выраженности когнитивных нарушений у больных с расстройствами шизофренического спектра.....	70
3.1.1. Характеристика больных параноидной шизофренией.....	70
3.1.2. Характеристика больных ШАР.....	73
3.2. Сравнительная характеристика когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией и ШАР.....	77
3.3. Когнитивные нарушения на различных этапах течения шизофрении	79
3.3.1. Когнитивные нарушения и факторы, связанные с их развитием, у больных с первым эпизодом шизофрении	79
3.3.2. Сравнение когнитивных нарушений у больных с первым эпизодом и на этапе хронической шизофрении	82
3.4. Клинико-демографические показатели, связанные с развитием нейрокогнитивного дефицита при шизофрении	84
3.5. Когнитивные расстройства и особенности терапии больных параноидной шизофренией.....	88
3.5.1. Когнитивные нарушения и антипсихотическая терапия	88
3.6. Когнитивные нарушения как фактор приверженности терапии.....	91
3.7.... Характеристика взаимосвязей когнитивных нарушений и нейромаркеров при шизофрении	92

3.8. Когнитивный дефицит и психосоциальное функционирование больных шизофренией.....	95
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
Список литературы	109
Приложение	149

Введение

Актуальность проблемы. В конце XX века начали интенсивно развиваться науки, связанные с исследованием деятельности головного мозга, поэтому последняя декада столетия была названа «декадой мозга» (Jones E.G., Mendell L.M., 1999). В этот период произошло объединение когнитивной психологии и наук, изучающих центральную нервную систему, что привело к формированию «когнитивной нейронауки» (Spitzer M.A., 1997). Начали проводиться исследования, в которых применяются как нейропсихологические тесты, так и методы изучения морфологической структуры и обменных процессов головного мозга, состояния нейронных сетей (Wright I.C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P.W. et al., 2000; Staal W.G., Hulshoff P.H., Schnack H.G. et al., 2001).

Современная психиатрия в значительной мере опирается в своем развитии на достижения нейробиологии, что открывает новые возможности для понимания патогенеза психических расстройств. Все большую значимость приобретают междисциплинарные исследования. Одно из направлений научно-практического взаимодействия специалистов – «нейропсихиатрия», включает в себя исследования когнитивных функций и их нарушений, их взаимосвязи с другими клиническими проявлениями психических заболеваний.

В конце 90-х годов прошлого века сформировались понятия о «нейрокогнитивных нарушениях» и «нейрокогнитивных заболеваниях» (Kee K.S. et al., 1998). Определение «нейрокогнитивные нарушения» призвано подчеркнуть важность функционального и морфологического состояния того или иного мозгового субстрата когнитивной функции для формирования клинической картины её расстройства.

В настоящее время исследования патофизиологических механизмов шизофрении сфокусированы в нескольких областях: поиск нейроанатомических и функциональных нарушений головного мозга, генов, повышающих вероятность заболевания, факторов риска окружающей среды, изучение синаптических и иммунных нарушений, нейропсихологических

расстройств и механизмов действия препаратов, положительно влияющих на симптоматику заболевания (Orellana G., Slachevsky A., 2013).

Много внимания уделяется изучению когнитивного дефицита при шизофрении. В последнем варианте систематизации психических расстройств Американской психиатрической ассоциации (American Psychiatric Association - APA, май 2013 года) «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM-V) отмечено клиническое значение когнитивных расстройств для верификации диагноза, а в специальной секции, посвященной оценке тяжести выявляемого дефицита, приводится градация выраженности когнитивных нарушений (American Psychiatric Association, 2013). Рассматривалась возможность включения когнитивных нарушений в число диагностических признаков шизофрении, что, однако, было отклонено в связи с отсутствием достаточных данных, позволяющих дифференцировать когнитивную дисфункцию при шизофрении и ряде других расстройств (Шмуклер А.Б., 2013).

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 (Green M. F., Kern R.S., Heaton R.K., 2004).

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 (Nuechterlein K.H. et al., 2004).

Когнитивные нарушения присутствуют с детства, при различных состояниях высокого риска, в том числе генетического, стабильно персистируют на протяжении болезни (Lesh T.A., Niendam T.A., Minzenberg M.J., Carter C.S., 2011) от продромальной фазы (Hawkins K.A., Keefe R.S., Christensen V.K. et al. 2008) до позднего возраста (Bergh S. et al., 2016). Нейрокогнитивный дефицит появляется уже на ранних стадиях заболевания и

сохраняется в ремиссии (Cannon T. et al., 2000), в значительной степени определяя социальное функционирование и психосоциальную адаптацию больных шизофренией, включая самообслуживание, профессиональную деятельность, возможность независимого проживания (Vauth R. et al., 2000; Fujii D. et al., 2003; McKibbin C.L. et al., 2004; Milev P. et al., 2005; Prouteau A. et al., 2005; Bowie C.R. et al., 2008).

До сих пор остаются неразрешенными многие вопросы, например, является ли когнитивный дефицит при шизофрении тотальным (Dickinson D. et al., 2004) или затрагивает лишь отдельные домены познавательной деятельности (Nuechterlein K.H. et al. 2004), каковы взаимосвязи когнитивных функций с особенностями клинической картины, демографическими показателями 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 (Orellana G., Slachevsky A., 2013).

Высказано мнение, что когнитивные расстройства гетерогенны, порой селективны, манифестируют различным образом, взаимосвязано и нет (Kuperberg G., Heckers S., 2000).

Ряд исследователей считает, что нейропсихологические нарушения ассоциированы с психосоциальной дисфункцией, но не связаны с психопатологическими симптомами и интеллектом (Addington J., Addington D., 1999; Goldberg T., Green M.F., 2002; Badcock et al., 2005; Kopald et al., 2012; Green et al., 2013; Orellana G., Slachevsky A., 2013).

С другой стороны, по свидетельству многих исследователей, когнитивные нарушения, в первую очередь, нарушения исполнительских функций, ассоциированы с негативной симптоматикой и симптомами дезорганизации, включая структурные расстройства мышления (Addington J., Addington D., 1999; MacDonald A.W. et al., 2005; Yoon J.H. et al., 2008; Greenwood K.E. et al.,

2008; Dibben C.R. et al., 2009; Lesh T.A. et al., 2011). Было показано, что улучшение когнитивного функционирования связано с редукцией именно негативных, но не позитивных симптомов (Lesh T.A. et al., 2011).

M.N. Hartmann-Riemer с соавторами (2015) отметили, что снижение эмоциональной экспрессии (*diminished expression*), в отличие от апатии, значимо связано с нейрокогнитивными нарушениями. Исследователями не было выявлено влияние дозировок лекарств (количества хлорпромазиновых эквивалентов), позитивных и депрессивных симптомов на когнитивные функции (Hartmann-Riemer M.N. et al., 2015).

Ставится вопрос о том, насколько независимы нарушения памяти и исполнительских функций (Leeson V.C. et al., 2009). Кодирование и извлечение информации из памяти предполагает участие процессов, затрагивающих функции планирования, применения стратегий и фильтрации отвлекающих стимулов (Ranganath C. et al., 2008). Leeson V.C. и соавторы (2009) поддерживают точку зрения Cirillo M.A. и Seidman L.J. (2003) о том, что уже на начальных стадиях шизофрении существует небольшое, но значимое нарушение как кодирования, так и сохранения информации.

По мнению M.F. Green с соавторами (2013), генерализованного когнитивного дефицита при шизофрении не существует. 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 (Dickinson D. et al., 2004). Гетерогенность результатов исследований связана, вероятно, с неравноценностью выборок по возрасту, полу, объему, клиническим характеристикам заболевания и вариантам программ исследования (Fioravanti M., Bianchi V., Cinti M.E., 2012; Bergh S. et al., 2016).

Наследственный характер когнитивных нарушений в семьях больных шизофренией был продемонстрирован, в первую очередь, в сферах памяти, внимания и исполнительских функций (Gur R.E., Calkins M.E., Gur R.C. et al., 2007). Здоровые близкие родственники больных шизофренией демонстрируют

устойчивые, хотя и менее выраженные, когнитивные нарушения в сфере исполнительной функции, скорости обработки информации, внимания и лексической памяти, а также произвольной регуляции деятельности, обработки зрительных и слуховых стимулов (Kee K.S., Horan W.P., Mintz J., Green M.F., 2004).

Данные эпидемиологических исследований говорят о том, что нарушения вербальной памяти ассоциированы с более ранним началом заболевания и не связаны с наследственной предрасположенностью (Tuulio-Henriksson A. et al., 2004). Это позволяет предполагать, что в нарушении слухоречевой памяти играет роль некий фактор риска окружающей среды, определяющий раннюю манифестацию психоза (Joyce E.M., 2005). МРТ-исследования больных шизофренией свидетельствуют о значимом уменьшении объема левой медиальной височной доли (Wright I.C. et al., 2000; Honea R. et al. 2005). Это наблюдение можно связать с гипоксией плода, которая, как известно, оказывает нейротоксическое воздействие на гиппокамп и также является фактором риска более раннего развития психоза (Cannon T.D. et al., 2000; Rosso I.M. et al., 2000; Leeson V.C. et al., 2009).

Существует несколько моделей когнитивных нарушений при шизофрении, в частности, недавно предложенная модель нарушения когнитивного контроля (Lesh T.A., Niendam T.A., Minzenberg M.J., Carter C.S., 2011), 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 снижения когнитивного контроля рассматриваются такие механизмы, как уменьшение синхронизация нейронной активности из-за функциональных нарушений ГАМК-ергических интернейронов определенного подтипа (chandelier subtype) в дорсолатеральных отделах префронтальной коры, что приводит к префронтальной дисфункции (Lewis D.A. et al., 2005). Впрочем, считая дисфункцию префронтальной коры ведущим фактором в патогенезе

когнитивных расстройств при шизофрении, авторы признают и вклад других структур в формирование нейрокогнитивного дефицита: морфометрические исследования и работы с применением функциональной МРТ указывают на изменения в гиппокампе, таламусе, верхней височной извилине и зрительной коре (Ellison-Wright I. et al., 2008; Lesh T.A., Niendam T.A., Minzenberg M.J., Carter C.S., 2011).

В нескольких мета-анализах когнитивные нарушения были описаны как комплексное взаимодействие гипо- и гиперактивности в коре и подкорковых областях, включая фронтальную, париетальную доли и лимбические структуры. Их связывают, в том числе, с дисфункцией нейронных сетей, обеспечивающих внимание, когнитивный контроль и рабочую память. Отмечено повышение активности, особенно в префронтальной коре, срединных корковых структурах, коре париетальной, височных и центральной долях, миндалевидном теле, которое может отражать как компенсаторные когнитивные ответы, так и активность, связанную не с когнитивным дефицитом, а, например, с различиями эмоционального реагирования или с нарушениями обработки информации (Thorsen A.L., Johansson K., Løberg E.-M., 2014).

Обнаружено, что все исследованные когнитивные функции, за исключением хранения вербальной информации, зависят от одного фактора, в то время как у здоровых показатели вербальной памяти и исполнительских функций отделены. Это свидетельствует в пользу общего нарушения обработки информации префронтальной корой при шизофрении, а не специфических нарушений в различных когнитивных доменах (Leeson V.C. et al, 2009). Исключением явилось нарушение ретенции вербальной информации, патогенез которого, возможно, связан с функционированием медиальной височной доли (Alvarez P., Squire L.R., 1994).

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 (van Erp T.G. et al., 2004; Cannon T.D., Keller M.C., 2006). В числе предложенных когнитивных эндотипов – особенности обработки сенсорных стимулов (препульсное торможение и др. - mismatch negativity, prepulse inhibition, sensory gating), нарушение исполнительских и речевых функций (Bertisch H. et al., 2010; Lesh T.A., Niendam T.A., Minzenberg M.J., Carter C.S., 2011). Взаимосвязи между перцепцией и высшими когнитивными функциями остаются неизученными.

Данные сравнительного анализа когнитивных функций у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством (ШАР) расходятся (Hooper S.R., Giuliano A.J., Youngstrom E.A., 2010; Mathalon D.H., Hoffman R.E., Watson T.D., 2010; Chen Y., Cataldo A., Norton D.J., 2012). Мета-анализ E. Bora и соавторов (2009), посвященный когнитивному профилю больных с эндогенными психозами, показал, что когнитивное функционирование больных ШАР отличается в лучшую сторону по сравнению с больными шизофренией по ряду параметров (вербальная память, общий уровень интеллекта, скорость мышления). Однако имеющиеся результаты гетерогенны, и различия не являются безусловными, что связано с преобладанием среди обследованных лиц мужского пола, больных с более тяжелыми негативными симптомами, более ранним началом заболевания в группе шизофрении. При этом, в заданиях на внимание, зрительную и пространственную память различий найдено не было. В лонгитудинальных исследованиях первых эпизодов эндогенных психозов было показано, что когнитивное снижение на ранних этапах ШАР предсказывает конверсию его в шизофрению, а не в биполярное аффективное расстройство (Reichenberg A., Weiser M., Rapp M.A. et al., 2005).

Ряд исследователей считает, что традиционная психофармакотерапия шизофрении не способна полностью устранить нейрокогнитивный дефицит, кроме того, за счет ряда факторов (высокая антидофаминергическая активность

нейролептиков первого поколения, экстрапирамидные расстройства, антихолинергические свойства препаратов-корректоров) она может привести к ухудшению состояния больных (Green M.F., Harvey P.D., 2014). В двух масштабных исследованиях эффективности клинической антипсихотической интервенции (the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, CATIE) (Keefe R.S., Bilder R.M., Davis S.M., 2007) и Европейском исследовании первого эпизода шизофрении (EUFEST) (Davidson M., Galderisi S., Weiser M., 2009) было продемонстрировано улучшение от слабой до умеренной степени на фоне лечения антипсихотиками второго поколения длительно текущей шизофрении или первом ее эпизоде и шизофреноформном расстройстве, соответственно.

Исследования влияния атипичных антипсихотиков на когнитивное функционирование больных, в основном, демонстрируют их преимущества по сравнению с типичными нейролептиками (Harvey P.D., Keefe R., 200; Keefe R.S., Seidman L.J., Christensen B.K., 2004; Woodward N.D., Purdon S.E., Meltzer H.Y., Zald D.H., 2005). Однако есть мнение, что масштаб и качество проведенных сравнительных исследований оставляют желать лучшего, в них имело место несоответствие доз препаратов, которые были относительно более высокими у традиционных нейролептиков, а полученные результаты были неоднородны (Green M.F., Harvey P.D., 2014).

Существует точка зрения, что в настоящее время нет убедительных свидетельств о большей эффективности антипсихотиков второй генерации в отношении когнитивных нарушений по сравнению с нейролептиками первого поколения (Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood P. et al., 2014).

Высказано предположение, что большинство антипсихотиков, преимущественно второй генерации, в лучшем случае приводят к легкому улучшению когнитивного функционирования, а специфическое воздействие на его отдельные домены отсутствует (Johnsen E., Jørgensen H.A., Kroken R.A., Løberg E.-M., 2013), и, более того, современные антипсихотики не способны

значимо корректировать когнитивный дефицит (Keefe R.S., Seidman L.J., Christensen B.K., 2004).

В то же время, отмечено, что экстрапирамидный синдром (ЭПС), развивающийся при терапии антипсихотиками, значительно нарушает когнитивные функции (Kim J.H., Byun H.J., 2009). С другой стороны, прием антихолинергических средств в качестве корректоров нейролептических ЭПС, также ухудшает когнитивное функционирование, в том числе кратковременную память и обучаемость (Kitabatake Y., Hikida T., Watanabe D., 2003). Это связывают с тем, что холинергические интернейроны полосатого тела, активность которых снижают корректоры, участвуют в обеспечении долговременной потенциации и, тем самым, процессов синаптической пластичности, приспособления и обучения, и играют важную роль в процедурной памяти (Ogino S., Miyamoto S., Tenjin T., 2011). Рекомендовано избегать длительного применения АС, а их отмена может привести к уменьшению симптомов поздней дискинезии и улучшению когнитивного функционирования больных (Desmarais J.E., Beauclair L., Margolese H.C., 2012).

Одной из важнейших задач методологии трансляционных исследований является поиск биомаркеров, служащих показателем физиологических и патофизиологических процессов или фармакологического ответа на лечение (Heizmann C.W., Fritz G., Schäfer B.W., 2002), в связи с чем биомаркеры могут стать основой не только трансляционной, но и персонифицированной медицины, психиатрии, в частности.

Одним из медиаторов в глия-нейрональных и глия-глиальных взаимоотношениях является протеин S100B, который локализуется в астро- и олигодендроцитах и, вероятно, секретируется ими (Kranaster L., Janke C., Mindt S., Neumaier M., Sartorius A., 2014).

Эффекты внеклеточного протеина S100B дозозависимы: в наномолярных концентрациях белок оказывает аутокринное воздействие на астроциты, стимулируя их пролиферацию *in vitro*, а димер S100($\beta\beta$) модулирует долговременную синаптическую пластичность, оказывает трофическое влияние

на развивающиеся и регенерирующие нейроны. В микромолярных концентрациях протеин S100B может вызывать как апоптоз, так и некроз нейронов и глиальных клеток, что связано со способностью S100B самостоятельно индуцировать провоспалительные цитокины, ферменты оксидативного стресса и усиливать другие сигналы, направленные на клетки нервной системы (Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W., 2004).

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 (Machado-Vieira R., 2012). Повышение уровня протеина S100 вне острого периода травматического повреждения головного мозга коррелирует с картиной персистирующего нейропсихологического дефицита (Milev P., Ho B.C., Arndt S., Andreasen N., 2005). В экспериментах на животных показано, что изменение концентрации S100 сопряжено с поведенческими нарушениями и когнитивным дефицитом (Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V. et al., 2014). В ряде работ отмечают 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 (Prouteau A., Verdoux H., Briand C., 2005). Клинические данные указывают на роль S100B скорее как маркера патологических, а не пластических процессов, что согласуется с тем, что ген, кодирующий этот белок, является геном предрасположенности к расстройствам настроения, шизофрении и когнитивным нарушениям (Rothermundt M., Falkai P., Ponath G., 2004). Снижение уровня белка S100B при шизофрении было отмечено у пациентов, длительно получавших антипсихотическую терапию (Rothermundt M., Missler U., Arolt V. et al., 2001). Исследование на культурах глиальных клеток показало, что воздействие антипсихотиков приводит к

уменьшению его выделения из клеток (Steiner J. et al., 2006, 2010).

Единственным известным в настоящее время общим биомаркером всех дифференцированных нейронов является нейронспецифическая енолаза (NSE) (Streitbürger D.-P., Arelin K., Kratzsch J., 2012), внутриклеточный энзим, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения. Среди известных нейронспецифических белков NSE является наиболее изученным и адекватно характеризующим собственно мембранные функции гематоэнцефалического барьера. NSE применяют для диагностики острых состояний, характеризующихся церебральной ишемией и гипоксией мозга, а также для изучения патогенеза неврологических заболеваний, протекающих с нарушением функции гематоэнцефалического барьера. Постепенная гибель нейронов при нейродегенерации приводит к выходу нейронспецифических изоферментов. Из поврежденных клеток они попадают во внеклеточную среду, что позволяет выяснить глубину и интенсивность структурно-функциональных нарушений биомембран в центральной нервной системе. 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.

При сравнении уровней BDNF у больных шизофренией и здоровых добровольцев было показано, что у пациентов концентрация биомаркера была выше и коррелировала с сохранностью семантической (речевой) беглости (Asevedo E. et al., 2013). Также в иностранной литературе есть свидетельства того, что 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 при шизофрении (Cui H. et al., 2012).

Выработка терапевтических решений, основанных на новых научных данных, является основной задачей трансляционных исследований в психиатрии. Измерение концентрации маркеров повреждения нейронов и

глиальных клеток головного мозга является более доступным методом, чем нейровизуализационные и электрофизиологические исследования, что обуславливает практическую значимость изучения их динамики при шизофрении.

Таким образом, представляется актуальным дальнейшее 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.

Цель исследования – изучение когнитивного дефицита и выявление клиничко-терапевтических, биохимических, социально-демографических факторов, связанных с когнитивными нарушениями у больных параноидной шизофренией, для 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 (нейронспецифичная енолаза NSE, протеин S100B, BDNF, мозговая субъединица креатинфосфокиназы (КФК)) и 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 сохраненные 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 персеверативных 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, получающих различную биологическую терапию. 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 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), 24th 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), 25th European Congress of Psychiatry (EPA 2017) (Florence, 1-4.04.2017).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Когнитивное функционирование больных шизофренией

С научных трудов Эмиля Крепелина и Эйгена Блейлера – основателей концепции шизофрении – до современных исследований представления о шизофрении периодически менялись, по-разному оценивая в каждый отдельный период времени значение негативных, позитивных симптомов, когнитивного и социального дефицита. Во многом взгляды на роль тех или иных групп симптомов были обусловлены отдельными видениями этиологии шизофрении. Если Э. Крепелин выделил «*dementia praecox*» как нозологическую единицу, полагая, что ведущим расстройством является расстройство когнитивной сферы, то Э. Блейлер предложил название «шизофрения», подчеркивая значимость расщепления психики (4 «А» Блейлера: нарушение ассоциаций и аффектов, аутизм, амбивалентность) и делая акцент на негативных симптомах заболевания. Затем интерес клиницистов обратился в сторону продуктивной симптоматики и «симптомов первого ранга». К. Шнайдер систематизировал такие симптомы, считая их ведущими в клинике шизофрении, и выделил 5 больших групп. Однако данная позиция была поставлена под сомнение ввиду доказанной неспецифичности ряда явлений продуктивной симптоматики (Софронов А.Г. и др., 2012).

Во второй половине XX века когнитивный дефицит у больных шизофренией подвергся внимательному изучению, были подробно описаны нарушения познавательных процессов. В настоящее время предложено значительное количество нейропсихологических методик и «батарей» для решения указанных задач (Вассерман Л.И. и др., 1997; Киф и др., 2006; Янушко М.Г., 2008; Lezak et al., 2004).

Среди когнитивных нарушений у больных шизофренией отмечают дефициты внимания, восприятия (как темповые, так и содержательные), разных видов памяти (рабочей, вербальной, автобиографической), мышления или исполнительных функций и проблемно-решающего поведения (Софронов А.Г. и др., 2012; Sharma T. et al., 2000). Наиболее выраженными и часто

встречаемыми симптомами признают нарушение вербальной и пространственной памяти, слухового и зрительного гнозиса, недостаток устойчивости и избирательности внимания, сниженный контроль за деятельностью и ее организацией, особенно в сфере мышления (Алфимова М.В. и др., 1996; Braff D.L. et al., 1991; Green M.F., 1996). Многие исследователи подчеркивают разнообразие когнитивных нарушений при шизофрении, их диффузный и выраженный характер, что приводит к мысли о «генерализованном» дефиците, свойственном данному заболеванию (Chapman L., Chapman J., 1973; Blanchard J.J., Neale J.M., 1994; Andreasen N.C. et al., 1999). В то же время, ряд авторов придерживаются другого мнения, подчеркивая то, что на фоне генерализованного нарушения когнитивного функционирования определяется «селективный» дефицит в виде преобладающих нарушений в области памяти и исполнительской деятельности (Hoff A.L. et al., 1992; Hutton S.V. et al., 1998).

Данные Ю.Ф. Полякова, исследовавшего психологические механизмы нарушения произвольной регуляции психической деятельности, говорят о том, что, в отличие от здоровых людей, которым свойственны избирательность и распределение знаний по значимости на основе собственного опыта, для больных шизофренией характерны снижение избирательности, увеличение объема информации, извлекаемой из памяти, и нарушение процессов ее актуализации (Поляков Ю.Ф., 1974). Выявленные нарушения познавательной деятельности затрудняют выполнение повседневных жизненных задач, способствуя развитию социальной и профессиональной несостоятельности.

Появилась нейробиологическая концепция развития шизофрении, на основе которой были разработаны новые классификации заболевания: выделение «позитивной» и «негативной» шизофрении (по ведущей симптоматике) (Andreasen N.C., Olsen S., 1982), трехсиндромная модель, включающая в себя и когнитивные расстройства (Liddle P.F., 1987).

В 1993 году Дж. Голд и П. Харви предложили типичный «когнитивный профиль» больных шизофренией, включающий усредненные показатели

различных нейрокогнитивных тестов. Согласно этому профилю, больным шизофренией свойственны нормальный или близкий к норме результат теста на чтение, результаты тестов, оценивающих простые сенсорные, речевые и моторные функции, на нижней границе нормы, снижение на 10 баллов от нормы интеллектуального коэффициента по методике Векслера (IQ), снижение на 1,5-3 стандартных отклонения показателей тестов по оценке памяти и более сложных моторных, пространственных и лингвистических заданий, крайне низкие результаты тестов на внимание (особенно снижена устойчивость внимания) и тестов, оценивающих проблемно-решающее поведение (Аведисова А.С., Вериги Н.Н., 2001; Gold J.M., Harvey P.D., 1993). По мнению ряда исследователей, степень когнитивного дефицита находится в прямой зависимости от выраженности симптоматики после клинической стабилизации больных (Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К., 2008; Lieberman J. et al., 2001). В то же время, снижение интеллекта (общего когнитивного функционирования) присутствует у пациентов с шизофренией и не является результатом психоза или перехода заболевания в хроническую форму, а также влияния лекарственных средств (Янушко М.Г. и др., 2014). Определяется прямая зависимость структуры и выраженности когнитивных расстройств от продолжительности заболевания (Исаева Е.Р., Лебедева Г.Г., 2008; Braw Y. et al., 2008). Однако некоторые исследователи придерживаются представления о шизофрении как о «статической энцефалопатии» (O'Carroll R., 2000; Carlsson R. et al., 2006). Значимой корреляции между нейрокогнитивным дефицитом и клинической картиной заболевания (за исключением негативных расстройств), по мнению большинства исследователей, нет (Магомедова М.В., 2003).

В ряде исследований указывается на то, что когнитивные нарушения появляются в преморбидный период течения болезни и встречаются у здоровых родственников первой степени родства (Аведисова А.С., Вериги Н.Н., 2001; Saykin A.J. et al., 1994). Здоровые близкие родственники больных шизофренией демонстрируют устойчивые, хотя и менее выраженные, когнитивные нарушения в сфере исполнительной функции, скорости обработки информации,

внимания и лексической памяти, а также произвольной регуляции деятельности, обработки зрительных и слуховых стимулов (Янушко М.Г. и др., 2014; Egan M.F. et al., 2001). Показано, что снижение когнитивных функций предшествует развитию психотических проявлений. Эти данные свидетельствуют в пользу генетической гипотезы шизофрении. Предполагается, что когнитивный дефицит нарастает в течение продромального периода вместе с морфологическими и функциональными мозговыми изменениями, что в конечном итоге приводит к развитию психоза (Янушко М.Г. и др., 2014).

Установлена связь между когнитивной дисфункцией и нарушением мотивации у больных: последнее заключается в ослаблении произвольной регуляции психических функций (память, внимание, мышление), что обуславливает снижение психической и, как следствие, социальной активности больных шизофренией (Холмогорова А.Б. и др., 2004).

Нарушение когнитивных функций оказывает значительное влияние на социальный и терапевтический прогноз заболевания, часто приводит к социальной и трудовой дезадаптации больных, так как данные расстройства определяют качество выполнения повседневных бытовых действий, социальных и профессиональных обязанностей (Gold J.M., Harvey P.D., 1993; Velligan D.I. et al., 1997). Ранее в лечении и реабилитации больных коррекция нарушений когнитивного функционирования имела второстепенное значение (Магомедова М.В., 2000). Результаты исследований последнего десятилетия показывают, что неадекватное лечение в течение более одного года после первых психотических проявлений обуславливает снижение социально-трудового функционирования и качество жизни больных, усиление бремени болезни (Мовина Л.Г., 2005), частые госпитализации (Гурович И.Я., Сторожакова Я.А., 1998; Гурович И.Я. и др., 2004; Lieberman J., Fenton W., 2000) и, как следствие, увеличение затрат на оказание психиатрической помощи. Существует представление о «биологической токсичности» первых лет заболевания (Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К., 2008; Milev P. et al., 2005; Krishnadas R. et al., 2007). При этом

комплексное лечение шизофрении длительностью 5 лет от начала заболевания оказывает нейропротекторное действие, о чем свидетельствует не только улучшение когнитивного функционирования больных, но и положительные изменения в головном мозге на структурном уровне, подтвержденные новейшими нейровизуализационными методами (Софронов А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П., 2011).

В многочисленных исследованиях первых психотических эпизодов шизофрении и расстройств шизофренического спектра демонстрируются улучшения клинических и функциональных исходов в результате применения интегративного подхода в лечении и реабилитации данной группы больных. Фармакотерапия, используемая при данных заболеваниях, не способна полностью устранить нейрокогнитивный дефицит, кроме того, за счет ряда эффектов (экстрапирамидные побочные симптомы нейролептиков, антихолинергические свойства препаратов-корректоров, высокая антидофаминергическая активность традиционных нейролептиков) она может привести к ухудшению состояния больных (Галхофер Б. и др., 2008). В мета-анализе 2002 года было показано, что непрерывная терапия нейролептиками вне зависимости от класса приводит к улучшению вербальных, исполнительных функций, зрительной и вербальной памяти, а принимавшие атипичные антипсихотики пациенты не продемонстрировали более существенного улучшения когнитивных функций по сравнению с теми, кто получал терапию традиционными нейролептиками (Мосолов С.Н. и др., 2002). В наше время проводятся многочисленные исследования по влиянию различных атипичных антипсихотиков на когнитивное функционирование, демонстрирующие их преимущества по сравнению с типичными и сравнивающие их эффективность в сфере когнитивных расстройств (Пардон С.Е. и др., 2006; Панина А.Н., 2007; Янушко М.Г., 2008; Иванов М.В. и др., 2009).

