

© Карпинская Ю.В. и др., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-008.42

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-74-83>

Выделение когнитивных подтипов шизофрении (с оценкой перцептивных нарушений). Пилотное исследование

В.Ю. Карпинская¹, М.А. Тумова^{1,2}, В.А. Ляховецкий¹, В.В. Становая², М.В. Иванов²¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, РоссияАвтор для корреспонденции: Валерия Юльевна Карпинская, karpinskaya78@mail.ru

Резюме

Обоснование: гетерогенность шизофрении препятствует усилиям по обеспечению адекватного лечения. Одним из шагов к оптимизации лечения является углубление понимания разнообразия когнитивных нарушений при этом заболевании. Быть может, вследствие этой неоднородности, несмотря на то что нарушения зрительного восприятия оказываются частым симптомом шизофрении, многие исследования демонстрируют противоречивые данные. **Целью** нашего исследования было выделение однородных групп пациентов с шизофренией на основе восприимчивости к иллюзии Понцо, выраженности когнитивных нарушений (BACS T-score) и тяжести психического состояния в процессе терапии (общий балл по шкале PANSS), а также изучение связи между клиническими показателями и величиной иллюзии. **Пациенты и методы:** в проспективное шестинедельное обсервационное исследование были включены 30 пациентов с параноидной формой шизофрении на второй неделе стабильной антипсихотической монотерапии, 11 из которых были в связи с наличием критериев исключения. На второй и восьмой неделе терапии у пациентов оценивали восприимчивость к иллюзии Понцо, когнитивные нарушения с помощью батареи тестов BACS и тяжесть психического состояния с использованием шкалы PANSS. **Результаты:** с помощью кластерного анализа были выделены два кластера пациентов, которые различались по выраженности когнитивно-перцептивных нарушений. Пациенты первого кластера ($n = 9$) со значительно более высоким баллом по негативным симптомам PANSS и выраженными когнитивными нарушениями на второй и восьмой неделе терапии были склонны к переоценке иллюзии Понцо, в то время как у пациентов второго кластера ($n = 10$) восприимчивость к иллюзии Понцо была ниже. **Выводы:** проведенное исследование позволило выделить два кластера пациентов, отличающихся по тяжести когнитивных и зрительных нарушений; была продемонстрирована связь восприимчивости к иллюзии Понцо с такими клиническими показателями, как негативные и когнитивные симптомы, что подтверждает информативность использования методологии зрительных иллюзий в качестве маркера психического состояния.

Ключевые слова: шизофрения, когнитивные функции, иллюзия Понцо, BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

Для цитирования: Карпинская В.Ю., Тумова М.А., Ляховецкий В.А., Становая В.В., Иванов М.В. Выделение когнитивных подтипов шизофрении (с оценкой перцептивных нарушений). Пилотное исследование. *Психиатрия*. 2022;20(4):74–83. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-74-83>

Конфликт интересов: работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (проект № 22-18-00074) «Психологические механизмы рассогласования восприятия и действия при решении задач в условиях зрительных иллюзий».

RESEARCH

UDC 616.89-008.42

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-74-83>

Detection of Cognitive Subtypes of Schizophrenia (with Assessment of Perceptual Disorders). A Pilot Study

V.Yu. Karpinskaia¹, M.A. Tumova^{1,2}, V.A. Lyakhovetsky¹, V.V. Stanovaya², M.V. Ivanov²¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, RussiaCorresponding author: Valeria Yu. Karpinskaia, karpinskaya78@mail.ru

Resume

Background: the heterogeneity of schizophrenia impedes our efforts to provide adequate treatment. One step toward optimizing treatment is to deepen our understanding of cognitive variety in this disorder. Perhaps due to this heterogeneity, although visual impairment is a frequent symptom of schizophrenia, many studies show inconsistent data. **The aim** of our study was

to identify homogeneous groups of patients with schizophrenia based on susceptibility to the Ponzo illusion, cognitive impairment degree (BACS T-score) and severity of mental state during therapy (Total PANSS score) and to examine the relationship between clinical parameters and the value of the illusion. **Patients and methods:** a prospective six-week observational study included 30 patients with the paranoid form of schizophrenia in the second week of stable antipsychotic monotherapy, 11 of whom dropped out due to exclusion criteria. At the second and eighth weeks of treatment, patients were assessed for susceptibility to the Ponzo illusion, cognitive impairment using a battery of BACS tests, and severity of mental status during a semi-structured interview using the PANSS scale. **Results:** the cluster analysis identified 2 clusters of patients who differed in their susceptibility to the Ponzo illusion. Patients in the first cluster ($n = 9$) with a significantly higher score on negative PANSS symptoms and marked cognitive impairment in the second and eighth weeks of therapy were prone to overestimate the Ponzo illusion, while patients in the second cluster ($n = 10$) were less susceptible to the Ponzo illusion. **Conclusions:** this study allowed us to identify two clusters of patients differing in the severity of cognitive and visual impairments, the relationship of susceptibility to Ponzo illusion with such clinical indicators as negative and cognitive symptoms was demonstrated, which confirms the informative value of using the visual illusion methodology as a marker of mental state.

Keywords: schizophrenia, cognitive functions, Ponzo's illusion, BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia), PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)

For citation: Karpinskaia V.Yu., Tumova M.A., Lyakhovetsky V.A., Stanovaya V.V., Ivanov M.V. Detection of Cognitive Subtypes of Schizophrenia (with Assessment of Perceptual Disorders). A Pilot Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(4):74–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-4-74-83>

Conflict of Interest: this work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 22-18-00074) "Psychological mechanisms of perception and action mismatch when solving tasks under visual illusions".

