

Нейрокогнитивный дефицит у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

Наталья Николаевна Петрова, Валерия Валерьевна Марарица
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Авторы для корреспонденции: Наталья Николаевна Петрова, petrova_nn@mail.ru; Валерия Валерьевна Марарица, mararitsa@list.ru

Резюме

Обоснование: когнитивные нарушения признаются ключевыми при шизофрении и рассматриваются в качестве потенциальных маркеров прогрессирования заболевания. **Цель:** изучить структуру нейрокогнитивного дефицита и факторы риска развития патологии шизофренического спектра. **Пациенты и методы:** обследованы 42 пациента с диагнозом «Шизотипическое расстройство» (F21.3–21.5 по МКБ-10, $n = 20$) и «Параноидная шизофрения» (F20.00 по МКБ-10, $n = 22$). В контрольную группу вошли 20 человек без признаков психической патологии. В кросс-секционном исследовании использованы методики оценки когнитивного функционирования. **Результаты:** больных с шизотипическим расстройством и параноидной шизофренией объединяет дефицит скорости обработки информации, вербальной, зрительной и рабочей памяти, исполнительных функций при достаточно сохранных зрительно-конструктивных навыках. Активность внимания, в том числе устойчивость и переключаемость (исполнительные функции), эффективность долговременного запоминания, зрительно-пространственные способности у пациентов с шизотипическим расстройством нарушены в меньшей степени по сравнению с больными параноидной шизофренией. Выявлена связь междуотягощенной наследственностью и сниженными результатами методики «Фигура Рея–Остеррица»; частотой обращения за медицинской помощью и показателем теста слежения «ТМТ-В». При сравнении когнитивных показателей у пациентов, принимающих антипсихотические препараты только первого или второго поколения, и больных с антипсихотической политерапией не было выявлено значимых различий. **Выводы:** пациенты с шизотипическим расстройством демонстрируют схожий по структуре, но в целом менее выраженный нейрокогнитивный дефицит по сравнению с больными шизофренией. Имеется прямая связь между степенью дефицита зрительно-пространственных навыков и семейным риском психоза. Частота обращения за медицинской помощью (неблагоприятное течение заболевания) ассоциирована с ухудшением исполнительных функций. Антипсихотическая политерапия не является значимым фактором развития когнитивных расстройств.

Ключевые слова: нейрокогнитивный дефицит, шизотипическое расстройство, шизофрения, терапия, антипсихотики

Для цитирования: Петрова Н.Н., Марарица В.В. Нейрокогнитивный дефицит у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2022;20(1):67–75. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-67-75>

RESEARCH

UDC 616.89

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-67-75>

Neurocognitive Deficit in Patients with Schizophrenic Spectrum Disorders

Nataliia N. Petrova, Valeria V. Mararitsa
Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding authors: Nataliia N. Petrova, petrova_nn@mail.ru; Valeria V. Mararitsa, mararitsa@list.ru

Summary

Background: cognitive disorders are considered as key disfunctions in schizophrenia spectrum disorders and as risk factors of schizophrenia. **The aim** of study was to examine neurocognitive deficit in patients with schizophrenic spectrum disorders, its structure and risk factors of schizophrenia. **Patients and methods:** 42 patients were examined with the diagnosis of “schizotypal disorder” (F21.3–21.5 according to ICD-10, $n = 20$) and “paranoid schizophrenia” (F20.00 according to ICD-10, $n = 22$). The control group included 20 people who had no signs of mental disorder. Cross-sectional study used methods for cognitive functions assessment. **Results:** patients with schizotypal disorder and paranoid schizophrenia are united by a deficit in the speed of processing, in verbal, visual and working memory, executive functions with sufficiently preserved visual-constructive abilities. In patients with the schizotypal disorder, compared with patients with paranoid schizophrenia, sustained attention and task-switching ability, the effectiveness of long-term memorization and visual-spatial abilities are preserved to a greater extent. We found a correlation between burdened heredity and reduced results of the “Ray–Osterritz figure” technique and between the

frequency of seeking medical help and the indicator of the “TMT-B” tracking test. Patients with schizotypal disorder are more likely to received more than one antipsychotic. The cognitive functioning of patients taking first/second generation antipsychotic drugs or their combination does not differ. **Conclusions:** patients with schizotypal disorder show similar, but in contrast to patients with paranoid schizophrenia, less pronounced cognitive impairment. There is a link between the degree of visual-spatial ability and the family risk of psychosis. The frequency of seeking medical help (unfavorable course of the disease) is associated with task-switching ability. Antipsychotic polypharmacotherapy, subject to dosages, is not a significant factor in cognitive disorders.