Наиболее эффективным методом восстановления когнитивных функций следует признать комплексную психофармакологическую и психосоциальную

помощь. Последняя может быть представлена, в частности, нейрокогнитивными тренингами (Софронов А.Г. и др., 2011; Sato S. et al., 2014) или тренингами когнитивно-социального функционирования (Исаева Е.Р., Лебедева Г.Г., 2008; Lindenmayer J.P. et al., 2013), доказавшими свою эффективность в рамках клинических исследований. В зарубежной психиатрии с целью восстановления познавательных функций используют интегративную психологическую терапевтическую программу (IPT program) и ее модификации (Софронов А.Г. и др., 2012).

По мнению исследователей, причина когнитивного дефицита при эндогенных психозах лежит в сопутствующих им структурных нарушениях определенных отделов головного мозга, связанных с обеспечением познавательных функций. К последним относятся гиппокамп, миндалина, префронтальная кора, верхняя височная извилина, передняя поясная извилина и ряд других (Hopkins R., Lewis S., 2000; Shenton M. et al., 2001; Velakoulis D. et al., 2006). При этом установлена различная степень чувствительности отдельных групп когнитивных нарушений к особенностям функционирования дофаминовой и серотониновой нейротрансмиттерных систем (Алфимова М.В. и др., 2006). Высказывают мнение, что одну из ключевых ролей в обеспечении когнитивных функций, в частности, рабочей памяти, извлечения и пополнения долговременной памяти, играет синхронность нейронной активности в неокортексе. Фазовое синаптическое торможение обеспечивается специфическими подтипами ГАМК-ергических нейронов коры, которые нарушаются при шизофрении. Предполагается, что некоторые изменения в неокортексе являются компенсаторными, но неэффективными (Gonzalez-Burgos G. et al., 2011).

М.А. Сидорова (2005), исследуя структуру нейрокогнитивного дефицита и его динамику в период лечения у больных юношеской приступообразной шизофренией, установила, что у них наблюдался дефицит произвольной регуляции деятельности и ее нейродинамических аспектов (лобные доли головного мозга и ретикуло-фронтальный комплекс в целом), расстройство

динамического компонента в двигательной, интеллектуальной и мнестической сферах психики (премоторные отделы головного мозга с акцентом на левую гемисферу), нарушение слухоречевой памяти (медиобазальные отделы лобных и височных долей мозга), недостаточность пространственных и квазипространственных представлений (билатеральная дисфункция теменно-затылочных областей с акцентом на правую гемисферу), незначительные отклонения в сфере слуховых и тактильных гностических процессов (теменные доли, височная доля правого полушария), трудности в моторной, тактильной и зрительных областях (передние и задние отделы мозолистого тела). На фоне редукции психопатологической симптоматики под влиянием лечения у больных шизофренией происходили наиболее значимые положительные изменения в произвольной регуляции, менее в динамическом звене психической деятельности, улучшение слухоречевой памяти и зрительно-пространственной сферы, нормализация слухового и тактильного гнозиса (Сидорова М.А., 2005).

Ю.С. Зайцева и Н.К. Корсакова в течение 5 лет изучали особенности когнитивного функционирования больных данной группой заболеваний с благоприятным (1 группа) и неблагоприятным (2 группа) течением и пришли к выводу, что когнитивные функции больных с различной степенью прогрессивности шизофрении имеют близкий по форме «когнитивный профиль», но различная степень вовлеченности структур головного мозга в патологический процесс и динамику расстройства познавательных функций с течением болезни. На начальном этапе заболевания когнитивные нарушения в обеих группах больных формируют «ядро» дефицита, представленное снижением произвольной регуляции и ослаблением нейродинамических параметров психической активности и приводящее к социальной дезадаптации. Нейропсихологическое обследование пациентов с благоприятным течением может служить диагностическим методом приближающегося рецидива. У больных же с неблагоприятным течением шизофрении и расстройств шизофренического спектра наблюдается основное нейрокогнитивное снижение

(слухоречевая память, произвольная регуляция и нейродинамика, внимание, квазипространственный анализ и синтез, вербальное и невербальное мышление, вербальный и тактильный гнозис) в течение первых 2 лет болезни. На 3 году образуется «плато» дефицита, но в то же время отдельные нейропсихологические функции продолжают прогрессивно снижаться (зрительная память, зрительный гнозис) (Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К., 2008).

В Санкт-Петербургском НИПНИ им. В.М. Бехтерева был разработан алгоритм назначения антипсихотической терапии с учетом возможной коррекции когнитивного дефицита. Он состоит из нескольких последовательных этапов. При этом максимально полное и точное выполнение диагностических и лечебных мероприятий на каждом из этапов повышает эффективность предлагаемого метода лечения. Когнитивные нарушения делятся на несколько категорий, в зависимости от характера взаимоотношений с другими психопатологическими феноменами шизофрении и скорости их нивелирования в процессе терапии нейролептиками.

Первая категория когнитивных нарушений относится к функциям внимания и вивильности; они имеют четкую взаимосвязь с редукцией позитивной и негативной симптоматики по шкале PANSS (шкала позитивных и негативных симптомов), что позволило назвать эту категорию нарушений «сопряженными».

Вторая категория когнитивных нарушений («ассоциированных») включает в себя исполнительскую функцию, вербальную ассоциативную продуктивность, заучивание, параметры зрительной памяти (аккуратность и точность воспроизведения рисунка), стратегию категориального мышления. Данные функции улучшаются медленнее, причем значительно успешнее при терапии антипсихотиками второго поколения. Быстрее всего улучшение когнитивных параметров ассоциированной категории происходит при приеме кветиапина, рисперидона и рисперидона-конста. При приеме оланзапина симптоматика снижается несколько медленнее и не так выражено. При терапии галоперидолом выраженность экстрапирамидных нарушений оказалась связана

с успешностью выполнения тестов на исполнительскую функцию и вербальную ассоциативную продуктивность. Таким образом, различия могут быть объяснены меньшей частотой встречаемости экстрапирамидных нарушений на фоне приема нейролептиков второго поколения, а также их способностью эффективнее снижать негативную симптоматику. По мере редукции негативных симптомов больные лучше выполняли тесты, направленные на способность абстрактно мыслить, формировать и поддерживать стратегию мышления, то есть проявляли более высокий уровень взаимодействия.

Третья категория когнитивных нарушений касается зрительной (аккуратность и точность при копировании, способность к конструктивному праксису) и слухоречевой памяти. Медленная положительная динамика по параметрам последней наблюдалась при использовании нейролептиков второго поколения. Отмечают, что между слухоречевой, зрительной памятью, конструктивным праксисом и какими-либо группами симптомов при лечении нейролептиками не наблюдается взаимосвязи, то есть данные когнитивные функции полностью «обособлены» от клинических проявлений шизофрении, и они могут быть выделены как «аутохтонные» (Иванов М.В., Янушко М.Г., 2011).

С помощью предложенной классификации когнитивных нарушений можно строить фармакотерапию исходя из клинической картины и профиля когнитивного дефицита. Преобладание сопряженных когнитивных нарушений свидетельствует, как правило, об остроте состояния больного и не является определяющей для выбора нейролептика. Когнитивные нарушения ассоциированной категории в большей степени снижаются при назначении упомянутых выше нейролептиков второй генерации. Группа же пациентов с преимущественно аутохтонными нарушениями когнитивного функционирования является наиболее сложной, и для них кветиапин представляется препаратом выбора, так как он приводит к достоверному улучшению показателей тестов на зрительную и слухоречевую память.

Авторы указывают, что ожидать регресса, к примеру, исполнительской

функции, зрительной и слухоречевой памяти у больных шизофренией в процессе поддерживающей ПФТ следует спустя 6-9 месяцев от начала терапии. Рекомендуется проводить повторные обследования при помощи блока когнитивных тестов с интервалом в три месяца для оценки динамики состояния (Иванов М.В., Янушко М.Г., 2011).

1.1.1. Представления о патогенезе когнитивных расстройств при шизофрении

На данный момент хорошо известно, что шизофрения ассоциирована с нарушениями множества когнитивных функций, в том числе активного и пассивного внимания, рабочей памяти, скорости работоспособности, исполнительских функций и социального когнитивного функционирования (Green M.F. et al., 2004). 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 (Nuechterlein K.H. et al., 2004).

В последние десятилетия активно идет накопление информации о когнитивном функционировании при эндогенных психических заболеваниях, однако до сих пор остаются неразрешенными многие вопросы, например, является ли когнитивный дефицит при шизофрении тотальным (Dickinson et al. 2004) или затрагивает лишь отдельные домены познавательной деятельности (Nuechterlein et al. 2004), каковы взаимосвязи когнитивных функций с особенностями клинической картины, демографическими показателями и различными биологическими маркерами, которые могли бы пролить свет на патогенез когнитивных нарушений при шизофрении.

До сих пор улучшение когнитивного функционирования при шизофрении продолжает оставаться актуальной задачей психофармакологии. С накоплением знаний о роли нейротрансмиттерных систем в модулировании функции префронтальной коры они начинают представляться важными мишенями

терапии. Есть соответствующие 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 и больных шизофренией (Lesh T.A. et al., 2011). Во многом из-за отсутствия эффективных средств против когнитивного дефицита, который обуславливает социальное функционирование и функциональный исход заболевания, шизофрения продолжает оставаться настолько тяжелым бременем: 80% пациентов являются нетрудоустроенными и менее 30% больных проживают независимо (Torrey E.F., 2006).

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 положительно влияющих на симптоматику лекарств (Orellana G., Slachevsky A., 2013).

На данном этапе не достигнут консенсус относительно механизмов развития когнитивных нарушений при шизофрении: связаны ли они с единственным нарушенным механизмом или множеством систем или с незначительным дефицитом перцепции (Orellana G., Slachevsky A., 2013). По мнению M.F. Green и соавторов (2013), генерализованного дефицита при шизофрении не существует (Green M.F., Horan W.P., Sugar C.A., 2013). Когнитивные нарушения гетерогенны, порой селективны, проявляются различным образом, взаимосвязано и нет, при выполнении различных нейрокогнитивных тестов (Kuperberg G., Heckers S., 2000). Хотя распространено представление о том, что когнитивный дефицит является ключевой характеристикой шизофрении (Elvevag B., Goldberg T.E., 2000), в некоторых исследованиях было продемонстрировано, что у некоторых пациентов когнитивные функции не нарушены (Reichenberg A. et al., 2009).

Существует несколько моделей когнитивных нарушений при шизофрении. Не так давно была предложена модель нарушения когнитивного контроля (Lesh T.A. et al., 2011), которое может объяснить значимую часть когнитивных нарушений при шизофрении. 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 в дорсолатеральных отделах префронтальной коры, что приводит к префронтальной дисфункции (Lewis D.A., Hashimoto T., Volk D.W., 2005). Уже давно исследования показали, что при томографии у больных шизофренией наблюдается меньшая активация ПФК во время тестов на когнитивные функции по сравнению с нормой (Weinberger D.R., Berman K.F., 1996).

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. Мета-анализ 2012 года, в котором были проанализированы результаты исследований когнитивного функционирования, проведенных на 18300 больных шизофренией, показал, что пациенты демонстрируют значимые нарушения во всех доменах когнитивных функций по сравнению со здоровыми испытуемыми. Отмечена очень высокая гетерогенность результатов между исследованиями относительно почти всех доменов, которую можно объяснить неравноценностью выборок по возрасту, полу, объему, типу пациентов и вариантам обследования. Данная работа свидетельствует в пользу генерализованного нарушения различных когнитивных функций у больных шизофренией (Fioravanti M., Bianchi V., Cinti M.E., 2012).

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 (van Erp T.G. et al., 2004; Cannon T.D., Keller M.C., 2006). В числе предложенных когнитивных эндофенотипов – особенности обработки сенсорных стимулов (препульсное торможение и др. - mismatch negativity, prepulse inhibition, sensory gating), нарушение исполнительских и речевых функций. Впрочем, взаимоотношения между перцепцией и высшими когнитивными функциями остаются неизученными.

Существует множество данных о связях между анатомией головного мозга и когнитивными функциями. Например, в 2016 году было показано, что нарушения вербальной памяти ассоциированы с большим объемом таламуса и меньшим – левой средней лобной извилины и левой верхней лобной доли. Плохие показатели темпа работоспособности и исполнительских функций коррелировали с снижением объема левой средней лобной извилины (Knöchel S., et al., 2016). Pu и соавторы показали, что результаты тестов на рабочую память коррелировали с гемодинамическим ответом префронтальной коры, в частности, ее правой дорсолатеральной области, вентролатеральных частях, а также височных областях (Pu S., et al., 2015). Нарушения рабочей памяти связывают как со структурными нарушениями в медиальной височной области у больных шизофренией (Shenton M. et al., 2001), в частности, гиппокампа, так и функциональными нарушениями префронтальной коры, обеспечивающей посредством когнитивного контроля процессы кодирования и извлечения информации (Lesh T.A. et al., 2011).

Говоря о роли нейротрансмиттеров, стоит отметить теорию J.K. Seamans и C.R. Yang (2004) о дофаминовой модуляции рабочей памяти в

префронтальной коре. Исследования на здоровых людях и больных шизофренией продемонстрировали, что амфетамин улучшает рабочую память (Barch D.M., Carter C.S., 2005), причем эти изменения ассоциированы с активностью ДЛПФК (Mattay V.S. et al., 2000). Показано, что агонист D1/D2-рецепторов перголид избирательно улучшает рабочую память (Kimberg D.Y., D'Esposito M., 2003). Норадреналин также имеет отношение к когнитивному функционированию, обеспечиваемому префронтальной корой. Например, агонисты α_2 -рецептора улучшают рабочую память у обезьян (Franowicz J.S., Arnsten A.F., 1998). Клонидин купирует нарушения рабочей памяти у крыс, вызванные PCP (Marrs W. et al., 2005). α_2 -антагонисты вызывают нарушения памяти (Li B.M., Mei Z.T., 1994). Также существуют данные о том, что норадреналин участвует в процессах пластичности, к примеру, консолидации долговременной памяти, через β -адренергические рецепторы в префронтальной коре и не только (Tronel S. et al., 2004). В последнее десятилетие появились данные о роли системы эндоканнабиноидов. На животных были продемонстрированы отрицательные эффекты агонистов каннабиноидных рецепторов 1 типа на память и восстановление когнитивных функций с помощью антагонистов (Egerton A. et al., 2006).

Рассматривая пути патогенеза исполнительской дисфункции при шизофрении, можно выделить две группы моделей: нейроанатомические, утверждающие, что нарушения исполнительских функций связаны с нарушением функционирования определенных регионов и сетей мозга, и опирающиеся на то, что некоторые когнитивные нарушения определяют симптоматику шизофрении (Orellana G., Slachevsky A., 2013).

«Коннективистская» модель шизофрении - модель нарушения связей – предполагает, что функционирование когнитивных доменов, нарушения которых присутствуют при шизофрении, обеспечивается префронтальной корой и областями, имеющими с ней связи: базальными ганглиями, таламусом, медиальной височной долей, париетальной долей. Высказаны предположения, что патологию при шизофрении может быть вторичен по отношению к

нарушениям connectivity связей в корково-подкорковых и корково-корковых нейронных сетях (Pantelis C., Stephen J.W., Maruff P., 2002). Таким образом, шизофрению можно представить как нарушение нейронных связей в префронтально-стриато-таламических, префронтально-височных, префронтально-височно-мозжечковых и префронтально-париетальных сетях, которое может объяснить симптоматику, когнитивный дефицит и данные нейровизуализационных исследований (Schmitt A. et al., 2011).

В мета-анализе, посвященном функциональной анатомии головного мозга при шизофрении, было показано, что во время выполнения заданий, задействующих исполнительские функции, у здоровых людей и больных шизофренией активируются одинаковые корково-подкорковые нейронные сети, что свидетельствует о наличии сетей когнитивного контроля «общего назначения», важнейшую роль в обеспечении которых играют дорсолатеральная префронтальная кора и передняя поясная извилина. Однако, в отличие от здоровых обследованных, пациенты с шизофренией демонстрируют дефицит активации в таких областях, как дорсолатеральная префронтальная кора, передняя поясная извилина и медиодорсальное ядро таламуса. Повышенная активность регистрируется в других областях префронтальной коры, и ее можно рассматривать как компенсаторную (Minzenberg M.J. et al., 2009).

Нейровизуализационные исследования (в том числе с использованием магнитно-резонансной спектроскопии) позволили выявить структурные и функциональные нарушения нейронов префронтальной коры, а также базальных ганглиев и таламуса (Pantelis C. et al., 2002). Существует версия, что нарушения исполнительских функций при шизофрении могут быть связаны с дисфункцией трех лобно-подкорковых сетей, обеспечивающих когнитивный и поведенческий контроль: дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК), орбитофронтальной коры и передней поясной извилины. Также к нарушениям функционирования некоторых регионов префронтальной коры были отнесены изменения движения глазных яблок, наблюдаемые при шизофрении.

Нарушения функционирования поясных и париетальных отделов могут приводить к таким симптомам, как автоматизмы (Orellana G., Slachevsky A., 2013).

Данные о нарушении функционирования ДЛПФК при первом эпизоде и хронической шизофрении являются наиболее надежными сведениями, полученными в функциональных нейровизуализационных исследованиях патогенеза когнитивных нарушений. D.H.Ingvar и G.Franzen (1974) первыми опубликовали данные о сниженном кровоснабжении лобных долей у пациентов с шизофренией на хронической стадии заболевания. Это явление стали называть «гипофронтальностью» и связывать с негативной симптоматикой. В последующем гипо- и гиперфункция ДЛПФК была обнаружена во время выполнения тестов на исполнительские функции, а также рабочую память (Pantelis C. et al., 2002). Существуют данные о том, что патология белого вещества трактов, соединяющих роstralную часть средней и нижней лобных извилин и полосатое тело, присутствует при первом эпизоде шизофрении и значимо связана с патологией исполнительских функций (Quan M. et al., 2013). О дисфункции дофаминергической передачи свидетельствуют данные спектроскопии о сниженном уровне N-ацетиласпартата в ДЛПФК (Pantelis C. et al., 2002; Kubota et al., 2013).

В исследовании M.Kubota и соавторов (было показано, что при шизофрении нарушены таламокортикальные связи в правой орбитофронтальной области (Kubota M. et al., 2013). Есть данные о сходстве клинической картины у больных шизофренией и лиц с повреждением орбитофронтальной коры: им свойственны сходные изменения личности, включая раздражительность, несдержанность, неухоженность, эмоциональная черствость (отсутствие сострадания), а также склонность к имитации жестов и действий окружающих (Pantelis et al., 2002). N. Kanahara и соавторы (2013) обнаружили связь между негативной симптоматикой и снижением кровоснабжения в правой орбитофронтальной области.

Передне-поясно-стриато-таламический круг, включающий медиальную префронтальную кору, связан с гиппокампом и имеет тесные связи с ДЛПФК, орбитофронтальной и париетальной корой. Он участвует в обеспечении инициации деятельности, мотивации, выбора, торможения, отслеживания ошибок. Медиальная префронтальная кора активируется во время выполнения тестов на планирование и когнитивную гибкость, которые вызывают затруднения у больных шизофренией (Minzenberg M.J. et al., 2009). Нарушение лобнопоясных связей было зарегистрировано у больных шизофренией во время исполнения ими тестов на речевую беглость и внимание. Было показано, что снижение активности передней поясной коры у больных шизофренией играет важную роль в развитии нарушений внимания, рабочей памяти, речевой беглости (Orellana G., Slachevsky A., 2013).

Структурные нарушения гиппокампа были неоднократно продемонстрированы при шизофрении (Eisenberg D., Verma K., 2010). P.S. Goldman-Rakic и L.D. Selemon (1997) предположили, что дисфункция лобной доли, в особенности нарушение рабочей памяти и другие нейропсихологические нарушения, могут быть связаны с нарушением функционирования нейронного круга, который связывает ДЛПФК с гиппокампом. Впоследствии было показано, что низкие результаты пациентов при выполнении Висконсинского теста сортировки карточек коррелируют с атрофией гиппокампа, которая связана с недостаточной активацией префронтальной коры во время прохождения этого теста (Orellana G., Slachevsky A., 2013). Множество работ с применением функциональной МРТ продемонстрировали нарушения связей в комплексных гиппокампальных, префронтальных и мозжечково-таламо-префронтальных нейронных сетях при выполнении задач на исполнительские функции у больных шизофренией (Schmitt A. et al., 2011).

В исследованиях, посвященных нарушениям памяти при шизофрении, были получены противоречивые и невнятные результаты относительно роли медиальных височных областей. Об их интактности, в особенности

гиппокампа, говорит то, что пациенты не отличаются от здоровых по параметрам запоминания пар не связанных семантически слов. Вероятно, дефицит вербальной памяти при шизофрении можно объяснить нарушением стратегических мнемонических процессов, обеспечиваемых префронтальной корой (Eisenberg D., Verma K., 2010). Впрочем, нарушения зрительной памяти у больных шизофренией позволяют предположить наличие дисфункции правой гиппокампальной области (Pantelis C. et al., 2002; Eisenberg D., Verma K., 2010; Kubota M. et al., 2013). Можно заключить, что пока недостаточно экспериментальных данных для того, чтобы подтвердить роль нарушения лобно-височных связей при шизофрении (Pantelis C. et al., 2002; Orellana G., Slachevsky A., 2013).

Недостаточная активация в париетальной доле головного мозга при шизофрении зарегистрирована во время выполнения заданий на рабочую память, семантическое объединение *semantic integration* и активное внимание (Neuhaus A.H. et al., 2011; Orellana G., Slachevsky A., 2013).

Одним из примеров «когнитивных моделей» шизофрении может послужить модель Коэна (*Cohen model*). Она основывается на том, что основной задачей когнитивного контроля является способность к поддержанию и обновлению внутренних *representations of contextual information* представлений о контекстной информации, важных для выполнения определенных задач. Эти контекстные представления *Contextual representations* активно поддерживаются для использования и оказывают влияние на обработку информации. Таким образом, контекст (обстановка) рассматривается как компонент рабочей памяти, и активное поддержание представлений об обстановке – как критическая составляющая, обеспечивающая когнитивный контроль. Обработка данных об обстановке (*contextual processing*) обеспечивается медиальной лобной извилиной и ДЛПФК и модулируется активностью дофамина. Дофамин регулирует допуск к представлениям об обстановке в активной памяти, таким образом обеспечивая гибкое обновление активной памяти в префронтальной коре с защитой от помех (интерференции).

Нарушения обработки контекстной информации выражены у больных шизофренией и персистируют на всем протяжении болезни (Cohen J.D., Braver T.S., Brown J.W., 2002). Нарушениями когнитивного контроля можно объяснить дефицит во множестве когнитивных доменов, в том числе рабочей памяти, внимании и ингибировании (Perlstein et al., 2001). Данная теория предполагает единый механизм этих нарушений, затрагивающий дофаминергическую передачу и префронтальную кору (Orellana G., Slachevsky A., 2013).

Ставится вопрос о том, насколько независимы нарушения памяти и исполнительских функций (Leeson V.C. et al., 2009): кодирование и извлечение информации из памяти предполагает участие процессов, затрагивающих функции планирования, применения стратегий и фильтрации отвлекающих стимулов (Ranganath C. et al., 2008). Авторы Leeson и др. (2009) поддерживают точку зрения M.A. Cirillo и L.J. Seidman (2003) о том, что уже на начальных стадиях шизофрении существует небольшое, но значимое нарушение как кодирования, так и сохранения информации. Было обнаружено, что у пациентов все исследованные когнитивные функции, за исключением хранения вербальной информации, зависели от единого фактора, в то время как в группе здоровых показатели вербальной памяти и исполнительских функций были отдельны, что свидетельствует в пользу общего нарушения обработки информации префронтальной корой при шизофрении, а не специфических нарушений в различных когнитивных доменах (Leeson V.C. et al., 2009). Исключением явилось нарушение ретенции вербальной информации: возможно, ему подлежит иной патогенез, связанный с функционированием медиальной височной доли (Alvarez P., Squire L.R., 1994).

Данные эпидемиологических исследований говорят о том, что нарушения вербальной памяти ассоциированы с более ранним началом заболевания и не связаны с наследственной предрасположенностью (Tuulio-Henriksson A. et al. 2004). Это позволяет предполагать, что в нарушении слухоречевой памяти играет роль некий фактор риска окружающей среды, определяющий более раннюю манифестацию психоза (Joyce E.M., 2005). МРТ-исследования больных

шизофренией свидетельствуют о значимом уменьшении объема левой медиальной височной доли (Wright I.C. et al., 2000; Honea R. et al., 2005). Это наблюдение можно связать с гипоксией плода, которая, как известно, оказывает нейротоксическое воздействие на гиппокамп и также является фактором риска более раннего наступления психоза (Cannon T.D. et al., 2000; Rosso I.M. et al., 2000; Leeson V.C. et al., 2009).

По данным ряда авторов, когнитивные нарушения, в первую очередь, исполнительских функций, ассоциированы с негативной симптоматикой и симптомами дезорганизации, включая структурные расстройства мышления (Addington J., Addington D., 1999, 2000; Bilder R.M. et al., 2000; Greenwood K.E. et al., 2008; Yoon J.H. et al., 2008; Dibben C.R. et al., 2009; Lesh T.A. et al., 2011). Было показано, что улучшение когнитивного функционирования связано с редукцией негативных, но не позитивных симптомов (Censits D.M. et al., 1997; Mohamed S. et al., 1999; Schuepbach D. et al., 2002). Hartmann-Riemer с соавторами (2015) показали, что эмоциональное снижение (*diminished expression*) было значимо связано с нейрокогнитивными нарушениями, в отличие от выраженности апатии. Не было выявлено влияние дозировок лекарств (количества хлорпромазиновых эквивалентов), позитивных и депрессивных симптомов (Hartmann-Riemer M.N. et al., 2015). Впрочем, негативные симптомы и когнитивные нарушения, хотя и связаны общим субстратом (префронтальной корой), все же обычно рассматриваются как отдельные кластеры (Harvey P.D. et al., 2006).

По данным лонгитюдного 10-летнего исследования когнитивного функционирования при расстройствах шизофренического спектра, факторами, оказывающими негативное влияние на познавательные функции, являются мужской пол, нетрудоустроенность, плохие успехи в учебе до манифестации заболевания, более позднее начало болезни. Редукция негативной симптоматики с течением времени была ассоциирована с улучшением темпа работоспособности и исполнительских функций. В целом, остальные группы симптомов со временем имели тенденцию к редукции, в то время как

когнитивное функционирование оставалось стабильным на протяжении 5 лет этапа хронической шизофрении (от 5 до 10 года) (Bergh S. et al., 2016).

Проект, посвященный поиску биомаркеров, связанных с психическим здоровьем (The Mental Health Biomarker Project, 2010–2014), позволил выявить, что шизофрения и шизоаффективное расстройство ассоциированы с нарушениями dichotic listening слухового восприятия, узким зрительным диапазоном, замедлением слухового восприятия, снижением показателей слуховой рабочей памяти и повышенным уровнем катехоламинов. Также в список характерных для заболеваний биомаркеров были отнесены повышенные уровни hydroxyl pyrroline-2-one (маркер оксидативного стресса), дефицит витаминов D, B6 и фолата, повышение уровня B12 в сыворотке крови и соотношения свободных ионов меди к цинку в сыворотке. Дальнейший анализ показал обратную взаимосвязь между визуальным восприятием и уровнем катехоламинов, а также влияние домена биохимических маркеров на слуховой домен. Такое исследование позволяет взглянуть на шизофрению как на конгломерат нескольких расстройств, многие из которых не исследуются и не подвергаются коррекции на данном этапе развития медицины (Fryar-Williams S., Strobel J.E., 2015).

Рассмотрение шизофрении как патологии нейропластичности позволило пролить свет на некоторые факторы, которые способны влиять на когнитивные функции (Anderson G., Berk M., Dodd S. et al., 2013). Было показано, что нейротрофические факторы, оксидативный стресс и воспалительные агенты регулируют нейропластичность при шизофрении (Ng F. et al., 2008).

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 (Asevedo E. et

al., 2013). Также были найдены связи между BDNF и кратковременной памятью (Wu J.Q. et al., 2015).

Известно, что иммунно-воспалительные механизмы играют важную роль в развитии когнитивного дефицита при некоторых нейропсихиатрических заболеваниях, например, при когнитивном снижении и деменции у пожилых (Gorelick P.B., 2010).

Было показано, что нарушения исполнительских функций ассоциированы с уровнями TNF- α у больных биполярным аффективным расстройством (Barbosa I.G. et al., 2012). При большом депрессивном расстройстве высокие уровни интерлейкина-6 связаны с низкими результатами тестов на вербальную память (Grassi-Oliveira R. et al., 2011).

