

**СЕМЕНКОВА Евгения Александровна**

**ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА  
НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ШИЗОФРЕНИИ И РАССТРОЙСТВ  
ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ВОЗРАСТА ДЕБЮТА ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**14.01.06. – психиатрия**

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

**Москва – 2017**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им В.П. Сербского» Минздрава России

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор Шмуклер Александр Борисович

**Официальные оппоненты:**

**Шмилович Андрей Аркадьевич** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

**Морозова Маргарита Алексеевна** – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

**Ведущее учреждение:** ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева».

Захист состоится «24» октября 2017 г. в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.024.01 при ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Кропоткинский пер., 23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России и на сайте [www.serbsky.ru](http://www.serbsky.ru)

Автореферат разослан «\_\_» 2017 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

И.Н. Винникова

## **Общая характеристика работы**

**Актуальность.** В последние годы все больше внимания уделяется изучению начального этапа шизофрении, в частности, ее первого психотического приступа [Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., 2010; Каледа В.Г., 2010; Harvey P.D., 2014; Woodberry K.A. et al., 2014; Kirkbride J.B., 2014; Fitzsimmons J. et al., 2014]. Данный период считается «критическим», когда возможна ранняя профилактика дезадаптации, связанной с происходящими на этом этапе серьезными биологическими, психологическими и социальными изменениями [Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., 2010; W. Carpenter, J. Strauss, 1991; T.H. McGlashan, 1998; O'Connor J.A. et al., 2013].

В этой связи значительное внимание исследователей уделяется нарушениям когнитивных функций при шизофрении [Аведисова А.С., 2001, 2004; Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Гурович и соавт., 2012; Морозова М.А. и соавт., 2013; Keshevan M.S., 2008; Bora E., Murray R.M., 2013; Harvey P.D., 2014]. Когнитивный дефицит наряду с продуктивной и негативной симптоматикой рассматривается как третья ключевая группа симптомов при шизофрении [Kahn R.S., Keefe R.S.E., 2013]. Показана высокая распространенность когнитивных нарушений у больных шизофренией [Gopal Y.V., 2005; Keefe R.S.E., 2008]. При этом отмечается, что когнитивные нарушения являются сильным предиктором неблагоприятного социального и трудового исхода заболевания [vanWinkel R. et al., 2007; Bovie C.R. et al., 2008; Harvey P.D., 2011].

Значительный интерес представляет изучение возрастных особенностей когнитивных нарушений. Известно, что ранний возраст начала заболевания приводит к более тяжелым клиническим и поведенческим нарушениям, а также социальной дезадаптации [Снежневский А.В., 1964; Eggers C., Bunk D., 1997; Hoff A.L. et al 1996; Johnstone E.C., et al., 1989]. При этом, несмотря на то, что некоторые исследования выявляют связь между ранним возрастом начала заболевания и более серьезными когнитивными нарушениями [Hoff A.L. et al. 1996; Jeste D.V. et al., 1998; Paulsen J.S. et al., 1995; Tuulio-Henriksson A. et al., 2004], в литературе встречаются работы, где не найдены различия в когнитивном профиле больных с ранним началом и поздним дебютом шизофрении [Heaton R. et al., 1994; Jeste D.V. et al., 1995; Sachdev P. et al., 1999]. В ряде работ указывается на наличие качественных особенностей нейрокогнитивного дефицита в зависимости от возраста манифеста

заболевания [Rajji T.K. et al., 2009]. При этом следует отметить, что исследования, в которых осуществляется непосредственное сопоставление когнитивного функционирования при манифестации шизофрении в различные возрастные периоды, остаются единичными, а количество обследованных в них больных невелико.

**Цель исследования:** определить особенности нейрокогнитивного дефицита как ключевой группы симптомов у больных разных возрастных групп на начальных этапах шизофрении и расстройств шизофренического спектра вне обострения.

**Задачи:**

1. Изучить распространенность, структуру и выраженность нейрокогнитивного дефицита у больных с первыми эпизодами шизофрении и расстройств шизофренического спектра вне обострения.
2. Изучить особенности нейрокогнитивных нарушений у больных различных возрастных групп.
3. Сравнить нейрокогнитивные показатели больных выделенных групп и здоровых испытуемых соответствующего пола и возраста.
4. Проанализировать связь возраста начала заболевания и особенностей нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра.

**Научная новизна.**

Впервые в России проведено исследование нейрокогнитивных функций у больных на начальных этапах шизофрении и расстройств шизофренического спектра вне обострения с использованием краткой шкалы оценки когниции при шизофрении (BACS), в том числе определены различия в выполнении тестов у больных различных диагностических групп. Получены новые данные в отношении распространенности отдельных когнитивных нарушений в зависимости от возраста дебюта заболевания. Новым также является определение структуры нейрокогнитивного дефицита у обследованных больных различного пола и возраста. Выявлено, что для больных старших возрастных групп характерны более мягкие проявления нейрокогнитивного дефицита, что является важным для понимания патогенеза заболевания.

**Практическая значимость исследования:**

Полученные данные имеют существенное значение для улучшения диагностики шизофрении и расстройств шизофренического спектра, привлекая

нейрокогнитивные показатели в качестве значимых критериев. При этом важным является выявленные в исследовании данные о характерных возрастных и половых различиях нейрокогнитивных нарушений, а также их соотношениях с клиническим проявлением заболевания. В практическом отношении полученные результаты позволяют определять выраженность нарушенных и сохранных функций и, таким образом, создавать основу для формирования суждений о реабилитационном потенциале больных.