Keywords: neurocognitive deficit, schizotypal disorder, schizophrenia, therapy, antipsychotics

For citation: Petrova N.N., Mararitsa V.V. Neurocognitive Deficit in Patients with Schizophrenic Spectrum Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(1):67–75. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-1-67-75>

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные нарушения признаются ключевыми при шизофрении, выделяются в отдельный кластер наряду с позитивными и негативными симптомами и рассматриваются в качестве потенциальных маркеров шизофренического процесса [1, 2]. Такой подход может способствовать прогрессу в понимании нейробиологии болезни и поиске более эффективных методов лечения еще до того, как возникнет психоз [2, 3]. Предполагается, что когнитивная дисфункция присутствует в преморбидном периоде, при различных состояниях высокого риска, относительно стабильна на протяжении болезни, не зависит от клинических проявлений [4] и в значительной степени определяет реабилитационный потенциал и социальное функционирование больных, прогноз заболевания [2, 5, 6]. В настоящее время шизофрения входит в расстройства шизофренического спектра континуума расстройств, феноменологически близких и имеющих общие нейробиологические основы [7]. Современные исследования показали перспективность использования нейрокогнитивных показателей в качестве кандидатов на роль эндофенотипа, для выявления механизмов и факторов риска шизофрении [3, 8–10]. Сравнительный анализ шизотипического расстройства и шизофрении в контексте общей уязвимости может помочь в поиске единых патогенетических механизмов, с большой долей вероятности указывающих на специфичные для шизофренического спектра патобиологические нарушения, а также в понимании того места, которое занимает шизотипическое расстройство в рамках шизофренического спектра [11, 12]. Предпринимаются попытки дифференцировать заболевания шизофренического спектра, получив многомерный нейропсихологический эндофенотип [13].

Цель исследования: изучить структуру нейрокогнитивного дефицита и выявить клинко-терапевтические факторы, ассоциированные с когнитивными нарушениями у больных с расстройствами шизофренического спектра.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 44 больных с расстройствами шизофренического спектра, проходящих лечение в условиях дневных стационаров. Критериями включения в исследование были возраст 18–45 лет; образование не менее 9 классов; этап стабилизации состояния

(редукция острой продуктивной симптоматики у пациентов с шизофренией и значительная редукция общих симптомов у пациентов с шизотипическим расстройством). Критериями не включения служили наличие органической патологии головного мозга; злоупотребление психоактивными веществами.

Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации по вопросам медицинской этики 1964 г., пересмотренной в 2013 г., и проведено с соблюдением прав участников при наличии добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета (протокол № 12914/1 от 22.12.2017).

Исследование проводилось по кросс-секционному дизайну. В первую группу сравнения вошли 20 пациентов с диагнозом «Шизотипическое расстройство» (F21.3–21.5 по МКБ-10), во вторую — 22 пациента с диагнозом «Параноидная шизофрения» (F20.00 по МКБ-10). В обеих выборках преобладали мужчины — 75 и 64% соответственно. Возраст пациентов в первой группе составил $30,12 \pm 8,75$ (Ме 25; 20;38), во второй — $28,13 \pm 2,36$ (Ме 28; 25;33). Возраст манифестации заболевания (первое обращение) составил в первой группе $22,22 \pm 7,29$ года (Ме 18; от 17 до 34 лет), во второй — $23,38 \pm 1,59$ (Ме 24; от 21 до 25 лет). Длительность заболевания в первой группе $4,20 \pm 1,64$ года (Ме 4; от 3 до 7 лет), во второй — $4,75 \pm 2,05$ года (Ме 4; от 3 до 8 лет). Количество обращений за психиатрической помощью в первой группе в среднем составило $2,7 \pm 2,5$ (от 1 до 8), во второй — $4,6 \pm 2,7$ (от 1 до 10). Отягощенная наследственность (расстройствами шизофренического спектра) в первой группе имела в 45%, во второй — в 50% случаев. Преобладали пациенты со средним и средним специальным образованием: в первой группе 65 и 15%, во второй по 45,5% соответственно. Не работали и не учились в первой группе 65%, во второй — 50% пациентов. II группу инвалидности имели 15% пациентов с параноидной шизофренией и 9% — с шизотипическим расстройством.

В контрольную группу вошли 20 человек (70% мужчин) без психических расстройств в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст $28,9 \pm 9,72$ года). 65% лиц имели среднее специальное/незаконченное высшее и 35% — высшее образование.

Установлено, что 48% обследованных пациентов получали комбинированную терапию двумя

Таблица 1. Методы исследования когнитивных функций
Table 1. Methods of cognitive functions assessment