Недавние исследования позволяют предположить наличие взаимосвязи между уровнем CRP, измеренного высокочувствительным методом, и нарушениями исполнительских функций (Wersching H. et al., 2010). Есть данные о том, что больные шизофренией с уровнем CRP выше 5 мг/л хуже выполняют тесты на память, конструктивные, речевые способности и внимание (Dickerson F. et al., 2007). Отдельным фактором также является уровень антител к вирусу простого герпеса 1 типа (Dickerson F. et al., 2012).

Martínez-Cengotitabengoa и соавторы нашли связи между уровнями белка хемокина хемоаттрактанта моноцитов 1 (chemokine monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) и памятью, маркеров оксидативного стресса (нитритов и глутатиона) с исполнительской дисфункцией у больных с первым психотическим эпизодом (Martínez-Cengotitabengoa M. et al., 2012). Китайские исследователи обнаружили корреляции между уровнем интерлейкина-18 и результатами тестов на зрительную память и конструктивные способности у пациентов с первым эпизодом и не леченными фармакологически психозами (Zhang X.Y. et al., 2013).

В исследовании 2015 года была найдена обратная взаимосвязь между уровнем мРНК интерлейкина 1 β и речевой беглостью, а также объемом левой

pars opercularis (часть области Брока) у больных шизофренией (Fillman S.G., Weickert T.W., Lenroot R.K. et al., 2015).

Было показано, что уровни TNF α у пациентов с шизофренией на хронической стадии значительно выше таковых у здоровых. Обратная корреляция была найдена между ними и показателями PANSS: оценками общепсихопатологической, позитивной симптоматики и подшкалы когнитивного функционирования (Lv M.H., Tan Y.L., Yan S.X. et al., 2015).

Хотя известно, что антипсихотические препараты, особенно первого поколения, и антихолинергические средства могут приводить к нарушениям когнитивных функций, исследования свидетельствуют о присутствии значимых когнитивных расстройств у больных шизофренией, не принимающих лекарства (например, Blanchard J.J., Neale J.M., 1994; Saykin A.J., Shtasel D.L., Gur R.E., et al, 1994; McCreadie R.G., Latha S., Thara R. et al., 1997). Было показано, что длительное введение типичных и атипичных антипсихотиков обезьянам приводит к нарушениям пространственной рабочей памяти, а также изменением плотности дофаминовых рецепторов 1 типа (downregulation) в префронтальной коре (Lesh T.A. et al., 2011).

1.1.2. Маркеры воспаления, нейропластичности и повреждения головного мозга при шизофрении

Активное развитие трансляционного направления в современной психиатрии предполагает фундаментальный компонент исследований. Новая концепция биомедицинских исследований основывается на комплексном подходе к разработке и оценке медицинской технологии, включающем получение данных о механизме действия, безопасности, действенности (efficacy) и эффективности (effectiveness) (Колбин А.С. и др., 2013).

Одной из важнейших задач методологии трансляционных исследований является поиск биомаркеров. Согласно определению NIH Biomarkers Definitions Working Group, биомаркер – это объективно измеряемая и оцениваемая характеристика, служащая показателем физиологических и патофизиологических процессов или фармакологического ответа на лечение

(Biomarkers definitions working group, 2001). Такие показатели могут использоваться не только в клинической практике, но и в качестве интегрирующего компонента трансляционного исследования, позволяющего сопоставлять результаты его этапов между собой. В то же время, биомаркеры могут стать основой не только трансляционной, но и персонифицированной медицины, психиатрии, в частности (Machado-Vieira R., 2012). Выработка терапевтических решений, основанных на научных данных, является основной задачей трансляционных исследований в психиатрии.

Измерение концентрации маркеров повреждения нейронов и глиальных клеток головного мозга доступнее, чем нейровизуализационные и электрофизиологические исследования, что обуславливает практическую значимость изучения их динамики при шизофрении.

Семейство белков семейства S100 насчитывает не менее 25 представителей, которые демонстрируют выраженную тканеспецифичную и клеточноспецифичную экспрессию. Протеин S100B преимущественно синтезируется клетками центральной нервной системы и является одним из медиаторов в глия-нейрональных и глия-глиальных взаимоотношениях (Adami C. et al., 2001; Nishiyama H. et al., 2002). Впервые выделенный В. Moore в 1965 г. белок S100 в действительности представлял собой смесь фракций S100A1 и S100B и получил свое название в связи со способностью белка растворяться в 100% растворе сульфата аммония при pH 7,2 (Moore V.W., 1965).

В настоящий момент в лабораторной диагностике используют наборы для определения как общего S100, так и изоформы S100B. Концентрацию протеина S100B можно определять в сыворотке или плазме крови, в ликворе и гомогенатах клеточных культур. Анализ образцов может проводиться методами иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител или электрохемилюминисцентного анализа, и в зависимости от используемой методики референсные значения существенно варьируют.

Эффекты внеклеточного протеина S100B дозозависимы: в наномолярных концентрациях белок оказывает аутокринное воздействие на астроциты,

стимулируя их пролиферацию, а димер S100($\beta\beta$) модулирует долговременную синаптическую пластичность, оказывает трофическое влияние на развивающиеся и регенерирующие нейроны (Траилин А.В., Левада О.А., 2009). В микромолярных концентрациях S100B может приводить к апоптозу нервных клеток, вызывая повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов (Adami C. et al., 2001, Rothermundt M. et al., 2003), что связано со способностью S100B самостоятельно индуцировать провоспалительные цитокины, ферменты оксидативного стресса и усиливать другие сигналы, направленные на нейроны и глиальные клетки (Hu J., Van Eldik L.J., 1999).

В норме протеин S100B в незначительном количестве присутствует в сыворотке крови и спинномозговой жидкости, а при повреждении нервной ткани головного мозга его концентрация повышается в десятки раз, что позволяет использовать его для диагностики и определения прогноза заболеваний. К примеру, при анализе 278 случаев травматического поражения головного мозга было отмечено, что в острой стадии его происходит достоверное повышение уровня белка S100B в крови и ликворе, коррелирующее с тяжестью повреждения мозга по данным КТ и МРТ (Biberthaler P. et al., 2001), которое может быть предиктором неблагоприятного исхода. Аналогичная зависимость выявлена между уровнем белка S100B и объемом ишемического поражения при инсульте (Ahmad O. et al., 2012). Повышение S100B свыше 100 нг/мл определяется как прогностически неблагоприятный признак ишемического инсульта (Romner B. et al., 2000). Раннее высвобождение протеина S100B может быть следствием выделения его при повреждении гематоэнцефалического барьера или активации экспрессии S100B при вовлечении мозга в системную воспалительную реакцию.

Повышение уровня S100, наблюдающееся вне острого периода травматического повреждения головного мозга, коррелирует с картиной персистирующего нейропсихологического дефицита (нарушение времени реакции, внимания и скорости обработки информации) (Waterloo K. et al., 1997). В экспериментах на животных показано, что изменение концентрации

S100 сопряжено с поведенческими нарушениями и когнитивным дефицитом (Donato R., 2001; Heizmann C.W. et al., 2002).

Двумя группами исследователей была изучена динамика концентрации протеина S100B в крови у страдающих болезнью Альцгеймера пациентов (Gruden M.A. et al., 2007; El-Sayed D.A. et al., 2009). При умеренной тяжести и длительности заболевания менее 5 лет уровень S100B в сыворотке повышался до $96,6 \pm 3,7$ нг/мл (60-кратное увеличение по сравнению с референсной группой), а при течении заболевания более 10 лет и тяжелой деменции снижался до $58,8 \pm 2,1$ нг/мл.

В исследовании на 40 больных, перенесших алкогольный делирий, тоже прослеживалась прямая зависимость между степенью тяжести состояния и уровнем белка S100B. Значения S100B в сыворотке крови колебались от $85,58 \pm 18,7$ нг/л при делирии легкой степени тяжести до $112,5 \pm 40,43$ нг/л при тяжелом делирии. При этом как уровень самого белка, так и уровень аутоантител IgM и IgG к нему повышался после окончания постпсихотической астении, достигая 113 нг/л (Цыбиков Н.Н. и др., 2008). Таким образом, предполагают, что повышение уровня S100B может приводить к вторичному повреждению ткани головного мозга, опосредованному токсическими свойствами белка, несмотря на то, что первоначально его экспрессия, по-видимому, является компонентом компенсаторного ответа.

В ряде работ отмечают 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 (Lara D.R. et al., 2001; Rothermundt M. et al., 2001). Сообщения о снижении уровня белка S100B при шизофрении касались, главным образом, пациентов, длительно принимавших антипсихотическую терапию (Gattaz W.F. et al., 2000). По данным двойного слепого долгосрочного исследования, проведенного на 98 больных, уровень S100B у переносящих острый психотический приступ пациентов составил 73 ± 32 нг/л, а в контрольной группе – 44 ± 15 нг/л (Rothermundt M. et al., 2001). Сохранение высокой концентрации белка S100B

после купирования острого состояния было ассоциировано с персистирующими негативной симптоматикой и когнитивными нарушениями, в то время как значимых корреляций с выраженностью продуктивной симптоматики не наблюдалось. Кроме того, было отмечено, что лечение как традиционными, так и атипичными нейролептиками не влияло на уровень S100B в крови (Qi L.Y. et al., 2009).

Сопоставление результатов исследования биомаркеров, полученных разными авторами, затруднительно, поскольку показатели могут существенно варьировать в зависимости от методик обработки материала и постановки лабораторных методик. Уровень белка S100B в ликворе, как правило, превышает концентрацию в сыворотке. Отмечено, что, несмотря на статистически значимое увеличение по сравнению с контрольной группой здоровых людей концентрации протеина S100B у пациентов, переносящих приступ шизофрении, показатели не достигают уровня, характерного для травматического поражения головного мозга (Rothermundt M. et al., 2003, 2004). Данный факт, по мнению авторов, указывает на то, что при шизофрении имеют место нарушения нейропластических механизмов, в частности, роста дендритов и образования синапсов, но не непосредственная дегенерация нейронов и глиальных клеток; в то же время, повышение уровня белка S100B при неврологической патологии и психических расстройствах различного генеза позволяет предположить общность патогенетических звеньев на определенных этапах течения различных заболеваний.

Недавно были высказаны предположения о том, что S100B может играть роль в патогенезе и терапевтическом ответе при депрессии и шизофрении. Антидепрессанты через серотонинергическую систему стимулируют секрецию S100B астроцитами, что способствует нейрогенезу, необходимому для действия этих лекарств. Таким образом, связанные с S100B механизмы предлагаются в качестве потенциальных мишеней терапии депрессии.

В то время как повышенное содержание S100B в сыворотке могло бы отражать регенерацию при психических расстройствах, было показано, что

данный протеин был скорее повышен во время обострений депрессии и шизофрении и коррелировал с депрессивными и негативными симптомами при последней. В целом, в клинических исследованиях S100B фигурирует скорее как патологический биомаркер, а не маркер пластичности. Данную позицию также поддерживают результаты генетических исследований, которые показали, что ген протеина S100B является геном уязвимости для аффективных расстройств и шизофрении, дислексии и когнитивных нарушений.

Таким образом, протеин S100B может рассматриваться как диагностический, прогностический и терапевтический биомаркер при шизофрении (Streitbürger D.-P. et al., 2012).

В отличие от S100B, который является медиатором и может оказывать разнонаправленные эффекты на глиальные клетки, глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP) является структурным компонентом цитоскелета зрелых астроцитов. Это высокоспецифичный белок, который не обнаружен за пределами ЦНС; нарушение целостности мембран астроцитарных клеток, регистрируемое по наличию повышенных концентраций нейронспецифического глиального фибриллярного кислого белка в сыворотке крови, свидетельствует о нарушении целостности гематоэнцефалического барьера и может служить фактором прогноза гибели нейронов. Динамическое определение концентрации GFAP в крови позволяет проводить мониторинг тяжести повреждения головного мозга при развитии ишемических поражений (Гурина О.И., 1996). Было показано, что GFAP очень быстро высвобождается в кровь после травматического поражения головного мозга, что позволяет использовать его для оценки тяжести повреждения и в качестве прогностического фактора исхода. Статистически значимое увеличение GFAP при ишемическом повреждении головного мозга наблюдается в течение 4,5–8 часов (Моргун А.В. и др., 2013; Laino Ch., 2004). На основании этого GFAP называют главным иммуноцитохимическим маркером астроглиолиза. Кроме того, появились данные, указывающие на заинтересованность GFAP в процессах регенерации и синаптической пластичности. Были выделены

различные подгруппы астроцитов, цитоскелеты которых отличаются изоформами GFAP, и, возможно, имеют различное функциональное назначение (Middeldorp J., Hol E.M., 2011). GFAP определяют в сыворотке крови, ликворе, плазме и культуральной среде при помощи иммуноферментного анализа.

Иммуногистохимические исследования аутопсийного материала, предпринятые в 2006 году, показали увеличение экспрессии GFAP клетками дорсолатеральной коры головного мозга при шизофрении и уменьшение количества GFAP-позитивных клеток в орбитофронтальной коре у пациентов, страдавших шизофренией и биполярным аффективным расстройством. При этом была установлена взаимосвязь изменений в дорсолатеральной зоне с приемом ПФТ, но аналогичной закономерности с изменениями в орбитофронтальной области выявлено не было (Togo S.T. et al., 2006). Появление GFAP-позитивных клеток было отмечено у больных эндогенными заболеваниями, но не у лиц с пограничными расстройствами (Webster M.J. et al., 2005).

В ходе сравнительного изучения экспрессии GFAP в группах больных, страдающих шизофренией и болезнью Альцгеймера, было установлено, что по количеству GFAP-позитивных клеток больные шизофренией приближались к контрольной группе, состоящей из здоровых, в то время как при болезни Альцгеймера этот показатель был значительно повышен. Стоит отметить, что он коррелировал со степенью когнитивных нарушений у больных шизофренией (Arnold S.E. et al., 1996), что может свидетельствовать о наличии патологического астроглиоза или изначально повышенном уровне GFAP у этих пациентов. Необходимо подчеркнуть, что вышеизложенные данные носят характер статистической тенденции в силу ограниченного объема выборок, не превышающих 15 пациентов в каждой группе сравнения. В то же время, было показано, уже при первом приступе шизофрении отмечается нарастание концентрации GFAP в сыворотке крови: в исследовании 2011 года уровень GFAP в крови 23 пациентов, переносящих острый психотический эпизод, почти в 26 раз превышал показатели контрольной группы. Спустя 8 недель уровень

GFAP снижался, но не достигал нормальных значений, а превышал показатель контроля почти в 19 раз (Говорин Н.В., Васильева А.И., 2011). Таким образом, по мере стабилизации процесса под влиянием ПФТ не происходило полного восстановления гематоэнцефалического барьера. В группах, получавших терапию антипсихотиком первой (галоперидолом) и второй (рисперидоном) генерации, не было выявлено существенное различие в объемах снижения GFAP.

Единственным известным в настоящее время общим биомаркером всех дифференцированных нейронов является нейронспецифическая енолаза (NSE) (Marangos P.J., Schmechel D.E., 1987), внутриклеточный фермент, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения, т.е. в нейронах центральной и периферической нервной системы. Он не секретируется, позволяя определять уровень нарушения проницаемости мембран нейронов при изменении уровня в спинномозговой жидкости и крови (Streitbürger D.-P. et al., 2012). NSE используют для диагностики и мониторинга повреждения нейронов, эффективности терапии, в качестве прогностического фактора при опухолях нейроэктодермального и нейроэндокринного происхождения, а также лейкозах (Wick et al., 1983; Tsokos M. et al., 1984; Fujiwara H. et al., 2002).

При заболеваниях, связанных с непосредственным вовлечением нейронов в патологический процесс, качественные и количественные определения NSE в сыворотке крови и спинномозговой жидкости методом иммуноферментного анализа дают информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях целостности гематоэнцефалического барьера. Уровень NSE повышается при ишемическом инсульте, эпилепсии, субарахноидальных кровоизлияниях и болезни Паркинсона (Жукова И.А. и др., 2011; Rabinowicz A.L. et al., 1996; Georgiadis D. et al., 2000).

Как отечественные, так и зарубежные источники указывают на отсутствие статистически значимого увеличения концентрации NSE в сыворотке крови и ликворе пациентов, страдающих шизофренией вне

зависимости от длительности течения заболевания (Говорин Н.В., Васильева А.И., 2011; Egan M.F. et al., 1992; Steiner J. et al., 2006). Тем не менее, при первом психотическом приступе отмечена прямая зависимость уровня NSE с уровнем антител NR2 субъединице NMDA рецепторов, GFAP и нейротрофического фактора BDNF (Говорин Н.В., Васильева А.И., 2011). Возможно, что при остром приступе шизофрении дегенеративные процессы в большей степени затрагивают клетки астроглии, а повреждение нейронов носит вторичный характер. Этот вывод противоречит данным о том, что отрицательная динамика объема белого вещества у больных шизофренией менее выражена по сравнению с редукцией серого вещества головного мозга (Wright I.C. et al., 2000). С другой стороны, есть указания на наличие дефицита белого вещества уже на этапе первого психотического эпизода (Frumin M. et al., 2002; Bagary M.S. et al., 2003; Whitworth A.B. et al., 2005). Высказано мнение, что уменьшение объема серого вещества прогрессирует на протяжении всего периода после манифестации шизофрении (Van Haren N.E. et al., 2008).

Из вышеизложенного следует, что при шизофрении имеют место нейродеструктивные процессы, аналогичные таковым при травматических и ишемических повреждениях головного мозга, однако, выраженные, по-видимому, в меньшей степени. Причины запуска этих механизмов остаются неясны. Выброс S100B и GFAP свидетельствует об интенсификации обменных процессов в глиальных клетках с последующим астроглиолизом и нарушении гематоэнцефалического барьера. Учитывая, что большая часть нейромаркеров обладает дозозависимым эффектом и в зависимости от концентрации может запускать прямо противоположные механизмы, активация компенсаторных реакции может приводить к усилению нейродеструкции, образуя «порочный круг».

Микроглия экспрессирует практически все известные рецепторы глутамата, его переносчики, а также ферменты глутамат-глутаминового цикла (Noda M. et al., 2000; Yamada J. et al., 2006), что важно с учетом сообщений о выраженных нарушениях глутаматергической нейромедиации в мозге при

шизофрении. Необходимо отметить гетерогенность реакций микроглии в зависимости от особенностей течения шизофрении, состояния иммунитета больных, реакции нейронов и других видов глии, а также влияния лечения нейролептиками (Коломеец Н.С., 2009). Однозначно ответить на вопрос, является ли указанная гетерогенность генетически детерминированной или в ее основе лежат другие причины, на данный момент не представляется возможным. Однако приведенные данные свидетельствуют о том, что реактивность микроглии может быть важным звеном патогенеза шизофрении.

С другой стороны, тесная связь астроцитов с нейронами, предполагающая контроль интенсивности газообмена, водно-ионного баланса, аминокислотного и энергетического состава околонеуронального перичеселлюлярного пространства, не позволяет предположить, что астроглиолиз не оказывает влияния на функционирование нейронов. Тот факт, что уровень NSE при шизофрении существенно не отличается от нормы, может свидетельствовать о том, что повреждение нейронов имеет отсроченный характер. В ряде работ отмечено, что активация микроглии часто существенно опережает нейродегенерацию во времени и может наблюдаться даже в ее отсутствие, что характерно, например, для ранних стадий нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона) (Liu B., 2006; Tai Y.F. et al., 2007).

Рассмотрение шизофрении как патологии нейропластичности позволило пролить свет на некоторые факторы, которые способны влиять на когнитивные функции (Anderson G., Berk M., Dodd S., et al., 2013). Было показано, что нейротрофические факторы, оксидативный стресс и воспалительные агенты регулируют нейропластичность при шизофрении (Ng F., Berk M., Dean O., Bush A.I., 2008).

Одним из наиболее перспективных маркеров с точки зрения изучения процессов развития головного мозга является нейротрофический фактор головного мозга – BDNF. Он является важнейшим представителем семейства нейротрофических факторов, которые играют важную роль в росте, выживании, дифференциации и репарации нейронов. При сравнении уровней

BDNF у больных шизофренией и здоровых добровольцев было показано, что концентрация данного фактора ниже у пациентов. В исследованиях на животных также было обнаружено, что при моделировании шизофрении наблюдается более низкий уровень мРНК BDNF в мозге. BDNF, измеряемый в периферической крови, производится в ЦНС, поэтому изменения его уровня адекватно отражают его содержание в головном мозге. Таким образом, этот косвенный показатель активности BDNF в ЦНС удобен в использовании, поэтому рассматривается как потенциальный биомаркер, который может быть использован в диагностике и мониторинге лечения шизофрении (Cui H. et al., 2012).

В 2005 году Angelucci F. и соавторы предположили, что функционирование мозга у пациентов с шизофренией связано с уровнем BDNF и/или уровнем экспрессии его рецептора TrkB. В частности, они предположили, что полиморфизм гена BDNF Val66Met приводит к снижению экспрессии BDNF в центральной нервной системе, и, таким образом, играет важную роль в развитии и течении шизофрении. Существуют данные, свидетельствующие о том, что уровни BDNF связаны с развитием шизофрении и нарушениями кратковременной памяти у пациентов с шизофренией, а упомянутый полиморфизм связан с возрастом начала шизофрении и с выраженностью когнитивных нарушений при шизофрении (Cui H. et al., 2012). Asevedo E. с соавторами было показано, что у пациентов концентрация BDNF коррелирует с сохранностью семантической (речевой) беглости (Asevedo E. et al., 2013). Также были найдены связи между BDNF и нарушениями кратковременной памяти у больных с поздней дискинезией (Wu J.Q. et al., 2015).

Предположение о последовательных изменениях в различных клетках на разных этапах шизофренического процесса не противоречит классическим клиническим представлениям о частичной или даже полной редукции продуктивной симптоматики и постепенном нарастании эмоционально-волевых нарушений и когнитивного дефицита по мере прогрессирования заболевания. Необходимы исследования, направленные на сопоставление динамики

клинической картины с проявлениями дисбаланса биохимических процессов, протекающих в головном мозге, с анализом возможностей использования нейромаркеров в качестве предикторов течения заболевания и ответа на лекарственную терапию.

Возможно, нейрорепаративные механизмы до определенного момента способны компенсировать патологические деструктивные процессы. Ограниченный объем выборок и отсутствие исследований, позволяющих проследить долгосрочную динамику показателей при разных формах шизофрении, не позволяют сделать однозначные выводы по данному вопросу. Направленное изучение механизмов поддержания баланса в системе «нейродеструкция – нейрорепарация» могло бы способствовать не только формированию более полного и точного прогноза заболевания, но и оптимизации психотропной терапии, повышению ее эффективности и безопасности. Углубленное комплексное изучение клинко-патопсихологических, биохимических, морфологических изменений при шизофрении является важным условием для обеспечения индивидуализации терапии и поддержания комплайенса.

Известно, что иммунно-воспалительные механизмы играют важную роль в развитии когнитивного дефицита при некоторых нейропсихиатрических заболеваниях, например, при когнитивном снижении и деменции у пожилых (Gorelick P.V., 2010). Было показано, что нарушения исполнительских функций ассоциированы с уровнями TNF- α у больных биполярным аффективным расстройством (Barbosa I.G., Rocha N.P., Huguet R.V. et al., 2012). При большом депрессивном расстройстве высокие уровни интерлейкина-6 связаны с низкими результатами тестов на вербальную память (Grassi-Oliveira R., Bauer M.E., Pezzi J.C. et al., 2011).

Martínez-Cengotitabengoa и соавторы нашли связи между уровнями белка хемокина хемоаттрактанта моноцитов 1 (chemokine monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) и памятью, маркеров оксидативного стресса (нитритов и глутатиона) с исполнительской дисфункцией у больных с первым

психотическим эпизодом (Martínez-Cengotitabengoa M. et al., 2012). Китайские исследователи обнаружили корреляции между уровнем интерлейкина-18 и результатами тестов на зрительную память и конструктивные способности у пациентов с первым эпизодом и не леченными фармакологически психозами (Zhang X.Y., Tang W., Xiu M.H. et al., 2013).

В исследовании 2015 года была найдена обратная взаимосвязь между уровнем мРНК интерлейкина 1 β и речевой беглостью, а также объемом левой pars opercularis (часть области Брока) у больных шизофренией (Fillman S.G., Weickert T.W., Lenroot R.K. et al., 2015).

Было показано, что уровни TNF α у пациентов с шизофренией на хронической стадии значительно выше таковых у здоровых. Обратная корреляция была найдена между ними и показателями PANSS: оценками общепсихопатологической, позитивной симптоматики и подшкалы когнитивного функционирования (Lv M.H., Tan Y.L., Yan S.X. et al., 2015). Таким образом, одной из теорий патогенеза шизофрении является воспалительная. Ее подкрепляют данные о повышенных уровнях многих провоспалительных цитокинов при данном заболевании. Их ответ отражает уровень CRP, белка острой фазы, повышение уровня которого было неоднократно продемонстрировано в исследованиях у больных шизофренией, в особенности у лиц с поздним возрастом начала заболевания. M. Inoshita и соавторы в 2016 году проверили гипотезу о том, может ли CRP играть причинную роль в развитии шизофрении. С помощью проведения анализа Менделеевской рандомизации они показали наличие причинно-следственной связи между повышенным уровнем CRP и повышенным риском развития шизофрении (Inoshita M., Numata S., Tajima A. et al., 2016).

Недавние исследования позволяют предположить наличие взаимосвязи между уровнем CRP, измеренного высокочувствительным методом, и нарушениями исполнительских функций (Wersching H., Duning T., Lohmann H. et al., 2010). Есть данные о том, что больные шизофренией с уровнем CRP выше 5 мг/л хуже выполняют тесты на память, конструктивные, речевые способности

и внимание (Dickerson F., Stallings C., Origoni A. et al., 2007). Отдельным фактором также является уровень антител к вирусу простого герпеса 1 типа (Dickerson F., Stallings C., Origoni A. et al., 2012). Уровень CRP, определенного ультрачувствительным методом (hs-CRP), можно считать значимым показателем повышенного выброса цитокинов в ответ на воспаление. Именно CRP является первым инициатором дальнейшего развития воспалительных реакций в сосудистой стенке (Koster T. et al., 1993). Он запускает каскад активации комплемента, далее происходит элиминация обломков клеток, а затем под контролем ингибиторов протеиназ – воссоздание соединительной ткани. CRP является представителем сразу нескольких функциональных групп: медиаторов, транспортных белков, иммуномодуляторов. Он активирует систему комплемента и, таким образом, может вызывать воспалительные, литические, опсонические эффекты. CRP выполняет защитную функцию, блокируя продукцию медиаторов воспаления за счет связывания фосфолипидов мембран (Laakso M. et al., 1990). Обнаружено участие этого белка в регуляции функции иммунокомпетентных клеток. Он активирует моноциты, регулирует функцию нейтрофилов по принципу обратной связи, усиливает фагоцитоз. На ранней стадии воспаления он является элементом механизма активации макрофагов, индуцируя хемотаксис и выработку супероксидазы. В то же время отмечается возможность ингибирования CRP хемотаксиса, дегрануляции тучных клеток, фагоцитоза и его иммуносупрессивное действие (Lakka H.M. et al., 2002). В связи с этим повышение концентрации hs-CRP рассматривают как признак атеросклероза. В современной медицинской практике, особенно в кардиологии, используют термин – базовый уровень CRP, обозначающий его концентрацию, которая стабильно выявляется у практически здоровых лиц, а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания. Именно для определения базового уровня CRP используют методы высокочувствительного анализа. Величина базового уровня hs-CRP имеет важное практическое значение, так как непосредственно связана с риском развития тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений

инфаркта миокарда и инсульта. При hs-CRP 1 мг/л риск развития сосудистых осложнений минимальный, 1,1 – 1,9 – низкий, 2,0 – 2,9 – умеренный, более 3,0 – высокий (Fejerman L., 2004). Повышение CRP белка может иметь место при недавних травмах, инфекционных и локальных воспалительных процессах.

1.2. Когнитивное функционирование больных шизоаффективным расстройством

От 0,5% до 0,8% населения страдают шизоаффективным расстройством (ШАР) (Veblo T., 2004). При этом диагностические критерии его остаются различными в МКБ и DSM, что способствует продолжению дебатов на тему оправданности его существования, начавшихся с момента описания его в 1930-х гг. (Kasanin J., 1933). Изначально ШАР было описано как расстройство, в одинаковой степени и одновременно представленное аффективной и психотической симптоматикой, и рассматривалось как подтип шизофрении с «хорошим исходом» (American Psychiatric Association, 1952, 1968). Вследствие дальнейшего изменения взглядов психиатров на ШАР и его критерии, оно зачастую рассматривалось как «диагноз исключения» (Craddock N. et al., 2009).

J.E. Schwartz и соавторы (2000) определили, что, в то время как диагнозы шизофрении и биполярного аффективного расстройства не изменяются в первые два года после первого психотического эпизода в 91,72% и 82,98% случаев, соответственно, пациенты с ШАР сохраняют свой диагноз лишь в 36,36% случаев. У 42,24% больных с изначально установленным диагнозом ШАР за два года болезни диагноз меняют на шизофрению, а у 21,21% - на аффективное расстройство. Это указывает на значительную нестабильность этой диагностической категории.

