

И. В. Обьедков¹, П. М. Буславский², А. В. Копытов¹,
М. М. Скугаревская¹, О. А. Скугаревский¹

ДИНАМИКА НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И ВИДЕОНИСТАГМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ КЛИНИЧЕСКИ ЭФФЕКТИВНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»²

В статье анализируются результаты исследований динамики нейропсихологических и видеонистагмографических показателей при клинически эффективной лекарственной терапии 30 пациентов с параноидной шизофренией. Размер эффекта нейропсихологических и видеонистагмографических показателей сравнивали с размером эффекта клинических симптомов. Латентность и точность саккад при постоянном и рандомном сигналах, показатели плавности следящих движений глаз при скорости сигнала $>0,4$ Hz и показатель исполнительской функции (IST) Кембриджской нейропсихологической батареи тестов объективно отражали активность болезненного процесса и эффективность лекарственной терапии. Показатели скорости саккад и теста плавного слежения при низкой скорости сигнала оказались не достаточно чувствительны для оценки активности и терапевтической эффективности шизофрении. Динамические показатели нейропсихологических тестов (моторных функций, MOT), оценки визуальной информации (RVP), оперативной памяти (SWM), и ассоциативного мышления (PAL), показали минимальную изменчивость, не сопоставимую с динамикой клинических симптомов.

Ключевые слова: шизофрения, моторика глаз, видеонистагмография, саккады, Кембриджская нейропсихологическая батарея тестов.

I. V. Obedkov, P. M. Buslavsky, A. V. Kopytov, M. M. Skugarevskaya, O. A. Skugarevsky

DYNAMICS OF NEUROPSYCHOLOGICAL AND VIDEONYSTAGMOGRAPHIC INDICATORS IN CLINICALLY EFFECTIVE DRUG THERAPY FOR SCHIZOPHRENIA

The article analyzes the results of studies of the dynamics of neuropsychological and videonystagmographic indicators in clinically effective drug therapy of 30 patients with paranoid schizophrenia. The size of the effect of neuropsychological and videonystagmographic indicators was compared with the size of the effect of clinical symptoms. Saccade latency and accuracy with constant and random signals, smoothness indicators of eye movements at a signal speed of >0.4 Hz and performance indicator (IST) of the Cambridge neuropsychological battery of tests objectively reflected the activity of the disease process and the effectiveness of drug therapy. The rates of saccade and smooth tracking tests at low signal speeds were not sensitive enough to assess the activity and therapeutic efficacy of schizophrenia. Dynamic indicators of neuropsychological tests (motor functions, MOT), visual information assessments (RVP), random access memory (SWM), and associative thinking (PAL), showed minimal variability not comparable with the dynamics of clinical symptoms.

Keywords: schizophrenia, eye motor, videonystagmography, saccades, Cambridge neuropsychological battery of tests.

Шизофрения продолжает оставаться сложной и не до конца исследованной научной проблемой. Пока не удастся в полной мере совместить достижения нейробиохимии, нейроанатомии, нейропсихологии, психофизиологии шизофрении с ее клиническими аспектами в рамках широкой общепризнанной концепции. Найденные при шизофрении генетические, нейробиохимические и нейроанатомические аномалии логично рассматриваются в контексте гипотетических биомаркеров шизофрении. Понятие «биомаркер» включает в себя относительную стабильность в рамках концепции «эндофенотипа» болезни, в котором фигурирует критерий минимальной изменчивости в силу генетической предрасположенности, что предполагает количественную устойчивость. Оценка с этих позиций ряда нейропсихологических и психофизиологических показателей не так однозначна, так как в отношении таких показателей обнаружена психофармакологически обусловленная динамика, которая может быть связана с эффектами лекарственных средств или опосредовано с изменяющейся активностью шизофренического процесса [1]. Данные о размерах динамической изменчивости параклинических показателей шизофрении имеют принципиально важное научное значение, так как именно динамические характеристики наиболее информативны и определяют их место в теоретических моделях болезни.