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, когнитивные нарушения не являясь диагностическим критерием шизофрении, однако они встречаются у 98% пациентов и являются одним из главных факторов, определяющих неблагоприятный функциональный исход [1]. Большинство исследований когнитивных нарушений при шизофрении посвящено вниманию, памяти и исполнительным функциям [2], а перцептивные нарушения, которые часто обнаруживают у больных шизофренией, остаются малоизученными. При этом имеются данные, свидетельствующие о специфических различиях в восприятии между больными шизофренией и здоровыми испытуемыми [2–4]. Изучение перцептивной обработки представляется крайне важным не только в связи с наличием нарушений у больных шизофренией, но и в качестве потенциального маркера, отражающего актуальное психическое состояние, которое поддается объективной количественной оценке [5].

При шизофрении наблюдаются нарушения перцептивной обработки в разных модальностях, при этом преобладают исследования зрительного восприятия, что может быть связано как с частотой выявляемых нарушений именно в этой области, так и с превалирующей ролью зрения по сравнению с другими органами чувств [3, 4]. Имеющиеся знания о строении зрительной системы в норме позволяют обоснованно формировать концепции перцептивной дисфункции при шизофрении [6]. Лонгитюдные исследования показали возможность прогнозирования развития расстройств шизофренического спектра у детей из группы высокого риска на основе измерения степени зрительной дисфункции [7]. Следовательно, аномалии зрительного восприятия можно рассматривать как эндофенотипы шизофрении [5].

Предполагается, что зрительные нарушения при шизофрении связаны с аномалиями в обеих основных зрительных системах: магноцеллюлярной (дорсальный

путь), которая быстро проводит входные данные низкой пространственной частоты от сетчатки к зрительной коре и функционирует в основном в режиме высокого, нелинейного усиления, и парвоцеллюлярной (вентральный путь), которая медленно проводит информацию более высокой пространственной частоты и демонстрирует более линейный ответ на увеличение контраста стимула. Имеются данные о связи нарушений в дорсальном и вентральном путях с тяжестью психического состояния и когнитивным дефицитом [8–10].

Использование методологии оптических иллюзий для понимания механизмов зрительного восприятия оправданно, поскольку в формировании иллюзий вовлечены различные структуры мозга, обеспечивающие такие свойства восприятия, как константность, группировка и влияние фона [11]. В результате многочисленных исследований было установлено, что пациенты с шизофренией менее восприимчивы ко многим иллюзиям по сравнению со здоровыми людьми [4, 12, 13]. Однако существуют и противоположные данные. L. Grzeczowski и соавт. (2018) показали, что при шизофрении восприятие зрительных иллюзий не отличается от состояния психического здоровья [14], а С. Teufel и соавт. (2015), напротив, описали, как испытуемые с субклиническим уровнем психотических симптомов значительно больше подвергались влиянию иллюзий, чем здоровые испытуемые [15]. Эти различия могут быть связаны с неоднородностью исследуемых выборок. Кроме того, шизофрения представляет собой достаточно гетерогенную группу заболеваний, в основе которых могут лежать различные нейробиологические механизмы [16]. Существенная гетерогенность шизофрении препятствует нашим усилиям по обеспечению адекватного лечения. В исследованиях, проведенных G. Goldstein и соавт. (1998), T.W. Weickert и соавт. (2000), Е. Bora (2016), S.P. Carruthers и соавт. (2019) с использованием разных когнитивных тестов и разных подходов к классификации, было выявлено, что когнитивные нарушения у пациентов с шизофренией имеют разную степень выраженности. Чаще всего

выделяют три отдельные когнитивные подгруппы: группа с высокими когнитивными способностями, группа с легкими или умеренными когнитивными нарушениями и подгруппа с выраженными нарушениями [17–20]. Многие гены-кандидаты, ассоциированные с шизофренией, могут вызывать задержку нервно-психического развития и ухудшать когнитивные функции [21–24]. Учитывая количество генов-кандидатов и их возможных комбинаций, ассоциированных с шизофренией и когнитивными нарушениями, можно предположить существенную гетерогенность когнитивных нарушений в рамках этой нозологии. Предполагается, что когнитивные нарушения являются информативным эндофенотипом шизофрении и перспективным направлением для терапии [25]. Одним из шагов к оптимизации лечения стало углубление нашего понимания неоднородности когнитивных дисфункций.

Восприятие (в том числе и зрительное) представляет одну из когнитивных функций человека, обеспечивающих построение внутренней картины мира и адаптацию к условиям среды. Поскольку при шизофрении наблюдается нарушение функционирования разных когнитивных функций и в различной степени, то наличие связи между нарушениями сложно предсказать. Мы не обнаружили работ, направленных на изучение взаимосвязи зрительных нарушений с другими когнитивными функциями.

Принимая во внимание вышеизложенное, мы предположили, что включение характера зрительных нарушений наряду с оценками остальных когнитивных функций в модель кластеризации позволит уточнить классификацию пациентов с шизофренией. Методы классификации позволяют выделить группы пациентов с определенными клиническими особенностями, а в дальнейшем оптимизировать подходы к лечению с учетом этих отличий. В связи с этим классификация является важным этапом на пути к персонализации терапии.

Для оценки зрительного восприятия у пациентов мы исследовали восприимчивость к иллюзии Понцо. Иллюзия Понцо была выбрана для настоящего исследования потому, что, во-первых, механизмы ее формирования предположительно связаны с областями мозга, содержащими бинокулярные нейроны (т.е. начиная с V1 и далее) [16, 26]. Считается, что эти области мозга меняют свои свойства при шизофрении [27]. Во-вторых, иллюзия Понцо широко исследована в норме и при заболеваниях нервной системы, и, в частности, при шизофрении, причем ее сила зависит от длительности этого заболевания [9].