В лонгитудинальных исследованиях первых эпизодов психозов было показано, что когнитивное снижение на ранних этапах эндогенных психозов, в том числе ШАР, предсказывает конверсию его в шизофрению, а не в биполярное аффективное расстройство (Davidson M. et al., 1999; Fuller R. et al., 2002; Reichenberg A. et al., 2005; Brewer W.J. et al., 2005).

Относительно шизофрении и ШАР длительное время идут обсуждения,

являются ли они патофизиологически едиными, представляют ли собой отдельные расстройства или единое заболевание (Mathalon D.H. et al., 2010).

Некоторые электрофизиологические данные и исследования когнитивных функций определили сходство выявленных нарушений (Fiszdon J.M. et al., 2007; Hooper S.R. et al., 2010; Mathalon D.H. et al., 2010). В других работах были найдены существенные различия в нейрокогнитивных нарушениях (Mathalon D.H. et al., 2010; Stip E. et al., 1999). К примеру, в задаче определения эмоций нарушения их распознавания не были характерны больным ШАР, в отличие от больных шизофренией (Chen Y. et al., 2012). При изучении с помощью электроэнцефалографии связанных с событием вызванных потенциалов Р300, которые редуцированы и отсрочены при шизофрении, было показано, что больным ШАР характерно лишь нарушение временных показателей, но не амплитуды вызванных слуховыми и визуальными сигналами потенциалов. Складывается впечатление, что лишь часть нейрокогнитивных нарушений, а, соответственно, и их патофизиологических путей, у больных ШАР схожа с больными шизофренией (Mathalon D.H. et al., 2010).

Мета-анализ 2009 года показал, что когнитивное функционирование больных ШАР отличается в лучшую сторону по сравнению с больными шизофренией в 6 из 12 когнитивных доменов (вербальная память, общий уровень интеллекта, скорость мышления). Однако имеющиеся результаты гетерогенны, и различия не являются безусловными, что связано с преобладанием лиц мужского пола, с более тяжелыми негативными симптомами, более ранним началом заболевания в группе больных шизофренией. В заданиях на зрительную и пространственную память, внимание различий найдено не было (Bora E. et al., 2009).

В работе Reichenberg A. и соавторов (2009) было показано, что для больных ШАР характерно нарушение вербальной, зрительной памяти, исполнительных функций, скорости выработки навыка и внимания. В данной работе были продемонстрированы количественные, но не качественные различия когнитивных нарушений у больных ШАР и шизофренией. Среди

значимо различающихся у больных шизофренией и ШАР доменов когнитивного функционирования в предыдущих работах выделялись: темп зрительно-моторной координации, невербальная и рабочая память (Birindelli N. et al., 2014).

В работе Ю.С. Зайцева и соавторов (2011) было показано, что нарушения когнитивных функций при ШАР, как и при шизофрении, не являются диффузными; для больных с ШАР была выявлена большая доля нарушений в правом полушарии.

Исследование 2005 года показало, что для больных ШАР характерны расстройство произвольной регуляции и динамического звена психической деятельности, изменения нейродинамических параметров активности (симметричная билатеральная дисфункция лобных отделов и неспецифических структур мозга), нарушение слухоречевой памяти (медиио-базальные отделы лобных и височных долей мозга), дефицит пространственных и квазипространственных представлений (двусторонняя дисфункция теменно-затылочных отделов). На фоне редукции психопатологической симптоматики под влиянием лечения наибольшие изменения произошли в динамическом компоненте психической деятельности, наблюдались улучшения бимануального кинетического праксиса и параметров зрительно-пространственной области (Сидорова М.А., 2005).

Высказано мнение, что на когнитивные особенности пациентов с ШАР оказывает возраст (на показатель когнитивной гибкости), прием нормотимиков и антипсихотиков (на внимание и психомоторную подвижность) (Studentkowski G. et al., 2010).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинический материал

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).

Критериями включения явились:

1. Возраст от 18 до 55 лет.
2. Уровень образования – не менее оконченного среднего образования (9 классов).

Критериями исключения послужили:

1. Наличие острого психотического состояния.
2. Наличие органического заболевания головного мозга.
3. Наличие злоупотребления или зависимости от психоактивных веществ.
4. Наличие 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 лица мужского пола (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 $22,6 \pm 6,4$ годам, а у женщин – $27,9 \pm 9,2$ годам ($p=0,005$). Длительность заболевания достигла $12,0 \pm 8,3$ года. Число госпитализаций в психиатрические стационары колебалось от 0 до 22 раз и в среднем составило $4,5 \pm 4,3$ 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 трех (Гурович И.Я, Шмуклер А.Б., 2010).

Группу сравнения составили 30 больных ШАР. Возраст пациентов с ШАР составил $36,8 \pm 12,8$ года, длительность заболевания – $11,9 \pm 11,2$ года. Больные перенесли в среднем $5,6 \pm 6,3$ 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%).

2.2. Методы исследования

В исследовании были использованы катамнестический, клинко-психопатологический методы, метод клинко-шкальной оценки, нейропсихологические методики. Применялась карта социально-демографических и клинических характеристик – учётная форма, в которую внесены такие характеристики пациента, как дата рождения, пол, полученное образование и т.п.

2.2.1. Метод клинко-шкальной оценки

1. Шкала позитивных и негативных симптомов ((Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) состоит из 33 признаков (симптомов), оцениваемых по семибалльной системе (Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A., 1987).

Основной целью разработчиков новой шкалы было предоставление исследователям четко определенной (на основе операциональных критериев), стандартизованной, чувствительной, стабильной при повторном и длительном применении, надежной и валидной психометрической методики оценки позитивных и негативных нарушений, соответствующей современным методологическим требованиям и не требующей больших затрат времени или длительного обучения по ее применению.

Шкала позволяет проводить стандартизованную оценку различных векторов психопатологической симптоматики шизофрении, определять

клинический профиль больного и проследивать динамику состояния в процессе терапии.

Для каждого симптома и градации его выраженности имеется подробный операционный критерий и точная инструкция по его выявлению. PANSS позволяет численно определить тяжесть продуктивной симптоматики (шкала позитивных симптомов – 7 признаков), тяжесть негативной симптоматики (шкала негативных симптомов – 7 признаков), композитный индекс (позволяет установить степень преобладания одной симптоматики над другой), выраженность ряда психических нарушений (общая психопатологическая шкала – 16 признаков). Также можно оценить значение других клинических проявлений заболевания по отдельным подшкалам: анергия, нарушение мышления, возбуждение, параноидное поведение и депрессия. Итоговые оценки получают посредством суммирования баллов в соответствии с выбранной системой. Шкала используется для количественной оценки симптоматики и верификации наличия обострения посредством выявления превышения 3-х балльного порога симптомов P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5, G9 (Andreasen и др., 2005).

2. Шкала оценки тяжести побочных эффектов лекарственных средств UKU – это шкала целевых симптомов для клинических исследований, применяется для оценки общесоматической состояния пациента по 48 пунктам побочных эффектов. Оценка каждого пункта производится в порядковой шкале от 0 до 3 по степени выраженности отдельных проявлений (Lindstrom E., Lewander T., Malm U. et al., 2001).

3. Опросник отношения к лекарствам для оценки уровня комплаентности DAI (Hogan T.P., Awad A.G., Eastwood R., 1983) представляет собой шкалу установки на лечение и отражает три фактора, относящиеся к пациенту: его общие установки, субъективное самочувствие, ожидания результатов лечения и сознание болезни. Результат полностью субъективен, так как состоит из самоотчета больных.

4. Оценочная шкала мании Янга (англ. Young Mania Rating Scale; YMRS) состоит из 11 пунктов, описывающих отдельные симптомы маниакального синдрома. Используется как клинический инструмент, и как шкала в научных исследованиях, в которых измерение и изменение маниакальных симптомов является значимым. Четыре пункта шкалы (раздражительность, речь, содержание мыслей и агрессивное поведение) оцениваются двойными баллами от 0 до 8 баллов. По замыслу авторов, это отражает больший диагностический вес данных симптомов, и повышает валидность шкалы для пациентов, контакт с которыми нарушен. По этим шкалам может быть выставлен и нечётный балл - для "промежуточных" степеней тяжести симптома. Остальные пункты оцениваются баллами от 0 до 4. Все баллы по пунктам суммируются. Нормальными считаются результаты до 12 баллов включительно (Young R.C. et al., 1978).

5. Шкала социального и повседневного функционирования (Personal and Social Performance Scale, PSP) была разработана как усовершенствованная версия шкалы SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment Scale – Шкала оценки социального и профессионального функционирования), которая, в свою очередь, была основана на критериях диагностики шизофрении по DSM-IV.

PSP предназначена для оценки текущей социальной адаптации больного. Оценка производится при использовании структурированного интервью. С помощью PSP оценивается степень затруднений, которые испытывал больной за последние 7 дней в 4 основных областях социального функционирования: социально полезная деятельность, отношения с близкими и прочие социальные отношения, самообслуживание, а также беспокоящее (т.е. нарушающее спокойствие окружающих) и агрессивное поведение. Баллы выставляются по шкале от 1 до 100, разделенной на 10 равных интервалов, где каждый интервал соответствует определенной степени затруднений в социальном функционировании. Больные, набравшие от 71 до 100 баллов, испытывают небольшие затруднения, от 31 до 70 – более серьезные затруднения различной

степени тяжести; у больных, набравших от 1 до 30 баллов, трудности в социальном и социально ориентированном функционировании настолько значительны, что такие больные нуждаются в постоянном надзоре.

6. Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) – это шкала оценки психического состояния по 10 признакам, относящимся к депрессивной симптоматике. Каждый пункт оценивается по порядковой шкале от 0 до 6 баллов. Для оценки пунктов используется структурированное интервью. Итоговая оценка получается при суммировании всех баллов шкалы. Клинически очерченное расстройство диагностируется при превышении 10-ти балльного порога итоговой оценки (Montgomery S.A., Asberg M., 1979).

2.2.2. Нейропсихологические методы исследования

1. Краткая оценка когнитивных функций при шизофрении (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS). Позволяет оценить исполнительские функции, речевую беглость, рабочую и вербальную память, моторные навыки (Keefe R. et al., 1999, 2004).

2. «Комплексная фигура Рея-Остерриета» (Rey-Osterrieth Complex Figure - ROCF) с использованием Бостонской системы качественной оценки для изучения конструктивных способностей, зрительно-моторной памяти и исполнительских функций (Вассерман Л.И., Чередникова Т.В., 2011).

Методика представляет собой инструмент многомерной нейропсихологической диагностики, способный выявлять нарушения зрительно-пространственной перцепции, зрительной памяти, зрительно-моторных, зрительно-конструктивных, а также управляющих и исполнительских функций когнитивной деятельности, психического развития и некоторых сторон невербального интеллекта. В России в 2011 г. прошла его рестандартизация и апробация (Вассерман Л.И., Чередникова Т.В., 2011).

Тест представляет собой копирование сложной графической фигуры (Приложение 1) с предоставленного образца (условие копирования) и последующее воспроизведение этой фигуры по памяти (условия воспоминания: немедленного - сразу после копирования, отставленного – повторно, спустя 20-

30 минут).

Существует множество различных систем оценивания Комплексной Фигуры Рея (Chervinsky et al., 1992; Bigler E.D., 2003). Большинство из них предлагают критерии для оценки точности копирования и воспоминания, а также организации как фронтальной нейрокогнитивной функции. Отдельные системы, например, Бостонская, дополняют эти оценки возможностью измерить и качественные особенности рисунка (Stern R.A. et al., 1994). Кроме точности, оценивается и объем сохранения или забывания зрительной информации для условий воспоминания. Среди качественных особенностей рисунка чаще всего выделяют параметры стиля (фрагментация), организации (последовательность рисования).

Бостонский вариант оценки к тесту Рея (БСКО) является наиболее многомерным, детально разработанным и строго стандартизованным среди всех имеющихся систем оценивания количественных и качественных параметров «Комплексной Фигуры Рея-Остеррита» (Stern R.A. et al., 1994). Он включает 6 Суммарных оценок (для точности копирования и воспоминания фигуры, объема кратковременной памяти, отставленного воспоминания и организации), а также шкалу количественной оценки для 17 различных качественных особенностей рисования и воспоминания фигуры. Конструктивная и практическая валидность Бостонского варианта оценки к тесту Рея получила подкрепление в результатах многих исследований (Вассерман Л.И. и др., 2007; Вассерман Л.И. и др., 2013).

Анализ результатов, полученных с помощью теста «Комплексная фигура» Рея-Остеррита, проходит по трем этапам с целью оценки конструктивного праксиса (условие копирования), кратковременной (условие немедленного воспоминания) и долговременной (условие отсроченного воспоминания) зрительно-моторной памяти.

Результаты исследований подтверждают валидность теста в определении зрительно-конструктивных функций, организации (в условиях копирования) и памяти (в условиях воспоминания и узнавания) (Meiners J.E., Meyers K.R., 1995).

Анализ отдельных параметров рисунка в различных условиях теста позволяет судить о топике поражения. Так, пациенты с теменно-затылочными поражениями мозга имеют большие трудности с пространственной организацией рисунка, в то время как фронтальные повреждения вызывают с большей вероятностью трудности планирования при копировании (Lezak M.D. et al., 2004).

3. Цифровая корректурная проба в модификации Л.И. Вассермана (Вассерман, Л.И., Дорофеева, С.А., Меерсон, Я.А., 1997) является преемником известной пробы В.Н. Амадуни, разработанной в лаборатории психологии НИПНИ им. В.М. Бехтерева для оценки эффективности проводимой терапии.

По сравнению с оригиналом в ней сокращен «алфавит» символов (цифр): всего 800 цифр – по 400 в верхней и нижней, правой и левой половинах таблицы, разделенной линиями на 4 равных квадранта. Сами цифры для удобства испытуемого увеличены в размерах (порядок их следования по сравнению с оригиналом не изменен). Результаты пробы оцениваются по нескольким параметрам: время выполнения верхней половины таблицы, общее время выполнения, путем вычета, время выполнения нижней половины таблицы, общее количество допущенных ошибок, количество ошибок в верхней и нижней половине таблицы. По результатам полученных данных оценивается показатель асимметрии внимания и индекс утомляемости.

1. Субтест «Шифровка» - невербальный субтест методики Векслера. В данном задании обследуемому необходимо проставить соответствующие цифры под каждым из символов на предоставляемом бланке, в соответствии с образцом, в течение 90 секунд. Методика позволяет оценить внимание и скорость обработки информации.

Итогами эксперимента являются: время выполнения 1 горизонтальной половины таблицы (t_1); общее время выполнения задания (T); время выполнения 2 половины таблицы ($t_2=T-t_1$); определение «индекса

утомляемости» (ИУ) по формуле: $ИУ = \frac{t_1}{t_2}$

Чем ИУ меньше единицы, тем больше вероятность повышенной утомляемости испытуемого, снижения уровня активного внимания и умственной работоспособности (учитываются также факты аспонтанности, необходимости побуждения к действию и т.п.). Если ИУ выше или близок к единице, можно говорить о нормальной или повышенной психической активности. Анализируются также факторы функциональной асимметрии внимания, для чего подсчитывается количество ошибочно зачеркнутых или пропущенных цифр в правой и левой половинах таблицы (Вассерман Л.И. и др., 1997).

2.2.3. Методы лабораторного анализа

Для тестирования использовали образцы сыворотки крови, которые хранили при температуре – 80⁰С не более 6 месяцев.

Определение NSE и протеина S100B проводили с использованием автоматического иммунохимического анализатора «Elecsys 2010» фирмы «Roche», Швейцария. В работе этого анализатора используется метод электрохемилюминисценции, реагенты содержат моноклональные антитела против определяемых в сыворотке белков. Анализатор является закрытой системой, использующий реагенты, контрольные и калибровочные материалы только производителя оборудования, автоматически контролирующей сроки годности и качество всех материалов, используемых в работе системы. Метод является одним из наиболее чувствительных и точных из всех существующих лабораторных методик, хорошо стандартизован, что позволяет сравнивать результаты пациентов в разных странах и в разное время (с разницей в несколько лет). Результаты анализов выражали в нг определяемого белка в 1 мл сыворотки. Коэффициент вариации тестов составлял не более 7%.

BDNF определяли в сыворотке крови пациентов с помощью количественного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» (иммуноферментный набор «R&D systems», США).

CRP, активность КФК и КФК-МВ определяли в сыворотке крови с использованием автоматического анализатора «Architect c8000» фирмы

«Abbott», США. Анализатор является наиболее современным биохимическим анализатором высокой производительности и учитывает такие показатели как степень гемолиза, мутность сыворотки пациента, вводит соответствующие поправки в результаты анализов.

Определение ферментов проводили стандартизированными методами с использованием реагентов и контрольных материалов производителя лабораторного оборудования. Результаты выражали в стандартизованных международных единицах (Ед/мл*час). Определение CRP проводили с использованием иммунотурбидиметрического метода и моноклональных антител к определяемому белку ультрачувствительным методом последнего поколения с диапазоном определения аналита от 0,2 мг/л до 80 мг/л. Использовали реагенты, калибровочные материалы и контрольные сыворотки фирмы «Abbott» (США), правильность определения всех аналитов контролировали во внешних системах контроля качества лабораторных исследований ФСВОК (Россия) и RIQAS (Великобритания).

2.2.4. Методы статистического математического анализа

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, дисперсионный анализ. 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 (%).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика психического состояния, структуры и выраженности когнитивных нарушений у больных с расстройствами шизофренического спектра

3.1.1. Характеристика больных параноидной шизофренией

В обследованной группе пациентов, находившихся на этапе стабилизации психического состояния либо стабильной ремиссии, композитная оценка PANSS составила $65,8 \pm 16,7$ балла (таблица 1). Все показатели находились в рамках клинико-функциональных критериев ремиссии с учетом диагноза (Мосолов С.Н. и др., 2011).

Таблица 1

Характеристика психического состояния больных шизофренией на момент обследования

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

Выраженность депрессивной симптоматики колебалась от 0 до 16 баллов и составила в среднем $2,9 \pm 5,2$ балла по MADRS. Постшизофреническая депрессия легкой степени наблюдалась у 7,5% 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 14,3% пациентов имели комплексную оценку когнитивного функционирования по BACS в пределах нормы (≥ 40 баллов). У подавляющего большинства больных было обнаружено снижение темпа работоспособности и выработки навыка, рабочей, слухоречевой и зрительно-моторной памяти (таблица 2).

Таблица 2

Характеристика когнитивного функционирования больных шизофренией

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	$21,9 \pm 18,2$	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%

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 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 $63,6 \pm 42,9$ балла, причем это нарушение имелось у 42,9% пациентов. Излишнее горизонтальное растяжение, которое может свидетельствовать об импульсивности, при копировании было обнаружено у 44,8% больных. Конфабуляторные элементы при немедленном воспроизведении фигуры Рея наблюдались у 33,9%, при отставленном – у 39,8% пациентов, что свидетельствует о наличии парамнестических расстройств у больных параноидной 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 значительного числа пациентов (68,5% случаев). Эти данные соответствуют представлению о наличии у подавляющего числа больных шизофренией когнитивных расстройств во всех доменах когнитивных функций (Fioravanti M., Bianchi V., Cinti M.E., 2012).

В результате исследования показано снижение темпа умственной работоспособности, активного внимания, зрительно-моторной координации, скорости формирования новых навыков (таблица 2).

Уровень скорости образования навыка достиг $33,5 \pm 10,2$ балла при норме от 52 баллов по тесту «Шифровка».

Выявлена ассоциированность нарушений большинства когнитивных функций (таблица 3).

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

Таблица 3

Характеристика взаимосвязей между показателями когнитивного функционирования больных шизофренией

Показатели BACS	Статистические показатели	Вербальная память	Рабочая память	Моторные навыки	Речевая беглость	Темп работоспособности	Планирование
Вербальная память	Коэффициент Пирсона (r)		,468**	,343**	,511**	,482**	,323**
	Статистическая значимость (p)		,000	,003	,000	,000	,005
Рабочая память	Коэффициент Пирсона (r)	,468**		,256*	,594**	,390**	,162
	Статистическая значимость (p)	,000		,026	,000	,001	,161
Моторные навыки	Коэффициент Пирсона (r)	,343**	,256*		,554**	,452**	,270*
	Статистическая значимость (p)	,003	,026		,000	,000	,019
Речевая беглость	Коэффициент Пирсона (r)	,511**	,594**	,554**		,570**	,275*
	Статистическая значимость (p)	,000	,000	,000		,000	,017
Темп работоспособности	Коэффициент Пирсона (r)	,482**	,390**	,452**	,570**		,301**
	Статистическая значимость (p)	,000	,001	,000	,000		,008
Планирование	Коэффициент Пирсона (r)	,323**	,162	,270*	,275*	,301**	
	Статистическая значимость (p)	,005	,161	,019	,017	,008	

3.1.2. Характеристика больных ШАР

Наследственность больных смешанным вариантом ШАР была отягощена психическими расстройствами в 37,5% случаев – несколько реже, чем у больных шизофренией.

Больные ШАР обследовались вне острого состояния (таблица 4). В среднем, тяжесть психопатологической симптоматики по PANSS составила $38,36 \pm 9,06$ балла.

Таблица 4

Характеристика психического состояния больных ШАР

Показатель PANSS	M \pm m, баллы
P1 Бредовые идеи	1,14 \pm 0,36
P2 Структурные нарушения мышления	1,50 \pm 0,76
P3 Галлюцинаторное поведение	1,33 \pm 0,73
P4 Возбудимость	1,29 \pm 0,64
P5 Бред величия	1,05 \pm 0,22
P6 Подозрительность/бред преследования	1,05 \pm 0,22
P7 Враждебность (агрессивность)	1,33 \pm 0,73
H1 «Тупой аффект»	1,10 \pm 0,44
H2 Эмоциональный уход	1,24 \pm 0,54
H3 Бедность эмоциональных связей	1,33 \pm 0,58
H4 Пассивный/апатичный социальный уход в себя	1,24 \pm 0,54
H5 Нарушение абстрактного мышления	1,33 \pm 0,58
H6 Недостаток спонтанности и свободного течения разговора	1,24 \pm 0,54
H7 Стереотипное (ригидное) мышление	1,14 \pm 0,36
O1 Соматическая озабоченность (ипохондричность)	1,19 \pm 0,51
O2 Тревожное состояние (тревожность)	1,43 \pm 0,51
O3 Идеи виновности	1,05 \pm 0,22
O4 Напряженное состояние (внешнее проявление тревоги)	1,24 \pm 0,44
O5 Манерность и вычурность	1,10 \pm 0,44
O6 Депрессия	1,29 \pm 0,72
O7 Моторная задержка	1,14 \pm 0,48
O8 Отказ от сотрудничества/взаимодействия (негативизм)	1,19 \pm 0,60
O9 Необычное содержание мыслей (нелепые идеи)	1,05 \pm 0,22
O10 Дезориентация (помрачение сознания)	1,00 \pm 0,00
O11 Дефицит внимания	1,29 \pm 0,78
O12 Отсутствие здравого смысла и способности к реальной оценке	1,76 \pm 1,04
O13 Нарушение воли	1,24 \pm 0,54
O14 Слабый контроль импульсивности	1,24 \pm 0,62
O15 Загруженность (аутизм)	1,10 \pm 0,44
O16 Активный уход из социальной жизни (социальные фобии и страхи)	1,10 \pm 0,44

Выраженность симптомов мании составила в среднем $5,63 \pm 4,87$ балла по шкале мании Янга, и критериям гипомании соответствовали 12,5% больных. По сравнению с больными шизофренией, у пациентов с ШАР маниакальные симптомы встречались заметно чаще ($F=8,723$, $p=0,031$).

Выраженность депрессивной симптоматики колебалась от 0 до 5 баллов и в среднем составила $0,75 \pm 1,75$ балла, что достоверно ниже уровня депрессии у больных параноидной шизофренией ($F=7,671$, $p=0,046$).

Уровень функционирования больных ШАР отличался в лучшую сторону по сравнению с больными параноидной шизофренией по всем сферам социального и личного функционирования (таблица 5).

Таблица 5

Сравнительная характеристика степени нарушений социального и личного функционирования больных параноидной шизофренией и ШАР по сферам

Области функционирования	Больные ШАР	Больные шизофренией	Значимость различий p
А (социально полезная деятельность)	$81,2 \pm CO=2,4$	$75,3 \pm CO=3,4$	$<0,05$
В (отношения с близкими и прочие социальные отношения)	$79,5 \pm CO=3,1$	$61,4 \pm CO=2,7$	$<0,05$
С (самообслуживание)	$94,1 \pm CO=2,3$	$75,5 \pm CO=3,4$	$<0,05$
Д (беспокоящее и агрессивное поведение)	$86,3 \pm CO=3,4$	$69,4 \pm CO=3,4$	$<0,05$

Среди когнитивных функций у пациентов с ШАР, в первую очередь, страдают темп работоспособности, скорость выработки навыка (результаты «Шифровки» ниже нормы у 57,1% больных), долговременная зрительная память (снижена у 41,7%) и рабочая память (снижена у 37,5% пациентов). Среди обследованных пациентов не наблюдалось снижения планирования в

субтесте ВАСС «Башня Лондона». Общая оценка когнитивного функционирования по ВАСС находилась в рамках нормы у большинства – 83,3% - пациентов с ШАР (таблица 6).

Таблица 6

Характеристика когнитивного функционирования больных ШАР

Показатель	Среднее значение показателя (в Т-баллах)	Число (%) больных со сниженным показателем (<40 Т-баллов)
Конструктивные способности	55,2±19,3	16%
Кратковременная зрительно-моторная память	44,1±11,0	33,3%
Долговременная зрительно-моторная память	42,2±12,1	41,7%
Организация	47,0±8,7	24%
Композитная оценка по ВАСС	45,17±10,0	16,7%
Вербальная память	44,1±14,3	25%
Рабочая память	41,1±13,2	37,5%
Моторные навыки	47,8±15,2	33,3%
Речевая беглость	49,0±5,8	12,5%
Темп работоспособности, скорость выработки навыка	37,4±17,5	57,1%
Планирование, проблемно-решающее поведение	64,8±2,6	0%

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии выраженного нейрокогнитивного дефицита у больных ШАР.

Установлено, что для больных ШАР характерны не выходящие за пределы нормы показатели конструктивного праксиса, речевой беглости, исполнительных функций, показатели кратковременной и долговременной визуальной, вербальной памяти, мелкой моторики на нижней границе нормальных значений.

Планирование у больных ШАР зависело от возраста манифестации заболевания ($r=0,756$; $p=0,049$), а речевая беглость определялась выраженностью депрессивной симптоматики ($r=0,748$; $p=0,033$) (таблица 7).

Таблица 7

Характеристика взаимосвязей между показателями когнитивного функционирования и аффективными нарушениями у больных ШАР

Показатель когнитивного функционирования	Выраженность депрессии по MADRS		Выраженность симптомов мании по шкале Янга	
	r	p	r	p
Конструктивный праксис	-,399	,375	,357	,432
Суммарная оценка по BACS	-,130	,805	-,047	,929
Вербальная память	,153	,718	-,433	,284
Рабочая память	,081	,848	-,018	,966
Моторные функции	-,291	,575	-,403	,428
Речевая беглость	-,748*	,033	-,037	,931
Темп работоспособности	-,040	,933	,399	,376
Планирование и проблемно-решающее поведение	-,092	,845	-,263	,569

3.2. Сравнительная характеристика когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией и ШАР

По сравнению с больными параноидной шизофренией, пациенты с ШАР продемонстрировали значительно более сохранную память и исполнительские функции. По результатам «Шифровки» больные ШАР превзошли больных шизофренией, однако ни один показатель не достиг нормальных значений, что свидетельствует о снижении темпа работоспособности и зрительно-моторной координации при ШАР. Большее снижение вработываемости, активного внимания у больных шизофренией отражает индекс утомляемости (соотношение времени выполнения первой и второй половин корректурной пробы).

Результаты, свидетельствующие, что и у больных параноидной шизофренией, и у больных ШАР имеются нарушения темпа работоспособности, внимания и памяти, выявляемые с помощью BACS и теста

воспроизведения фигуры Рея, согласуются с данными о существенном нарушении этих функций у больных ШАР и шизофренией (Reichenberg A. et al., 2009).

Специфическими для больных шизофренией нарушениями оказались perseverативные дополнения (повторы деталей рисунка) и снижение способностей к планированию (таблица 8).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии более выраженного нейрокognитивного дефицита у больных шизофренией по сравнению с больными ШАР.

Таблица 8

Сравнительная характеристика когнитивных функций у больных ШАР и параноидной шизофренией

Показатель по методикам «Комплексная фигура Рея-Остеррита» и ВАСС	Среднее значение показателя (в Т-баллах)		Р	% больных со сниженным 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 ВАСС	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%

3.3. Когнитивные нарушения на различных этапах течения шизофрении

3.3.1. Когнитивные нарушения и факторы, связанные с их развитием, у больных с первым эпизодом шизофрении

Характеристика психического состояния больных параноидной шизофренией, соответствующих критериям первого эпизода, приведенная в таблице 9, подтверждает наличие ремиссии или приближения к ремиссии на этапе стабилизирующей терапии при относительном доминировании в клинической картине резидуального бреда, структурных нарушений мышления, постшизофренической депрессии, негативных симптомов.