### **Внедрение результатов исследования в практику.**

Результаты исследования внедрены в деятельность клиники ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России.

### **Положения, выносимые на защиту.**

- 1.** Нейрокогнитивный дефицит присутствует у большинства больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра.
- 2.** Выраженность нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра различна.
- 3.** Структура нейрокогнитивного дефицита различается в зависимости от возраста дебюта заболевания.
- 4.** В случае дебюта шизофрении и расстройств шизофренического спектра в возрасте 40 лет и старше нейрокогнитивные нарушения менее выражены по сравнению с более ранним началом болезни.

### **Материалы и методы исследования.**

В исследовании принимали участие больные, получавшие лечение (2011 – 2014 гг.) в Московском НИИ психиатрии, Научном центре психического здоровья РАМН и Московской городской клинической психиатрической больнице №4 им. П.Б. Ганнушкина.

В исследование включались больные в возрасте 18 лет и старше с диагнозом шизофрения или расстройства шизофренического спектра, находившиеся на этапе обратного развития психопатологической симптоматики (тяжесть расстройств не более 70 баллов по шкале PANSS), с длительностью заболевания не более 5 лет (количество предшествующих обострений – не более трех).

Из исследования исключались пациенты с наличием зависимостей (алкоголь, наркотики), с выраженным неврологическими нарушениями (судорожные припадки, органические изменения в веществе головного мозга).

Было сформировано 3 возрастные группы больных. В первую группу вошли пациенты в возрасте 18 – 29 лет, во вторую – в возрасте от 30 до 39 лет, в третью – 40 лет и старше.

Больные обследовались клинико-психопатологически, а также с помощью шкалы позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [Kay S.R. et al., 1987; Мосолов С.Н., 2001], шкалы депрессии Калгари (Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia, CDSS) [D.Addington et al., 1992]. Нейрокогнитивные показатели определялись с использованием краткой шкалы оценки когниции при шизофрении (Brief Assessment of Cognitionin Schizophrenia, BACS) [Саркисян Г.Р. и соавт., 2010; R.S.E. Keefe et al., 2008].

Результаты нейрокогнитивного обследования больных сопоставлялись с нормативными данными, полученными ранее для российской популяции (здоровые обследуемые разного возраста обоего пола) в отделе внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московский НИИ психиатрии [Саркисян Г.Р. и соавт, 2010]. Для корректного сопоставления с 3 группой пациентов (нормативные данные были рассчитаны отдельно для каждого из возрастов: 40–49 лет, 50–59 лет, 60–69 лет) показатели контрольной группы (здравые) были преобразованы в соответствии со следующей формулой:

$$M_{\geq 40} = \frac{M_1 \times n_1 + M_2 \times n_2 + M_3 \times n_3}{n_1 + n_2 + n_3}$$

$$S_{\geq 40} = \sqrt{\frac{S_1^2 \times n_1 + S_2^2 \times n_2 + S_3^2 \times n_3}{n_1 + n_2 + n_3}}$$

где  $M$  — среднее значение определенных возрастных групп ( $M_1$  – среднее значение группы больных 40-49 лет,  $M_2$  – среднее значение группы больных 50-59 лет,  $M_3$  – среднее значение группы больных 60-69 лет);  $S$  — стандартное отклонение ( $S_1$  – стандартное отклонение в группе больных 40-49 лет,  $S_2$  – стандартное отклонение в группе больных 50-59 лет,  $S_3$  – стандартное отклонение в группе больных 60-69 лет);  $n$  — количество больных определенных возрастных категорий ( $n_1$  – 40-49 лет,  $n_2$  – 50-59 лет,  $n_3$  – 60-69 лет).

Для оценки тяжести когнитивных нарушений использовались следующие критерии [Reichenberg A., 2007]: отсутствие нарушений – значения находятся в пределах 20% стандартного отклонения (CO) от нормативных данных (z-значение  $\geq -0,20$ ), легкая степень – стандартное отклонение составляет 20–50% ( $-0,50 \leq z < -0,20$ ), умеренная выраженность – 50–80% ( $-0,80 \leq z < -0,50$ ) и тяжелая – более 80% ( $z < -0,80$ ).

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета компьютерных программ Statistica for Windows version 7.0 с использованием непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического критерия Кендалл-Tau.

## Результаты

В исследование было включено 107 больных, 56 мужчин (52,3%) и 51 женщина (47,6%). Возраст больных составлял от 18 до 74 лет (в среднем  $32,7 \pm 12,7$  лет); длительность заболевания –  $2,7 \pm 2,0$  года. Большинство пациентов (87,5%) имели высокий уровень образования: высшее образование получили 54 чел. (50,4%), двое из них (1,8%) – учёную степень; незаконченное высшее – 30 чел. (28,0%), среднее специальное – 10 чел. (9,3%); среднее – 7 чел. (6,5%); незаконченное среднее – 6 чел. (5,6%). Продолжали учиться на момент обследования 17 чел. (15,9%), работали 24 чел. (22,4%), остальные 66 чел. (61,6%) не работали и не учились, причем 13 чел. (12,1%) уже на этом этапе заболевания имели группу инвалидности по психическому заболеванию, 7 чел. (6,5%) находились на пенсии по возрасту. В браке состояли 22 пациента (20,5%), 17 человек (15,8%) были разведены, а остальные 68 чел. (63,5%) – никогда не были замужем или женаты.