Мета-анализ размера эффекта нейрокогнитивных тестов, выполненный в 2011 году Т. Wykes с соавт., показал их крайне незначительную динамику при клинически эффективной лекарственной терапии. Среднему по размеру эффекта обратной динамики негативной симптоматики (d Коэна = 0,5) в данном мета анализе соответствовал крайне небольшой, малый суммарный эффект нейрокогнитивных тестов (d Коэна = 0,2) [2]. Хотя ранние клинические исследования показали, что второе поколение антипсихотиков дали больший когнитивный эффект, чем антипсихотики первого поколения, результаты более поздних исследований не подтвердили эти выводы. Наблюдаемый размер эффекта нейрокогнитивных тестов был небольшим (d Коэна 0,2–0,5), и эта величина, по мнению авторов исследования, соответствовала плацебо эффекту. Таким образом, нейропсихологические показатели по данным приведенных литературных источников уместно рассматривать как стабильные или минимально изменчивые в контексте эндофенотипа шизофрении [3].

Особый интерес в этой связи вызывают некоторые особенности тонкой моторики глаз. У пациентов с шизофренией выявлены аномалии как

скачкообразных (саккадических), так и плавных (следающих) движений глазных яблок. 40–80% пациентов и 25–40% родственников первой линии родства обнаруживают нарушения плавности взора при слежении за объектом с появлением корректурных саккад. В норме подобный эффект наблюдается у 10% популяции [4]. Данные о динамических тенденциях показателей тонкой моторики глаз при шизофрении не многочисленны, противоречивы и не содержат оценочных показателей величины эффекта, что является основанием для актуальности исследований в данном направлении. Приведем результаты некоторых исследований с оценочными суждениями о динамике моторики глаз в зависимости от проводимой антипсихотической терапии. Так, Mackert, A., и Flechtner, M. (1989), обследуя пациентов в начале (обострении) и по окончании терапии обнаружили, что латентность саккад коррелирует с негативной симптоматикой и неблагоприятным течением шизофрении, а скорость саккад стабильно уменьшена и не зависит от лечения [5]. A. Thampi с соавторами (2003) не выявили различий показателей саккад при резистентной к терапии шизофрении в сравнении с ответившими на терапию [6]. R. Mahlberg (2001) и R. S. Ramchandran (2004) с соавт. нашли, что скорость и латентность саккад находились в зависимости от длительности антипсихотической терапии. При этом R. Mahlberg с соавт. настаивают, что нелеченную шизофрению отличает именно уменьшение скорости саккад [7, 8]. В исследовании M. S. H. Harris (2006) констатируется достоверное улучшение показателей латентности антисаккад с обратной динамикой симптомов шизофрении в результате лекарственной терапии [9].

В настоящем исследовании авторы поставили цель получить данные об изменчивости нейропсихологических и психофизиологических показателей шизофрении с опорой на оценку их динамических показателей (d Коэна).

Материалы и методы

Исследование проводилось в одной группе до и после лекарственной терапии и носило разведочный характер. Группа состояла из 30 пациентов (15 мужчины и 15 женщин) с параноидной шизофренией в соответствии с критериями Классификации психических и поведенческих расстройств 10 пересмотра. Средний возраст пациентов составил $25,2 \pm 4,1$ года, возраст начала болезни $21,4 \pm 3,1$, длительность болезни $4,8 \pm 2,6$. Пациенты не получали лекарственную терапию как минимум в течение года и были обследованы до начала лекар-

ственной терапии. Клиническая диагностика проводилась с применением шкал SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) и SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) [10]. В итоге направленного набора была сформирована экспериментальная выборка пациентов с шизофренией с большим размером эффекта терапии по каждому из психопатологических доменов (таблица 1). Лечение проводилось в соответствии с утвержденным Протоколом диагностики и лечения и специально ввиду небольшой выборки и упрощенного дизайна исследования не детализировалось.

Пациенты исследовались в первый день поступления в Республиканский научно-практический центр психического здоровья в состоянии обострения и при выписке в состоянии медикаментозной ремиссии. Из исследования исключались пациенты с побочными эффектами, с суммарным баллом на старте по шкале SAPS > 7 баллов и без положительного результата лекарственной терапии в итоге.

Для оценки нейропсихологических показателей использовали тесты Кембриджской нейропсихологической батареи CANTAB: тест скрининга моторных функций (Motor Screening, MOT), тест скорости обработки визуальной информации (Rapid Visual Information Processing, RVP), тест пространственной оперативной памяти (Spatial Working Memory, SWM), тест на оценку сбора информации (Information Sampling Task, IST) и тест заучивания парных ассоциаций (Paired Associates Learning, PAL) [11].