Таблица 9

Характеристика психического состояния больных с первым эпизодом

Показатель PANSS	M±m, баллы
P1 Бредовые идеи	0,8±0,486
P2 Структурные нарушения мышления	2,9±0,124
P3 Галлюцинаторное поведение	1,9±0,776
P4 Возбудимость	1,9±0,776
P5 Бред величия	3,1±0,780
P6 Подозрительность/ бред преследования	1,3±0,260
P7 Враждебность (агрессивность)	1,9±0,776
N1 «Тупой аффект»	0,5±0,793
N2 Эмоциональный уход	2,0±0,251
N3 Бедность эмоциональных связей	0,1±0,796
N4 Пассивный/ апатичный социальный уход в себя	0,4±0,510
N5 Нарушение абстрактного мышления	0,7±0,286
N6 Недостаток спонтанности и свободного течения разговора (бедность мышления)	0,1±0,709
N7 Стереотипное (ригидное) мышление	0,2±0,670
O1 Соматическая озабоченность (ипохондричность)	1,6±0,743
O2 Тревожное состояние (тревожность)	2,3±0,129
O3 Идеи виновности	3,3±0,746
O4 Напряженное состояние (внешнее проявление тревоги)	2,5±0,197
O5 Манерность и вычурность	1,9±0,776
O6 Депрессия	2,9±0,046
O7 Моторная задержка (замедление двигательной активности)	2,6±0,692

О8 Отказ от сотрудничества/взаимодействия (негативизм)	0,0±0,719
О9 Необычное содержание мыслей (нелепые идеи)	1,6±0,204
О10 Дезориентация (помрачение сознания)	2,3±0,136
О11 Дефицит внимания	1,1±0,789
О12 Отсутствие здравого смысла и способности к реальной оценке (отсутствие критики)	0,8±0,486
О13 Нарушение воли	2,9±0,124
О14 Слабый контроль за импульсами (инстинктами)	1,9±0,776
О15 Озабоченность (аутизм)	1,9±0,776
О16 Активный уход из социальной жизни (социальные фобии и страхи)	3,1±0,780

Таблица 10

Когнитивное функционирование больных с первым эпизодом
после первой и второй госпитализации

Показатель когнитивного функционирования	После 1 госпитализации	После 2 госпитализации	P
Конструктивные способности	47,50±29,83	39,12±27,40	0,602
Кратковременная зрительно-моторная память	30,00±16,22	28,12±15,54	0,832
Долговременная зрительно-моторная память	27,83±14,53	21,14±9,86	0,365
Организация	42,50±13,11	39,88±21,19	0,781
Аккуратность	71,17±37,67	64,00±40,67	0,733
Персеверативные дополнения	67,33±50,61	100±0	0,175

Результаты корреляционного анализа показали, что наиболее выраженную отрицательную динамику с нарастанием числа госпитализаций на этапе первого эпизода претерпевают такие когнитивные функции, как снижение исполнительных функций и слухоречевой памяти (таблица 11).

Таблица 11

Результаты анализа взаимосвязей между числом госпитализаций и когнитивными функциями у больных с первым эпизодом

Показатели когнитивных функций	Результаты корреляционного анализа (r, p)
Наличие и точность при копировании	-0,342; 0,019
Организация	-0,421; 0,003
Слухоречевая память	-0,291; 0,049

У пациентов, соответствующих критериям первого эпизода, с более выраженной резидуальной позитивной симптоматикой было в большей степени выражено нарушение конструктивных способностей и зрительно-моторной памяти. Сохранность моторных навыков в большей степени зависела от выраженности негативных симптомов (таблица 12).

Таблица 12

Взаимосвязь когнитивных функций и выраженности психопатологической симптоматики при первом эпизоде

Показатели PANSS	Параметры когнитивных функций	Результаты корреляционного анализа (r, p)
Позитивная симптоматика	Наличие и точность при копировании	-0,312; 0,034
	Наличие и точность при отсроченном воспроизведении	-0,29; 0,045
Негативная симптоматика	Моторные навыки	-0,305; 0,038
Общепсихопатологическая симптоматика	Последовательность чисел	0,314; 0,033
	Речевая беглость	0,482; 0,0006

3.3.2. Сравнение когнитивных нарушений у больных с первым эпизодом и на этапе хронической шизофрении

При проведении сравнительного анализа когнитивных нарушений у больных с первым эпизодом и на этапе хронической шизофрении были выделены 2 группы сравнения.

Первую группу сравнения составил 25 пациентов, отвечавший критериям первого психотического эпизода, со средней длительностью заболевания $2,25 \pm 1,6$ года (средний возраст $29,6 \pm 9,2$ года).

Во вторую группу были включены 66 больных с длительностью заболевания $14,3 \pm 7,5$ года, имевших в анамнезе более трех госпитализаций (средний возраст составил $38,3 \pm 9,4$ года).

В ходе анализа результатов обследования по методике «Комплексная фигура Рея-Остеррита» было установлено, что значимых различий в уровне конструктивных способностей и зрительной памяти между больными не было. Показано, что у больных на этапе хронической шизофрении чаще встречались конфабуляторные элементы при копировании фигуры Рея, отражающие парамнестические нарушения ($F=7,026$; $p=0,044$). При немедленном воспроизведении у них наблюдалось больше персеверативных дополнений (повторов элементов), что может отражать нарушения мышления ($F=21,827$; $p=0,004$).

Обследование с помощью ВАСС позволило выявить значимые различия в уровне планирования и проблемно-решающего поведения, что свидетельствует о большей сохранности исполнительских функций у больных на этапе первого эпизода (таблица 13).

Характеристика когнитивного функционирования больных параноидной шизофренией на различных этапах заболевания

Показатель когнитивного функционирования	Больные с первым эпизодом	Пациенты на этапе хронической шизофрении
Показатели теста «Комплексная фигура Рея-Остеррита»		
Наличие и точность при копировании	38,2±27,5	42,2±16,6
Кратковременная зрительно-моторная память	29,5±14,9	32,1±16,5
Долговременная зрительно-моторная память	26,2±13,4	28,7±19,7
Организация	40,5±15,3	42,3±13,7
Показатели BACS		
Суммарная оценка BACS	29,45±10,92*	21,49±18,67*
Слухоречевая память	44,4±7,0	31,8±11,5
Последовательность чисел	28,2±6,7	29,0±12,0
Моторные навыки	32,6±7,4	42,1±17,3
Речевая беглость	34,7±5,2	34,9±12,1
Кодирование символов	23,0±13,8	20,6±14,1
Башня Лондона	56,0±4,2*	26,6±44,9*

Примечания: * p<0,05.

3.4. Клинико-демографические показатели, связанные с развитием нейрокогнитивного дефицита при шизофрении

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

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).

Темп работоспособности, активное внимание, скорость формирования новых навыков оказались заметно лучше у больных с меньшей выраженностью психопатологической симптоматики (общий балл PANSS) ($r=-0,416$, $p=0,039$).

Анализ взаимосвязей между клинико-психопатологическими характеристиками и особенностями когнитивного функционирования показал, что темп работоспособности в тесте «Корректирующая 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 (Silverstein S.M. et al., 1998). 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) (Harvey P.D. et al., 2006).

У больных с депрессивными и тревожными симптомами в структуре параноидной 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 пациентов с более выраженными маниакальными симптомами оказались выше показатели слухоречевой памяти ($r=0,347$, $p=0,035$) и ниже показатели проблемно-решающего поведения и планирования ($r=-0,330$, $p=0,046$).

Пациенты с большей длительностью заболевания демонстрировали более высокие результаты обследования по BACS 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 (Bergh S. et al., 2016).

С целью проведения анализа когнитивного функционирования пациентов в зависимости от их возраста больные шизофренией были разбиты на три группы: до 29 лет, от 30 до 39 лет и старше 40 лет. Более высокие результаты продемонстрировали пациенты старшего возраста в сферах вербальной, рабочей памяти и речевой беглости ($p=0,046$, $p<0,001$, $p=0,010$). При пересчете изначальных данных без перевода их в Т-баллы с учетом возраста оказалось,

что различия их когнитивных функций несущественны. Эти результаты подтверждают отсутствие значимой динамики когнитивных нарушений у больных шизофренией после манифестации заболевания (таблица 14).

Таблица 14

Сравнительная характеристика когнитивных функций у больных параноидной шизофренией различного возраста

Показатель по методике ВАС	Среднее значение показателя (в Т-баллах)			Р
	От 18 до 29 лет	От 30 до 39 лет	От 40 лет	
Вербальная память	38,0±8,9	34,9±8,4	36,0±7,3	0,399
Рабочая память	15,0±3,6	15,3±3,2	15,3±3,5	0,932
Моторные навыки	69,2±14,6	64,9±14,0	64,9±20,0	0,590
Речевая беглость	36,3±12,4	40,3±14,7	45,0±11,1	0,090
Темп работоспособности, скорость выработки навыка	36,4±9,8	34,9±10,6	31,9±15,4	0,438
Планирование, проблемно-решающее поведение	7,9±24,5	11,3±21,8	11,0±16,9	0,827

Пациентам, заболевшим в более зрелом возрасте, свойственна более сохранная рабочая память ($r=0,439$, $p<0,001$).

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.

Таблица 15

Результаты сравнительного анализа когнитивных функций больных параноидной шизофренией в зависимости от уровня образования

Показатель когнитивного функционирования	Образование	М	m	p
Конструктивные способности	Среднее специальное	39,12	14,390	0,054
	Высшее	47,65	18,306	
Кратковременная зрительно-моторная память	Среднее специальное	31,92	15,179	0,092
	Высшее	39,35	17,547	
Долговременная зрительно-моторная память	Среднее специальное	28,50	17,098	0,126
	Высшее	36,50	20,693	
Организация	Среднее специальное	40,85	14,772	0,127
	Высшее	46,71	13,499	
Аккуратность	Среднее специальное	71,36	39,432	0,487
	Высшее	77,94	31,832	
Персеверативные дополнения	Среднее специальное	71,73	40,451	0,768
	Высшее	74,96	38,811	
Конфабуляторные элементы	Среднее специальное	64,42	46,028	0,588
	Высшее	57,38	47,104	
Суммарная оценка по BACS	Среднее специальное	27,09	16,993	0,715
	Высшее	28,97	19,230	
Вербальная память	Среднее специальное	32,85	11,875	0,174
	Высшее	37,42	11,983	
Рабочая память	Среднее специальное	30,13	14,492	0,144
	Высшее	35,39	10,398	
Моторика	Среднее специальное	48,98	19,043	0,191
	Высшее	42,87	12,917	
Речевая беглость	Среднее специальное	35,55	12,947	0,275
	Высшее	39,24	11,046	
Темп работоспособности, вработываемость	Среднее специальное	19,51	12,419	0,096
	Высшее	26,18	16,214	
Планирование, проблемно-решающее поведение	Среднее специальное	37,57	39,406	0,936
	Высшее	36,66	41,400	

Показатели когнитивного функционирования от пола больных параноидной шизофренией не зависели.

У пациентов, получивших высшее образование, уровень когнитивного функционирования по большинству показателей был несколько выше, чем у больных с относительно более низким (средним специальным) образованием, однако различия не достигли уровня статистической значимости (таблица 15).

3.5. Когнитивные расстройства и особенности терапии больных параноидной шизофренией

3.5.1. Когнитивные нарушения и антипсихотическая терапия

В рамках исследования влияния антипсихотической терапии на когнитивное функционирование пациентов с параноидной шизофренией проводилась оценка частоты использования комбинированной терапии антипсихотиками.

Установлено, что наиболее часто пациенты получали комбинированную терапию антипсихотиками различных поколений (всего 51,3%, во внебольничном звене – 29,7% случаев). 18,4% больных на этапе стабилизации состояния или в ремиссии принимали один атипичный антипсихотик, а 30,3% - традиционный нейролептик.

29,7% больных получали нормотимики, причем ими, как правило, аугментировали сочетание двух и более антипсихотиков.

У 16,2% пациентов одновременно с антипсихотиками применялись бензодиазепиновые транквилизаторы. Такое же число больных получали в рамках комбинированной терапии антидепрессанты.

Было показано, что антипсихотики второго поколения чаще применялись у пациентов с большей длительностью заболевания (прием исключительно антипсихотиков второго поколения коррелировал с длительностью заболевания пациентов, $r=0,422$; $p=0,008$) и был связан с более сохранной речевой беглостью ($r=0,329$; $p=0,047$).

Выраженность побочных эффектов (сонливость, вялость, неврологические побочные эффекты) составила $1,9 \pm 2,3$ балла по шкале DAI в

группе пациентов, не принимавших корректоры, и $1,9 \pm 1,8$ балла – у больных, получавших тригексифенидил либо акинетон (при оценке от 0 до 7 баллов по шкале UKU). Эти результаты свидетельствуют о незначительной выраженности нежелательных явлений у обследованных больных параноидной шизофренией.

Выраженность побочных эффектов значимо не различалась в группах, получавших монотерапию антипсихотическим препаратом ($2,0 \pm 2,0$ баллов) или несколько антипсихотиков ($1,8 \pm 2,0$ баллов).

Нежелательные явления отмечали 63,2% общего числа обследованных пациентов (в среднем $1,9 \pm 2,0$ баллов): 64,7% больных с антипсихотической полипрагмазией и 63,6% - без таковой.

Анализ когнитивного функционирования пациентов с помощью ВАСС показал большую 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 атипичные антипсихотики, 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 нашим данным, антипсихотическая полипрагмазия не явилась значимым фактором, определяющим когнитивное функционирование больных (таблица 16).

У всех пациентов, не получавших корректор 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.

Сравнение когнитивного функционирования пациентов, получающих терапию
одним или более антипсихотиком

Показатель когнитивного функционирования	Выраженность в Т-баллах (N±n)		Достоверность различий (p)
	Полипрагмазия	Монотерапия	
Конструктивный праксис	43,4±16,2	40,6±13,7	0,586
Кратковременная зрительно-моторная память	32,2±17,0	33,5±16,2	0,820
Долговременная зрительно-моторная память	30,4±19,5	27,3±19,9	0,648
Организация (исполнительская функция)	42,8±10,7	42,9±10,7	0,994
Вербальная память	25,9±47,1	33,1±41,9	0,636
Рабочая память	40,5±15,8	44,6±19,3	0,526
Речевая беглость	35,9±12,0	35,0±10,2	0,806
Скорость обработки данных («Шифровка»)	20,7±12,7	21,8±16,1	0,827
Моторные функции	40,5±15,8	44,6±19,3	0,526
Проблемно-решающее поведение («Башня Лондона»)	25,9±47,1	33,1±41,9	0,636
Суммарная оценка когнитивного функционирования (BACS)	21,4±16,5	24,8±20,4	0,617

Примечания: * нормальные значения – от 40 Т-баллов, диапазон от 0 до 100 Т-баллов.

Т-критерий для независимых выборок.

3.6. Когнитивные нарушения как фактор приверженности терапии

Уровень приверженности терапии по группе обследованных пациентов в целом составил $7,5 \pm 1,5$ балла при максимально возможном значении 10 баллов по DAI. Уровень комплаентности у больных с антипсихотической полипрагмазией достигал $7,6 \pm 1,8$ балла, а без нее – $7,4 \pm 1,1$ балла ($p=0,791$), что свидетельствует о недостаточной приверженности терапии больных параноидной шизофренией.

При разделении больных шизофренией на две группы по уровню комплаентности (47,5% больных – от 4 до 7 баллов и 52,5% – от 8 до 10 баллов) оказалось, что более комплаентные пациенты характеризовались более высокой суммарной оценкой BACS ($30,6 \pm 13,7$ против $18,8 \pm 18,3$ балла, $p=0,071$). Разница в последней достигается в первую очередь за счет отличий в уровне 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, $p=0,066$).

При разделении пациентов на две группы по уровню комплайенса (от 4 до 7 баллов и от 8 до 10 баллов, 47,5% и 52,5%, соответственно) оказалось, что более комплаентны пациенты с большей длительностью заболевания ($19,0 \pm 9,0$ против $10,8 \pm 4,7$ лет, $p=0,008$) и перенесшие большее количество госпитализаций ($6,0 \pm 3,7$ против $3,0 \pm 1,8$, $p=0,017$).

Из числа более комплаентных пациентов никто не получал антидепрессивную терапию, в то время как среди менее приверженных терапии таковых была треть ($p=0,019$). Это косвенно свидетельствует о наличии постшизофренической депрессии у пациентов с проблемами комплайенса.

Было показано, что больные ШАР характеризуются более высоким суммарным уровнем комплаентности по сравнению с больными шизофренией ($p=0,003$). На рисунке 1 представлено сравнение по отдельным пунктам шкалы DAI (статистически значимых различий не было).

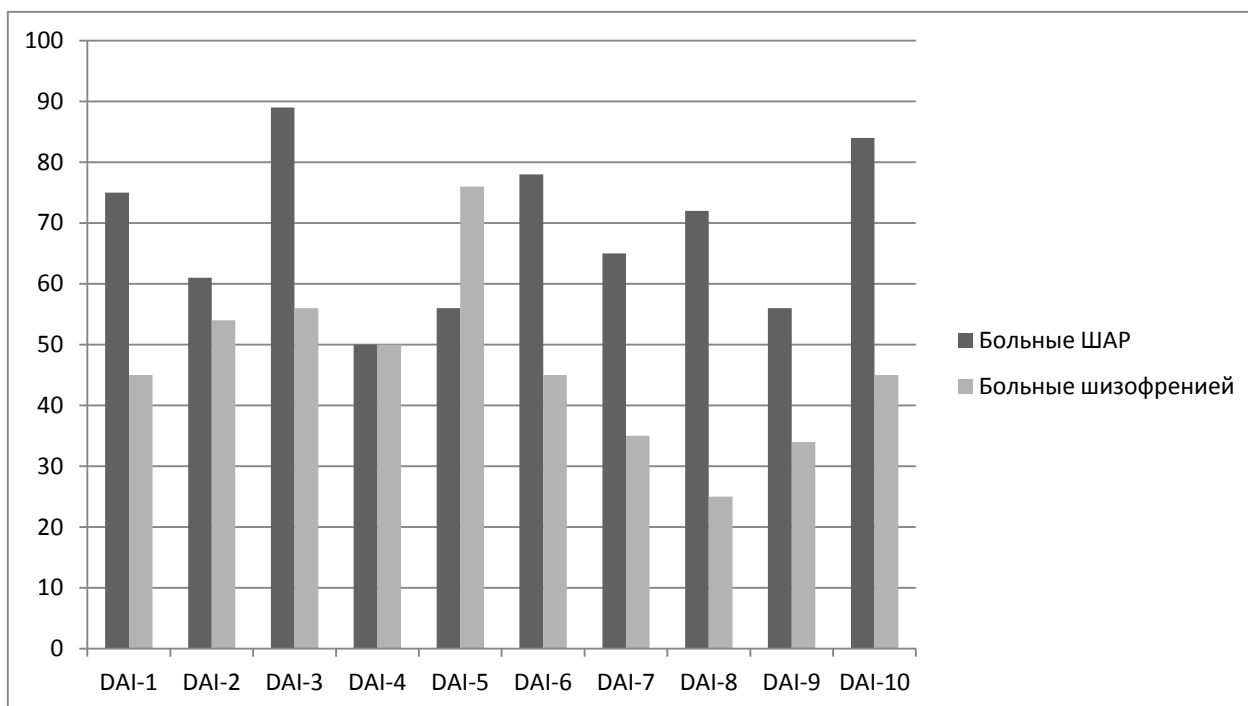


Рисунок 1. Сравнительная характеристика больных параноидной шизофренией и ШАР по уровню приверженности терапии (по шкале комплаентности DAI-10).

Примечания:

Пункты шкалы:

1. Для меня положительный эффект от лекарства больше nežелательных явлений.
2. Я чувствую себя странно, как после наркотиков, после приема лекарства.
3. Желание принимать лекарства является моим свободным выбором.
4. После приема лекарств я чувствую себя более отдохнувшим.
5. После приема лекарств я чувствую себя слабым, вялым.
6. Я принимаю лекарства, только когда чувствую себя больным.
7. Я чувствую себя более или менее нормально после приема лекарств.
8. Мне не нравится, что работа моего мозга и тела контролируются приемом лекарств.
9. Мои мысли остаются ясными после приема лекарств.
10. Прием лекарств необходим для меня для предупреждения возможных рецидивов.

3.7. Характеристика взаимосвязей когнитивных нарушений и нейромаркеров при шизофрении

Исследование уровня нейромаркеров у больных параноидной шизофренией позволило установить, что средний уровень NSE составил $6,44 \pm 3,55$ нг/мл, а протеина S100B – $43,8 \pm 21,4$ нг/л, не превысив границ нормы

ни у одного пациента, что свидетельствует об отсутствии повреждения нервных клеток (таблица 17).

У женщин уровень протеина S100B был ожидаемо более высоким по сравнению с лицами мужского пола ($0,053 \pm 0,021$ против $0,037 \pm 0,019$ мкг/л, $F=2,945$, $p<0,001$).

Таблица 17

Концентрации NSE, S100B и CRP в сыворотке крови пациентов

	NSE (нг/мл)	S100B (нг/л)	CRP (мг/л)
M±m	6,44±3,55	43,8±21,4	1,83±1,67
Минимум	3,86	20	0,07
Максимум	16,04	130	13,65

У пациентов с отягощенной психическими расстройствами наследственностью концентрации протеина S100B были статистически значимо выше ($0,046 \pm 0,026$ против $0,038 \pm 0,015$ мкг/л, $p=0,026$).

Концентрация высокочувствительного CRP составила $1,83 \pm 1,67$ мг/л. Лишь у двух 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. Данные исследования свидетельствуют о возможной роли активации воспалительного ответа в развитии шизофрении у части пациентов.

Прямая корреляция была обнаружена между уровнями NSE, белка 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 и CRP ($r=0,347$, $p=0,026$; $r=0,433$, $p=0,017$). Уровень последнего был также выше у более агрессивных, ажитированных пациентов ($r=0,394$, $r=0,031$).

Можно сделать вывод, что вышеупомянутые показатели отражают в первую очередь особенности терапевтического ответа (количество госпитализаций, некоторые позитивные симптомы), хотя их уровни (NSE, S100B, CRP) не были значимо повышены. Анализ связей между когнитивным функционированием и лабораторными маркерами показал, что у больных с меньшим объемом сохранения (ретенции) кратковременной памяти были характерны более высокие уровни CRP ($r=-0,280$, $p=0,045$).

Уровни BDNF в сыворотке крови составили в среднем $26,96 \pm 16,19$ нг/мл, находясь в пределах от 9,74 нг/мл до 75,36 нг/мл. Было показано, что для больных параноидной шизофренией с более низкими концентрациями BDNF характерны сниженные 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» (таблица 18).

Таблица 18

Результаты анализа корреляций между показателями когнитивного функционирования по BACS и уровнем BDNF

Показатель когнитивного функционирования	BDNF	
	r	p
Суммарная оценка по BACS	-0,133	0,445
Вербальная память	-0,226	0,186
Рабочая память	-0,225	0,180
Моторные функции	0,110	0,515
Речевая беглость	-0,192	0,263
Темп работоспособности, скорость выработки навыка	-,385*	0,019
Планирование и проблемно-решающее поведение	0,085	0,618

Не выявлено значимых различий между концентрацией протеина S100B у пациентов, соответствовавших критериям первого эпизода (39 ± 18 нг/л), и у больных на этапе хронической шизофрении (44 ± 21 нг/л).

Обнаружена тенденция к повышению уровня протеина S100B в крови с увеличением длительности заболевания ($r=0,372$, $p=0,062$). Полученные лабораторные данные позволяют сделать заключение об отсутствии у обследованных пациентов признаков грубого повреждения нервных клеток. Возможно, нейродегенеративный процесс и развитие нейрокогнитивных нарушений при шизофрении связан с другими патофизиологическими механизмами.

Существенное повышение активности общей КФК было зафиксировано у 13% больных, причем в ходе наблюдения уровни ее снижались. При соотнесении общей активности энзима с активностью В-субъединицы креатинкиназы была выявлена их взаимосвязь, что может свидетельствовать в пользу заинтересованности нейронов как об источнике данного маркера повреждения.

3.8. Когнитивный дефицит и психосоциальное функционирование больных шизофренией

Результаты оценки личного и социального функционирования больных параноидной шизофренией по отдельным сферам представлены в таблицах 19 и 20. В наибольшей степени для них характерны затруднения в поддержании социальных связей.

Таблица 19

Сравнительная характеристика степени нарушений социального и личного функционирования больных ШАР по сферам

Области функционирования	M±m
А (социально полезная деятельность)	75,3±3,4
В (отношения с близкими и прочие социальные отношения)	61,4±2,7
С (самообслуживание)	75,5±3,4
Д (беспокоящее и агрессивное поведение)	69,4±3,4

Из полученных данных следует, что большинство пациентов с первым эпизодом не имеют значительных затруднений социального функционирования, причем половина больных – во всех четырех основных областях социального функционирования. Тем не менее, примерно 30% пациентов имеют отчетливые (заметные или выраженные) затруднения хотя бы в одной из областей социального и личностного функционирования. 21% больных имели инвалидность. 39,75% пациентов обнаруживали снижение по социальной лестнице в связи с психическим заболеванием.

Таблица 20

Характеристика социального функционирования больных с первым эпизодом шизофрении по основным сферам

Показатель PSP	Характеристика показателя PSP	Число больных (%)
100-91	Полноценное функционирование во всех основных областях. Положительные качества больного высоко оцениваются окружающими, он успешно справляется с повседневными проблемами, его интересы и деятельность разнообразны.	20,5
90-81	Хороший уровень функционирования во всех четырех основных областях, наличие лишь таких затруднений, с которыми сталкиваются все люди.	29,6
80-71	Небольшие затруднения в одной или более областях a – c .	21,6
70-61	Заметные, но не достигающие значительного уровня затруднения в одной или более областях a – c или небольшие проблемы в области d .	17,1
60-51	Значительные затруднения в одной из областей a – c или заметные проблемы в области d .	11,2

Примечания: **a** – социально полезная деятельность, включая работу учебу, **b** – отношения с близкими и прочие социальные отношения, **c** – самообслуживание и **d** – беспокоящее и агрессивное поведение.

Суммарная оценка когнитивного функционирования по BACS коррелировала с общим баллом по PSP, что свидетельствует о наличии

известной связи социального и когнитивного функционирования в группе исследованных больных шизофренией ($r=0,549$, $p=0,028$). 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 ($r=0,665$, $p=0,005$).

Положительная корреляционная связь прослеживается между общим показателем уровня социального функционирования по PSP и уровнем ряда когнитивных функций у пациентов с первым эпизодом шизофрении: уровень социального функционирования выше у больных с меньшей выраженностью нейрокогнитивного дефицита. На социальное функционирование пациентов значимое влияние оказывали исполнительские функции и способность к выработке навыка, вработываемость (таблица 21).

Таблица 21

Взаимосвязь уровня социального функционирования (PSP) пациентов с первым эпизодом и ряда когнитивных функций

Показатели нейропсихологических методик	Результаты корреляционного анализа (r, p)
Башня Лондона	0,321; 0,029
Корректирующая проба, индекс утомляемости	0,382; 0,008

Таким образом, наибольшее значение для социального функционирования имеют такие когнитивные функции, как планирование, моторные навыки и вработываемость.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что больным параноидной шизофренией свойственны нарушения когнитивных функций, в том числе рабочей памяти и темпа работоспособности, которые присутствуют у

подавляющего большинства больных. Полученные данные соответствуют представлению о наличии у подавляющего числа больных шизофренией когнитивных расстройств. Так, в мета-анализе 2012 года были обобщены исследования особенностей когнитивного функционирования 18300 больных шизофренией и было показано, что вероятность найти пациента с нарушениями памяти достигает 81% (Fioravanti M., Bianchi V., Cinti M.E., 2012). Аналогичные результаты получены относительно речевых и исполнительских функций (Fioravanti M., Bianchi V., Cinti M.E., 2012).

Отмечено, что пациенты с шизофренией демонстрируют значимые нарушения во всех доменах когнитивных функций по сравнению со здоровыми испытуемыми, т.е. когнитивная дисфункция носит генерализованный характер (Dickinson D. et al., 2004). Однако нами продемонстрирована гетерогенность нарушений в различных доменах когнитивного функционирования, что совпадает с точкой зрения M.F. Green с соавторами (2013) об отсутствии при шизофрении генерализованного когнитивного дефицита.

В 28,9% наблюдений выявлено нарушение исполнительских функций и планирования, что говорит о гетерогенности результатов у больных шизофренией, которая была подтверждена в мета-анализе особенностей их когнитивного функционирования (Palmer B.W. et al., 2009).

Очень высокая гетерогенность результатов исследований связана, вероятно, с неравноценностью выборок по объему, клиническим характеристикам заболевания, в том числе формам шизофрении, и методов обследования (Bergh S. et al., 2016). В ряде исследований показано, что у части больных шизофренией когнитивные способности не нарушены, и это противоречит представлению о когнитивных нарушениях как одном из ключевых признаков заболевания (Reichenberg A., Harvey P.D., Bowie C.R., et al., 2009). В нашей выборке пациентов, продемонстрировавших полностью сохранное когнитивное функционирование, не было, и это подтверждает статус когнитивного дефицита как одной из основных характеристик шизофрении.