У большинства обследованных больных была диагностирована шизофрения (40 человек, 37,4%) и шизоаффективное расстройство (30 человек, 28,1%); шизотипическое расстройство отмечалось у 22 пациентов (20,6%), острое (подострое) полиморфное психотическое расстройство – 12 чел. (11,2%), хроническое бредовое расстройство – у 3 чел. (2,8%).

В целом, у большинства больных наблюдалась наследственная отягощённость по психическим заболеваниям (77 чел., 72%), в том числе в 15% случаев (16 чел.) по шизофрении; в 57% наблюдений (61 чел.) имелись данные, указывающие на другие психические расстройства – аффективные, неврозоподобные, расстройства личности, алкоголизм, органические расстройства, указания на суициды и лечение в психиатрической больнице без уточнения диагноза. У части родственников выявлялись акцентуации характера.

У многих больных имели место осложнения в акушерском анамнезе (42 чел., 39,2%), токсикоз у матери на различных этапах беременности, угроза прерывания беременности, затяжные либо стремительные роды.

В преморбиде у 74 больных (69,1%) в детстве отмечались разнообразные страхи, на протяжении длительного периода, вплоть до подросткового возраста, а в некоторых случаях сохранявшиеся и во взрослом состоянии (21 чел., 19,6%), лишь у небольшого числа выявить их не удалось (34 чел., 32%). Кроме того, имели место периоды снохождения, сноговорения, кошмарные сновидения (55 чел., 51,4%). Большинство больных испытывали трудности адаптации в социуме (42 чел., 39,2%), в структуре характерологических особенностей личности преобладали шизоидные черты.

Раннее психомоторное развитие в большинстве случаев протекало в соответствии с возрастной нормой. Однако в некоторых случаях дисгармония психофизического развития проявлялась как задержкой темпов созревания (4 чел., 3,7%), так и акселерацией (3 чел., 2,8%), отмечались случаи дизонтогенеза развития (6 чел., 5,6%). У многих больных (23 чел., 21,5%) наблюдались форпост-симптомы – транзиторные психические нарушения психотического уровня, протекавшие в виде отдельных непродолжительных реакций (иногда мимолетных) или более длительных состояний, в виде обманов восприятия, переходящих бредовых расстройств (идеи отношения, значения и т.д.), кратковременных галлюцинаторно-параноидных и онейроидных переживаний.

Продромальный период заболевания (промежуток времени с момента выявления психопатологических расстройств до начала манифестного приступа), присущий большинству пациентов, характеризовался наличием различной психопатологической симптоматики. У 38 человек (35,5%) отмечались аффективные расстройства, в большинстве случаев депрессивного полюса, но имели место и эпизоды маниакального аффекта; реже тревожные эпизоды. В значительном числе наблюдений выявлялись личностные изменения (41 человек, 38,3%): заострение преморбидных черт характера, патохарактерологический сдвиг, неврозоподобные расстройства (53 человека, 49,5 %), с преобладанием псевдоастенической симптоматики.

Не менее значимыми симптомами в продромальном периоде явились когнитивные нарушения в виде субъективной недостаточности процессов внимания, памяти, трудностей сосредоточения, что приводило к учебной дезадаптации и снижению уровня социального функционирования. Имели место проявления метафизической интоксикации: размышления о смысле жизни, человеческом предназначении, поиск философских истин, возникали сверхценные увлечения оккультизмом, экстрасенсорикой, астрологией и религией (31 человек, 29,0%).

При сопоставлении анамнеза больных выделенных возрастных групп, у пациентов старше 40 лет (3 группа) по сравнению с двумя другими группами статистически реже обнаруживалась наследственная отягощенность по психическим заболеваниям, эпизоды детских страхов, метафизическая интоксикация, дисморрофобия, форпост-симптомы (только по сравнению со 2 группой), нарушения поведения и характерологические изменения в подростковом возрасте, что может указывать на большую уязвимость в плане развития заболевания больных более молодого возраста.

Манифестный период характеризовался различным темпом развития психопатологических расстройств. Так, острый тип манифеста отмечался в 27% случаев, подострый – 73%. Острое начало манифестного приступа, часто развивалось аутохтонно, в некоторых случаях было связано с воздействием экзогенно-провоцирующих факторов (психотравмирующие ситуации, наркотики, алкоголь, инфекции).

Анализ клинической картины манифестных приступов показал, заболевание дебютировало в большинстве случаев аффективно-бредовыми (34 человека, 32%), и галлюцинаторно-бредовыми расстройствами (31 человек, 29%); в некоторых наблюдениях симптоматика была полиморфной (18 человек, 17%), в структуре приступов отмечались онейроидно-кататонические расстройства (13 человек, 12,1%).

Подострый тип манифестации психоза преобладал над острым, при котором развертывание психотической симптоматики характеризовалось медленным темпом нарастания и углубления расстройств, а также неглубоким уровнем негативных изменений. В подростковом возрасте наиболее часто отмечались аффективные колебания депрессивного полюса с ангедонией, апатией и неврозоподобные расстройства; присоединялись или углублялись явления метафизической интоксикации, сверхценных образований, дисморрофобических переживаний. Нарушения мышления проявлялись аморфностью, расплывчатостью, трудностями сосредоточения и усвоения нового материала. Нередки были и нарушения поведения (18 человек, 17%): отказ от учебы, работы, конфликтность, неуживчивость, особый режим питания, сна и бодрствования и др. В большинстве наблюдений отмечались форпост-симптомы (23 человека, 21,5%) в виде переходящих идей отношения и преследования, отрывочных элементарных слуховых обманов восприятия, обсессивно-фобических расстройств с явлениями атипии.