Показатели/Indicators	Методики/Methods
Эффективность работы/Attention task execution fluency	Таблицы Шульте, среднее время выполнения, с/Schulte Table, mean execution time, sec
TMT-A, активность внимания/Attention activity	Тест слежения, часть А, время выполнения, с/Trail Making Test, part A, execution time, sec
TMT-B, переключаемость внимания/Task-switching ability	Тест слежения, часть В, время выполнения, с/Trail Making Test, part B, execution time, sec
Объем кратковременной вербальной памяти/Short-term verbal memory	Заучивание 10 слов, 1 предъявление/Learning of 10 words, 1 presentation
Долговременная память/Long-term verbal memory	Заучивание 10 слов, отсроченное воспроизведение/Learning of 10 words, delayed retrieval
Рабочая память/Working memory	BACS, количество правильно воспроизведенных числовых рядов/BACS, the number of correctly reproduced numerical series
Зрительно-конструктивные способности/Visual-constructive abilities	Тест комплексной фигуры Рея–Остеррица, копирование, балл/The Rey–Osterrieth complex figure test, copy, score
Кратковременная зрительно-моторная память/Short-term visual memory	Тест комплексной фигуры Рея–Остеррица, непосредственное воспроизведение, балл/The Rey–Osterrieth complex figure test, immediate recall, score
Долговременная зрительно-моторная память/Long-term visual memory	Тест комплексной фигуры Рея–Остеррица, отсроченное воспроизведение, балл/The Rey–Osterrieth complex figure test, delayed recall, score
Скорость обработки информации/Speed of processing	Тест Векслера, субтест «Шифровка», шкальная оценка/Wechsler Adult Intelligence Scale, Digit Symbol-Coding subtest, score

антипсихотическими препаратами. 28,6% больных получали монотерапию атипичными и 23,8% — монотерапию традиционными антипсихотическими препаратами. Из антипсихотических средств второго поколения пациентам чаще назначали оланзапин и рисперидон (соответственно 25,0 и 31,3% от общего числа больных, получавших атипичные антипсихотические препараты). Среди антипсихотических препаратов первой генерации преобладал галоперидол (40,0% пациентов среди принимавших конвенциональные антипсихотические препараты). Дозировки антипсихотических препаратов, в том числе их комбинаций, не превышали 6 мг рисперидонового/400 мг хлорпромазинового эквивалента [14]. 71,4% от общего числа обследованных пациентов получали традиционные антипсихотические препараты. В связи с побочными эффектами 42,9% этих больных принимали корректор экстрапирамидной симптоматики тригексифенидил.

Сравнение групп проводилось отдельно, поскольку гипотеза исследования предполагала наличие различий между следующими парами групп: пациенты с шизотипическим расстройством vs контрольная группа, больные параноидной шизофренией vs контрольная группа, пациенты с шизотипическим расстройством vs больные параноидной шизофренией.

В исследовании были использованы клинический метод и психологические методики, представленные в табл. 1.

Количественные переменные описывались средним и стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). Категориальные переменные выражались абсолютными значениями и долями от целого — n (%). Для обработки эмпирических данных использовались следующие статистические методы: для выявления связи двух переменных,

представленных в номинативных шкалах, — коэффициент сопряженности, двух количественных переменных — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; для сравнения независимых выборок — непараметрический критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллеса. Значимыми считали статистические различия при $p \leq 0,05$. 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная характеристика структуры нейрокогнитивного дефицита у пациентов с шизотипическим расстройством и параноидной шизофренией, а также их сопоставление с контрольной группой представлены в табл. 2, 3.

Показатели работоспособности методики «Таблицы Шульте» и активности внимания теста «ТМТ-А» у пациентов с шизотипическим расстройством и контрольной группы значимо не различались ($p = 0,281$ и $p = 0,164$ соответственно), при этом второй показатель оказался ниже нормативного значения у 40,0% больных. По результатам теста «ТМТ-В» выявлено значимое снижение показателя переключаемости внимания у пациентов с шизотипическим расстройством по сравнению с контрольной группой ($p = 0,015$), при этом у 60,0% пациентов показатель был ниже нормативного. Пациенты с шизотипическим расстройством значимо отличались от контрольной группы по показателю рабочей памяти BACS ($p = 0,028$), снижение которого выявлено у 60,0% больных. Зрительно-моторная координация в процессе формирования нового навыка по результатам методики

Таблица 2. Сравнение когнитивных показателей пациентов с расстройствами шизофренического спектра и контрольной группы (по критерию Манна–Уитни)**Table 2.** Comparison of cognitive functioning in patients with schizophrenic spectrum disorders and control group (according to the Mann–Whitney criterion)

Показатели/Indicators	Больные F21/Patients F21 (n = 20)	Больные F20/Patients F20 (n = 22)	Контрольная группа/Control group (n = 20)	Значимость различий F21/контроль/Significance of differences F21/control ($p \leq 0,05$)	Значимость различий F20/контроль/Significance of differences F20/control ($p \leq 0,05$)
Эффективность работы, с/Attention task execution fluency, sec	37,96 ± 7,6	40,96 ± 7,6	31,56 ± 2,1	0,281	0,099
TMT-A, активность внимания, с/Attention activity, sec	35,41 ± 6,21	47,12 ± 5,21	27,24 ± 4,01	0,164	0,021
TMT-B, переключаемость внимания, с/Task-switching ability, sec	90,71 ± 14,9	109,0 ± 13,9	68,03 ± 10,03	0,015	0,012
Объем кратковременной вербальной памяти/Short-term verbal memory	6,01 ± 0,91	5,52 ± 0,72	7,81 ± 0,15	0,028	0,032
Долговременная память/Long-term verbal memory	8,03 ± 0,67	6,21 ± 0,47	9,68 ± 0,32	0,036	0,019
Рабочая память/Working memory	17,29 ± 3,17	16,7 ± 2,13	21,13 ± 1,78	0,028	0,017
Зрительно-конструктивные способности, балл/Visual-constructive abilities, score	43,87 ± 8,33	42,87 ± 6,72	46,17 ± 9,4	0,261	0,210
Кратковременная зрительно-моторная память, балл/Short-term visual memory, score	33,75 ± 7,18	31,75 ± 4,19	38,12 ± 5,18	0,017	0,014
Долговременная зрительно-моторная память, балл/Long-term visual memory, score	32,15 ± 5,5	29,82 ± 4,6	36,82 ± 3,5	0,013	0,010
Скорость обработки информации, балл/Speed of processing, score	9,53 ± 2,23	8,63 ± 1,91	12,95 ± 0,33	0,021	0,017