Безусловно, шизофрения затрагивает не только когнитивно-перцептивные домены, но и общее психопатологическое пространство, именно потому в нашей модели мы также учитывали баллы шкалы PANSS, которая широко используется для количественной оценки психопатологической симптоматики. Такое дименсиональное рассмотрение симптомов шизофрении может в дальнейшем помочь в оптимизации диагностики подходов к терапии. Кроме того, взаимосвязь между

тяжестью психического состояния и выраженностью когнитивно-перцептивных нарушений остается неясной и требует более детального изучения.

Целью исследования было выделение однородных групп пациентов с шизофренией на основе восприимчивости к иллюзии Понцо, выраженности когнитивных нарушений (BACS T-score) и тяжести психического состояния в процессе терапии (общий балл по шкале PANSS) и изучение связи между клиническими показателями и величиной иллюзии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное шестинедельное наблюдательное исследование проводилось на базе Национального исследовательского медицинского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. В исследовании принимали участие 30 пациентов (мужчины и женщины в возрасте 18–45 лет) с диагнозом параноидная шизофрения (F20) соответственно критериям МКБ-10, получающие монотерапию антипсихотиками первого или второго поколения.

Критерии не включения: 1) возраст моложе 18 и старше 45 лет; 2) отказ от участия; 3) наличие актуальной продуктивной психопатологической симптоматики, определяющей поведение пациента; 4) высокий риск суицидального и/или агрессивного поведения; 5) наличие сопутствующего тяжелого острого или хронического соматического заболевания, требующего постоянной дополнительной терапии; 6) беременность и период лактации; 7) наличие онкологической патологии; 8) органическое поражение ЦНС; алкогольная и/или наркотическая зависимость при приеме более одного антипсихотика и любых других психотропных препаратов (допускался прием тригексифенидила для коррекции экстрапирамидной симптоматики до 8 мг/сут) [28]. Пациенты исключались из исследования при отказе от участия после подписания информированного согласия, при изменении терапии, ухудшении психического состояния: при появлении или усилении актуальной продуктивной психопатологической симптоматики, определяющей поведение пациента, а также при высоком риске суицидального и агрессивного поведения. В связи с наличием критериев исключения из исследования было 11 пациентов: у девяти пациентов были изменения в терапии (ухудшение психического состояния ($n = 4$) или обострение хронического заболевания ($n = 2$), развитие коронавирусной инфекции средней степени тяжести ($n = 3$), двое отказались от продолжения участия в исследовании уже после подписания информированного согласия.

Этические аспекты

Все пациенты перед началом исследования подписали добровольное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (№ ЭК-И-120/19 от 24.10.2019). Обследование пациентов

проводилось в соответствии с протоколом, стандартами GCP, Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и нормативными требованиями.

Ethic aspects

All patients signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (protocol #ЭК-И-120/19 from 24.10.2019). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Тестирование пациентов проходило в присутствии врача-психиатра — сотрудника стационара. Острота зрения всех испытуемых была нормальной или скорректированной до нормы. Для уменьшения влияния медикаментозной терапии пациенты включались в исследование на второй неделе стабильной антипсихотической монотерапии, повторное обследование проводилось на восьмой неделе терапии. Все процедуры исследования проводились в двух точках.

Тяжесть психического состояния пациентов и когнитивные нарушения оценивались врачом-психиатром с использованием шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [29] и батареи тестов BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) [1].

Величину силы иллюзии Понцо исследовали с помощью метода средней ошибки (подравнивание) у больных шизофренией. Стимулы предъявлялись на мониторе (IIYAMA Prolite T2252MTS, Japan) с видимой областью 476,64 на 268,11 мм. Участники располагались перед монитором; голова фиксировалась лобно-подбородочной стойкой на расстояние 60 см от монитора. Разрешение экрана составляло 1920 × 1080, и, следовательно, видимый экран составлял 43° × 25° угла обзора. Параметры монитора: значение гаммы 2,2,

цветовая температура (точка белого) 6500K. Стимульный материал состоял из 10 изображений иллюзии Понцо (рис. 1).

Длина стимулов была вариабельной (4,5 см, 6 см, 7,5 см, 9 см, 11,5 см или 4,3 угловых градуса, 5,7 угл. град., 7,2 угл. град., 8,6 угл. град., 10,9 угл. град. соответственно), стимулы предъявляли в случайном порядке.

Задача состояла в том, чтобы уравнивать длины обоих центральных отрезков. В каждом испытании верхний центральный отрезок был эталоном, и испытуемый мог изменить длину нижнего отрезка, который изначально был равен верхнему, нажав клавиши «вверх» или «вниз» (см. рис. 1). Срок выполнения задачи не ограничивался. Экспериментатор нажимал клавишу «Ввод», когда испытуемый сообщал, что отрезки равны.

Сила иллюзий оценивалась как:

$$\frac{L_{\text{нижний}} - L_{\text{верхний}}}{L_{\text{верхний}}},$$

где $L_{\text{верхний}}$ — длина верхнего отрезка, а $L_{\text{нижний}}$ — длина нижнего отрезка (меняется испытуемым во время подравнивания).

В данном исследовании в кластерный анализ не включались здоровые испытуемые, так как кроме когнитивно-перцептивных оценок в двух точках учитывался также общий балл по шкале PANSS, который используется только для оценки состояния больных шизофренией.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли с помощью языка программирования R (версия 4.0.2) в RStudio v1.4.1717. Социодемографические данные и показатели клинической шкалы представлены с использованием описательной статистики и выражаются в виде среднего значения ± стандартное отклонение или медианы (межквартильный размах) для непрерывных переменных, а также числа и процента для категориальных переменных. Для анализа категориальных переменных использовался точный критерий Фишера. Иерархическая кластеризация методом Варда была применена к данным, которые включали величину иллюзии Понцо и общий балл по шкале PANSS и BACS T-score на второй и восьмой неделе терапии. Метод минимальной дисперсии Варда был использован в качестве критерия кластеризации в связи с тем, что этот метод имеет преимущество минимизации общей внутрикластерной дисперсии. Перед расчетом квадрата евклидова расстояния переменные были стандартизованы. На следующем этапе сравнивались клинко-демографические данные между кластерами пациентов. Различия клинических и демографических параметров в кластерах оценивались с помощью W-критерия Вилкоксона. Для оценки нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. В качестве критического уровня значимости (p), при котором отвергалась нулевая гипотеза, было выбрано значение 0,05. Во всех случаях использовалась двухфакторная статистика.