Результаты оценки клинических симптомов представлены в таблице 1.

страции правильного касания экрана указательным пальцем доминирующей руки испытуемый приступает к поочередному указыванию на крестик в месте его появления.

Тест скорости обработки визуальной информации (RVP) предназначен для оценки непрерывного визуального внимания и оперативной памяти. Тест чувствителен к дисфункции теменных и лобных отделов головного мозга. Процедура: в центре экрана расположен белый квадрат, внутри которого появляются числа от 2 до 9 в произвольном порядке со скоростью 100 чисел в секунду. Испытуемый должен определить, когда предъявляются непрерывные последовательности чисел, и во время их появления нажать кнопку. Предъявления могут быть целевыми и случайными. Все показатели теста RVP делятся на правильные ответы, промахи (ошибки), ложные ответы, брак. Показатель Probability of hit отражает количество успешных ответов (попаданий) испытуемого. Показатель Probability of false alarm отражает количество ложных срабатываний (неверных ответов) испытуемого. Показатель A' отражает успешность решения целевых последовательностей предъявляемых цифр. Показатель B'' отражает тенденцию реагировать независимо от того, присутствует ли целевая последовательность. Показатель Mean latency отражает среднее время ответов.

Тест пространственной оперативной памяти (SWM) определяет способность испытуемого удерживать в памяти пространственную информацию, а также управлять отдельными ее частями в опе-

Таблица 1. Динамика клинических показателей шизофрении в результате терапии (n = 30)

	До лечения, ср±ст.откл	После лечения, ср±ст.откл	t/p	d Коэна
Бред (SAPS)	2,0±0,9	1,1±0,6	7,2/0,0001	1,1
Галлюцинации (SAPS)	1,2±0,5	0,2±0,1	5,4/0,0001	2,7
Позитивные формальные расстройства мышления (SAPS)	2,1±0,5	1,4±0,6	7,8/0,0001	1,2
Странное поведение (SAPS)	1,6±0,7	0,5±0,1	9,7/0,0001	2,2
Суммарный балл(SAPS)	7,0±2,5	3,4±1,8	10,4/0,0001	1,6
Аффективное уплощение (SANS)	2,2±0,7	1,3±0,6	7,9/0,0001	1,3
Абулия-апатия (SANS)	1,3±0,8	0,8±0,3	3,4/0,0001	0,8
Ангедония-асоциальность(SANS)	1,5±0,8	0,9±0,7	5,3/0,0001	0,7
Алогия (SANS)	2,1±0,7	1,1±0,7	6,7/0,0001	1,4
Суммарный балл(SANS)	8,5±2,8	4,7±2,6	8,0/0,0001	1,4

Примечание: ср±станд.отклон-среднее значение, стандартное отклонение; t/p-коэффициент Стьюдента для связанных выборок t/уровень значимости.

Тест скрининга моторных функций (MOT) служит для измерения скорости и точности индекса моторных навыков испытуемого. Процедура: в разных местах экрана появляется крестик. После демон-

ративной памяти. Процедура: задание начинается с предъявления испытуемому определенного количества цветных квадратиков, расположенных на экране. Задача испытуемого состоит в том, чтобы

найти голубую «фишку» в каждом из квадратиков и поместить все такие фишки в пустую колонку справа от экрана. Следует нажимать на каждый квадратик по очереди, пока не откроется тот, который содержит голубую «фишку». Нажатие на один и тот же пустой квадратик повторно во время текущего поиска голубой «фишки» считается ошибкой. Показатель *Between errors* – общие внешние ошибки – количество повторных нажатий на квадрат, где уже появлялась голубая фишка, в течение всего теста. Показатель *Double errors* означает количество общих двойных ошибок, а общие ошибки (*total errors*) = внутренние ошибки + внешние ошибки – двойные ошибки. Показатель *Mean time to last response* это время до последнего нажатия на квадрат при поиске голубой фишки.

Тест на оценку сбора информации (IST) используется для оценки обработки информации, предшествующей принятию решения. Недостаточная обработка информации означает, что решения будут приниматься без веских на то оснований, а следовательно, правильность окончательного решения будет снижена. Процедура: Испытуемому предьявляется поле размером 5×5 квадратов

Для исследований окуломоторных реакций проводили тест саккад и тест плавного слежения глаз. Использовался видеонистагмограф с комплексом для регистрации и графопостроения (производитель Otometrics, Дания). Исследование проводилось в соответствии с инструкциями к видеонистагмографу VNG, Otometrics [12]. Исследовались латентность, скорость и точность саккад с постоянным и рандомным сигналами видеогенератора и показатели плавности движения глаз со скоростью 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 Hz.