Векслера «Шифровка» осуществлялась со снижением продуктивности ($p = 0,021$), этот показатель был ниже нормативного у 60% пациентов с шизотипическим расстройством. Установлено значимое снижение по сравнению с контрольной группой показателей объема вербальной кратковременной памяти ($p = 0,028$) и эффективности долговременного запоминания ($p = 0,036$), при этом первый показатель снижен у 45% больных, второй — у 55%. Баллы при копировании фигуры Рея–Остеррица у пациентов с шизотипическим расстройством и контрольной группы значимо не различались ($p = 0,261$), у 35% больных результат был ниже нормативного. При этом выявлено значимое снижение баллов по сравнению с контрольной группой при непосредственном ($p = 0,017$) и отсроченном воспроизведении ($p = 0,013$), первый показатель ниже нормативного у 65% пациентов, второй — у 75%. Следует отметить, что у 10% больных с шизотипическим расстройством выявлено снижение только показателя переключаемости внимания теста «TMT-B», у 5% пациентов с шизотипическим расстройством все когнитивные показатели находились в пределах нормы.

Больные шизофренией и контрольная группа значимо не различались по показателю работоспособности из методики «Таблицы Шульте» ($p = 0,099$). Установлено значимое снижение показателей активности внимания в тесте «TMT-A» и переключаемости внимания в тесте «TMT-B» у пациентов с шизофренией

по сравнению с контрольной группой ($p = 0,021$ и $p = 0,012$ соответственно), при этом первый показатель ниже нормативного значения у 63,6% больных, второй — у 77,3%. Пациенты с шизофренией значимо отличались от контрольной группы по показателю рабочей памяти BACS ($p = 0,017$), снижение выявлено у 81,8% больных. Зрительно-моторная координация в процессе формирования нового навыка по результатам методики Векслера «Шифровка» осуществлялась со снижением продуктивности ($p = 0,017$), у 90,9% больных показатель ниже нормативного. У пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой выявлено также значимое снижение объема вербальной кратковременной памяти ($p = 0,032$) и эффективности долговременного запоминания ($p = 0,019$), при этом первый показатель ниже нормативного значения у 72,7%, второй у 77,3% больных. Баллы при копировании фигуры Рея–Остеррица у пациентов с шизофренией и контрольной группы значимо не различались ($p = 0,210$), у 40,9% показатель ниже нормативного. При этом выявлено значимое снижение баллов по сравнению с контрольной группой при непосредственном ($p = 0,014$) и отсроченном воспроизведении ($p = 0,010$), первый показатель ниже нормативного у 77,3% пациентов, второй — у 86,4%. На рис. 1 показана кривая утомляемости, отражающая устойчивость внимания и работоспособность у пациентов с шизотипическим расстройством и шизофренией.

Таблица 3. Сравнение когнитивных показателей больных с шизотипическим расстройством и шизофренией (по критерию Манна–Уитни)**Table 3.** Cognitive functioning of patients with schizotypal disorder and schizophrenia (according to the Mann–Whitney criterion)

Показатели/Indicators	Больные F21/Patients F21 (n = 20)	Больные F20/Patients F21 (n = 22)	Значимость различий/Significance of differences (p ≤ 0,05)	Процент пациентов с F21, у которых показатель ниже нормативного/Percentage of patients with F21 below the standard	Процент пациентов с F20, у которых показатель ниже нормативного/Percentage of patients with F20 below the standard
5-я таблица Шульте, с/5 table Schulte, sec	38,46 ± 6,6	48,25 ± 5,3	0,026	–	–
TMT-A, активность внимания, с/Attention activity, sec	35,41 ± 6,21	47,12 ± 5,21	0,034	40%	63,6%
TMT-B, переключаемость внимания, с/Task-switching ability, sec	90,71 ± 14,9	109,73 ± 13,9	0,019	60%	77,3%
Объем кратковременной вербальной памяти/Short-term verbal memory	6,01 ± 0,91	5,5 ± 0,72	0,467	45%	72,7%
Долговременная память/Long-term verbal memory	8,23 ± 0,67	6,21 ± 0,47	0,031	55%	77,3%
Рабочая память/Working memory	17,29 ± 3,17	16,7 ± 2,13	0,566	60%	81,8%
Зрительно-конструктивные способности, балл/Visual-constructive abilities, score	43,87 ± 8,33	42,87 ± 6,72	0,181	35%	40,9%
Кратковременная зрительно-моторная память, балл/Short-term visual memory, score	33,75 ± 7,18	31,75 ± 4,19	0,241	65%	77,3%
Долговременная зрительно-моторная память, балл/Long-term visual memory, score	32,15 ± 5,5	29,82 ± 4,6	0,016	75%	86,4%
Скорость обработки информации, балл/Speed of processing, score	9,53 ± 2,23	8,63 ± 1,91	0,184	60%	90,9%