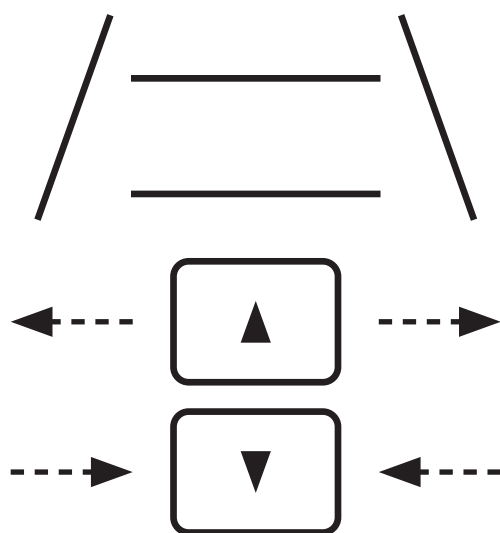


Рис. 1. Иллюзия Понцо

Fig. 1. Ponzo illusion

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выборка состояла из 19 пациентов с параноидной формой шизофрении: девять мужчин (47,4%) и 10 женщин (52,6%). Средний возраст испытуемых составил

$25,58 \pm 6,13$ года; средняя длительность заболевания — $8,05 \pm 5,02$ года. Медиана хлорпромазинового эквивалента по выборке равнялась 400 (235) мг/сут, дозы тригексифенидила — 6 (3) мг/сут.

Были выделены два кластера пациентов (рис. 2).

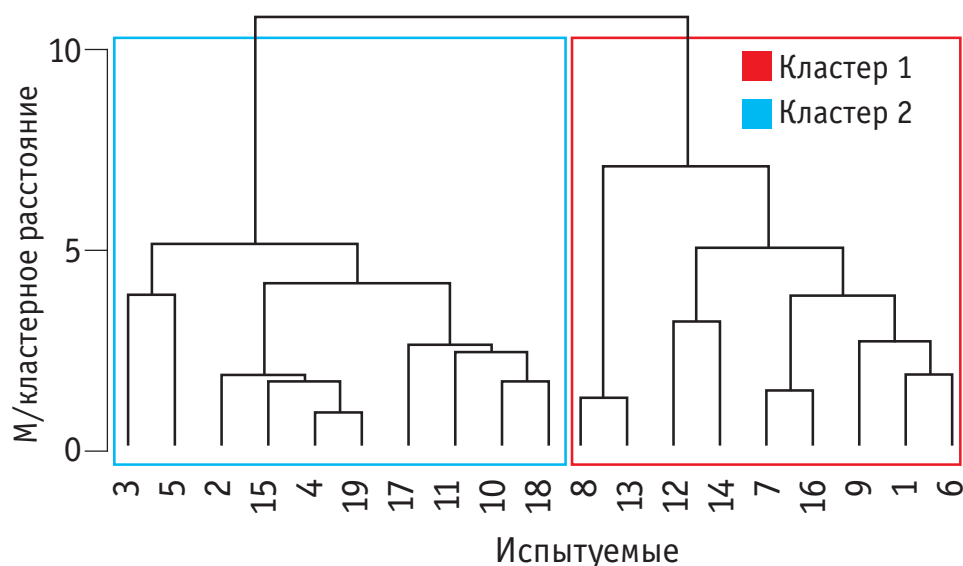


Рис. 2. Дерево кластеризации

Примечание: по оси X — число пациентов; кластер 2 — синим. По оси Y — различие между кластерами, кластер 1 обозначен красным (здесь и далее)

Fig. 2. Hierarchical Clustering/Dendrogram

Note: on the X — axis, numbers indicate subjects, on the Y — axis is M/cluster distance. Cluster 1 is highlighted in red, cluster 2 in blue (in all figures)