При остром развитии манифестные приступы характеризовались быстрым темпом нарастания симптоматики с последующей ее генерализацией, изменчивостью, и большим удельным весом аффективных расстройств. Психопатологическая симптоматика была представлена бредовыми идеями вины, осуждения, растерянностью, тревожным напряжением с персекуторным оттенком содержания переживаний, проявлениями острого чувственного бреда на высоте приступа. Аффективно-бредовые расстройства вначале протекали на фоне относительно упорядоченного поведения с сохранением сознания болезни. При галлюцинационно-параноидном характере манифеста на первый план выступали явления синдрома Кандинского-Клерамбо. Бредовые идеи персекуторного содержания отличались несистематизированностью, изменчивостью. Кататонические проявления характеризовались подвижностью симптоматики: субступор перемежался с периодами нерезкого возбуждения, отрывочными идеями преследования, воздействия, одержимости, величия, виновности, с элементами манерности, гротескности, дурашливости. В некоторых наблюдениях (7 человек, 6,5%) отмечалось онейроидное изменение сознания, иногда наблюдались переходы от онейроидных к фантастическим бредовым переживаниям.

В послеприступный период в большинстве случаев ремиссии сопровождались стертыми, сезонно приуроченными аффективными фазами, с появлением немотивированных депрессивных высказываний, чувства неуверенности, тревожной мнительности, отмечалась нивелировка или заострение преморбидных черт, отмечались личностные изменения в виде некоторого снижения активности, общительности, в нескольких случаях, напротив, наблюдалось усиление стенических черт характера, нивелирование сенситивности. Появление стенических черт сопровождалось несколько односторонней активностью, целеустремленностью, повышенной деятельностью.

Компенсация с возвращением к преморбидному уровню наблюдалась у небольшого числа больных – 5% (5 человек). В большинстве случаев отмечалась тенденция к рационализации в объяснении причин возникновения психопатологических расстройств, но в ряде наблюдений – достаточно критичное отношение к перенесенному состоянию с оценкой перенесенных психопатологических расстройств как чуждых личности, вместе с тем, страдала проспективная критика в отношении возможности возобновления заболевания.

На момент обследования больные находились в состоянии ремиссии симптомов либо на этапе послабления симптоматики после перенесенного приступа (обострения). Общий балл по PANSS составлял 47,2 ( $\pm$  СО = 8,8); по шкале депрессии Калгари – 3,4 ( $\pm$  СО = 2,9) баллов. Сформированные по возрасту дебюта заболевания группы не обнаруживали статистически значимых различий в отношении диагнозов и тяжести психопатологической симптоматики входящих в них пациентов: в первой группе общий балл по PANSS составлял 47,4 ( $\pm$  СО = 8,3), по шкале депрессии Калгари 3,7 ( $\pm$  СО = 2,7) баллов; во второй группе – 45,6 ( $\pm$  СО = 10,0) баллов и 3,8 ( $\pm$  СО = 4,0) соответственно; в третьей – 48,3 ( $\pm$  СО = 8,5) балла и 2,3 ( $\pm$  СО = 1,7) соответственно.

Применяемая для поддерживающей терапии суточная доза препаратов статистически значимо не различалась у больных различных групп (доза нейролептиков в хлопромазиновом эквиваленте составляла 396 $\pm$ 286; 339 $\pm$ 225 и 301 $\pm$ 202 мг соответственно).

При обследовании больных с помощью шкалы BACS были выявлены следующие результаты. Тесты «моторные навыки» и «кодирование символов» пациенты выполняли хуже здоровых испытуемых, степень нарушений носила характер тяжелых ( $z = -1,38$  и  $z = -1,56$  соответственно;  $p < 0,0001$ ). В тесте «речевая беглость» нарушения были умеренными ( $z = -0,69$ ;  $p < 0,0001$ ). Однако тест «башня Лондона» больные выполняли лучше контрольной группы ( $z = 0,33$ ;  $p < 0,0001$ ). В тестах «слухоречевая память» и «последовательность чисел» не было выявлено статистически значимых отличий.

Подавляющее большинство больных (98,1%) выполняли тесты со значительным снижением показателей минимум по одному заданию BACS, лишь 2 пациента (1,9%) выполнили их в пределах нормы (табл.1). При этом большую часть тестов (4 и более) без заметного снижения выполнили 16,8% обследованных больных, а 64,5% продемонстрировали нарушения не менее чем в половине заданий.

В большинстве случаев нарушения встречались при выполнении заданий «кодирование символов» (84,1% больных), «моторные навыки» (82,2% больных) и «речевая беглость» (69,1%). Кроме того, более половины больных (58,8%) выполняли хуже нормы тест «слухоречевая память» (табл. 2). Эти данные согласуются с имеющимися в литературе указаниями, что скорость обработки информации, которая, в частности, оценивается тестами «моторные навыки», «кодирование символов», «речевая беглость», является ключевым

расстройством для данной категории больных [J.Rodriguez-Sanchez et al., 2007; N.Ojedaet et al., 2012; M. Juuhl-Langseth et. al., 2014]. Кроме того, указывается, что подобные нарушения выявляются ещё на преморбидном этапе, и это может являться одним из серьёзных прогностических признаков развития психоза в будущем [Seidman L.J. et al., 2010; 2013].