Проведенное исследование показывает, что признаки нарушения

когнитивного функционирования присутствуют уже у пациентов с первым эпизодом шизофрении, в том числе первичных. Эти данные соответствуют указанным в литературе сведениям о том, что нейрокогнитивный дефицит появляется уже на ранних стадиях заболевания (Исаева, Е.Р., Лебедева, Г.Г., 2008; Зайцева Ю.С. и др., 2011; Иванов М.В., Янушко М.Г., 2011; Vora E. et al., 2009). При изучении когнитивного функционирования больных эндогенными психозами также показано, что уже во время первой госпитализации все пациенты характеризуются нарушениями памяти, внимания, темпа работоспособности и исполнительских функций, причем больные шизофренией – в наибольшей степени (Reichenberg A. et al., 2009). Эти данные согласуются с ранее полученными результатами других авторов (Goldberg T.E. et al., 1993; Seidman L.J. et al., 2002; Krabbendam L. et al., 2005; Daban C. et al., 2006).

Сравнительный анализ когнитивных нарушений у больных с первым эпизодом и на этапе хронической шизофрении, а также поиск связей между длительностью заболевания, возрастом и особенностями когнитивного функционирования свидетельствуют в пользу стабильности когнитивных нарушений при шизофрении. Данные об отсутствии зависимости когнитивных нарушений от продолжительности заболевания совпадает с данными мета-анализа М.М. Kurtz (2005) об отсутствии взаимосвязи когнитивного дефицита и длительности заболевания, а также от возраста пациентов (Kurtz М.М., 2005). Существуют данные, что, в то время как у здоровых людей когнитивное снижение происходит по мере старения, у больных шизофренией когнитивный дефицит стабилен и с возрастом не прогрессирует (Bergh S. et al., 2016).

Нами установлено, что у больных параноидной шизофренией снижена кратковременная и долговременная зрительно-моторная память. Аналогичные данные получены S.L. Skelley с соавторами (2008), которые показали, что, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, для больных шизофренией характерны значительные нарушения зрительной памяти.

Результаты исследования свидетельствуют о наличии более выраженных нейрокогнитивных нарушений у пациентов с параноидной шизофренией по

сравнению с больными ШАР. Специфичными для больных шизофренией нарушениями оказались perseverативные дополнения и снижение способности к планированию. В то же время, в работах, посвященных сравнению когнитивного функционирования больных с эндогенными психозами, чаще всего представлены сведения о количественных, а не качественных различиях когнитивного функционирования у больных шизофренией и ШАР, что связывают с общими патофизиологическими механизмами различных психотических расстройств (Reichenberg A., Harvey P.D., Bowie C.R. et al., 2009).

Обнаружено, что и больным параноидной шизофренией, и пациентам с ШАР свойственны снижение темпа умственной работоспособности, активного внимания и зрительно-моторной координации. Эти результаты соответствуют мнению А. Reichenberg с соавторами (2009) о существенном нарушении этих функций у больных ШАР и шизофренией.

Выявлена ассоциированность нарушений большинства когнитивных функций, в том числе корреляции исполнительных функций с большинством остальных доменов когнитивного функционирования, что согласуется с моделью «когнитивного контроля» нарушения познавательных функций при шизофрении (Lesh T.A. et al., 2011).

В настоящее время существует несколько противоречащих друг другу моделей когнитивных нарушений при шизофрении. Согласно модели «нарушения когнитивного контроля», который, по мнению авторов, целостно регулирует широкий спектр когнитивных функций, сущностью их дисрегуляции является снижение синхронности нейронов из-за функциональных нарушений ГАМК-ергических интернейронов, клеток-канделябров в дорсолатеральных отделах префронтальной коры, что приводит к префронтальной дисфункции. Альтернативный взгляд на когнитивные нарушения при шизофрении заключается в том, что когнитивный дефицит представляет собой сумму независимых друг от друга составляющих, каждая из

которых отражает дисфункцию определенной и конкретной нейронной сети (Lesh T.A. et al., 2011).

В большей степени сниженные показатели когнитивного функционирования, в особенности планирование и зрительно-моторная память, наблюдаются у пациентов с более выраженными резидуальными позитивными симптомами. Существует немного работ, в которых бы уделялось внимание связям между позитивной симптоматикой и когнитивным функционированием. Например, в работе I.A. Lipkovich и соавторов (2009) таковые не найдены.

Показатели кратковременной и долговременной зрительно-моторной памяти оказались лучше у больных с меньшей выраженностью психопатологической симптоматики. По данным же М.В. Иванова и М.Г. Янушко, нарушения зрительной памяти (аккуратность и точность при копировании, способность к конструктивному праксису) не связаны с клиническими проявлениями при шизофрении и выделяются авторами как «аутохтонные» (Иванов М.В., Янушко М.Г., 2011).

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) (Harvey P.D. et al., 2006).

Пациентам, заболевшим в более зрелом возрасте, свойственна более сохранная рабочая память. Схожие данные были получены при сравнении шизофрении с ранним и поздним началом (после 40 лет): у последних был более высоким темп работоспособности, более сохранной – вербальная память и повседневное функционирование (Vahia A.V. et al., 2010).

В нашем исследовании отмечена большая выраженность нарушений моторики у больных, получавших антипсихотики первой генерации. Терапия антипсихотиками второй генерации сопряжена с более высокими показателями аккуратности, рабочей памяти и речевой беглости, хотя в целом можно отметить, что когнитивный дефицит у больных шизофренией мало зависит от характера антипсихотической терапии, в частности, наличия

антипсихотической полипрагмазии. Косвенно это подтверждает мнение, что когнитивный дефицит зависит от доз препаратов (рисперидоновых и хлорпромазиновых эквивалентов), а не непосредственно от количества назначаемых препаратов (дозировки более 5-6 мг рисперидоновых эквивалентов были ассоциированы с более низкими результатами BACS) (Elie D. et al., 2010).

Нами продемонстрирована связь когнитивного функционирования (в первую очередь планирования, а также речевой беглости) и комплаенса. Эти данные соответствуют результатам исследования J. Littrell и соавторов (2005), в котором 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. Авторами отмечено, что когнитивный дефицит - более значимый предиктор несоблюдения режима терапии, чем выраженность продуктивных симптомов и отношение к лечению.

В ходе исследования продемонстрировано наличие связи между когнитивным и социальным функционированием больных параноидной шизофренией. Наиболее значимо уровень персонального и социального функционирования оказался связан с сохранностью планирования, проблемно-решающего поведения и моторики. Ранее было показано, что их в большей степени определяют исполнительные функции, вербальная и рабочая память (Liddle P.F., 2000). Полученные результаты дополняют данные P. Milev и коллег (2005), которые проспективно обследовали 99 пациентов, начиная с первого эпизода психоза и катамнестически в течение 7 лет. Ими продемонстрирована прогностическая ценность таких показателей, как внимание, вербальная память, скорость обработки информации, причем нарушения внимания в большей степени влияли на трудоустройство, а память – на межличностные отношения.

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 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. Воспаление рассматривается в иностранной литературе последних лет как один из факторов развития постпсихотической депрессии, как маркер терапевтического ответа, а также как еще одно последствие травмы раннего возраста наряду с развитием шизофрении (Harvey P.D., 2016).

Прямая корреляция была обнаружена между уровнями NSE, протеина S100B и количеством госпитализаций, но не возрастом пациентов или длительностью заболевания. Нарушения мышления были в большей степени выражены у пациентов с более высокими уровнями NSE и CRP. Уровень последнего маркера был также выше при наличии психомоторного возбуждения, свидетельствующего об остроте психоза. Можно сделать заключение, что использованные в исследовании лабораторные показатели отражают в первую очередь особенности течения заболевания.

В данном исследовании была обнаружена связь между уровнями BDNF и темпом работоспособности и выработки навыка, в то время как в литературе есть самые разнообразные указания о его связи с нарушениями когнитивных функций при шизофрении: кратковременной памяти (Cui H. et al., 2012), семантической (речевой) беглости (Asevedo E. et al., 2013).

Не выявлено значимых различий между концентрацией протеина S100B у пациентов, соответствовавших критериям первого эпизода, и у больных на этапе хронической шизофрении. Установлены статистически значимые различия между концентрацией S100B у женщин и мужчин, что согласуется с данными иностранной литературы (Gazzolo D., Michetti F., Bruschetti M. et al., 2003).

Существует мало данных российских исследователей о биохимических маркерах у больных шизофренией. Это может быть связано с тем, что

определение S100, как и CRP высокочувствительным методом, появились в России лишь несколько лет назад, а изменение уровня BDNF пока что может использоваться лишь для научных исследований и не предназначено для изучения его в диагностических целях. В исследовании на 23 пациентах с первым психотическим эпизодом было показано, что связанное с эндотелиальной дисфункцией повышение уровней NSE с компенсаторно-защитным усилением образования BDNF не доходит до нормальных значений на фоне антипсихотической терапии (Говорин Н.В., Васильева А.И., 2011). Есть данные о том, что уровень NSE коррелирует с когнитивными нарушениями (общему баллу по Краткой шкале оценки психического статуса MMSE) у пациентов с болезнью Паркинсона (Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г., 2011).

Для лучшего понимания природы когнитивного дефицита при шизофрении можно обратиться к понятиям эндофенотипа и эпифеномена. В 2003 году I. Gottesman и T. Gould обозначили критерии эндофенотипа в психиатрии: он связан с заболеванием в популяции, является наследственным и первично независимым от статуса (то есть проявляется у индивидуума независимо от того, является заболевание активным или нет) и присутствует у непораженных заболеванием членов семьи чаще, чем в общей популяции. Эпифеномен является симптомом или функцией, которая возникает одновременно с болезнью, но не является ее причиной, может рассматриваться как вторичное и в определенной степени независимое проявление болезни. С точки зрения J.T. Walters и M.J. Owen (2007), когнитивное повреждение при шизофрении является гетерогенной конструкцией, включающей различные области. В целом, нарушение когнитивного функционирования при шизофрении соответствует критериям эндофенотипа, однако при рассмотрении отдельных его доменов выясняется, что часть когнитивных функций зависит от выраженности психопатологической симптоматики.

Следует отметить, что в большинстве исследований тип течения шизофрении, ее форма не обозначаются, а в данной работе исследованию

подверглись лишь больные параноидной шизофренией. Таким образом, следует признать, что пациенты в клинических исследованиях могут не быть репрезентативными в отношении всех больных. При шизофрении подтипы пациентов варьируют от простой, медленно развивающейся шизофрении до острой, поздно наступающей шизофрении.

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 парамнестические 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 сохранные 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 большим числом госпитализаций достоверно выше уровни NSE и протеина S100B, что свидетельствует о большей 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.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова А.С., Бородин В.И., Чахава В.О. Акинетон или Циклодол? Научно обоснованный выбор // Российский психиатрический журнал. 1998. №6. С. 4–7.
2. Аведисова А.С., Вериго Н.Н. Шизофрения и когнитивный дефицит // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. №3(6). С. 202–204.
3. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. // М.: Медицина. 1988. 528 с.
4. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Гриценко И.К. и др. Взаимодействие генов дофаминовой системы и когнитивные функции у больных шизофренией, их родственников и здоровых лиц из общей популяции // Журнал неврологии и психиатрии. 2006. №7. С.57-63.
5. Алфимова М.В., Уварова Л.Г., Трубников В.И., Орлова В.А. Генетические аспекты нейропсихологии вербальной памяти при шизофрении // Вестник РАМН. 1996. №4. С. 39–45.
6. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств / пер. с англ. под ред. С.Н. Мосолова // М., 2006. 415 с.
7. Вассерман Л.И., Ананьева Н.И., Вассерман Е.Л., Иванов М.В., Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Горелик А.Л., Ежова Р.В., Ершов Б.Б., Сорокина А.В., Янушко М.Г. Нейрокогнитивный дефицит и депрессивные расстройства: структурно-функциональный подход в сравнительных многомерных исследованиях // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2013. №4. С. 58-67.
8. Вассерман Л.И., Березенцева М.С., Ершов Б.Б., Щелкунова Л.А. Нейропсихологическая оценка когнитивных нарушений у пациентов с эндогенными депрессивными расстройствами // Вестник ЮУрГУ. 2012. №31. С. 92–96.
9. Вассерман Л.И., Дорофеева С.А., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики // СПб, Стройлеспечать. 1997. 304 с.
10. Вассерман Л.И., Ильина О.Г., Иванов М.В., Костерин Д.Н., Мазо

Г.Э., Янушко М.Г. Эффективность применения rispолепта при лечении когнитивных расстройств у больных с первым эпизодом шизофрении // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2004. №3. С. 11-14.

11. Вассерман Л.И., Чередникова Т.В. Психологическая диагностика нейрокогнитивного дефицита: рестандартизация и апробация методики «Комплексная фигура Рея – Остеррита»: методические рекомендации // СПб, 2011. 68 с.

12. Вассерман Л.И., Чередникова Т.В., Вукс А.Я. Результаты адаптации Бостонской версии нейропсихологической методики «Комплексная Фигура Рея-Остеррита» // Материалы Юбилейной научной сессии «Психоневрология в современном мире». СПб, 2007. С. 584–587.

13. Ветохина Т.Н., Федорова Н.В., Воронина Е.Ф. Особенности клинических проявлений и течения нейролептического паркинсонизма и подходы к его коррекции // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. №8(1). С. 34-39.

14. ВОЗ. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда // М.: Весь Мир. 2001. 215 с.

15. Галхофер Б., Янсон П., Митту А., Танхож П., Лис С., Кригер С. Восстановление когнитивных функций у пациентов с шизофренией: двойное слепое сравнительное исследование галоперидола и сертиндола // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. №18(1). С. 50-61.

16. Говорин Н.В., Васильева А.И. Нейромаркеры и показатели эндотелиальной дисфункции при острой шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. №1. С.29-33.

17. Говорин, Н.В., Васильева А.И. Влияние галоперидола и рисперидона на нейромаркеры и показатели эндотелиальной дисфункции у больных с острой шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии. 2011. №3. С. 54–57.

18. Гурина О.И. Клинико-иммунохимическая оценка нарушений функций гематоэнцефалического барьера у недоношенных детей с

перинатальными поражениями ЦНС: Автореф. дис. канд. мед. наук // М. 1996. 28 с.

19. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь) // М.: Медпрактика. 2010. 543 с.

20. Гурович И.Я., Сторожакова Я.А. Социальная психиатрия и социальная работа в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. №8(4). С. 5–20.

21. Гурович И.Я., Сторожакова Я.А., Шмуклер А.Б. Психосоциальное лечебно-реабилитационное направление в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2004. №14(1). С. 81–86.

22. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Дороднова А.С., Мовина Л.Г. Клиника первого психотического эпизода (дневной стационар или отделение с режимом дневного стационара, профилированные для помощи больным с первым психотическим эпизодом). Методические рекомендации // М. 2003. 23 с.

23. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения: клиническое руководство / пер. с англ. под общ. ред. С.Н. Мосолова // М., 2008. 192 с.

24. Дроздова К.А., Рупчев Г.Е., Семенова Н.Д. Нарушение вербальной беглости у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. №4. С. 9-19.

25. Жукова И.А., Алифирова В. М., Жукова Н. Г. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса // Бюллетень сибирской медицины. 2011. №2. С.15-21.

26. Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К. Динамика нейрокогнитивного дефицита у пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении при первых приступах и в течение 5-летнего катамнеза // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. №18(2). С. 15-25.

27. Зайцева Ю.С., Саркисян Г.Р., Саркисян В.В., Сторожакова Я.А. Сравнительное исследование нейрокогнитивного профиля больных параноидной шизофренией и шизоаффективным расстройством с первыми

психотическими эпизодами // Социальная и клиническая психиатрия. 2011. №21(2). С. 5-11.

28. Иванов М.В., Костерин Д.Н., Лукманова К.А. Перспективы применения новой генерации атипичных антипсихотиков для поддерживающей терапии у больных шизофренией (на примере Палиперидона в таблетках длительного высвобождения) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2009. №4. С. 13-17.

29. Иванов, М.В., Янушко, М.Г. Фармакотерапевтический подход к терапии когнитивных нарушений при шизофрении (методические рекомендации для врачей) // СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2011. 20 с.

30. Исаева Е.Р., Лебедева Г.Г. Современные подходы и методы коррекции нарушений когнитивного и социального функционирования больных шизофренией // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2008. №1. С. 4-7.

31. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова // Лондон, 2004. С. 14–49.

32. Киф Р.С.Е., Янг К.А., Рок С.Л., Пардон С.Е., Голд Дж.М., Брейер А. Годичное двойное слепое исследование воздействия оланзапина, рисперидона и галоперидола на нейрокогнитивные функции при шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. №16(2). С. 68-79.

33. Колбин А.С., Гапешин Р.А. Малышев С.М. Действенность и эффективность: возможен ли перенос данных действенности на эффективность? Трансляционные исследования // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2013. №2. С. 15-24.

34. Коломеец Н.С. Значение реактивности микроглии в патологии мозга при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии. 2009. №109. С. 60–63.

35. Любов Е.Б. Социально-экономическое бремя шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. №22(2). С. 100–108.

36. Магомедова М.В. О нейрокогнитивном дефиците и его связи с

уровнем социальной компетентности у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2000. №1. С. 92-98.

37. Магомедова М.В. Соотношение социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на раннем и отдаленном этапах болезни: дис. канд. мед. наук: 14.00.18: защищена 2003 // М. 2003. 165 с.

38. Маркин С.П. Нарушение когнитивных функций во врачебной практике. Методическое пособие // Воронеж: ГМА им. Н.Н. Бурденко. 2008. 42 с.

39. Марютина Т. М. Эндофенотипы в психиатрической генетике: опыт десяти лет изучения (Обзор литературы) // Современная зарубежная психология. 2013. №4. С. 45-58.

40. Мовина Л.Г. Психосоциальная терапия больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.18: защищена 2005 // М. 2005. 24 с.

41. Моргун А.В., Овчаренко Н.В., Таранушенко Т.Е., Устинова С.И., Окунева О.С., Антонова С.К., Гилязова Д.Ф., Успенская О.А., Салмина А.Б. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей // Сибирское медицинское обозрение. 2013. №3. С. 3–10.

42. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии // М.: Восток, 1996. 288 с.

43. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств // М., Новый цвет. 2001. 238 с.

44. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (метаанализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола) // Новые

достижения в терапии психических заболеваний. М. 2002. С. 82-94.

45. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Шафаренко А.А., Костюкова А.Б., Забелина И.Н. Валидизация стандартизированных клинико-функциональных критериев ремиссии при шизофрении // Соц. И клин. Психиатрия. 2011. №3. С. 36-42.

46. Панина А.Н. Закономерности изменений показателей нейрокогнитивных функций при параноидной шизофрении при терапии: дис. канд. мед. наук: 14.00.18: защищена 2007 // Чита. 2007. 151 с.

47. Пардон С.Е., Голд Дж.М., Брейер А. Годичное двойное слепое исследование воздействия оланзапина, рисперидона и галоперидола на нейрокогнитивные функции при шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2006. №16(2). С. 68-79.

48. Поляков, Ю.Ф. Патология познавательной деятельности при шизофрении / Поляков Ю.Ф. и др. — М.: Медицина, 1974. — 512 с.

49. Психиатрия: национальное руководство / Под. ред. Дмитриевой Т.Б., Краснова В.Н., Незнанова Н.Г., Семке В.Я., Тиганова А.С. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1000 с.

50. Сидорова М.А. Нейрокогнитивные расстройства и их динамика в процессе лечения у больных юношеской приступообразной шизофренией и шизоаффективным психозом: дис. канд. психолог. наук: 19.00.04: защищена 2005 // Москва. 2005. 170 с.

51. Софронов А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П. Нейрокогнитивный дефицит и социальное функционирование при шизофрении: комплексная оценка и возможная коррекция // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. №22(1). С. 33-37.

52. Софронов А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П. Нейрокогнитивный дефицит: психосоциальный подход и фармакотерапия // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2011. №1. С. 54-59.

53. Торри Э.Ф. Шизофрения: книга в помощь врачам, пациентам и членам их семей / Пер. с англ. Рапопорт Д. // СПб: Питер. 1997. 446 с.

54. Траилин А.В., Левада О.А. Белок S100B: нейробиология, значение при неврологической и психиатрической патологии // Международный неврологический журнал. 2009. №1(23). С. 166-175.

55. Филатова Т.В. Особенности познавательной деятельности при эндогенных депрессиях с «ювенильной астенической недостаточностью»: автореф. дис. канд. психолог. наук: 19.00.04 // Москва. 2000. 24 с.

56. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Далныкова А.А., Магомедова М.В. Программа тренинга когнитивных и социальных навыков (ТКСН) у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. №4(1). С. 9-21.

57. Цыбиков Н.Н., Говорин Н.В., Цыбикова Е.А., Березкин А.С. Уровень белка S100B и аутоантител к нему в сыворотке крови и ликворе при алкогольном делирии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. №1(48). С. 71–73.

58. Шейнина Н. С., Коцюбинский А. П., Скорик А. И., Чумаченко А. А. Психопатологический диатез // Изд. Гиппократ, 2008. 128 с.

59. Шмуклер А.Б. Проблема шизофрении в современных исследованиях: достижения и дискуссионные вопросы // М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М». 2011. С. 21.

60. Шмуклер А.Б. Современные подходы к диагностике шизофрении и расстройств шизофренического спектра (концепция DSM-5) // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2013. №5. С. 43-51.

61. Шмуклер А.Б. Современные подходы к диагностике шизофрении и расстройств шизофренического спектра (концепция DSM-5) // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2013. №5. С. 43-51.

62. Шмуклер А.Б., Семенкова Е.А. Возрастные особенности нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. №23(4). С. 19-23.

63. Янушко М.Г. Антипсихотическая терапия шизофрении: клинические и когнитивные аспекты: дис. канд. мед. наук: 14.00.18 // Санкт-Петербург.

2008. 180 с.

64. 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. №24(1). С. 90-95.

65. Ястребов В.С., Митихина И.А., Митихин В.Г., Шевченко Л.С., Солохина Т.А. Психическое здоровье населения мира: социально-экономический аспект (по данным зарубежных исследований 2000 – 2010 гг.) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012. №2. С. 4–13.

66. Adami C., Sorci G., Blasi E., Agneletti A.L., Bistoni F., Donato R. S100B Expression in and effects on microglia // *Glia*. 2001. Vol. 33. P. 131–142.

67. Addington J., Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1999. Vol.25. P. 173–182.

68. Agelink M.W, Andrich J., Postert T., Würzinger U., Zeit T., Klotz P., Przuntek H. Relation between electroconvulsive therapy, cognitive side effects, neuron specific enolase, and protein S-100 // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001. Vol.71(3). P. 394-6.

69. Ahmad O., Wardlaw J., Whiteley W.N. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review // *Cerebrovasc Dis*. 2012. Vol.33(1). P. 47–54.

70. Allen A.J. Endophenotypes in schizophrenia: A selective review // *Schizophrenia Research*. 2009. Vol.109(1-3). P. 24—37.

71. Alvarez P., Squire L.R. Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1994. Vol. 91. P. 7041–7045.

72. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition // American Psychiatric Publishing. Arlington, VA. 2013. P. 94.

73. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / Washington, DC: American Psychiatric Press, 1952.

74. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-II / Washington, DC: American Psychiatric Press, 1968.

75. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition / American Psychiatric Publishing. Arlington, VA. - 2013. – P. 94.

76. American Psychiatric Association. The Practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging: a task force report of the American Psychiatric Association // in R. D. Weiner (Ed.), The American Psychiatric Association VII, Washington DC, 2001. – P. 335.

77. Anderson G., Berk M., Dodd S., Bechter K., Altamura A.C., Dell'Osso B. et al. Immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress, and neuroprogressive pathways in the etiology, course and treatment of schizophrenia // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2013. Vol.42. P. 1-4.

78. Andreasen N.C. Assessment issues and the cost of schizophrenia // Schizophr Bull. 1991. Vol.17(3). P. 475-481.

79. Andreasen N.C., Nopoulos P., O'Leary D.S. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms // Biol. Psychiatry. 1999. Vol.46(7). P. 908-920.

80. Andreasen N.C., Olsen S. Negative and positive schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 1982. Vol.39. P. 789–794.

81. Angelucci F., Brene S., Mathe A.A. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models // Mol Psychiatry. 2005. Vol.10(4). P. 345-352.

82. Arnold S.E., Franz B.R., Trojanowski J.Q., Moberg P.J., Gur R.E. Glial fibrillary acidic protein-immunoreactive astrocytosis in elderly patients with schizophrenia and dementia // Acta Neuropathol. 1996. Vol.91(3). P. 269–277.

83. Asevedo E. et al. Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia // J Psychiatr Res. 2013. Vol.47(10). P. 1376-82.

84. Avissar S., Schreiber G. Muscarinic receptor subclassification and G-proteins: significance for lithium action in affective disorders and for the treatment of

extrapyramidal side effects of neuroleptics // *Biolog Psychiat.* 1989. Vol.26. P. 113–130.

85. Badcock J. C., Dragovic M., Waters F. A., Jablensky A. Dimensions of intelligence in schizophrenia: evidence from patients with preserved, deteriorated and compromised intellect // *J. Psychiatr. Res.* 2005. Vol.39. P. 11–19.

86. Bagary M.S., Symms M.R., Barker G.J., Mutsatsa S.H., Joyce E.M., Ron M.A. Gray and white matter brain abnormalities in first-episode schizophrenia inferred from magnetization transfer imaging // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. Vol.60(8). P. 779–788.

87. Balanza-Martinez V., Rubio C., Selva-Vera G. Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2008. Vol.32(8). P. 1426—1438.

88. Baldessarini R.J., Tarazi F.I. Brain dopamine receptors: a primer on their current status, basic and clinical // *Harv Rev Psychiatry.* 1996. Vol.3. P. 301–325.

89. Barbosa I.G., Rocha N.P., Huguet R.B., Ferreira R.A., Salgado J.V., Carvalho L.A., Pariante C.M., Teixeira A.L. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers // *J. Affect. Disorders.* 2012. Vol.137. P. 151–155.

90. Barch D.M., Carter C.S. Amphetamine improves cognitive function in medicated individuals with schizophrenia and in healthy volunteers // *Schizophr Res.* 2005. Vol.77. P. 43–58.

91. Beblo T. Neuropsychologie affektiver Störungen // In: S. Lautenbacher, S. Gaugel (Ed.), *Neuropsychologie psychischer Störungen.* - Springer, Berlin Heidelberg, 2004. P. 489-504.

92. Berger R.P., Bazaco M.C., Wagner A.K., Kochanek P.M., Fabio A. Trajectory Analysis of Serum Biomarker Concentrations Facilitates Outcome Prediction after Pediatric Traumatic and Hypoxemic Brain Injury // *Developmental Neuroscience.* 2011. Vol. 32(5-6). P. 396-405.

93. Bergh S., Hjorthøj C., Sørensen H.J., Fagerlund B., Austin S., Secher R.G., Jepsen J.R., Nordentoft M. Predictors and longitudinal course of cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders, 10 years after baseline: The OPUS study // *Schizophr. Res.* 2016. Vol.175(1-3). P. 57-63.

94. Bertisch H., Li D., Hoptman M.J., Delisi L.E. Heritability estimates for cognitive factors and brain white matter integrity as markers of schizophrenia // *Am J Med Genet B.* 2010. Vol.153(B). P. 885–894.

95. Biberthaler P., Mussack T., Wiedemann E., Gilg T., Soyka M., Koller G., Pfeifer K.J., Linsenmaier U., Mutschler W., Gippner-Steppert C., Jochum M. Elevated serum levels of S-100B reflect the extent of brain injury in alcohol intoxicated patients after mild head trauma // *Shock.* 2001. Vol.16. P. 97–101.

96. Bigler E.D. Neuroimaging and the ROCF // In J.A. Knight (Ed.), *The handbook of Rey-Osterreith Complex Figure usage: Clinical and research applications.* - Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, 2003.

97. Bilder R.M., Goldman R.S., Volavka J., Czobor P., Hoptman M., Sheitman B., et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am J Psychiatry.* 2002. Vol.159. P. 1018–1028.

98. Biomarkers definitions working group: Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework // *Clin Pharmacol Ther.* 2001. Vol.69. P. 89–95.

99. Birindelli N., Montemagni C., Crivelli B., Bava I., Mancini I., Rocca P. Cognitive functioning and insight in schizophrenia and in schizoaffective disorder // *Riv Psichiatr.* 2014. Vol.49(2). P. 77-83.

100. Blanchard J.J., Neale J.M. The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? // *American Journal of Psychiatry.* 1994. Vol.151. P. 40–48.

101. Blanchard J.J., Neale J.M. The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? // *Am. J. Psychiatry.* 1994. Vol.151(1). P. 40-48.