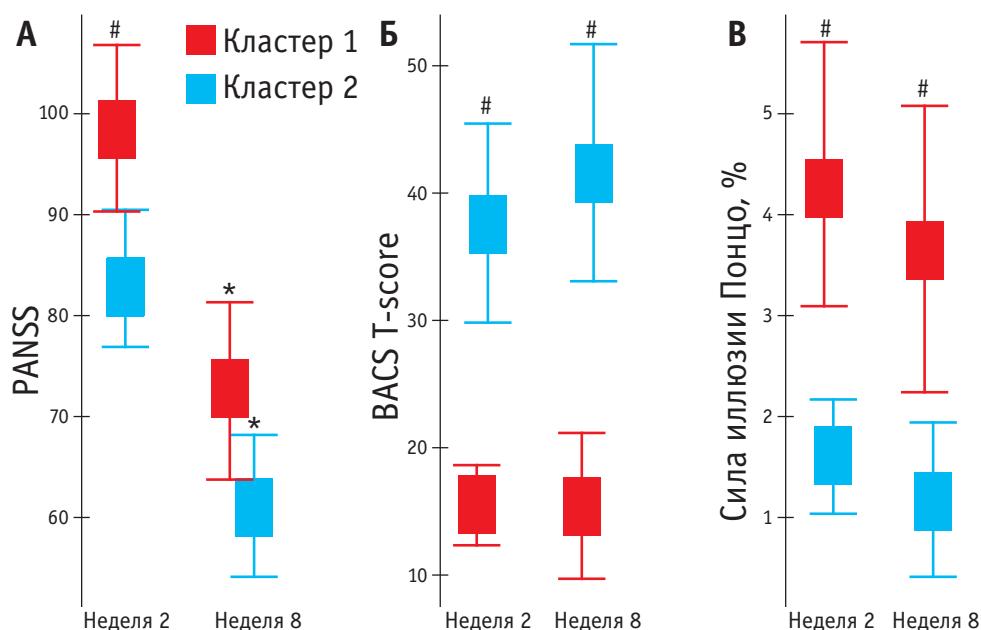


Рис. 3. Распределение общего балла PANSS (A), BACS T-score (Б) и силы иллюзии Понцо (В) на второй и восьмой неделе терапии у пациентов 1-го и 2-го кластеров

Примечание: # — значимые различия ($p < 0,05$) параметров между кластерами, */* — значимые различия ($p < 0,05$) в изменении параметров внутри кластеров 1 и 2

Fig. 3. Distribution of total PANSS score (A), BACS T-score (B), and Ponzo illusion strength (C) at weeks 2 and 8 of treatment in first and second clusters of patients

Note: # — significant differences ($p < 0.05$) in parameters between clusters, */* — significant differences ($p < 0.05$) in parameter changes within clusters 1 and 2

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики кластеров пациентов**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of the patients' clusters

Баллы по клиническим шкалам (PANSS и BACS) на 2-й неделе терапии/ Clinical scales (PANSS and BACS) scores at week 2				
Параметры/Parameters	Кластер 1/Cluster 1	Кластер 2/Cluster 2	Значение W-критерия Вилкоксона/The Wilcoxon W-criterion value	p-value
PANSS Общий балл/Total score	94 (20)	81 (9)	76,5	0,011
PANSS Позитивный компонент/Positive component	11 (3)	10 (2,75)	55	0,434
PANSS Негативный компонент/Negative component	22 (6)	16,5 (12)	75	0,016
PANSS Возбуждение/Excitement	10 (3)	10 (1,5)	51,5	0,616
PANSS Когнитивный компонент/дезорганизация/ Cognitive component/disorganization	17 (2)	15 (0,75)	69	0,048
PANSS Депрессия/ тревога/Depression/anxiety	17 (3)	14,5 (2,75)	76	0,012
BACS T-score	19 (6)	36 (16,25)	11	0,006
BACS Вербальная память/Verbal Memory	42 (8)	40 (6,25)	47	0,902
BACS Порядок чисел/Digit Sequencing	13 (4)	15 (5,75)	24,5	0,099
BACS Двигательный тест/Token Motor	54 (13)	57 (7)	37	0,538
BACS Речевая беглость/Verbal Fluency	40 (16)	46 (11)	26,5	0,141
BACS Шифровка/Symbol Coding	49 (16)	60,5 (9,75)	13	0,01
BACS Башня Лондона/Tower of London	15 (4)	18 (2,75)	19	0,036
Баллы по клиническим шкалам (PANSS и BACS) на 8-й неделе терапии/Clinical scales (PANSS and BACS) scores at week 8				
PANSS Общий балл/total score	75 (9)	59 (15)	66	0,094
PANSS Позитивный компонент/Positive component	8 (2)	7 (1,75)	58,5	0,276
PANSS Негативный компонент/Negative component	17 (4)	12 (3,75)	75	0,015
PANSS Возбуждение/Excitement	7 (3)	6,5 (2,75)	54	0,481
PANSS Когнитивный компонент/дезорганизация/ Cognitive component/disorganization	15 (4)	12,5 (1,75)	62,5	0,158
PANSS Депрессия/тревога/Depression/anxiety	9 (4)	8,5 (2)	58,5	0,281
BACS T-score	19 (14)	36 (10,5)	10	0,005
BACS Вербальная память/Verbal Memory	39 (8)	38,5 (11,5)	40	0,713
BACS Порядок чисел/Digit Sequencing	15 (5)	16,5 (4)	25,5	0,119
BACS Двигательный тест/Token Motor	57 (9)	64 (9,75)	24,5	0,102
BACS Речевая беглость/Verbal Fluency	36 (13)	49 (17,5)	17	0,025
BACS Шифровка/Symbol Coding	47 (17)	62,5 (9,25)	11,5	0,007
BACS Башня Лондона/Tower of London	16 (4)	18,5 (3,5)	21	0,052

Примечание: значение p-value > 0,05 выделено полужирным.

Note: the p-value > 0.05 is highlighted in bold.

Пациенты первого кластера ($n = 9$) значительно отличались от пациентов второго кластера ($n = 10$) по значению общего балла по шкале PANSS в момент включения в исследования ($W = 76,5$, $p\text{-value} = 0,011$) (рис. 3А). Отличия наблюдались по таким компонентам 5-факторной модели, как негативный ($W = 75$, $p\text{-value} = 0,016$), когнитивный ($W = 69$, $p\text{-value} = 0,048$) и депрессия/тревога ($W = 76$, $p\text{-value} = 0,012$) (табл. 1). К концу восьмой недели пациенты в кластерах значительно различались только по негативному компоненту PANSS ($W = 75$, $p\text{-value} = 0,015$). Пациенты первого кластера демонстрировали более выраженные когнитивные нарушения и на второй, и на восьмой неделе (рис. 3Б), различия обнаружены по BACS T-score и тестам «Шифровка» и «Башня Лондона» (табл. 1). У пациентов

первого кластера восприимчивость к иллюзии Понцо была значительно выше, чем у пациентов второго, и на второй ($W = 81$, $p\text{-value} = 0,002$), и на восьмой неделе терапии ($W = 72$, $p\text{-value} = 0,028$) (рис. 3В). Пациенты внутри кластеров не отличались по возрасту ($t = -1,316$, $p\text{-value} = 0,206$), полу ($OR = 1,813$, $p\text{-value} = 0,656$), длительности заболевания ($t = -0,131$, $p\text{-value} = 0,898$), антипсихотической терапии ($W = 62$, $p\text{-value} = 0,177$) и дозе тригексифенидила ($W = 51$, $p\text{-value} = 0,64$).