Время выполнения каждой таблицы в группах сравнения находилось в пределах нормативных значений (менее 50 с). Выявлена меньшая устойчивость внимания у больных шизофренией по сравнению

с пациентами с шизотипическим расстройством («Таблицы Шульте», скорость выполнения 5-й таблицы значимо ниже, $p = 0,026$). В то же время показатель активности внимания (темпа простых сенсомоторных

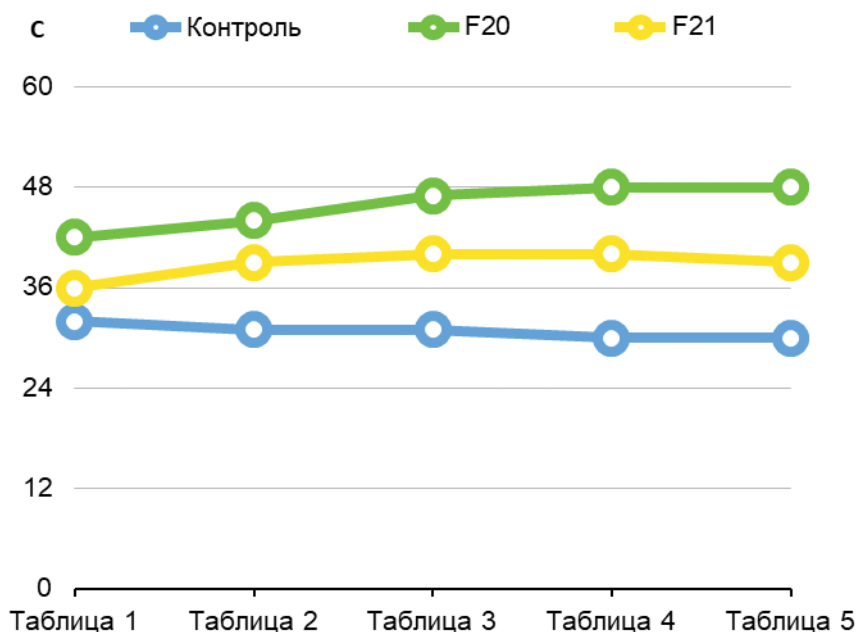
**Рис. 1.** Кривая утомляемости, отражающая устойчивость внимания и работоспособность в группах с диагнозом F20, F21 и контрольной группе (на стимульном материале таблиц Шульте, с)**Fig. 1.** Fatigue curve for reflecting sustained attention in groups diagnosed with F20, F21 and the control group (on the stimulus material Schulte's tables, sec)

Таблица 4. Сравнение показателей когнитивного функционирования у пациентов с различной антипсихотической терапией (по критерию Краскела–Уоллеса)**Table 4.** Cognitive functioning of patients with various antipsychotic therapy (according to the Kraskul–Wallace criterion)

Показатели/Indicators	Антипсихотики/Antipsychotics			Уровень значимости/Significance level (<i>p</i>)
	Первой генерации/First generation	Второй генерации/Second generation	Комбинированная антипсихотическая терапия/Antipsychotic combined treatment	
Эффективность работы/Attention task execution fluency	42,05 ± 2,05	36 ± 7,64	37,95 ± 9,12	0,54
TMT-A, активность внимания, с/Attention activity, sec	37,5 ± 3,11	30,5 ± 6,36	36,08 ± 9,59	0,40
TMT-B, переключаемость внимания, с/Task-switching ability, sec	98,33 ± 7,77	52,15 ± 5,33	95 ± 26,85	0,36
Скорость обработки информации, балл/Speed of processing, score	8,64 ± 3,10	9,52 ± 0,71	9,75 ± 4,65	0,77
Объем кратковременной вербальной памяти/Short-term verbal memory	6,2 ± 1,16	6,25 ± 1,41	6,83 ± 1,03	0,41
Долговременная память/Long-term verbal memory	6,16 ± 2,1	7,21 ± 2,3	7,13 ± 0,49	0,15
Рабочая память/Working memory	16,75 ± 1,71	18,2 ± 2,12	17,25 ± 2,8	0,68
Зрительно-конструктивные способности, балл/Visual-constructive abilities, score	43,57 ± 2,63	44,5 ± 2,12	43 ± 2,78	0,72
Кратковременная зрительно-моторная память, балл/Short-term visual memory, score	32,5 ± 6,03	32 ± 8,49	31,89 ± 4,96	0,93
Долговременная зрительно-моторная память, балл/Long-term visual memory, score	33,35 ± 4,35	33,44 ± 4,24	31,22 ± 4,68	0,54