Для статистической обработки данных использовался t-тест Стьюдента для связанных выборок с помощью компьютерной программы SPSS 20. Величина эффекта *d* Коэна для показателей тестов рассчитывалась в программе WinPEPI. Низкий, средний и высокий эффект соответствовали *d* Коэна от 0,2–0,5; от 0,5–0,8 и >0,8. [13].

Результаты и обсуждение

Динамика показателей теста скрининга моторных функций (МОТ) шизофрении в результате терапии содержится в таблице 2.

Таблица 2. Динамика показателей теста скрининга моторных функций (МОТ) шизофрении в результате терапии (n = 30)

Показатели теста скрининга моторных функций	До лечения, ср±ст.откл	После лечения ср±ст.откл	t/p	d Коэна
Mean error	4,7±2,4	4,3±1,8	1,8/0,249	0,2
Mean latency	1580,5±512,5	1307,1±328,1	3,4/0,002	0,6

Примечание: ср±ст.отклон-среднее значение, стандартное отклонение; t/p-коэффициент Стьюдента для связанных выборок t/уровень значимости.

серого цвета, под ним расположены два больших цветных квадрата разного цвета. В инструкции для испытуемого указывается, что он играет в игру на очки, которые можно набрать при правильном предположении того, какого цвета квадратов больше скрыто на сером поле. Для определения преобладающего цвета испытуемый должен касаться серых квадратов одного за другим, при этом они будут становиться цветными. *Discrimination errors* – ошибки дискриминации. Совершаются при открытии коробок, когда испытуемый видит, что большинство коробок одного цвета, а выбирает другой цвет. *Sampling errors* – ошибки выбора, когда испытуемый выбирает цвет, преобладающий на момент принятия решения, в итоге не являющийся правильным. Среднее время задержки для принятия решения – среднее время между нажатиями на коробки отражается результатами *Mean box opening latency (win condition fixed)*.

Из таблицы 2 видно, что средняя ошибка теста МОТ (*Mean error*) в результате терапии достоверно не изменилась ($p > 0,05$). То есть улучшения понимания сути задания пациентами с шизофренией не произошло. Вместе с тем, точность выполнения задания, оцениваемое по показателю «*Mean latency*» заметно улучшилась, что говорит о заметном улучшении в результате лечения тонкой моторики рук.

Показатель *Probability of hit* теста RVP в результате терапии улучшился (таблица 3). Показатель *Probability of false alarm* снизился, однако различия оказались недостоверными, $p = 0,167$. Динамика показателя *A'* (целевые последовательности) оказалась существенной, показатель *B''* изменился недостоверно, $p = 0,2$. Время на решение теста *Mean latency* достоверно уменьшилось, что свидетельствует о более высокой внимательности испытуемых после лечения, однако динамический эффект оказался незначительным.

Таблица 3. Динамика показателей теста быстроты обработка визуальной информации (RVP) шизофрении в результате терапии (n = 30)

	До лечения Ср±ст.откл	После лечения Ср±ст.откл	t/p	d Коэна
Probability of hit.	0,439±0,217	0,529±0,231	3,0/0,005	0,4
Probability of false alarm	0,018±0,041	0,010±0,017	1,4/0,167	0,2
A'	0,843±0,073	0,872±0,067	3,4/0,002	0,4
B''	0,886±0,187	0,913±0,123	1,1/0,273	0,2
Mean latency	532,2±185,2	479,2±158,1	2,1/0,038	0,3

П р и м е ч а н и е: Ср±станд.отклон-среднее значение, стандартное отклонение; t/p-коэффициент Стьюдента, уровень значимости.