В процессе терапии у пациентов обоих кластеров отмечалось улучшение психического состояния (уменьшение общего балла по шкале PANSS) ($V = 45$, $p\text{-value} = 0,01$ и $V = 55$, $p\text{-value} = 0,006$, для 1-го и 2-го кластеров соответственно), тогда как величины иллюзии Понцо ($V = 31$, $p\text{-value} = 0,359$ и $V = 39$,

p -value = 0,275 для 1-го и 2-го кластеров соответственно) и баллы по BACS ($V = 5$, p -value = 0,59 и $V = 0$, p -value = 0,058 для 1-го и 2-го кластеров соответственно) значимо не изменились в обоих кластерах.

Полученные данные свидетельствуют о том, что восприимчивость к иллюзии Понцо у пациентов с шизофренией связана непосредственно с психическим состоянием и выраженностью когнитивных нарушений. Пациенты с более выраженными когнитивными нарушениями и негативными симптомами, а также симптомами дезорганизации и депрессии были более восприимчивы к иллюзии Понцо, тогда как пациенты с лучшими когнитивными показателями были значимо менее восприимчивы к этой иллюзии. Похожие данные были получены И.И. Шошиной и соавт. (2011) у хронических пациентов, однако они исследовали пациентов с разной длительностью заболевания и не измеряли когнитивные функции [9]. Предполагается, что оценки PANSS могут объяснить некоторые различия в восприимчивости к иллюзиям [3]. Так, P.J. Uhlhaas и соавт. (2006) продемонстрировали большую устойчивость к иллюзии Эббингауза у пациентов с выраженными симптомами дезорганизации, также у этих пациентов отмечались более высокие баллы по позитивным и негативным симптомам PANSS [30]. В то же время в лонгитюдном исследовании S.M. Silverstein и соавт. (2013) получили противоположные результаты: более тяжелые позитивные, негативные, когнитивные и депрессивные симптомы, а также симптомы возбуждения PANSS у больных шизофренией были связаны с большей восприимчивостью к иллюзии Эббингауза в момент включения в исследование (в среднем через $5,28 \pm 4,54$ дня после госпитализации), тогда как во время второго обследования ($13,60 \pm 6,64$) значимых корреляций между восприимчивостью к иллюзии не выявлено [4]. Наши результаты частично согласуются с данными, описанными в исследовании S.M. Silverstein и соавт. (2013) [4]. Так, на второй неделе терапии пациенты с высокой восприимчивостью к иллюзии Понцо значимо отличались от пациентов с низкой восприимчивостью по таким симптомам PANSS, как дезорганизация и депрессия, однако на восьмой неделе эти различия не выявлялись. Отсутствие различий в группах по этим симптомам на восьмой неделе может быть связано с тем, что они могут влиять на восприимчивость иллюзии Понцо только при достаточной выраженности. Однако это утверждение требует дальнейшего изучения.

Различий по позитивным симптомам и симптомам возбуждения у пациентов на протяжении всего исследования не выявлено. У пациентов первого кластера, с высокой восприимчивостью к иллюзии Понцо, отмечались выраженные нарушения переключения, устойчивости, распределения и объема внимания (тест «Шифровка»), а также планирования и когнитивного контроля (тест «Башня Лондона»). Эти нарушения сохранялись и на восьмой неделе терапии, несмотря на значимое улучшение психического состояния. Также

у этих пациентов отмечались более высокие баллы по негативному компоненту PANSS в двух точках. Таким образом, выделены две группы пациентов со стойкими различиями в таких характеристиках, как восприимчивость к иллюзии Понцо, нарушения переключения, устойчивости, распределения, объема внимания, планирования и когнитивного контроля, а также выраженность негативных симптомов.

У данного исследования имеется ряд важных ограничений. Во-первых, это небольшой объем выборки, что связано с затруднением проведения обследований в связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой. Однако, несмотря на небольшой объем выборки, предложенный метод кластеризации позволил показать значимые различия между группами пациентов. Во-вторых, не представляется возможным исключить влияние терапии на восприятие иллюзии Понцо, несмотря на то что пациенты получали монотерапию и различий в дозах антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте у них между кластерами не было. На сегодняшний день существуют ограниченные данные о влиянии терапии на восприимчивость к иллюзиям. Мы нашли только одно исследование, где сравнивались группы пациентов в зависимости от дозы антипсихотика. В частности, E. Diržius и соавт. (2013) наблюдали значительные различия в силе иллюзии Мюллера-Лайера у пациентов с разными дозами антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте [31]. Группа пациентов с высокими дозами хлорпромазина была более восприимчива к иллюзии Мюллера-Лайера [31]. В связи с этим в дальнейшем планируется разделение пациентов по характеру антипсихотической терапии. В-третьих, в данном пилотном исследовании не учитывалось влияние длительности заболевания на восприятие иллюзии Понцо в связи с небольшим объемом выборки.

Несмотря на указанные ограничения, в данном исследовании была продемонстрирована связь восприимчивости к иллюзии Понцо с такими клиническими показателями, как негативные и когнитивные симптомы, что подтверждает информативность использования методологии зрительных иллюзий в качестве маркера психического состояния.