102. Bolanda E.M., Alloy L.B. Sleep Disturbance and Cognitive Deficits in Bipolar Disorder: Toward An Integrated Examination of Disorder Maintenance and Functional Impairment // *Clin Psychol Rev.* 2013. Vol. 33(1). P. 33–44.
103. Bora E., Yucel M., Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study // *Br J Psychiatry.* 2009. Vol.195(6). P. 475-82.
104. Bora E., Yucel M., Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study // *Br J Psychiatry.* 2009. Vol.195(6). P. 475-82.
105. Bowie C.R., Leung W.L., Reichenberg A., McClure M.M., Patterson T.L., Heaton R.K., Harvey P.D. Predicting Schizophrenia Patients' Real World Behavior with Specific Neuropsychological and Functional Capacity Measures // *Biological Psychiatry.* 2008. Vol.63. P. 389-409.
106. Braff D.L., Heaton R., Kuck J., Cullum M., Moranville J., Grant I., Zisook S. The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Wisconsin Card Sorting Test results // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1991. Vol.48(10). P. 891-898.
107. Braw Y., Bloch Y., Mendelovich S. et al. Cognition in young schizophrenia outpatients: comparison of first-episode with multiepisode patients. // *Schizophr. Bull.* 2008. Vol.34(3). P. 544-554.
108. Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis // *Br. J. Psychiatry.* 1999. Vol.174. P. 8–16.
109. Brenner H.D., Dencker S.I., Goldstein M. et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin.* 1990. Vol.16. P. 551–561.
110. Brewer W.J., Francey S.M., Wood S.J., Jackson H.J., Pantelis C. Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. // *Am J Psychiatry.* 2005. Vol.162. P. 71–78.
111. Cahn W., van Haren N.E., Hulshoff P.H.E. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* 2006. Vol.189. P. 381-382.

112. Cannon T., Bearden C.E., Hollister J.M. Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study // *Schizophrenia Bulletin*. 2000. Vol.26. P. 379–393.
113. Cannon T.D., Keller M.C. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders // *Annu Rev Clin Psychol*. 2006. Vol.2. P. 267–290.
114. Cannon T.D., Rosso I.M., Hollister J.M., Bearden C.E., Sanchez L.E., Hadley T. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin*. 2000. Vol.26. P. 351–366.
115. Carlsson R., Nyman H., Gane G. et al. Neuropsychological functions predict 1- and 3-year outcome in first-episode psychosis // *Act. Psychiatr. Scand*. 2006. Vol.113(2). P. 102-111.
116. Caspi A., Davidson M., Tamminga C.A. Treatment-refractory schizophrenia// *Dialogues Clin Neurosci*. 2004. Vol. 6(1). P. 61–70.
117. Censits D.M., Ragland J.D., Gur R.C., Gur R.E. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study // *Schizophr Res*. 1997. Vol.24. P. 289–298.
118. Cerletti U., Bini L. Un nuovo metodo di shockterapia: ‘l’ elettroshock’ (riassunto) / *Reale Accademia Medica (Comunicazione alla seduta del 28 maggio 1938-XVI della Reale Accademia Medica di Roma.)*, Rome, 1938.
119. Chapman L., Chapman J. *Disordered Thought in Schizophrenia* / New York: Apple Century Crofts, 1973.
120. Chen Y., Cataldo A., Norton D.J., Ongur D. Distinct facial processing in schizophrenia and schizoaffective disorders // *Schizophr Res*. 2012. Vol.134(1). P. 95-100.
121. Chen Y., Cataldo A., Norton D.J., Ongur D. Distinct facial processing in schizophrenia and schizoaffective disorders // *Schizophr Res*. 2012. Vol. 134(1). P. 95-100.
122. Cheng F., Yuan Q., Yang J., Wang W., Liu H. The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9(9). e106680.

123. Chervinsky A. B., Mitrushina M., Satz P. Comparison of four methods of scoring of the Rey-Osterreith Complex Figure Drawing Test on four age groups of normal elderly // *Brain Dysfunction*. 1992. Vol.5. P. 267-287.
124. Cirillo M.A., Seidman L.J. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms // *Neuropsychology Review*. 2003. Vol.13. P. 43–77.
125. Cohen J.D., Braver T.S., Brown J.W. Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex // *Curr. Opin. Neurobiol*. 2002. Vol.12. P. 223–229.
126. Craddock N., O'Donovan M.C., Owen M.J. Psychosis genetics: modeling the relationship between schizophrenia, bipolar disorder, and mixed (or “schizoaffective”) psychoses // *Schizophr Bull*. 2009. Vol. 35(3). P. 482–90.
127. Cui H., Jin Y., Wang J., Weng X., Li C. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia: A systematic review // *Shanghai Archives of Psychiatry*. 2012. Vol.24(5). P. 250-261.
128. Daban C., Martinez-Aran A., Torrent C., et al. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom*. 2006. Vol.75(2). P. 72–84.
129. Davidson M., Reichenberg A., Rabinowitz J., Weiser M., Kaplan Z. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents // *Am J Psychiatry*. 1999. Vol.156. P. 1328–1335.
130. Davidson M., Reichenberg A., Rabinowitz J., Weiser M., Kaplan Z. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents // *Am J Psychiatry*. 1999. Vol.156. P. 1328–1335.
131. Desmarais J.E., Beauclair L., Margolese H.C. Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment? // *J Psychopharmacol*. 2012. Vol.26(9). P. 1167–1174.
132. Dibben C.R., Rice C., Laws K., McKenna P.J. Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis // *Psychol Med*. 2009. Vol.39. P. 381–392.

133. Dibben C.R., Rice C., Laws K., McKenna P.J. Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis // *Psychol Med.* 2009. Vol.39. P. 381–392.

134. Dickerson F., Boronow J.J., Ringel N., Parente F. Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up // *Schizophr. Res.* 1999. Vol.37. P. 13–20.

135. Dickerson F., Stallings C., Origoni A., Boronow J., Yolken R. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2007;93:261–5.

136. Dickerson F., Stallings C., Origoni A., Vaughan C., Khushalani S., Yolken R. Additive effects of elevated C-reactive protein and exposure to Herpes Simplex Virus type 1 on cognitive impairment in individuals with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2012. Vol.134. P. 83–88.

137. Dickinson D., Iannone V.N., Wilk C.M., Gold J.M. General and specific cognitive deficits in schizophrenia // *Biological Psychiatry.* 2004. Vol.55. P. 826–833.

138. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2001. Vol.33. P. 637–668.

139. Egan M.F., el-Mallakh R.S., Suddath R.L., Lohr J.B., Bracha H.S., Wyatt R.J. Cerebrospinal fluid and serum levels of neuron-specific enolase in patients with schizophrenia // *Psychiatry Res.* 1992. Vol.2. P.187–195.

140. Egan M.F., Goldberg T.E, Gscheidle T. Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia // *Biological Psychiatry.* 2001. Vol.50(2). P. 98—107.

141. Egerton A., Allison C., Brett R.R., Pratt J.A. Cannabinoids and prefrontal cortical function: insights from preclinical studies // *Neurosci Biobehav Rev.* 2006. Vol.30. P. 680–695.

142. Eisenberg D., Berma K. Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* 2010. Vol.35. P. 258–

143. Elie D., Poirier M., Chianetta J., Durand M., Gregoire C., Grignon S. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J Psychopharmacol.* 2010. Vol.24. P. 1037-44.
144. Ellison-Wright I., Glahn D.C., Laird A.R., Thelen S.M., Bullmore E. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis // *Am J Psychiatry.* 2008. Vol.165. P. 1015–1023.
145. El-Sayed D.A., Salah H., El-Abyary M.M., Zaitoun A.M., Gaballah A. Alzheimer's disease: serum biological markers in relation to disease severity // *Egypt J. Neurol. Psychiat. Neurosurg.* 2009. Vol. 46(1). P. 177 – 183.
146. Elvevag B., Goldberg T.E. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder // *Crit Rev Neurobiol.* 2000. Vol.14(1). P. 1–21.
147. Fanous F.H., Neale M.C., Gardner C.O., Webb C.T., Straub R.E., O'Neill F.A., Walsh D., Riley B.P., Kendler K.S. Significant correlation in linkage signals from genome-wide scans of schizophrenia and schizotypy // *Molecular Psychiatry.* 2007. Vol.12. P. 958–965.
148. Farde L., Nordstrom A.L., Wiesael F.A., Pauli S., Halldin C., Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D₁ and D₂ dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects // *Arch Gen. Psychiatry.* 1992. Vol.49. P. 538–544.
149. Fejerman L., Bouzekri N., Wu X., Adeyemo A., Luke A., Zhu X., Ward R., Cooper R.S.. Association between evolutionary history of angiotensinogen haplotypes and plasma levels // *Hum Genet.* 2004. Vol.115. P. 310–318.
150. Fillman S.G., Weickert T.W., Lenroot R.K., Catts S.V., Bruggemann J.M., Catts V.S., Weickert C.S. Elevated peripheral cytokines characterize a subgroup of people with schizophrenia displaying poor verbal fluency and reduced Broca's area volume // *Mol Psychiatry.* 2015. Vol.21(8). P. 1090-8.

151. Fioravanti M., Bianchi V., Cinti M.E. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence // *BMC Psychiatry*. 2012. Vol.12. P. 64.
152. Fiszdon J.M., Richardson R., Greig T., Bell M.D. A comparison of basic and social cognition between schizophrenia and schizoaffective disorder // *Schizophrenia Research*. 2007. Vol.91. P. 117–121.
153. Fossati P., Ergis A.M., Allilaire J.F. Executive functioning in unipolar depression: a review // *Encephale*. 2002. Vol.28(2). P.97-107.
154. Franowicz J.S., Arnsten A.F. The alpha-2a noradrenergic agonist, guanfacine, improves delayed response performance in young adult rhesus monkeys // *Psychopharmacology (Berl)*. 1998. Vol.136. P. 8–14.
155. Frantom L.V., Allen D.N., Cross C.L. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder // *Bipolar Disorders*. 2008. Vol.10(3). P. 387—399.
156. Frumin M., Golland P., Kikinis R., Hirayasu Y., Salisbury D.F., Hennen J., Dickey C.C., Anderson M., Jolesz F.A., Grimson W.E., McCarley R.W., Shenton M.E. Shape differences in the corpus callosum in first-episode schizophrenia and first-episode psychotic affective disorder // *Am. J. Psychiatry*. 2002. Vol.159(5). P. 866–868.
157. Fryar-Williams S., Strobel J.E. Biomarkers of a five-domain translational substrate for schizophrenia and schizoaffective psychosis // *Biomarker Research*. 2015. Vol.3. P. 3.
158. Frydecka D, Beszlej JA, Gościmski P, Kiejna A, Misiak B. Profiling cognitive impairment in treatment-resistant schizophrenia patients // *Psychiatry Res*. 2016. Vol.235. P. 133-8.
159. Fujii D., Wylie A. Neurocognition and community outcome in schizophrenia: long term predictive validity// *Schizophr Res*. 2003. Vol.59. P.219–223.
160. Fujiwara H., Arima N., Ohtsubo H., Matsumoto T., Kukita T., Kawada H., Imaizumi R., Ozaki A., Matsushita K., Tei C. Clinical significance of serum neuron-specific enolase in patients with adult T-cell leukemia // *Am. J. Hematol*.

2002. Vol.71(2). P. 80–84.

161. Fuller R., Nopoulos P., Arndt S., O'Leary D., Ho B.C. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance // *Am J Psychiatry*. 2002. Vol.159. P. 1183–1189.

162. Galletly C.A., Field C.D. Learning and memory impairment with benzhexol // *Aust N Z J Psychiatry*. 1987. Vol.21(4). P. 612–614.

163. Gattaz W.F., Lara D.R., Elkis H., Portela L.V., Gonçalves C.A., Tort A.B., Henna J., Souza D.O. Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence // *Schizophr. Res*. 2000. Vol.43. P. 91–95.

164. Gazzolo D, Michetti F, Bruschetti M., Marchese N, Lituania M et al. Pediatric concentrations of S100B protein in blood: age- and sex-related changes // *Clin Chem*. 2003. Vol.49. P. 967–970.

165. Georgiadis D., Berger A., Kowatchev E., Lautenschläger C., Börner A., Lindner A., Schulte-Mattler W., Zerkowski H.R., Zierz S., Deufel T. Predictive value of S-100beta and neuron specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2000. Vol.119. P. 138–147.

166. Gold J.M., Harvey P.D. Cognitive deficits in schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North Am*. 1993. Vol.16(2). P. 295-312.

167. Goldberg T., Green M.F. Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia / in *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, eds Davis K. L., Charney D., Coyle J. T., Nemeroff C. // Philadelphia: Lippincott, Williams, & Wilkins. 2002. P. 657–669.

168. Goldberg T.E., Gold J.M., Greenberg R., et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery // *Am J Psychiatry*. 1993. Vol.150(9). P. 1355–1362.

169. Gonzalez-Burgos G., Fish K.N., Lewis D.A. GABA neuron alterations, cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia // *Neural Plast*. 2011. Vol.5. P.

170. Gorelick P.B. Role of inflammation in cognitive impairment results of observational epidemiological studies and clinical trials // *Ann. N.Y. Acad Sci.* 2010. Vol.1207. P. 155–162.

171. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intention // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol.160. P. 636–645.

172. Grassi-Oliveira R., Bauer M.E., Pezzi J.C., Teixeira A.L., Brietzke E. Interleukin 6 and verbal memory in recurrent major depressive disorder // *Neuroendocrinol Lett.* 2011. Vol.32(4). P. 540–544.

173. Green M.F. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? // *Am J Psychiat.* 1997. Vol.154. P. 799–804.

174. Green M.F. What are the functional consequences or neurocognitive deficit in schizophrenia? // *Am. J. Psychiatry.* 1996. Vol.153(3). P. 321–330.

175. Green M.F., Harvey P.D. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future // *Schizophrenia research Cognition.* 2014. Vol. 1(1). P. 1-9.

176. Green M.F., Horan W.P., Sugar C.A. Has the generalized deficit become the generalized criticism? // *Schizophr. Bull.* 2013. Vol.39. P. 257–262.

177. Green M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS // *Schizophr. Res.* 2004. Vol.72(1). P. 41–51.

178. Green M.F., Marder S.R., Glynn S.M., McGurk S.R., Wirshing W.C., Wirshing D.A. et al. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone // *Biol Psychiatry.* 2002. Vol.51. P. 972–978.

179. Green M.J., Matheson S.L., Shepherd A., Weickert C.S., Carr V.J. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis // *Mol Psychiatry.* 2011. Vol.16(9). P. 960-72.

180. Greenwood K.E., Morris R., Sigmundsson T., Landau S., Wykes T. Executive functioning in schizophrenia and the relationship with symptom profile and chronicity // *J Int Neuropsychol Soc.* 2008. Vol.14. P. 782–792.

181. Greenwood K.E., Morris R., Sigmundsson T., Landau S., Wykes T. Executive functioning in schizophrenia and the relationship with symptom profile

and chronicity // *J Int Neuropsychol Soc.* 2008. Vol.14. P. 782–792.

182. Gruden M.A., Davudova T.B., Malisauskas M., Sewell R.D., Voskresenskaya N.I., Wilhelm K., Elistratova E.I., Sherstnev V.V., Morozova-Roche L.A. Differential neuroimmune markers to the onset of Alzheimer's disease neurodegeneration and dementia: Autoantibodies to A β ((25-35)) oligomers, S100b and neurotransmitters // *J. Neuroimmun.* 2007. Vol.186. P. 181–192.

183. Gur R.E., Calkins M.E., Gur R.C. et al. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: Neurocognitive Endophenotypes // *Schizophrenia Bulletin.* 2007. Vol.33(1). P. 49-68.

184. Hartmann-Riemer M.N., Hager O.M. et al. The association of neurocognitive impairment with diminished expression and apathy in schizophrenia // *Schizophrenia res.* 2015. Vol.169(1-3). P. 427–432.

185. Harvey P.D. Inflammation in Schizophrenia: What It Means and How to Treat It // *The American Journal of Geriatric Psychiatry.* - 2016. pii: S1064-7481(16)30278-0. doi: 10.1016/j.jagp.2016.10.012.

186. Harvey P.D., Keefe R.S.E. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment // *Am J Psychiatry.* 2001. Vol.158. P. 176–184.

187. Harvey P.D., Koren D., Reichenberg A., Bowie C.R. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? // *Schizophr. Bull.* Vol.32. 2006. P. 250–258.

188. Hawkins K.A., Keefe R.S., Christensen B.K., et al. Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: findings from the PRIME North America Double Blind Treatment study // *Schizophr. Res.* 2008. Vol.105(1–3). P. 1–9.

189. Heizmann C.W., Fritz G., Schäfer B.W. S100 proteins: structure, functions and pathology // *Front. Biosci.* 2002. Vol.7. P. 1356–1368.

190. Hitri A., Craft R.B., Sethi R., Sinha D. Drug levels and antiparkinsonian drugs in neuroleptic-treated schizophrenic patients // *Clin Neuropharmacol.* 1987. Vol.10(3). P. 261–271.

191. Hoff A.L., Riordan H., O'Donnell D.W. et al. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients // *Am. J. Psychiatry*. 1992. Vol.149(7). P. 898-903.
192. Hogan T.P., Awad A.G., Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity // *Psychol Med*. 1983. Vol.13. P. 177-183.
193. Honea R., Crow T.J., Passingham D., Mackay C.E. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies // *American Journal of Psychiatry*. 2005. Vol.162. P. 2233–2245.
194. Hooper S.R., Giuliano A.J., Youngstrom E.A., Breiger D., Sikich L., et al. Neurocognition in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorders // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2010. Vol.49. P. 52–60.
195. Hooper S.R., Giuliano A.J., Youngstrom E.A., Breiger D., Sikich L., et al. Neurocognition in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorders // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 2010. Vol.49. P. 52–60.
196. Hopkins R., Lewis S. Structural imaging findings and macroscopic pathology // In P.J. Harrison, G.W. Roberts (Ed.), *The neuropathology of schizophrenia. Progress and interpretation*. Oxford, New York: Oxford University press, 2000. P. 55–56.
197. Hu J., Van Eldik L.J. Glial derived proteins activate cultured astrocytes and enhance β -amyloid-induced astrocyte activation // *Brain Res*. 1999. Vol.842. P. 46–54.
198. Hutton S.B., Crawford T.J., Puri B.K. et al. Smooth pursuit and saccadic abnormalities in first-episode schizophrenia // *Psychol. Med*. 1998. Vol. 28(3). P. 685-692.
199. Huxley N., Baldessarini R.J. Disability and its treatment in bipolar disorder patients // *Bipolar Disorders*. 2007. Vol.9. P. 183–19.
200. Ingvar D.H., Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand*. 1974. Vol.50. P. 425–462.

201. Inoshita M., Numata S., Tajima A., et al. A significant causal association between C-reactive protein levels and schizophrenia // *Scientific Reports*. 2016. Vol.6. P. 26105.
202. Johnsen E., Jørgensen H.A., Kroken R.A., Løberg E.-M. Neurocognitive effectiveness of quetiapine, olanzapine, risperidone, and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial // *Eur Psychiatry*. 2013. Vol.28(3). P. 174-84.
203. Jones E.G., Mendell L.M. Assessing the decade of the brain // *Science*. 1999. Vol.284. P. 739.
204. Jones E.G., Mendell L.M. Assessing the decade of the brain // *Science*. 1999. Vol.284. P. 739.
205. Joyce E.M. Origins of cognitive dysfunction in schizophrenia: clues from age at onset // *British Journal of Psychiatry*. 2005. Vol.186. P. 93–95.
206. Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood P., et al. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014. Vol.10. P. 1867-1878.
207. Kajimura N., Mizuki Y., Kai S., Suetsugi M., Yamada M., Okuma T. Memory and cognitive impairments in a case of long-term trihexyphenidyl abuse // *Pharmacopsychiatry*. 1993. Vol.26(2). P. 59–62.
208. Kanahara N., Sekine Y., Haraguchi T., Uchida Y., Hashimoto K., Shimizu E., et al. Orbitofrontal cortex abnormality and deficit schizophrenia // *Schizophr. Res*. 2013. Vol.143. P. 246–252.
209. Kane J.M. *Management issues in schizophrenia* // London: Martin Dunitz Ltd. 2000. 86 p.
210. Kapur S., Zipursky R., Jones C., Remington G., Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // *Am J Psychiatry*. 2000. Vol.157. P. 514–520.
211. Karege F., Schwald M., Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets // *Neurosci Lett*. 2002. Vol.328(3). P. 261-264.

212. Kasanin J. The acute schizo-affective psychoses // *Am J Psychiatry*. 1933. Vol.13. P. 97–126.
213. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull*. 1987. Vol.13(2). P. 261-76.
214. Kee K.S., Horan W.P., Mintz J., Green M.F. Do the siblings of schizophrenia patients demonstrate affect perception deficits? // *Schizophr Res*. 2004. Vol.67. P. 87-94.
215. Kee K.S., Kern R.S., Green M.F. Perception of emotion and neurocognitive functioning in schizophrenia: what's the link? // *Psychiatry Res*. 1998. Vol.81(1). P. 57-65.
216. Kee K.S., Kern R.S., Green M.F. Perception of emotion and neurocognitive functioning in schizophrenia: what's the link? // *Psychiatry Res*. 1998. Vol.81(1). P. 57-65.
217. Keefe R.S., Bilder R.M., Harvey P.D. et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial // *Neuropsychopharmacology*. 2006. Vol. 31(9). P. 2033-2046.
218. Keefe R.S., Bilder R.M., Harvey P.D. et al. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial // *Neuropsychopharmacology*. 2006. Vol. 31(9). P. 2033-2046.
219. Keefe R.S., Goldberg T.E., Harvey P.D., Gold J.M., Poe M.P., Coughenour L. The brief assessment of cognition in schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery // *Schizophr. Res*. 2004. Vol.68(2–3). P. 283–297.
220. Keefe R.S., Seidman L.J., Christensen B.K., Hamer R.M., Sharma T., Sitskoorn M.M., et al. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol // *Am J Psychiatry*. 2004. Vol.161. P. 985–995.
221. Kendler K.S., Neale M.C. Endophenotype: a conceptual analysis. // *Mol Psychiatry*. 2010. Vol.15(8). P. 789-97.

222. Kim J.H., Byun H.J. Non-motor cognitive-perceptual dysfunction associated with drug-induced parkinsonism // *Hum Psychopharmacol*. 2009. Vol.24(2). P. 129–133.
223. Kim J.H., Kim S.Y., Byun H.J. Subjective cognitive dysfunction associated with drug-induced parkinsonism in schizophrenia // *Parkinsonism Relat Disord*. 2008. Vol.14(3). P. 239–242.
224. Kimberg D.Y., D'Esposito M. Cognitive effects of the dopamine receptor agonist pergolide // *Neuropsychologia*. 2003. Vol.41. P. 1020–1027.
225. Knöchel C., Stäblein M., Prvulovic D., Ghinea D., Wenzler S., Pantel J., Alves G., Linden D.E., Harrison O., Carvalho A., Reif A., Oertel-Knöchel V. Shared and distinct gray matter abnormalities in schizophrenia, schizophrenia relatives and bipolar disorder in association with cognitive impairment // *Schizophr. Res*. 2016. Vol.171(1-3). P. 140-8.
226. Kolb B., Wishaw Q. *Fundamentals of neuropsychology* (4th ed.) // New-York: Freeman, 1996.
227. 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. Vol.71. P. 545–551.
228. Koster T., Rosendaal F.R., de Ronde H., Briët E., Vandenbroucke J.P., Bertina R.M. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study // *Lancet*. 1993. Vol.342. P. 1503-1506.
229. Krabbendam L., Arts B., van Os J., Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review // *Schizophr Res*. 2005. Vol.80(2–3). P. 137–149.
230. Kranaster L., Janke C., Mindt S., Neumaier M., Sartorius A. Protein S-100 and neuron-specific enolase serum levels remain unaffected by electroconvulsive therapy in patients with depression // *Journal of Neural Transmission*. 2014. Vol.121(11). P. 1411–1415.

231. Kranaster Y., Hikida T., Watanabe D., Pastan I., Nakanishi S. Impairment of reward-related learning by cholinergic cell ablation in the striatum // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003. Vol.100(13). P. 7965–7970.
232. Krausz M., Moritz S.H., Naber D., Lambert M., Andresen B. Neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms are accompanied by cognitive dysfunction in schizophrenia // *Eur Psychiatry*. 1999. Vol.14(2). P. 84–88.
233. Krishnadas R., Moore B.P., Nayak A. et al. Relationship of cognitive function in patients with schizophrenia in remission to disability: a cross-sectional study in an Indian sample // *Ann. Gen. Psychiatry*. 2007. Vol.6. P. 6-19.
234. Kubota M., Miyata J., Sasamoto A., Sugihara G., Yoshida H., Kawada R., et al. Thalamocortical disconnection in the orbitofrontal region associated with cortical thinning in schizophrenia // *JAMA Psychiatry*. 2013. Vol. 70. P. 12–21.
235. Kuperberg G., Heckers S. Schizophrenia and cognitive function // *Curr. Opin. Neurobiol*. 2000. Vol.10 P. 205–210.
236. Laakso, M, Sarlund, H, Mykkanen, L. Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance // *Arteriosclerosis*. 1990. Vol.10. P. 223-231.
237. Laino Ch. Serum GFAP levels may predict malignant course of infarction // *Neurology Today*. 2004. Vol.4(5) P. 24–25.
238. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., Niskanen L.K., Kumpusalo E., Tuomilehto J., Salonen J.T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men // *JAMA*. 2002. Vol.288. P. 2709-2716.
239. Lara D.R., Gama C.S., Belmonte-de-Abreu P., Portela L.V., Gonçalves C.A., Fonseca M., Hauck S., Souza D.O. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients // *J. Psychiatric Res*. 2001. Vol.35. P. 11–14.
240. 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. Vol.11. P. 1–10.

241. Leiknes K.A., Jarosh-von Schweder L., Høie B. Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide *Brain Behav.* 2012. Vol.2(3). P. 283–344.
242. Lesh T.A., Niendam T.A., Minzenberg M.J., Carter C.S. Cognitive Control Deficits in Schizophrenia: Mechanisms and Meaning. *Neuropsychopharmacology.* 2011. Vol.36(1). P. 316–338.
243. Lewis D.A., Hashimoto T., Volk D.W. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia // *Nat Rev Neurosci.* 2005. Vol.6. P. 312–324.
244. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W. *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York, NY: Oxford University Press, 2004.
245. Li B.M., Mei Z.T. Delayed-response deficit induced by local injection of the alpha 2-adrenergic antagonist yohimbine into the dorsolateral prefrontal cortex in young adult monkeys // *Behav Neural Biol.* 1994. Vol.62. P. 134–139.
246. Liang C.S., Ho P.S., Shen L.J., Lee W.K., Yang F.W., Chiang K.T. Comparison of the efficacy and impact on cognition of glycopyrrolate and biperiden for clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: a randomized, double-blind, crossover study // *Schizophr Res.* 2010. Vol.119 (1–3). P. 138–144.
247. Liddle P.F. Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000. Vol.400. P. 11-6.
248. Liddle P.F. Schizophrenic syndromes, cognitive performance, and neurological disfunction // *Psychol. Med.* 1987. Vol.17. P. 49.
249. Lieberman J., Chakos M., Wu H. et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2001. Vol.49(6). P. 487-499.
250. Lieberman J., Fenton W. Delayed detection of psychosis: Causes, consequences, and effect on public health // *Am. J. Psychiatry.* 2000. Vol.157. P. 1727–1730.
251. Lindenmayer J.P., McGurk S.R., Khan A., Kaushik S., Thanju A., Hoffman L., Valdez G., Wance D., Herrmann E. Improving social cognition in schizophrenia: a pilot intervention combining computerized social cognition training

with cognitive remediation // *Schizophr Bull.* 2013. Vol.39(3). P. 507-17.

252. Lindstrom E., Lewander T., Malm U., Malt U.F., Lublin H., Ahlfors U.G. Patient rated versus clinician rated side effects of drug treatment in schizophrenia. Clinical validation of a self-rating version of UKU Side Effect Rating Scale (UKU-SERS-Pat) // *Nord J Psychiatry.* 2001. Vol.44. P. 5-69.

253. Lipkovich I.A., Deberdt W., Csernansky J.G., Sabbe B., Keefe R.S., Kollack-Walker S. Relationships among neurocognition, symptoms and functioning in patients with schizophrenia: a path-analytic approach for associations at baseline and following 24 weeks of antipsychotic drug therapy // *BMC Psychiatry.* 2009. Vol.9. P. 44.

254. Liu B. Modulation of microglial pro-inflammatory and neurotoxic activity for the treatment of Parkinson's disease // *AAPS J.* 2006. Vol.8(3). P. 606–621.

255. Lv M.H., Tan Y.L., Yan S.X., Tian L., Chen da C., Tan S.P., Wang Z.R., Yang F.D., Yoon J.H., Zunta-Soares G.B., Soares J.C., Zhang X.Y. Decreased serum TNF-alpha levels in chronic schizophrenia patients on long-term antipsychotics: correlation with psychopathology and cognition // *Psychopharmacology (Berl).* 2015. Vol.232(1). P. 165-72.