В целом, хуже нормы было выполнено 61,4% теста (394 теста из 642, выполненных 107 больными).

Таблица 1 – Число больных с различным выполнением тестов BACS

Число тестов BACS, выполненных хуже нормативных показателей	Число больных (%)			
	1 гр.	2 гр.	3 гр.	Все больные
Все тесты выполнены в пределах нормы или лучше	–	3,8	4,2	1,9
1 тест выполнен хуже нормы	3,5	–	8,3	3,7
2 теста выполнены хуже нормы	10,5	7,7	16,8	11,2
3 теста выполнены хуже нормы	19,3	15,4	20,8	18,7
4 теста выполнены хуже нормы	21,1	26,9	20,8	22,4
5 тестов выполнены хуже нормы	26,3	30,8	8,3	23,4
6 тестов выполнены хуже нормы	19,3	15,4	20,8	18,7

Таблица 2 – Уровень нарушений при выполнении различных тестов BACS

Тесты BACS	Число тестов, выполненных больными (n=107) хуже нормы							
	Легкие нарушения $-0,50 \leq z < -0,20$		Умеренные нарушения $-0,80 \leq z < -0,50$		Тяжелые нарушения $z < -0,80$		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Слухоречевая память	6	5,6	12	11,2	45	42,0	63	58,8
Последовательность чисел	15	14,0	10	9,3	27	25,2	52	48,6
Моторные навыки	10	9,3	6	5,6	72	67,3	88	82,2
Речевая беглость	15	14,0	13	12,1	46	43,0	74	69,1

Кодирование символов	8	7,5	8	7,5	74	69,1	90	84,1
«Башня Лондона»	5	4,7	5	4,7	17	15,9	27	25,2
Всего (642 теста)	59	9,2	54	8,4	281	43,8	394	61,4

Примечание:  $z$  - стандартизированный показатель

Отклонений от нормы не было найдено при выполнении теста «слухоречевая память» у 41,2% больных, «последовательность чисел» у 51,4% больных, «моторные навыки» у 17,8%, «речевая беглость» у 30,9%, «кодирование символов» у 15,9%, «башня Лондона» у 74,8%.

Выявленные нарушения носили характер достаточно выраженных (умеренные и тяжелые). Так, по тесту «слухоречевая память» данный уровень нарушений наблюдался у 53,2% больных, в тестах «последовательность чисел» – у 34,5%, «моторные навыки» – у 72,9%, «речевая беглость» – у 55,1%, «кодирование символов» – у 76,6%, «башня Лондона» – у 20,6% больных.

Показатели всех нейрокогнитивных тестов статистически значимо ( $p<0,05$ ) коррелировали между собой в основном на уровне слабой связи. Умеренная связь наблюдалась в парах субтеста «слухоречевая память» с субтестами «последовательность чисел», «кодирование символов» и «башня Лондона», а также в парах «речевая беглость» / «кодирование символов» и «кодирование символов»/ «башня Лондона».

Анализ выполнения нейрокогнитивных тестов пациентами с различными диагнозами представлен в таблице 3. Было выделено 3 подгруппы: 1) больные с шизофренией, куда также были отнесены пациенты с хроническим бредовым расстройством; 2) больные с шизоаффективным расстройством, к ним также отнесены пациенты с острым (подострым) полиморфным психотическим расстройством; 3) больные с диагнозом шизотипическое расстройство.

Относительное число больных с выраженным нарушениями когнитивных функций (умеренные и тяжелые) было наибольшим у пациентов с шизофренией (за исключением теста «моторные навыки», максимальные отклонения в выполнении которых встречались при шизотипическом расстройстве). При этом, ни в одном случае различия не достигали статистической значимости, за исключением достоверной разницы в выполнении задач на слухоречевую память у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством ( $p<0,05$ ). Наименьшее число выраженных нарушений отмечалось в группе пациентов с шизоаффективным расстройством; лишь в teste «речевая беглость» их количество (49,9%) преобладало над

группой больных с шизотипическим расстройством, однако было меньше группы пациентов с шизофренией.

Таблица 3 – Выраженность нарушений при выполнении тестов BACS у больных различных диагностических групп

Тесты	Легкие	Умеренные	Тяжелые	Норма
Шизофрения и хроническое бредовое расстройство (n=43)				
Слухоречевая память	4,6	16,3	53,4	25,6
Последовательность чисел	18,6	9,3	32,5	39,5
Моторные навыки	7	4,6	72,1	16,3
Речевая беглость	16,3	12	53,5	18,6
Кодирование символов	4,6	12	70	14
«Башня Лондона»	2,3	4,6	18,6	74,4
Шизоаффективное расстройство и острое (подострое) полиморфное психотическое расстройство (n=42)				
Слухоречевая память	9,5	2,4	35,7	52,4
Последовательность чисел	2,4	9,5	23,8	64,3
Моторные навыки	12	4,8	59,5	23,8
Речевая беглость	14,3	16,6	33,3	35,7
Кодирование символов	7,1	4,8	66,6	21,4
«Башня Лондона»	2,4	2,4	14,3	81
Шизотипическое расстройство (n=22)				
Слухоречевая память	-	18	32	50
Последовательность чисел	27,2	9,1	13,6	50
Моторные навыки	9,1	9,1	73	9,1
Речевая беглость	9,1	4,5	41	45,4
Кодирование символов	13,6	4,5	73	9,1
«Башня Лондона»	13,6	9,1	13,6	63,6

Анализ выполнения нейрокогнитивных тестов в зависимости от возраста пациентов представлен выше, в таблице 1. В 1 группе у всех больных отмечались нарушения, как минимум, по одному тесту. У 86,0% пациентов нарушения выявлялись не менее, чем в половине заданий, однако 14,0% больных большинство тестов выполнили без заметного снижения. Во 2 группе половину заданий с нарушениями выполняли 88,5% больных, без заметного снижения – 11,5% человек, в том числе в пределах нормы. В 3 группе половину заданий с нарушениями выполняли 70,7% больных, а 29,3% обнаруживали нарушения лишь в 1-2 тестах, либо выполняли их в пределах нормы (4,2%). Таким образом, больные 3 группы выполняли тесты, в целом, лучше больных остальных двух групп.