ВЫВОД

Проведенное проспективное исследование позволило выделить два кластера пациентов, отличающихся по тяжести когнитивных и зрительных нарушений, а также расширить существующие данные о связи восприимчивости больных шизофренией к иллюзии Понцо с выраженностью психических симптомов. Результаты работы продемонстрировали, что использование разделения пациентов на основе восприимчивости к иллюзии Понцо может быть полезной методологией при изучении шизофрении. Дименсиональное рассмотрение симптомов шизофрении с применением кластерного анализа обнаружило различия в характере

когнитивных и негативных нарушений в двух группах обследованных. Полученные предварительные данные дают основания для предположения, что дальнейшее изучение пациентов разных групп с учетом фармакогенетических показателей позволит выявить мишени для проведения персонализированной терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Keefe RSE, Easley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2005;57(6):688–691. doi: [10.1016/j.biopsych.2005.01.003](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.003)
2. Butler PD, Chen Y, Ford JM, Geyer MA, Silverstein SM, Green MF. Perceptual measurement in schizophrenia: promising electrophysiology and neuroimaging paradigms from CNTRICS. *Schizophr Bull*. 2012;38(1):81–91. doi: [10.1093/schbul/sbr106](https://doi.org/10.1093/schbul/sbr106)
3. King DJ, Hodgekins J, Chouinard PA, Chouinard VA, Sperandio I. A review of abnormalities in the perception of visual illusions in schizophrenia. *Psychon Bull Rev*. 2017;24(3):734–751. doi: [10.3758/s13423-016-1168-5](https://doi.org/10.3758/s13423-016-1168-5)
4. Silverstein SM, Keane BP, Wang Y, Mikkilineni D, Paterno D, Papathomas TV, Feigenson K. Effects of short-term inpatient treatment on sensitivity to a size contrast illusion in first-episode psychosis and multiple-episode schizophrenia. *Front Psychol*. 2013;4:466. Published 2013 Jul 24. doi: [10.3389/fpsyg.2013.00466](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00466)
5. Adámek P, Langová V, Horáček J. Early-stage visual perception impairment in schizophrenia, bottom-up and back again. *Schizophrenia*. 2022;8(1):1–12. doi: [10.1038/s41537-022-00237-9](https://doi.org/10.1038/s41537-022-00237-9)
6. Khaleghi A, Mohammadi MR, Shahi K, Nasrabadi AM. Computational Neuroscience Approach to Psychiatry: A Review on Theory-driven Approaches. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2022;20(1):26–36. doi: [10.9758/cpn.2022.20.1.26](https://doi.org/10.9758/cpn.2022.20.1.26)
7. Herz MI, Liberman RP, McGlashan TH et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997;154(4):1–63. doi: [10.1176/ajp.154.4.1](https://doi.org/10.1176/ajp.154.4.1)
8. Карпинская ВЮ, Тумова МА, Янушко МГ, Сосин ДН, Максимова АА, Иванов МВ. Дисфункция зрительно-го анализатора при шизофрении и ее связь с когнитивным дефицитом. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(8):61–66. doi: [10.17116/jnevro202112108161](https://doi.org/10.17116/jnevro202112108161)
Karpinkaia VYu, Tumova MA, Yanushko MG, Sosin DN, Maksimova AA, Ivanov MV. The relationship between visual dysfunction and cognitive deficit in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(8):61–66. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112108161](https://doi.org/10.17116/jnevro202112108161)
9. Шошина ИИ, Перевозчикова ИН, Конкина СА, Пронин СВ, Шелепин ЮЕ, Бендера АП. Особенности восприятия длины отрезков в условиях иллюзий Понцо и Мюллера-Лайера при шизофрении. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2011;61(6):697–705.
Shoshina II, Perevozchikova IN, Konkina SA, Pronin SV, Shelepin IuE. BAP. Features of perception of length of segments under conditions of Ponzo and Müller-Lyer illusions in schizophrenia. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2011;61(6):697–705. (In Russ.).
10. Bortolon C, Capdevielle D, Raffard S. Face recognition in schizophrenia disorder: A comprehensive review of behavioral, neuroimaging and neurophysiological studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;53:79–107. doi: [10.1016/j.neubiorev.2015.03.006](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.006)
11. Gregory RL. Distortion of Visual Space as Inappropriate Constancy Scaling. *Nature*. 1963;199(4894):678–680. doi: [10.1038/199678a0](https://doi.org/10.1038/199678a0)
12. Dima D, Roiser JP, Dietrich DE, Bonnemann C, Lanfermann H, Emrich HM, Dillo W. Understanding why patients with schizophrenia do not perceive the hollow-mask illusion using dynamic causal modelling. *Neuroimage*. 2009;46(4):1180–1186. doi: [10.1016/j.neuroimage.2009.03.033](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.033)
13. Crawford ER, Lepine JA, Rich BL. Linking job demands and resources to employee engagement and burn-out: a theoretical extension and meta-analytic test. *J Appl Psychol*. 2010;95(5):834–848. doi: [10.1037/a0019364](https://doi.org/10.1037/a0019364)
14. Grzeczowski L, Roinishvili M, Chkonja E, Brand A, Mast FW, Herzog MH, Shaqiri A. Is the perception of illusions abnormal in schizophrenia? *Psychiatry Res*. 2018;270:929–939. doi: [10.1016/j.psychres.2018.10.063](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.10.063)
15. Teufel C, Subramaniam N, Dobler V, Perez J, Finnemann J, Mehta PR, Goodyer IM, Fletcher PC. Shift toward prior knowledge confers a perceptual advantage in early psychosis and psychosis-prone healthy individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(43):13401–13406. doi: [10.1073/pnas.1503916112](https://doi.org/10.1073/pnas.1503916112)
16. Lezheiko TV, Gabaeva MV, Krikova EV, Golimbet VE. ZNF804A rs1344706 gene polymorphism and clinical heterogeneity of schizophrenia. *Res Results Biomed*. 2020;6(1):51–62. doi: [10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-5](https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-5)
17. Goldstein G, Allen DN, Seaton BE. A comparison of clustering solutions for cognitive heterogeneity in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*. 1998;4(4):353–362. doi: [10.1017/s1355617798003531](https://doi.org/10.1017/s1355617798003531)
18. Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR. Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(9):907–913. doi: [10.1001/archpsyc.57.9.907](https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.9.907)
Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(12):1122. PMID: 10986554
19. Bora E. Differences in cognitive impairment between schizophrenia and bipolar disorder: Considering