256. MacDonald A.W., Carter C.S., Kerns J.G., Ursu S., Barch D.M., Holmes A.J., et al. Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis // *Am J Psychiatry.* 2005. Vol.162. P. 475–484.

257. Machado-Vieira R. Tracking the impact of translational research in psychiatry: state of the art and perspectives // *J Transl Med.* 2012. Vol.10. P. 175.

258. Marangos P.J., Schmechel D.E. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells // *Ann. Rev. Neurosci.* 1987. Vol.10. P. 269–295.

259. Marrs W., Kuperman J., Avedian T., Roth R.H., Jentsch J.D. Alpha-2 adrenoceptor activation inhibits phencyclidine-induced deficits of spatial working memory in rats // *Neuropsychopharmacology.* 2005. Vol.30. P. 1500–1510.

260. Martínez-Aran A., Vieta E., Reinares M., et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder // *Am J Psychiatry*. 2004. Vol.161. P. 262-270.

261. Martínez-Aran A., Vieta E., Torrent C., Sánchez-Moreno J., Goikolea J.M., Salamero M. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors // *Bipolar Disorders*. 2007. Vol.9. P. 103–113.

262. Martínez-Aran A., Vieta E., Reinares M., Colom F., Torrent C., Sánchez-Moreno J., Benabarre A., Goikolea J.M., Comes M., Salamero M. Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder // *Am. J. Psychiatry*. 2004. Vol.161. P. 262-270.

263. Martínez-Cengotitabengoa M, Mac-Dowell KS, Leza JC, Micó JA, Fernandez M, Echevarría E, Sanjuan J, Elorza J, González-Pinto A. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophr. Res.* 2012;137:66–72.

264. Mathalon D.H., Hoffman R.E., Watson T.D., Miller R.M., Roach B.J., Ford J.M. Neurophysiological Distinction between Schizophrenia and Schizoaffective Disorder // *Front Hum Neurosci*. 2010. Vol.3. P. 70.

265. Mathalon D.H., Hoffman R.E., Watson T.D., Miller R.M., Roach B.J., Ford J.M. Neurophysiological Distinction between Schizophrenia and Schizoaffective Disorder // *Front Hum Neurosci*. 2010. Vol.3. P. 70.

266. Mattay V.S., Callicott J.H., Bertolino A., Heaton I., Frank J.A., Coppola R., et al. Effects of dextroamphetamine on cognitive performance and cortical activation // *Neuroimage*. 2000. Vol.12. P. 268–275.

267. McCreadie, R. G., Latha, S., Thara, R., et al. Poor memory, negative symptoms and abnormal movements in never-treated Indian patients with schizophrenia // *British Journal of Psychiatry*. 1997. Vol.171. P. 360–363.

268. McEvoy J.P. A double – blind crossover comparison of antiparkinsonian drug therapy: amantadine versus anticholinergics in 90 normal volunteers, with an emphasis on differential effects on memory function // *J Clin Psychiatry*. 1987. Vol.48 (suppl. 9). – P. 20–23.

269. McGurk S.R. The central cholinergic system and cognitive dysfunction in schizophrenia // McGurk S.R., Powchik P. Cognition in Schizophrenia / Ed. by T. Sharma, Ph. Harvey // New York: Oxford University Press. 2000. P. 266–285.

270. McKibbin C.L., Brekke J.S., Sires D., Jeste D.V., Patterson T.L. Direct assessment of functional abilities: relevance to persons with schizophrenia // Schizophr Res. 2004. Vol.72. P. 53–67.

271. Meltzer H.Y. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs // Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress / K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle, C. Nemeroff, editors // Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. P. 819–833.

272. Meyers J.E., Meyers K.R. Rey complex figure test under four different administration procedures // Clin. Neuropsychol. 1995. Vol.9. P. 63-67.

273. Middeldorp J., Hol E.M. GFAP in health and disease // Prog Neurobiol. 2011. Vol.93(3). P. 421–443.

274. Milev P., Ho B.C., Arndt S., Andreasen N. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up // Am. J. Psychiatry. 2005. Vol.162(3). P. 495-506.

275. Miller R., Chouinard G. Loss of striatal cholinergic neurons as a basis for tardive and L-dopa-induced dyskinesias, neuroleptic-induced supersensitivity psychosis and refractory schizophrenia // Biol Psychiatry. 1993. Vol.34(10). P. 713–738.

276. Minzenberg M.J., Laird A.R., Thelen S., Carter C.S., Glahn D. C. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 2009. Vol.66. P. 811–822.

277. Mohamed S., Paulsen J.S., O'Leary D., Arndt S., Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients // Arch Gen Psychiatry. 1999. Vol.56. P. 749–754.

278. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // British Journal of Psychiatry. 1979. Vol.134(4). P. 382–89.

279. Moore B.W. A soluble protein characteristic of the nervous system // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1965. Vol.19. P. 739–744.
280. Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V., Shafarenko A.A., Kostyukova A.B. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2014. Vol.10. P. 167-181.
281. Neuhaus A.H., Popescu F.C., Grozea C., Hahn E., Hahn C., Opgen-Rhein C., et al. Single-subject classification of schizophrenia by event-related potentials during selective attention // *Neuroimage.* 2011. Vol.55. P. 514–521.
282. Ng F., Berk M., Dean O., Bush A.I. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008. Vol.11(6). P. 851-76.
283. Nishiyama H., Knopfel T., Endo S., Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002. Vol.99. P. 4037–4042.
284. Noda M., Nakanishi H., Nabekura J., Akaike N. AMPA-kainate subtypes of glutamate receptor in rat cerebral microglia // *J. Neurosci.* 2000. Vol.20(1). P. 251–258.
285. 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. Vol.72. P. 29–39.
286. O’Carroll R. Cognitive impairment in schizophrenia // *Adv. Psychiatric Treatment.* 2000. Vol.6. P. 161-168.
287. Ogino S., Miyamoto S., Tenjin T., Kitajima R., Ojima K., Miyake N., Funamoto Y., Arai J., Tsukahara S., Ito Y., Tadokoro M., Anai K., Tatsunami S., Kubota H., Kaneda Y., Yamaguchi N. Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life inschizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* 2011. Vol.35(1). P. 78–83.
288. Orellana G., Slachevsky A. Executive Functioning in Schizophrenia // *Front Psychiatry.* 2013. Vol.4. P. 35.

289. Owen M.J., Craddock N., Jablensky A. The genetic deconstruction of psychosis // *Schizophr Bull.* 2007. Vol.33. P. 905–11.
290. Owen M.J., O'Donovan M.C. Genetics of schizophrenia // *Psychiatry.* 2008. Vol.7(10). P. 415-420.
291. Palmio J., Huuhka M., Laine S., Huhtala H., Peltola J., Leinonen E., Suhonen J., Keränen T. Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein // *Psychiatry Res.* 2010. Vol. 177(1-2). P. 97-100.
292. Palmio J., Huuhka M., Laine S., Huhtala H., Peltola J., Leinonen E., Suhonen J., Keränen T. Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein // *Psychiatry Res.* 2010. Vol.177(1-2). P. 97-100.
293. Pantelis C., Stephen J. W., Maruff P. “Schizophrenia,” in *Cognitive Deficits in Brain Disorders* / eds. Harrison J. E., Owen A. M., editors. London: Martín Dunitz, 2002. P. 217–248.
294. Papazacharias A., Nardini M. The relationship between depression and cognitive deficits // *Psychiatr Danub.* 2012. Vol.24. Suppl.1. P. 179-82.
295. Patamianos G., Kellett J.M. Anticholinergic drugs and memory: the effects of benzhexol on memory in a group of geriatric patients // *Br J Psychiatry.* 1982. Vol.140. P. 470–472.
296. 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. Vol.77. P. 343-353.
297. Pu S., Nakagome K., Itakura M., Iwata M., Nagata I., Kaneko K. The association between cognitive deficits and prefrontal hemodynamic responses during performance of working memory task in patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2016. Vol.172(1-3). P. 114-22.
298. Pullen G.P., Best N.R., Maguire J. Anticholinergic drug use – A common problem? // *Br Med J.* 1984. Vol.289. P. 612–613.
299. Qi L.Y., Xiu M.H., Chen da C., Wang F., Kosten T.A., Kosten T.R.,

Zhang X.Y. Increased serum S100B levels in chronic schizophrenic patients on long-term clozapine or typical antipsychotics // *Neurosci Lett.* 2009. Vol.462(2). P. 113–117.

300. Quan M., Lee S.H., Kubicki M., Kikinis Z., Rathi Y., Seidman L.J., et al. White matter tract abnormalities between rostral middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus and striatum in first-episode schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2013. Vol.145. P. 1–10.

301. Ranganath C., Minzenberg M.J., Ragland J.D. The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia // *Biological Psychiatry.* 2008. Vol.64. P. 18–25.

302. Reichenberg A., Harvey P.D., Bowie C.R., et al. Neuropsychological Function and Dysfunction in Schizophrenia and Psychotic Affective Disorders // *Schizophrenia Bulletin.* 2009. Vol.35(5). P. 1022-1029.

303. Reichenberg A., Weiser M., Rapp M.A., Rabinowitz J., Caspi A. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry.* 2005. Vol.62. P. 1297–1304.

304. Reichenberg A., Weiser M., Rapp M.A., Rabinowitz J., Caspi A. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia // *Arch Gen Psychiatry.* 2005. Vol.62. P. 1297–1304.

305. Riding R.J., Cheema I. Cognitive style – an overview and integration // *J. Educat. Psychol.* 1991. Vol.11. P. 193–215.

306. Robbins T.W., Gillan C.M., Smith D.G. Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry // *Trends in Cognitive Sciences. Special Issue: Cognition in Neuropsychiatric.* 2012. Vol. 16(1). P. 81—91.

307. Rommelse N.N.J. A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes // *Neuroscience and*

Biobehavioral Reviews. 2011. Vol.35(6). P. 1363—1396.

308. Romner B., Ingebrigtsen T., Kongstad P., Borgesen S.E. Traumatic brain damage: serum S-100 protein measurements related to neuroradiological findings // *J. Neurotrauma*. 2000. Vol.17. P. 641–647.

309. Rosso I.M., Cannon T.D., Huttunen T., Huttunen M.O., Lonnqvist J., Gasperoni T.L. Obstetric risk factors for early-onset schizophrenia in a Finnish birth cohort // *American Journal of Psychiatry*. 2000. Vol.157. P. 801–807.

^{310.} Roth B.L., Meltzer H.Y. The role of serotonin in schizophrenia. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress* // New York: Raven Press. 1995. P. 1215–1227.

311. Rothermundt M., Falkai P., Ponath G. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF // *Mol Psychiatry*. 2004. Vol.9. P. 897–899.

312. Rothermundt M., Missler U., Arolt V., Peters M., Leadbeater J., Wiesmann M., Rudolf S., Wandinger K.P., Kirchner H. Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology // *Mol. Psychiatry*. 2001. Vol.6. P. 445 – 449.

313. Rothermundt M., Peters M., Prehn J.H., Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration // *Microsc Res Tech*. 2003. Vol.60. P. 614–632.

314. Rothermundt M., Ponath G., Glaser T., Hetzel G., Arolt V. S100B serum levels and long-term improvement of negative symptoms in patients with schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2004. Vol.29(5). P. 1004-1011.

315. Sato S., Iwata K., Furukawa S., Matsuda Y., Hatsuse N., Ikebuchi E. The effects of the combination of cognitive training and supported employment on improving clinical and working outcomes for people with schizophrenia in Japan // *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2014. Vol.10. P. 18-27.

316. Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., et al. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia // *Archives of General Psychiatry*. 1994. Vol.51. P. 124–131.

317. Schmitt A., Hasan A., Gruber O., Falkai P. Schizophrenia as a disorder

of disconnectivity // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011. Vol.261. Suppl.2. P. 150–154.

318. Schuepbach D., Keshavan M.S., Kmiec J.A., Sweeney J.A. Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia // *Schizophr Res.* 2002. Vol.53. P. 249–261.

319. Schwartz J.E., Fennig S., Tanenberg-Karant M., Carlson G., Craig T. Congruence of diagnoses 2 years after a first-admission diagnosis of psychosis // *Arch Gen Psychiatry.* 2000. Vol.57. P. 593–600.

320. Seamans J.K., Yang C.R. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex // *Prog Neurobiol.* 2004. Vol.74. P. 1–58.

321. Seidman L.J., Kremen W.S., Koren D., Faraone S.V., Goldstein J.M., Tsuang M.T. A comparative profile analysis of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychoses // *Schizophr Res.* 2002. Vol.53(1–2). P. 31–44.

322. Seidman L.J., Pepple J.R., Faraone S.V., Kremen W.S., Green A.I., Brown W.A., Tsuang M.T. Neuropsychological performance in chronic schizophrenia in response to neuroleptic dose reduction // *Biol Psychiatry.* 1993. Vol.33(8–9). P. 575–584.

323. Sharma T., Harvey Ph. Cognition in schizophrenia. Impairments, importance, and treatment strategies / Ed. T. Sharma and Ph. Harvey // Oxford, New York: Oxford University Press, 2000. 526 p.

324. Shenton M., Dickey C., Frumin M., McCarley R. A review of MRI findings in schizophrenia // *Schizophrenia Res.* 2001. Vol.49. P. 1–52.

325. 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. Vol.54(7). P. 985–94.

326. Spitzer M.A. Cognitive neuroscience view of schizophrenic thought disorder // *Schizophr. Bull.* 1997. Vol.23(1). P. 29–50.

327. Spitzer M.A. Cognitive neuroscience view of schizophrenic thought

disorder // *Schizophr. Bull.* 1997. Vol.23(1). P. 29-50.

328. Spohn H.E., Strauss M.E. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia // *J Abnorm Psychol.* 1989. Vol.98(4). P. 367–380.

329. Spreen O., Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary (2nd ed.). New York, NY: Oxford University Press, 1998.

330. Staal W.G., Hulshoff P.H., Schnack H.G., van Haren N.E., Seifert N., Kahn R.S. Structural brain abnormalities in chronic schizophrenia at the extremes of the outcome spectrum // *Am. J. Psychiatry.* 2001. Vol.158. P. 1140-1142.

331. Staal W.G., Hulshoff P.H., Schnack H.G., van Haren N.E., Seifert N., Kahn R.S. Structural brain abnormalities in chronic schizophrenia at the extremes of the outcome spectrum // *Am. J. Psychiatry.* 2001. Vol.158. P. 1140-1142.

332. Steiner J., Biela H., Bernstein H.G., Bogerts B., Wunderlich M.T. Increased cerebrospinal fluid and serum levels of S100B in first onset schizophrenia are not related to a degenerative release of glial fibrillar acidic protein, myelin basic protein and neurone specific enolase from glia or neurons // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006. Vol.77(11). P. 1284 – 1287.

333. Stern R.A., Javorsky D.J., Singer E.A., Harris N.G., Sommerville J.A., Duke L.M., Thompson J.A., Kaplan E. The Boston Qualitative Scoring System for the Rey-Osterrieth complex figure: Professional manual // Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. 1994. P. 309-322.

334. Stip E., Lussier I., Lalonde P., Luyet A., Fabian J. Atypical neuroleptics and selective attention // *Encephale.* 1999. Vol.25. P. 260–264.

335. Strauss M.E., Reynolds K.S., Jayaram G., Tune L.E. Effects of anticholinergic medication on memory in schizophrenia // *Schizophr Res.* 1990. Vol.3(2). P. 127–129.

336. Streitbürger D.-P., Arelin K., Kratzsch J., et al. Validating Serum S100B and Neuron-Specific Enolase as Biomarkers for the Human Brain – A Combined Serum, Gene Expression and MRI Study // *PLoS ONE.* 2012. Vol.7(8). e43284.

337. Streitbürger DP, Arelin K, Kratzsch J: Validating serum S100B and neuron-specific enolase as biomarkers for the human brain - a combined serum, gene expression and MRI study // *PLoS One*. 2012. Vol.7. e43284.
338. Studentkowski G., Scheele D., Calabrese P., Balkau F., Höffler J., Aibel T., Edel M.A., Juckel G., Assion H.J. Cognitive impairment in patients with a schizoaffective disorder: a comparison with bipolar patients in euthymia // *Eur J Med Res*. 2010. Vol.15(2). P. 70–78.
339. Tai Y.F., Pavese N., Gerhard A., Tabrizi S.J., Barker R.A., Brooks D.J., Piccini P. Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers // *Brain*. 2007. Vol.30. P. 1759–1766.
340. Thorsen A.L., Johansson K., Løberg E.-M. Neurobiology of Cognitive Remediation Therapy for Schizophrenia: A Systematic Review // *Frontiers in Psychiatry*. 2014. Vol.5. P. 103.
341. Toro C.T., Hallak J.E., Dunham J.S., Deakin J.F. Glial fibrillary acidic protein and glutamine synthetase in subregions of prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorder // *Neurosci Lett*. 2006. Vol.404(3). P. 276–281.
342. Torrey E.F. *Surviving Schizophrenia: A Manual for Families, Patients, and Providers*, fifth ed. // HarperCollins, New York. 2006. 546 p.
343. Touloupoulou T., Picchioni M., Rijdsdijk F. Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia // *Archives of General Psychiatry*. 2007. Vol.4(12). P. 1348—1355.
344. Tronel S., Feenstra M.G., Sara S.J. Noradrenergic action in prefrontal cortex in the late stage of memory consolidation // *Learn Mem*. 2004. Vol.11. P. 453–458.
345. Tsokos M., Linnoila R.S., Chandra R.S., Triche T.J. Neuron-specific enolase in the diagnosis of neuroblastoma and other small, round-cell tumors in children // *Hum. Pathol*. 1984. Vol.15. P. 75 – 86.
346. Tune L.E., Strauss M.E., Lew M.F., Breitlinger E., Coyle J.T. Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients // *Am J Psychiatry*. 1982. Vol.139(11). P. 1460–1462.

347. Tuulio-Henriksson A., Partonen T., Suvisaari J., Haukka J., Lonnqvist J. Age at onset and cognitive functioning in schizophrenia // *British Journal of Psychiatry*. 2004. Vol.185. P. 215–219.
348. Vahia I.V., Palmer B.W., Depp C., Fellows I., Golshan S., Kraemer H.C., Jeste D.V. Is Late-Onset Schizophrenia a Subtype of Schizophrenia? // *Acta Psychiatr Scand*. 2010. Vol.122(5). P. 414–426.
349. van Erp T.G., Saleh P.A., Huttunen M., Lonnqvist J., Kaprio J., Salonen O., et al. Hippocampal volumes in schizophrenic twins // *Arch Gen Psychiatry*. 2004. Vol.61. P. 346–353.
350. Van Haren N.E., Cahn W., Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S. Schizophrenia as a progressive brain disease // *Eur. Psychiatry*. 2008. Vol.23. P. 245 – 254.
351. Vauth R., Dietl M., Stieglitz R.D., Olbrich H.M. Cognitive remediation. A new chance in rehabilitation of schizophrenic disorders? // *Nervenarzt*. 2000. Vol.71. P.19–29.
352. Velakoulis D., Wood S.J., Wong M.T. et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006. Vol. 63(2). P. 139–149.
353. Velligan D.I., Mahujin R.K., Diamond P.L. The functional significance of symptomatology and cognitive function in schizophrenia // *Schizophrenia Research*. 1997. Vol.25. P. 21–31.
354. Vingerhoets W.A., Bloemen O.J., Bakker G., van Amelsvoort T.A. Pharmacological interventions for the MATRICS cognitive domains in schizophrenia: what's the evidence? // *Front. Psychiatry*. 2013. Vol.4. P. 157.
355. Waldo M.C., Carey G., Myles-Worsley M. et al. Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families // *Psychiatr. Res*. 1991. Vol.39. P. 257–268.
356. Walters J.T., Owen M.J. Endophenotypes in psychiatric genetics // *Mol. Psychiatry*. 2007. Vol.12. P. 886–890.
357. Waterloo K., Ingebrigtsen T., Romner B. Neuropsychological function in

patients with increased serum of protein S-100 after minor head injury // *Acta Neurochir. (Wien)*. 1997. Vol.139. P. 26–32.

358. Webster M.J., O'Grady J., Kleinman J.E., Weickert C.S. Glial fibrillary acidic protein mRNA levels in the cingulate cortex of individuals with depression, bipolar disorder and schizophrenia // *Neuroscience*. 2005. Vol.133(2). P. 453–461.

359. Weinberger D.R., Berman K.F. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1996. Vol.351(1346). P. 1495-503.

360. Wersching H., Duning T., Lohmann H., Mohammadi S., Stehling C., Fobker M., Conty M., Minnerup J., Ringelstein E.B., Berger K., Deppe M., Knecht S. Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function // *Neurology*. 2010. Vol.74(13). P. 1022–1029.

361. Whitworth A.B., Kemmler G., Honeder M., Kremser C., Felber S., Hausmann A., Walch T., Wanko C., Weiss E.M., Stuppaeck C.H., Fleischhacker W.W. Longitudinal volumetric MRI study in first- and multiple-episode male schizophrenia patients // *Psychiatry Res*. 2005. Vol.140. P. 225–237.

362. Wick M.R., Scheithauer W., Kovacs K. Neuron specific enolase in neuroendocrine tumors of the thymus, bronchia and skin // *Am. J. Pathol*. 1983. Vol.79. P. 703–707.

363. Woodward N.D., Purdon S.E., Meltzer H.Y., Zald D.H. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2005. Vol.8. P. 457–472.

364. World Health Organization. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. A consensus statement // *Br J Psychiatry*. 1990. Vol.156. P. 412.

365. Wright I.C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P.W., David A.S., Murray R.M., Bullmore E.T. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2000. Vol.157. P. 16–25.

366. Wright I.C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P.W., David A.S., Murray

R.M., Bullmore E.T. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2000. Vol.157. P. 16–25.

367. Wright I.C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P.W.R., David A.S., Murray R.M., Bullmore E.T. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. 2000. Vol.157. P. 16–25.

368. Wu J.Q., Chen D.C., Tan Y.L., Tan S.P., Hui L., Lv M.H., Soares J.C., Zhang X.Y. Altered BDNF is correlated to cognition impairment in schizophrenia patients with tardive dyskinesia // *Psychopharmacology (Berl)*. 2015. Vol.232(1). P. 223-32.

369. Yamada J., Sawada M., Nakanishi H. Cell cycle-dependent regulation of kainate-induced inward currents in microglia // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. Vol.349(3). P. 913–919.

370. Yi Z.H., Zhang C., Wu Z., Hong W., Li Z.Z., Fang Y.R., et al. Lack of effect of brain derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism on early onset schizophrenia in Chinese Han population // *Brain Res*. 2011. Vol.1417(12). P. 146-150.

371. Yoon J.H., Minzenberg M.J., Ursu S. et al. Association of Dorsolateral Prefrontal Cortex Dysfunction With Disrupted Coordinated Brain Activity in Schizophrenia: Relationship With Impaired Cognition, Behavioral Disorganization, and Global Function // *The American journal of psychiatry*. 2008. Vol.165(8). P. 1006-1014.

372. Young R.C., Biggs J.T., Ziegler V.E., Meyer D.A. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity // *Br J Psychiatry*. 1978. Vol.133. P. 429—435.

373. Zhang X.Y., Chen D.C., Xiu M.H., Haile C.N., Luo X., Xu K., et al. Cognitive and serum BDNF correlates of BDNF Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls // *Hum Genet*. 2012. Vol.131(7). P. 1187-1195.

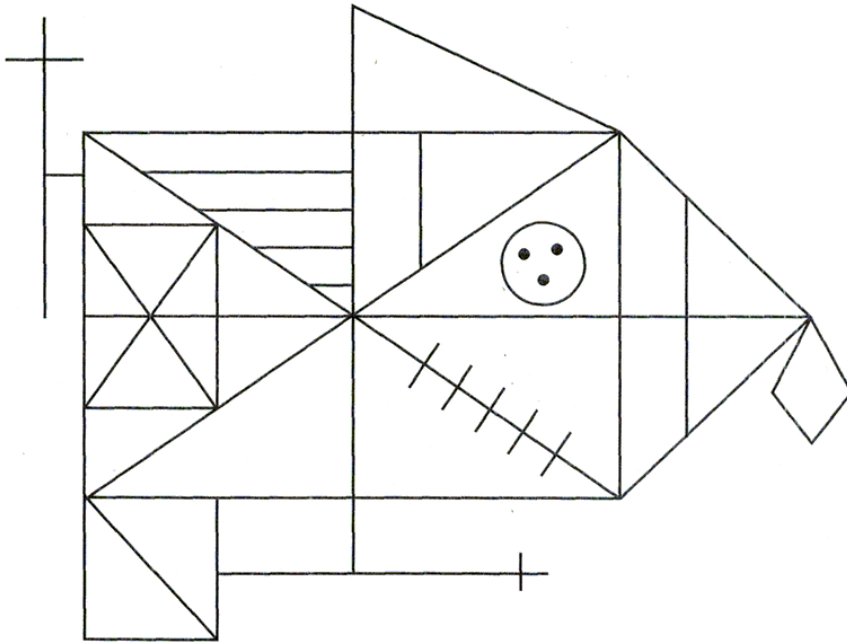
374. Zhang X.Y., Liang J., Chen D.C., Xiu M.H., De Yang F., Kosten T.A., et al. Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with

schizophrenia // *Psychopharmacology (Berl)*. 2012. Vol.222(2). P. 277-284.

375. Zhang X.Y., Tang W., Xiu M.H., Chen D.C., Yang F.D., Tan Y.L., Wang Z.R., Zhang F., Liu J., Liu L., Chen Y., Wen N., Kosten T.R. Interleukin 18 and cognitive impairment in first episode and drug naïve schizophrenia versus healthy controls // *Brain Behav Immun*. 2013. Vol.32. P. 105–111.

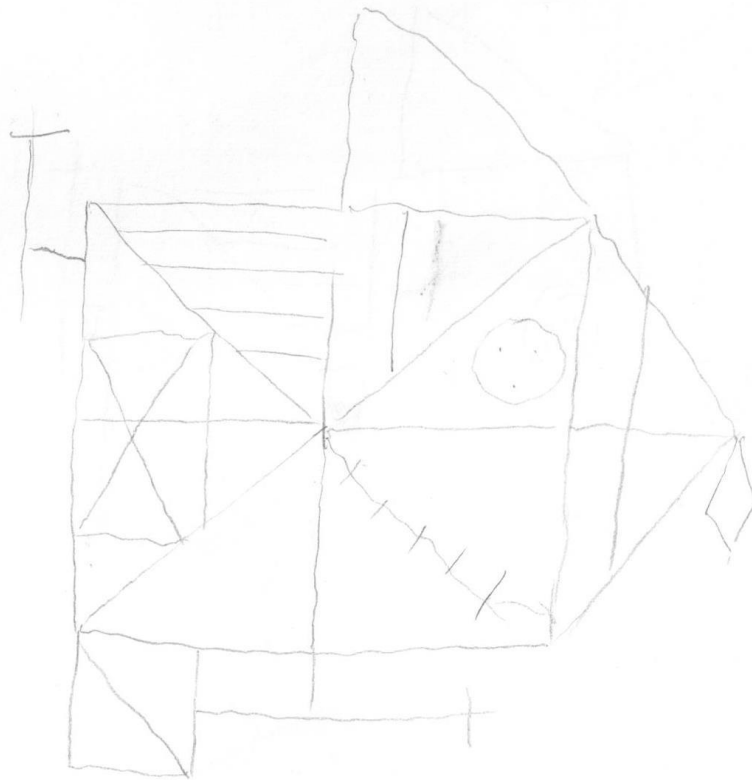
Приложение

Тест «Комплексная фигура» Рея-Остеррита. Стимульный материал



Воспроизведение фигуры Рея пациентом К., 25 лет.

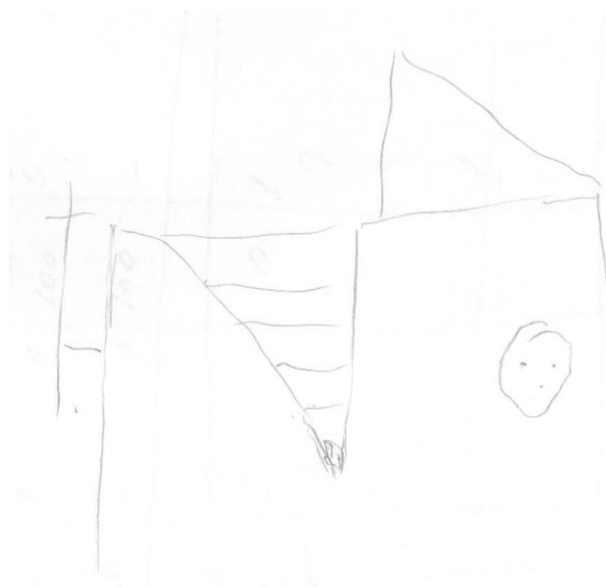
Этап 1. Копирование фигуры Рея.



Этап 2. Немедленное воспроизведение.



Этап 3. Отставленное воспроизведение.



Суммарная оценка конструктивных способностей – 41 Т-балл.

Суммарные оценки кратковременной и долговременной зрительно-моторной памяти – по 10 Т-баллов.

Организация – 38 Т-баллов.

Фрагментация – 49 Т-баллов.

Планирование - 40 Т-баллов.