При сравнении результатов больных с нормативными данными в разбивке по полу и возрасту были получены следующие результаты (табл.4). В

1 группе (возраст 18–29 лет) у обследуемых выявлялись тяжелые нарушения по сравнению с нормой в субтестах «моторные навыки» (у мужчин  $z = -2,22$ ,  $p < 0,001$ ; у женщин  $z = -1,11$ ,  $p < 0,005$ ) и «кодирование символов» (у мужчин  $z = -1,92$  и женщин  $z = -2,47$ ;  $p < 0,0001$ ). При этом лишь у мужчин в тестах на «слухоречевую память» ( $p < 0,01$ ) и «речевую беглость» ( $p < 0,001$ ) результаты статистически значимо отличались по сравнению со здоровой выборкой и находились в пределах умеренной ( $z = -0,79$ ) и тяжелой выраженности нарушений ( $z = -1,21$ ).

В целом, без разбивки по полу, больные первой группы хуже выполняли практически все тесты, однако статистически достоверная разница наблюдалась в тестах «слухоречевая память» ( $p \leq 0,001$ ), «моторные навыки», «речевая беглость» и «кодирование символов» ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 4 – Показатели тестов BACS у больных разных возрастных категорий

Тесты	Пол	Возраст <30 лет (n=57; м=36; ж=21)		Возраст 30-39 лет (n=26; м=12; ж=14)		Возраст ≥40 лет (n=24; м=8; ж=16)	
		M	CO	M	CO	M	CO
Слухоречевая память	Муж.	43,48***	7,79	42,33*	8,08	36,87	9,78
	Жен.	46,63	9,92	43,71*	9,26	43,62	9,18
	всего	44,59	8,40	43,07	8,59	41,37	9,73
Последовательность чисел	Муж.	20,82	2,99	19,08*	3,52	22,25	3,73
	Жен.	20,78	3,40	20,14	2,14	19,25	3,49
	всего	20,81	3,11	19,65	2,85	20,25	3,77
Моторные навыки	Муж.	55,82****	11,03	56,50***	12,88	57,25**	8,94
	Жен.	58,0****	10,99	63,85**	14,08	58,18*	14,83
	всего	56,59	10,96	60,46	13,79	57,87	12,96
Речевая беглость	Муж.	47,28****	10,22	51,16	14,39	51,62	11,16
	Жен.	47,52	11,97	55,35	7,39	51,0	15,26
	всего	47,37	10,76	53,42	11,14	51,20	13,78
Кодирование символов	Муж.	47,40****	10,85	46,33****	9,40	38,75*	10,68
	Жен.	50,26****	12,70	54,21*	9,13	41,31****	9,77
	всего	48,40	11,50	50,57	9,91	40,45	9,93
“Башня Лондона”	Муж.	19,25	2,38	18,75	2,83	17,87	3,68
	Жен.	17,63	4,66	19,28***	2,01	17,43*	2,47
	всего	18,68	3,41	19,03	2,39	17,58	2,85

Примечание: М – среднее значение; СО – стандартное отклонение; достоверность различий от нормы: \* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,005$ ; \*\*\*\* –  $p \leq 0,001$

В группе 2 (возраст 30–39 лет) пациенты обоего пола хуже выполняли тест «моторные навыки», и уровень когнитивных нарушений соответствовал тяжелой выраженности (для мужчин  $p < 0,005$ ,  $z = -1,18$ ; для женщин  $p < 0,01$ ,  $z = -1,09$ ). В teste на «слухоречевую память» пациенты обоего пола ( $p < 0,05$ )

показали умеренные нарушения (соответственно  $z = -0,67$  и  $z = -0,75$ ). При «кодировании символов» мужчины ( $p < 0,0001$ ) показали тяжелые нарушения ( $z = -1,25$ ), а женщины умеренную их выраженность по сравнению с нормой ( $z = -0,75$ ;  $p < 0,05$ ). Тест на «последовательность чисел» мужчины выполняли хуже нормы ( $z = -0,86$ ;  $p < 0,05$ ). В то же время женщины выполняли тест “башня Лондона” лучше нормы ( $z = 1,09$ ;  $p \leq 0,01$ ).

В целом, больные второй группы (без разбивки по полу) достоверно хуже выполняли тесты «слухоречевая память» ( $p < 0,005$ ), «последовательность чисел» ( $p < 0,01$ ), «моторные навыки» ( $p < 0,001$ ) и тест «кодирование символов» ( $p \leq 0,0001$ ).