Показатель Between errors теста SWM снизился (72,0 до лечения и 61,44 после лечения, $p = 0,003$, таблица 4). Т.е. у исследованных пациентов уменьшилось количество повторных нажатий на квадрат, где уже появлялась голубая фишка, в течение всего теста. Наблюдаемое снижение показателя общих ошибок говорит о том, что снизилось количество случаев, когда испытуемый касается коробки, которая не должна содержать фишку. Сюда включаются нажатия на заведомо пустые коробки, которые уже были проверены, а также на те, в которых уже была голубая фишка. Показатель общего количества ошибок Total errors достоверно уменьшился, $p = 0,004$, что говорит об улучшении пространственной оперативной памяти при шизофрении в результате терапии. При этом достоверно снизилось (время до первого нажатия на квадрат: Mean time to first response (4 boxes) до лечения = 1700,3 после лечения 1195,5, $p = 0,007$), что говорит об эффективности лекарственной терапии способность удержанию испытуемых в памяти пространственной информации, а также управлять отдельными ее частями в оперативной памяти. Между тем, динамический эффект всех показателей теста SWM оказался небольшим.

Снижение показателя Discrimination errors (win condition fixed) в тесте IST в результате лечения свидетельствует о более осознанном принятии решения с опорой на логическом выборе испытуемых в результате лекарственной терапии (таблица 5). Снижения показателя Sampling errors свидетельствует о более обдуманном и взвешенном в результате лечения выборе цвета, основываясь на большем открытии квадратов, а значит не на импульсивном принятии решения. Это подтверждается динамикой снижения среднего времени задержки для принятия решения – показателя Mean box opening latency.

Динамика видеонистагмографических показателей отражена в таблице 6.

Итак, динамические показатели Mean latency в тесте MOT и Mean box opening latency (win condition fixed) в тесте IST оказались в зоне средних значений величины эффекта (d Коэна 0,5–0,8). Динамический эффект остальных нейропсихологических показателей в результате клинически эффективной терапии оказался крайне незначительным (d Коэна от 0,2–0,5).

Динамика видеонистагмографических показателей оказалась также разной для разных тестов.

Таблица 4. Динамика показателей пространственной оперативной памяти (SWM) шизофрении в результате терапии (n = 30)

	До лечения Ср±ст.откл	После лечения Ср±ст.откл	t/p	d Коэна
Between errors	72,0±25,3	61,4±23,3	3,2/0,003	0,4
Total errors	74,1±28,4	62,4±24,8	3,1/0,004	0,4
Mean time to first response	1700,3±1543,4	1195,5±381,2	1,8/0,072	0,4

Таблица 5. Динамика оценки сбора информации (IST) шизофрении в результате терапии (n = 30)

	До лечения Ср±ст.откл	После лечения Ср±ст.откл	t/p	dКоэна
Discrimination errors (win condition fixed)	1,4±1,8	1,2±1,5	0,9/0,354	0,1
Sampling errors (win condition decreasing)	1,5±1,4	1,3±1,1	0,5/0,608	0,1
Mean box opening latency (win condition fixed)	1086,1±822,3	652,7±285,3	2,8/0,007	0,7

П р и м е ч а н и е: Ср±станд.отклон-среднее значение, стандартное отклонение; t/p-коэффициент Стьюдента, уровень значимости.

Таблица 6. Динамика видеонистагмографических показателей шизофрении в результате терапии (n = 30)