реакций) «ТМТ-А» у больных шизофренией значительно ниже, чем у пациентов с шизотипическим расстройством ($p = 0,34$) (табл. 3). По результатам теста «ТМТ-В» у больных шизофренией выявлено более выраженное снижение продуктивности психической деятельности по сравнению с пациентами с шизотипическим расстройством. Показатели рабочей памяти BACS и скорости обработки информации по результатам методики Векслера «Шифровка» снижены как у пациентов с шизотипическим расстройством, так и у больных шизофренией без значимых различий ($p = 0,566$ и $p = 0,184$ соответственно). Показатели вербальной кратковременной и долговременной памяти снижены в обеих группах сравнения, при этом эффективность долговременного запоминания у пациентов с шизотипическим расстройством значительно лучше ($p = 0,031$). Баллы при копировании фигуры Рея–Остеррица у больных обеих групп значимо не отличались от контрольной группы, но при непосредственном и отсроченном воспроизведении значимо ниже по сравнению с контрольной группой. При этом пациенты с шизотипическим расстройством имели значимо более высокий балл при отсроченном воспроизведении по сравнению с больными шизофренией ($p = 0,016$).

В представленной работе были выявлены взаимосвязи между отягощенной наследственностью у пациентов с шизотипическим расстройством и сниженными результатами методики «Фигура Рея–Остеррица»: при копировании (r Спирмена = 0,744, $p \leq 0,05$), непосредственном (r Спирмена = 0,698, $p \leq 0,05$) и отсроченном воспроизведении (r Спирмена = 0,696, $p \leq 0,05$). Имеется прямая связь между частотой обращения

за медицинской помощью и результатами выполнения теста «ТМТ-В» у пациентов с шизотипическим расстройством (r Спирмена = 0,421, $p \leq 0,05$).

Установлено, что терапию двумя антипсихотическими препаратами чаще получали пациенты с шизотипическим расстройством (коэффициент сопряженности = 0,450, $p < 0,05$). При сравнении когнитивного функционирования пациентов, принимающих антипсихотические препараты только первого или второго поколения, и больных с антипсихотической политерапией не было выявлено значимых различий (табл. 4). Отмечено, что пациенты, принимавшие тригексифенидил, хуже справлялись с заданием на зрительно-моторную координацию для оценки активного внимания «ТМТ-А» по сравнению с теми, кто не принимал корректор ($M = 44,3 \pm 6,65$ и $33,5 \pm 7,92$ соответственно, $p = 0,04$ по критерию Манна–Уитни).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование показало, что вербальная, зрительная и рабочая память, переключаемость внимания (исполнительные функции), скорость обработки информации у пациентов с шизотипическим расстройством и параноидной шизофренией снижены по сравнению с контрольной группой. Эти результаты согласуются с данными других исследований [2, 4, 9, 15] в том, что указанные нарушения наблюдаются среди наиболее выраженных и часто встречающихся у больных шизофренией и они рассматриваются в качестве потенциальных маркеров шизофренического процесса.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты с шизотипическим расстройством и больные шизофренией демонстрируют схожие по структуре, но различающиеся по выраженности когнитивные нарушения. Показано, что зрительно-пространственные способности и зрительная память, активное внимание, в том числе его устойчивость и переключаемость (исполнительные функции), эффективность долговременного запоминания у пациентов с шизотипическим расстройством нарушены в меньшей степени по сравнению с больными шизофренией. В целом данные согласуются с мнением о том, что выраженность общего нейрокогнитивного дефицита при шизотипическом расстройстве меньше [11], однако это утверждение не распространяется на все когнитивные функции: и у пациентов с шизотипическим расстройством, и у пациентов с шизофренией достаточно сохранены зрительно-конструктивные способности (по результатам методики «Фигура Рая–Остеррица»).

У пациентов с шизотипическим расстройством выявлен дефицит зрительно-моторной памяти, характерный и для больных шизофренией при немедленном и отставленном воспроизведении, в то время как показатели по копированию были близки к нормативным [16]. Снижение рабочей памяти и скорости обработки информации характерно как для пациентов с шизотипическим расстройством, так и больных параноидной шизофренией, что коррелирует с данными метаанализа о присутствии этого дефицита у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, в том числе и при состояниях высокого риска шизофрении, с большей величиной эффекта по сравнению с другими когнитивными областями [17]. Другой метаанализ показал, что способность кодирования цифровых символов у больных шизофренией значительно нарушена. Это позволило предположить, что скорость обработки информации является одной из наиболее чувствительных областей когнитивного функционирования [18] и ассоциирована с исполнительным функционированием, беглостью речи и памятью [19, 20]. Дефицит вербальной памяти и внимания может быть ранним маркером аномального психического развития [4]. В лонгитюдном исследовании сравнение пациентов с потенциально продромальным состоянием показало, что снижение долговременной памяти может рассматриваться в качестве индикатора уязвимости и помочь предсказать переход в психоз [21].