- the role of heterogeneity. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;70(10):424–433. doi: [10.1111/pcn.12410](https://doi.org/10.1111/pcn.12410) Epub 2016 Jul 6. PMID: 27233969
20. Carruthers SP, Gurvich CT, Meyer D; Australian Schizophrenia Research Bank, Bousman C, Everall IP, Neill E, Pantelis C, Sumner PJ, Tan EJ, Thomas EHX, Van Rheenen TE, Rossell SL. Exploring Heterogeneity on the Wisconsin Card Sorting Test in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Cluster Analytical Investigation. *J Int Neuropsychol Soc*. 2019;25(7). doi: [10.1017/S1355617719000420](https://doi.org/10.1017/S1355617719000420)
 21. Li Z, Liu L, Lin W, Zhou Y, Zhang G, Du X, Li Y, Tang W, Zhang X. NRG3 contributes to cognitive deficits in chronic patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2020;215:134–139. doi: [10.1016/J.SCHRES.2019.10.060](https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2019.10.060)
 22. Yang M, Wang Y, Zhang X. Decreased neuregulin1β1 in first episode and drug-naïve patients with schizophrenia: Negative correlation with cognitive impairment. *Psychiatry Res*. 2021;304. doi: [10.1016/J.PSYCHRES.2021.114164](https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2021.114164)
 23. Shevelkin AV, Terrillion ChE, Hasegawa Y, Mychko OA, Jouroukhin Y, Sawa A, Kamiya A, Pletnikov MV. Astrocyte DISC1 contributes to cognitive function in a brain region-dependent manner. *Hum Mol Genet*. 2020;29:2936–2950. doi: [10.1093/hmg/ddaa180](https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa180)
 24. Chen YT, Lin CH, Huang CH, Liang WM, Lane HY. PICK1 Genetic Variation and Cognitive Function in Patients with Schizophrenia. *Sci Rep*. 2017;7(1):1889. doi: [10.1038/s41598-017-01975-y](https://doi.org/10.1038/s41598-017-01975-y) PMID: 28507309; PMCID: PMC5432511
 25. Wykes T, Spaulding WD. Thinking about the future cognitive remediation therapy — what works and could we do better? *Schizophr Bull*. 2011;37 Suppl 2 (Suppl 2):S80–90. doi: [10.1093/schbul/sbr064](https://doi.org/10.1093/schbul/sbr064) PMID: 21860051; PMCID: PMC3160118
 26. Song C, Schwarzkopf DS, Rees G. Interocular induction of illusory size perception. *BMC Neurosci*. 2011;12(1):27. doi: [10.1186/1471-2202-12-27](https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-27)
 27. Kantrowitz JT, Butler PD, Schecter I, Silipo G, Javitt DC. Seeing the world dimly: The impact of early visual deficits on visual experience in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35(6):1085–1094. doi: [10.1093/schbul/sbp100](https://doi.org/10.1093/schbul/sbp100)
 28. Desmarais JE, Beauclair L, Annable L, Bélanger MC, Kolivakis TT MH. Effects of discontinuing anticholinergic treatment on movement disorders, cognition and psychopathology in patients with schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4(6):257–267. doi: [10.1177/2045125314553611](https://doi.org/10.1177/2045125314553611)
 29. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–276. doi: [10.1093/schbul/13.2.261](https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261)
 30. Uhlhaas PJ, Phillips WA, Schenkel LS, Silverstein SM. Theory of mind and perceptual context-processing in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2006;11(4):416–436. doi: [10.1080/1354680044000272](https://doi.org/10.1080/1354680044000272)
 31. Diržius E, Liutkevičius J, Žukauskaitė G, Leskauskas D. Müller-Lyer illusion manifestation peculiarities among people with schizophrenia and bipolar disorders: A pilot study. *Biol Psychiatry Psychopharmacol*. 2013;15(2):43–46.

Сведения об авторах

Валерия Юльевна Карпинская, доктор психологических наук, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5311-8438>
karpinskaya78@mail.ru

Марианна Анатольевна Тумова, Санкт-Петербургский государственный университет; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3418-8596>
marianna_tumova@mail.ru

Всеволод Александрович Ляховецкий, кандидат технических наук, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5948-0991>
v_la2002@mail.ru

Виктория Владимировна Становая, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>
vika06.95@mail.ru

Михаил Владимирович Иванов, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>
profmikhailivanov@gmail.com

Information about authors

Valeria Yu. Karpinskaia, Dr. of Sci. (Psychol.), St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5311-8438>

karpinskaya78@mail.ru

Marianna A. Tumova, St. Petersburg State University; Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3418-8596>

marianna_tumova@mail.ru

Vsevolod A. Lyakhovetsky, Candidate of Technical Sciences, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5948-0991>

v_la2002@mail.ru

Victoria V. Stanovaya, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5851-0626>

vika06.95@mail.ru

Mikhail V. Ivanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2486>

profmikhailivanov@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interest.

Дата поступления 02.08.2022
Received 02.08.2022

Дата рецензии 18.09.2022
Revised 18.09.2022

Дата принятия 27.09.2022
Accepted for publication 27.09.2022