В группе 3 (от 40 лет) при выполнении теста «моторные навыки» у мужчин наблюдались тяжелые нарушения ( $z = -0,84$ ;  $p \leq 0,01$ ), у женщин – средней степени тяжести ( $z = -0,77$ ;  $p \leq 0,05$ ). При «кодировании символов» тяжелые нарушения отмечались как у женщин ( $p \leq 0,001$ ,  $z = -1,08$ ), так и у мужчин ( $p < 0,05$ ,  $z = -0,89$ ). При этом женщины выполняли лучше нормы тест «башня Лондона» ( $z = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ). В остальных тестах у данной возрастной категории различия с нормой были статистически незначимы, однако в некоторых случаях были лучше нормативных (в teste «последовательность чисел» колебания  $z = 0,17$  у женщин и  $z = 0,75$  у мужчин, в «башне Лондона» у мужчин  $z = 0,33$ ).

В целом, без разбивки по полу, больные третьей группы по сравнению с нормой статистически значимо хуже выполняли тесты «моторные навыки» ( $p < 0,005$ ) и «кодирование символов» ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, пациенты обоего пола из всех трех групп достоверно хуже выполняли задания по тестам «моторные навыки» и «кодирование символов». Кроме того, мужчины молодого возраста статистически значимо хуже справлялись с заданиями на слухоречевую память и речевую беглость. Больные обоего пола из второй группы обнаруживали значимое снижение по тесту на «слухоречевую память», при этом мужчины этой же группы хуже выполняли задание «последовательность чисел», хотя лучше тест «башня Лондона». Наименьшее число отклонений от нормы обнаруживалось у больных старшего возраста, причем они, так же как и больные 2 группы, достоверно лучше выполняли тест «башня Лондона».

Следует отметить, что результаты нейрокогнитивных тестов, полученные для здоровой выборки [Г.Р.Саркисян и соавт., 2010], демонстрируют их ухудшение у обследованных старшего возраста. Однако при сравнении

показателей субтестов BACS между возрастными группами больных статистически значимые различия были единичны: отмечались преимущества больных 2 группы по сравнению с 1 по тесту «речевая беглость» ( $p \leq 0,01$ ) и с 3 группой в тестах «шифровка» ( $p < 0,001$ ) и «башня Лондона» ( $p \leq 0,05$ ). Более того, больные 3 группы выполняли тесты «кодирование символов» и «моторные навыки» лучше больных 1 группы ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты согласуются с данными литературы, указывающими, что лица с рано начавшейся шизофренией обнаруживают когнитивные нарушения, более выраженные, чем лица с дебютом заболевания в среднем и позднем возрасте (в частности, по тестам на счет, исполнительские функции, психомоторную скорость обработки информации) [Tuulio-Henriksson A. et al., 2004; Rajji T.K., 2009; Shah J.N. et al., 2012; Harvey P.D., Bowie C.R., 2012].

В ходе проведения корреляционного анализа нейрокогнитивных тестов BACS между собой, выявлены результаты, демонстрирующие наличие значимых связей по большинству из них ( $r_s = 0,27–0,58$ ;  $p < 0,05$ ), за исключением практически полного отсутствия связей с другими тестами результатов выполнения задания «последовательность чисел» во второй группе. Наибольшее число корреляций обнаруживалось в 3 группе (статистически значимые корреляции отсутствовали только в парах «последовательность чисел» и «кодирование символов», а также «моторные навыки» и «башня Лондона»), причем, как правило, выявленные связи были наиболее сильными по сравнению с показателями в других группах.

Таким образом, у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра выявляется нейрокогнитивный дефицит, который, однако, носит неравномерный характер. Обнаруживаясь у большинства пациентов при оценке различных показателей, он проявляется с разной интенсивностью, причем у части больных нарушение базовых когнитивных функций отсутствует. В большей степени выявленные расстройства касаются «моторных навыков», «кодирования символов» и «речевой беглости». Наоборот, для теста «башня Лондона» средние значения оказались даже лучше нормативных.

Указанная тенденция, сохраняясь, в целом, для различных возрастных групп больных, тем не менее, обнаруживает определенные возрастные и гендерные особенности, среди которых следует обратить особое внимание на наименьшее число отклонений от нормы у больных 3 группы. Хотя пациенты

этой группы нередко и «проигрывали» более молодым пациентам, при сравнении с возрастной нормой у них выявлялись существенно меньшие отличия, указывающие на большую в этих случаях сохранность когнитивной функции.

Следует отметить, что когниция в большей степени была нарушена у больных шизофренией и, отчасти, шизотипическим расстройством, оставаясь относительно менее «поврежденной» у пациентов с шизоаффективным расстройством. Однако, учитывая отсутствие существенных диагностических различий у обследованных групп больных, выявленные межгрупповые различия в степени нарушения базовой когниции в данном случае, по-видимому, не обусловлены диагностической характеристикой выделенных групп, а отражают именно возрастной аспект выявленных нарушений.

Более того, учитывая большую корреляцию тяжести психопатологических нарушений с результатами когнитивного обследования у больных третьей группы, можно предположить, что независимый (не связанный с наличием психопатологической симптоматики) характер дефицита у них еще ниже.

Таким образом, полученные данные дают основания для подтверждения гипотезы о соотношении выраженности нейрокогнитивных нарушений с возрастом дебюта заболевания: при поздней манифестации расстройств психотического уровня выявляется более мягкий нейрокогнитивный дефицит, что может отражать меньшую психиатрическую уязвимость в отношении развития психоза.