Выявленная связь между отягощенной наследственностью и сниженными показателями когнитивного функционирования по результатам методики «Фигура Рая–Остеррица» согласуется с данными литературы о наличии у людей с семейным риском психоза дефицита зрительно-пространственных навыков [4, 22].

У пациентов с шизотипическим расстройством отмечается снижение продуктивности психической деятельности, но менее выраженное, чем у больных параноидной шизофренией, при выполнении заданий, предъявляющих более высокие требования

к произвольной регуляции, рабочей памяти, с необходимостью длительного сосредоточения, повышенной концентрации и переключения внимания. Высказана гипотеза, что при шизотипическом расстройстве и шизофрении имеется общая генетическая уязвимость коры левой височной области. Однако существуют генетические или средовые факторы, такие как резерв лобных долей или общий интеллект, которые могут снизить действие генов предрасположенности к шизофрении до уровня нарушений, наблюдаемых при шизотипическом расстройстве [23].

У 10% больных с шизотипическим расстройством выявлено снижение только показателя переключаемости внимания «ТМТ-В». Кроме того, была выявлена связь между этим показателем и частотой обращения за медицинской помощью, что может указывать на неблагоприятный характер течения заболевания и частые обострения. В литературе есть указание, что наличие больного шизофренией в семье предсказывает худшие результаты тестов на исполнительные функции у его здоровых родственников и что, в частности, тест слежения «ТМТ» может указывать на эндофенотипический признак [15], при этом продолжительность болезни и клинический статус (стационарный или амбулаторный) оказывают небольшое влияние на результаты теста [24].

Результаты настоящего исследования согласуются с данными литературы о широкой распространенности в реальной практике антипсихотической полипрагмазии в рамках поддерживающей противорецидивной терапии расстройств шизофренического спектра [25]. Установлено, что комбинированную терапию антипсихотиками чаще получали пациенты с шизотипическим расстройством. Можно предположить, что это связано с более низким качеством ремиссий у больных с непсихотическими аутохтонными расстройствами, по сравнению с больными с психотическими формами шизофрении [7].

В последние годы антипсихотическая политерапия стала более приемлемой стратегией в терапии некоторых сложных, резистентных к монотерапии состояний [26]. Полученные результаты подтверждают мнение о том, что терапия антипсихотическими препаратами, независимо от их количества, при соблюдении дозировок (менее 6 мг рисперидонового/400 мг хлорпромазинового эквивалента) значимо не ухудшает когнитивное функционирование у больных шизофренией [14, 25].

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с шизотипическим расстройством демонстрируют схожий по структуре, но в целом менее выраженный нейрокогнитивный дефицит по сравнению с больными шизофренией.

2. Имеется прямая связь между степенью дефицита зрительно-пространственных навыков и семейным риском психоза. Частота обращения за медицинской

помощью (неблагоприятное течение заболевания) связана с исполнительным функционированием.