Сигнал	Показатель и направление сигнала	До лечения Ср±ст.откл	После лечения Ср±ст.откл	t/p	d Коэна
Постоянный	Саккады пик.скорость вправо	457,6±80,9	456,3±57,8	0,1/0,9	0,02
Постоянный	Саккады пик.скорость влево	486,3±81,5	474,6±73,3	0,9/0,38	0,15
Постоянный	Саккады точность рандом вправо	83,1±10	91,3±6,2	3,95/0,001	0,98
Постоянный	Саккады точность рандом влево	82,2±10,5	90,1±5,3	4,2/0,001	0,95
Постоянный	Саккады латентность период рандом влево	294,1±63,9	246,9±44,3	6,4/0,001	0,86
Постоянный	Саккады латентность период рандом вправо	312,9±61,5	241,5±39,6	8,9/0,001	1,38
Рандомный	Саккады точность рандом вправо 15гр	83,1±10,3	90,6±9,3	3,5/0,001	0,77
Рандомный	Саккады точность рандом влево 15гр	82,3±11,4	90,2±9,5	3,2/0,001	0,75
Рандомный	Саккады латентность период 15 гр влево	300,2±61,2	245,9±36,5	6,9/0,001	1,08
Рандомный	Саккады латентность период 15 гр вправо	301,75±51,2	250,2±34,3	7,3/0,001	1,18
Рандомный	Саккады пиковая скорость 15 гр вправо	416,2±76,4	403,9±116,8	0,57/0,54	0,12
Рандомный	Саккады пиковая скорость 15 гр влево	399,8±61,3	395,7±68,3	0,27/0,78	0,06
0.2 Hz	Плавное слежение вправо	0,93±0,07	0,92±0,06	0,85/0,4	0,15
0.2 Hz	Плавное слежение влево	0,91±0,07	0,92±0,05	1,2/0,52	0,16
0.3 Hz	Плавное слежение вправо	0,884±0,07	0,872±0,06	0,6/0,5	0,18
0.3Hz	Плавное слежение влево	0,85±0,1	0,87±0,06	1,4/0,17	0,24
0.4Hz	Плавное слежение вправо	0,79±0,07	0,868±0,06	4,8/0,001	1,14
0.4Hz	Плавное слежение влево	0,787±0,06	0,875±0,07	5,7/0,001	1,35
0.5Hz	Плавное слежение вправо	0,759±0,06	0,8±0,05	3,6/0,001	0,74
0.5Hz	Плавное слежение влево	0,74±0,05	0,799±0,05	5,5/0,001	1,18
0.6Hz	Плавное слежение вправо	0,72±0,09	0,78±0,06	4,1/0,001	0,99
0.6Hz	Плавное слежение влево	0,71±0,05	0,8±0,05	9,1/0,001	1,8
0.7Hz	Плавное слежение вправо	0,68±0,07	0,74±0,078	4,9/0,001	0,91
0.7 Hz	Плавное слежение влево	0,687±0,08	0,74±0,084	5/0,001	0,73

Примечание: Ср±станд.отклон-среднее значение, стандартное отклонение; t/p-коэффициент Стьюдента, уровень значимости; пик.скорость-пиковая скорость, гр.-угловых градусов.

Для пиковой скорости саккад независимо от характера сигнала и результатов теста на плавность слежения при низкой скорости сигнала от 0.2 до 0.4 Hz эффект лечения оказался слабым (d Коэна от 0,2–0,5). Для точности и латентности саккад при постоянном сигнале видеогенератора он оказался в зоне крайне высокой величины эффекта d Коэна, то есть >0,8. При рандомном сигнале точность саккад изменилась в зоне средних значений (d Коэна от 0,5–0,8), а латентность существенно (d Коэна > 0,8).

Формализованный анализ полученных результатов с оценкой средних значений и стандартного отклонения (M±Ст.отк) величины эффекта показал динамику клинических симптомов d Коэна (1,4±0,6). Обобщенный показатель всех нейропсихологических тестов составил d Коэна (0,3±0,1). Обобщенный показатель всех видеонистагмографических тестов составил d Коэна (0,7±0,4). При условии, если из анализа видеонистагмографических данных исключить значения с низкой вели-

чиной эффекта, их обобщенный показатель сравнимым с показателем динамики клинических симптомов d Коэна (1,0±0,2).

Сравнение показателей величины эффекта нейропсихологических и видеонистагмографических тестов с динамикой клинических симптомов в направленно сформированной группе пациентов с шизофренией с достоверно положительным эффектом стандартизированной лекарственной терапии показывает их принципиальное различие. Теоретически это может объясняться большей связью нейропсихологических факторов с генетическими, а видеонистагмографических с нейробиохимическими процессами, в результате чего результаты разных тестов отражают условно разные уровни болезни: в одном случае статические, а в другом-динамические. С опорой на полученные результаты можно с большой вероятностью заключить следующее. Объяснение небольшого размера эффекта нейропсихологических тестов в результате лекарственной терапии может заключаться в том,

что нейропсихологические факторы по определению в значительной степени близки генетическим факторам уязвимости к шизофрении, являясь их фенотипическим выражением, и, следовательно, быть минимально изменчивыми. Видеонистамографические показатели являются производными мозговых процессов в разных структурах головного мозга, охватывая все регионы, патопластически связанные с шизофренией, и зависят не только от структурных, но и функциональных процессов, каковым, например, является работа мозгового детектора ошибок саккад.