## **ВЫВОДЫ**

1. Нейрокогнитивный дефицит различной структуры и степени выраженности является одним из ключевых расстройств и выявляется у подавляющего большинства (98,1%) больных на начальных этапах шизофрении и расстройств шизофренического спектра вне обострения. Однако только 83,2% пациентов обнаруживают когнитивные нарушения в половине и более тестов, а общее количество заданий, выполненных хуже нормы составляет лишь 61,4%.

2. Структура нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра носит неравномерный характер. Большинство нарушений касаются скорости обработки информации (84,1% больных), моторных навыков (82,2%), речевой беглости (69,1%) и слухоречевой памяти (58,8%). При этом выраженность расстройств различна, однако чаще

(69,1%, 67,3% 43,0% и 42,0% обследованных больных соответственно) носит тяжелый характер ( $z < -0,80$ ).

3. Структура и выраженность нейрокогнитивных нарушений различаются у больных различных диагностических групп.

3.1. У больных шизофренией по сравнению с пациентами, имеющими другие диагнозы, отклонения от нормы чаще выявляются по тестам на слухоречевую память и речевую беглость ( $p < 0,05$ ). У больных шизоаффективным расстройством статистически значимых различий с пациентами с шизотипическим расстройством не выявлено.

3.2. У больных шизофренией в наибольшей степени по сравнению с другими функциями страдают скорость обработки информации (86,0% пациентов), моторные навыки (83,7%), речевая беглость (81,4%), слухоречевая (74,4%) и рабочая память (60,5%); у больных шизоаффективным расстройством – скорость обработки информации (78,6%), моторные навыки (76,2%) и речевая беглость (64,3%); у пациентов с шизотипическим расстройством – моторные навыки (90,9%) и скорость обработки информации (90,9%).

4. Структура и тяжесть нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра различается в зависимости от возраста дебюта заболевания.

4.1. Подавляющая часть больных моложе 30 лет (86,0%) и в возрасте 30 – 39 лет (89,5%) выполняют с нарушениями не менее половины нейрокогнитивных тестов, в то время как подобный результат отмечается лишь у 70,7% пациентов в возрасте 40 лет и старше.

4.2. У больных всех возрастных групп нарушения когнитивных функций по сравнению с нормативными данными наблюдаются в отношении моторных навыков ( $p < 0,005$ ) и скорости обработки информации ( $p < 0,001$ ). Кроме того, у пациентов в возрасте 30–39 лет статистически значимые отличия от нормы обнаружаются по слухоречевой ( $p < 0,005$ ) и рабочей памяти ( $p < 0,01$ ), а в возрасте 18–29 лет – по слухоречевой памяти ( $p \leq 0,001$ ) и речевой беглости ( $p < 0,0001$ ).

4.3. При сравнении когнитивных показателей больных различных возрастных групп между собой отмечается отсутствие характерного для здоровых лиц снижения результатов у лиц в возрасте 40 лет и старше: различия между группами не достигают статистической значимости, за исключением преимущества больных 30–39 лет по сравнению с пациентами 18–29 по тесту «речевая беглость» ( $p \leq 0,01$ ) и с больными 40 лет и старше в тестах

«кодирование символов» ( $p<0,001$ ) и «башня Лондона» ( $p\leq 0,05$ ); по уровню моторных навыков и речевой беглости пациенты старшей возрастной группы даже опережают ( $p>0,05$ ) больных моложе 30 лет.

5. Нейрокогнитивный дефицит обнаруживает особенности в зависимости от пола при меньшей выраженности отклонений средних показателей от нормы у женщин (как в целом, так и в каждой из возрастных групп). При сопоставлении когнитивных показателей у больных одного пола, тест «башня Лондона» мужчины моложе 30 лет выполняют лучше мужчин 40 лет и старше ( $p\leq 0,05$ ). Женщины в возрасте 30–39 лет обнаруживают преимущества по тесту «речевая бегłość» по сравнению с более молодыми обследованными ( $p\leq 0,05$ ), а по тесту «шифровка» – с пациентами 40 лет и старше ( $p\leq 0,01$ ).

6. Больные с дебютом шизофrenии и расстройств шизофренического спектра в возрасте 40 лет и старше обнаруживают более мягкий нейрокогнитивный дефицит по сравнению со случаями более раннего начала болезни, что отражает их меньшую психиатрическую уязвимость и указывает на возможность использования данного показателя в качестве маркера предрасположенности к развитию заболевания.

### **Практические рекомендации**

Оценка нейрокогнитивной функции у больных шизофrenией и расстройствами шизофренического спектра позволяет осуществлять дополнительную диагностику состояния пациентов, определяя их функциональные возможности и реабилитационный потенциал. Использование с этой целью краткой шкалы оценки когниции при шизофрении (BACS) позволяет получать существенную информацию и является удобным при применении в психиатрической практике. При этом, индивидуальные результаты больных следует сопоставлять не только с нормативными данными, но и учитывать выраженность и структуру нарушений в зависимости от пола пациентов и возраста дебюта заболевания.

### **Список опубликованных работ.**

1. Семенкова Е.А. Возрастные особенности нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренiей и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания / А.Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия - 2013 - Т.23 - № 4 - С. 19–23.
2. Семенкова Е.А. Нейрокогнитивный дефицит у больных шизофренiей при обратном развитии приступа на начальных этапах заболевания / А.Б. Шмуклер // Доктор.ру - 2013 - № 5 (83) - С. 64–70.

3. Семенкова Е.А. Нейрокогнитивный дефицит у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра вне обострения: возрастной аспект // Социальная и клиническая психиатрия - 2014 - Т. 24 - № 2 - С. 18–23.