3. Антипсихотическая политерапия при соблюдении дозировок (менее 6 мг рисперидонового/400 мг хлорпромазинового эквивалента) не является значимым фактором когнитивных расстройств у больных шизофренией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. *Br J Psychiatry Suppl.* 1999;37:16–18.
2. Kahn RS, Keefe RS. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(10):1107–1112. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.155
3. Greenwood TA, Shutes-David A, Tsuang DW. Endophenotypes in Schizophrenia: Digging Deeper to Identify Genetic Mechanisms. *J Psychiatr Brain Sci.* 2019;4(2):e190005. DOI: 10.20900/jpbs.20190005
4. Sheffield JM, Karcher NR, Barch DM. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol Rev.* 2018;28(4):509–533. DOI: 10.1007/s11065-018-9388-2 Epub 2018 Oct 20.
5. Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A, McClure MM, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol Psychiatry.* 2008;63(5):505–511. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.05.022
6. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. 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;162(3):495–506. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.3.495
7. Коцюбинский АП. Аутохтонные непсихотические расстройства. СПб.: СпецЛит, 2015:495 с. Kotsyubinsky AP. Autochthonous nonpsychotic disorders. St. Petersburg: SpetsLit, 2015:495 p. (In Russ.).
8. Шмуклер АБ, Сюняков ТБ. Когнитивные нарушения у больных шизофренией. *Современная терапия психических расстройств.* 2018;4:8–17. DOI: 10.21265/PSYPH.2018.47.21772 Shmukler AB, Syunyakov TB. Cognitive disorders in patients with schizophrenia. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv.* 2018;4:8–17. (In Russ.). DOI: 10.21265/PSYPH.2018.47.21772
9. Дорофейкова МВ, Петрова НН. Нарушения когнитивных функций при шизофрении и их коррекция. *Современная терапия психических расстройств.* 2015;1:2–9. Dorofeikova MV, Petrova NN. Disorders of cognitive functions in schizophrenia and their correction. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv.* 2015;1:2–9. (In Russ.).
10. Dorofeikova M, Neznanov N, Petrova N. Cognitive deficit in patients with paranoid schizophrenia: Its clinical and laboratory correlates. *Psychiatry Research.* 2018;262:542–548. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.09.041
11. Lenzenweger MF. Schizotypy, schizotypic psychopathology and schizophrenia. *World Psychiatry.* 2018;17(1):25–26. DOI: 10.1002/wps.20479
12. Siever LJ, Davis KL. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry.* 2004;161(3):398–413. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.3.398 PMID: 14992962
13. Киренская АВ, Сторожева ЗИ, Ткаченко АА. Нейрофизиологические эндофенотипы шизофрении как инструмент для изучения внимания и контроля поведения: перспективы исследований и диагностики. СПб.: Нестор-История, 2015:336 с. ISBN 978-5-4469-0668-0 Kirenskaya AB, Storozheva ZI, Tkachenko AA. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia as a tool for studying attention and behavior control: prospects for research and diagnosis. Saint Petersburg: Nestor-Istoriya, 2015:336 p. (In Russ.). ISBN 978-5-4469-0668-0
14. Elie D, Poirier M, Chianetta J, Durand M, Grégoire 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;24(7):1037–1044. DOI: 10.1177/0269881108100777 Epub 2009 Jan 22. PMID: 19164494
15. Aydın E, Cansu Ülgen M, Tabo A, Devrim Balaban Ö, Yeşilyurt S, Yumrukçal H. Executive function and genetic loading in nonpsychotic relatives of schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2017;248:105–110. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.12.027 Epub 2016 Dec 21. PMID: 28038438
16. Kim D, Kim JW, Koo TH, Yun HR, Won SH. Shared and distinct neurocognitive endophenotypes of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2015;13(1):94–102. DOI: 10.9758/cpn.2015.13.1.94
17. Siddi S, Petretto DR, Preti A. Neuropsychological correlates of schizotypy: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Cogn Neuropsychiatry.* 2017;22(3):186–212. DOI: 10.1080/13546805.2017.1299702 Epub 2017 Mar 13. PMID: 28288547
18. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(5):532–542. DOI: 10.1001/archpsyc.64.5.532 PMID: 17485605
19. Knowles EE, Weiser M, David AS, Glahn DC, Davidson M, Reichenberg A. The puzzle of processing speed, memory, and executive function impairments in schizophrenia: fitting the pieces together. *Biol Psychiatry.* 2015;78(11):786–793. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.01.018

20. Keefe RS, Harvey PD. Understanding symbol coding in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2015;78(11):744–746. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.09.005 PMID: 26542742
21. Pukrop R, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Bechold A, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J. Neurocognitive indicators for a conversion to psychosis: comparison of patients in a potentially initial prodromal state who did or did not convert to a psychosis. *Schizophr Res*. 2007;92(1–3):116–125. DOI: 10.1016/j.schres.2007.01.020 Epub 2007 Mar 6. PMID: 17344028
22. Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, Tsuang MT, Walker EF, Woods SW, Bearden CE, Christensen BK, Hawkins K, Heaton R, Keefe RS, Heinssen R, Cornblatt BA; North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) Group. Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(6):578–588. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.66 PMID: 20530007; PMCID: PMC3332118
23. Rosell DR, Futterman SE, McMaster A, Siever LJ. Schizotypal personality disorder: a current review. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(7):452. DOI: 10.1007/s11920-014-0452-1 PMID: 24828284; PMCID: PMC4182925
24. Laere E, Tee SF, Tang PY. Assessment of Cognition in Schizophrenia Using Trail Making Test: A Meta-Analysis. *Psychiatry Investig*. 2018;15(10):945–955. DOI: 10.30773/pi 2018. 07. 22. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30223641; PMCID: PMC6212701
25. Петрова НН, Дорофейкова МВ. Антипсихотическая полипрагмазия: за и против. *Современная терапия психических расстройств*. 2016;(1):11–17. Petrova NN, Dorofeikova MV. Antipsychotic polypragmasia: pros and cons. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2016;(1):11–17. (In Russ.).
26. Петрова НН. К вопросу о комбинированной терапии шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2020;(2):12–18. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.10.43.002
Petrova NN. On the question of combined therapy of schizophrenia. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv*. 2020;(2):12–18. (In Russ.). DOI: 10.21265/PSYPH.2020.10.43.002

Сведения об авторах

Наталья Николаевна Петрова, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии, СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

petrova_nn@mail.ru

Валерия Валерьевна Марарица, ординатор, кафедра психиатрии и наркологии, СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0855-7893>

mararitsa@list.ru

Information about the authors

Nataliia N. Petrova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Psychiatry and Narcology Department, St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

petrova_nn@mail.ru

Valeria V. Mararitsa, Resident, Psychiatry and Narcology Department, St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0855-7893>

mararitsa@list.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 17.09.2021
Received 17.09.2021

Дата рецензии 16.12.2021
Revised 16.12.2021

Дата принятия 30.11.2021
Accepted for publication 30.11.2021