Считаем, что средний размер эффекта показателя Mean box opening latency (win condition fixed) в тесте IST не противоречит обозначенной выше идее, так как в отличие от остальных нейропсихологических тестов исполнительская функция является интегральной, поскольку реализуется по средствам связи лобных отделов мозга со многими другими его структурами на разных уровнях организации головного мозга.

Отсутствие динамики в показателях скорости саккад и тесте плавного слежения при низкой скорости сигнала так же требуют своего теоретического объяснения. Ранее нами были получены данные об отсутствии нарушений этих видеонистамографических показателей на больших выборках пациентов с шизофренией. Вероятно, скорость саккад и плавное слежение при низкой скорости сигнала являются недостаточно чувствительным видеонистамографическим показателем для шизофении.

Выводы

1. Видеонистамографические показатели (латентность и точность саккад при постоянном и случайном сигналах, показатели плавности следящих движений глаз при скорости сигнала >0.4 Hz, кроме скорости саккад и показателей теста плавного слежения при низкой скорости сигнала) и показатель исполнительской функции (IST) объективно отражают активность болезненного процесса и эффективность лекарственной терапии.

2. Показатели скорости саккад и теста плавного слежения при низкой скорости сигнала не достаточно чувствительны для оценки активности и терапевтической эффективности шизофрении.

3. Показатели нейропсихологических тестов отражают базовые дефекты определенных локальных структурно-функциональных областей головного мозга (моторных функций, MOT), оценки ви-

зуальной информации (RVP), оперативной памяти (SWM) и ассоциативного мышления (PAL), связанные с генетическими, следовательно, минимально изменчивыми, структурами и образуют эндофенотип шизофрении.

Литература

1. Tammimga, C. A. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation / C. A. Tammimga, H. H. Holcomb // *Mol Psychiatry*. – 2005. – Т. 10. – № 1. – С. 27–39.
2. Wykes, T. Meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. / T. Wykes, V. Huddy, C. Cellard, S. R. McGurk, P. Czobor. // *Am J Psychiatry*. – 2011. – 168:472–85. PMID: 21406461.
3. Keefe, RSE, Harvey PD. Cognitive Impairment in schizophrenia. / RSE Keefe, P. D. Harvey // In: M. A. Geyer and G. Gross, editors. *Novel Antischizophrenia Treatments, Handbook of Experimental Pharmacology*. – Berlin. – Springer Verlag. – 2012. – P. 11–37.
4. Curtis, C. E. Saccadic disinhibition in schizophrenia patients and their first-degree biological relatives: A parametric study of the effects of increasing inhibitory load. / C. E. Curtis, M. E. Calkins, W. G. Iacono // *Experimental Brain Research*. – 137. – 2001. – P. 228–236.
5. Mackert, A., Flechtner, M. Saccadic reaction times in acute and remitted schizophrenics / A. Mackert, M. Flechtner // *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*. – 1989. – P. 33–38.
6. Thampi, A. Eye movements and neurocognitive function in treatment resistant schizophrenia: A pilot study / A. Thampi, C. Campbell, M. Clarke, S. Barrett, D. J. King // *Irish Journal of Psychological Medicine*. – 2003. – P. 6–10.
7. Mahlberg, R. Basic parameters of saccadic eye movements: Differences between unmedicated schizophrenia and affective disorder patients / R. Mahlberg, B. Steinacher, A. Mackert, K.-M. Flechtner // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2001. – P. 205–210.
8. Ramchandran, R. S. The relationship of saccadic peak velocity to latency: Evidence for a new prosaccadic abnormality in schizophrenia / R. S. Ramchandran, D. S. Manoach, M. V. Cherkasova, K. A. Lindgren, D. C. Goff, J. J. S. Barton // *Experimental Brain Research*. – 2004. – P. 99–107.
9. Harris, M. S. H. Longitudinal studies of antisaccades in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia / M. S. H. Harris, J. L. Reilly, M. S. Keshavan, J. A. Sweeney // *Psychological Medicine*. – 2006. – P. 485–494.
10. Andreasen N. C., Olsen S. Negative and positive schizophrenia: definition validation // *Arch. Gen. Psychiatr*. 1982. Vol. 39. P. 789–794.
11. *Manual of ICS CHARTRVNG/ENG for Windows XP Installation and Startup Guide Version 5.0*.
12. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: L. Erlbaum Associates; 1988.

Поступила 3.01.2019 г.