

УДК 616.895.87:616.89-008.46:612.819.33:616-036

Для цитирования: Швайко Д.А., Янушко М.Г., Шаманина М.В., Иванов М.В. Взаимосвязь когнитивного статуса и параметров антисаккад у пациентов, страдающих шизофренией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 4 (117). С. 22-32. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-4\(117\)-22-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-4(117)-22-32)

Взаимосвязь когнитивного статуса и параметров антисаккад у пациентов, страдающих шизофренией

Швайко Д.А.¹, Янушко М.Г.², Шаманина М.В.², Иванов М.В.²

¹ ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»
Россия, 236041, Калининград, ул. Александра Невского, 14

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»
Минздрава России
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Структуры, входящие в глазодвигательную систему, неразрывно связаны с когнитивными функциями, страдающими при шизофрении, что создаёт характерные особенности в отклонениях характеристик глазодвигательных реакций (далее – ГДР). В связи с этим представляет интерес изучение зрительной координации в виде следящих движений глаз (саккад), так как саккадические нарушения – частое явление при психических расстройствах. Поиск и описание характерных признаков ГДР при шизофрении может служить доступным нейрофизиологическим информативным маркером состояния больного. **Цель.** Выявление особенностей антисаккадических реакций и определение взаимосвязи между когнитивным статусом и параметрами антисаккад у пациентов, страдающих шизофренией. **Задачи.** Проанализировать параметры антисаккад у больных шизофренией с учетом возраста, на основе корреляционного анализа параметров антисаккад и результатов когнитивных тестов идентифицировать клинико-динамические характеристики актуального психического состояния пациентов в зависимости от выраженности когнитивных нарушений при позитивной и негативной симптоматике. **Материалы и методы.** На базе отделения биологической терапии психически больных ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева обследовано 76 пациентов (средний возраст 30,6 года) с диагностированной по МКБ-10 параноидной шизофренией (F20.0) в состоянии терапевтической ремиссии. Для регистрации параметров ГДР применялся метод видеоокулографии, для оценки когнитивного статуса – Батарея краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS). **Результаты.** Увеличение латентного периода саккад на легко предсказуемый стимул во временной схеме Гар может рассматриваться как валидный предиктор обнаружения нарушения исполнительных функций. Выявлено, что оперативность выполнения антисаккад во временной схеме Step отрицательно коррелирует со скоростью обработки информации и выраженностью позитивной и негативной симптоматики по шкале PANSS. **Заключение.** Полученные результаты и имеющиеся в научной литературе основные положения о биологическом субстрате когнитивных нарушений и глазодвигательных реакций позволяют сделать вывод, что оперативность при выполнении антисаккад характеризует текущее состояние пациента с точки зрения выраженности негативной симптоматики и когнитивных нарушений.

Ключевые слова: шизофрения, глазодвигательные реакции, когнитивные нарушения, саккады, антисаккады, негативная симптоматика, позитивная симптоматика.

ВВЕДЕНИЕ

Современные исследования биологических механизмов шизофрении невозможно представить без изучения когнитивных нарушений в процессе переработки поступающей информации у данной когорты пациентов. Когнитивные и нейроморфологические нарушения появляются еще на начальных этапах развития заболевания и со временем практически не изменяются, они присутствуют до появления позитивных симптомов шизофрении и пролонгируются в периоды ремиссии [1]. Относительная стабильность когнитивных нарушений по от-

ношению к клиническим проявлениям шизофрении позволяет использовать результаты их оценки в качестве основы для изучения нейробиологических механизмов болезненного процесса.

Когнитивные нарушения у пациентов, страдающих шизофренией, затрагивают все сферы высшей психической деятельности (восприятия и мышления): отмечается дефицит внимания и восприятия, слухового и зрительного гнозиса, организации разных видов памяти (рабочей, вербальной, автобиографической), сниженный исполнительский контроль и бдительность [2].

Со структурами мозга, которые функционально страдают при шизофрении, тесным образом связан нейрональный контроль глазодвигательных реакций (ГДР). Глазодвигательная система (ГДС), регулирующая эти реакции, представляет собой объединение сенсорных и контролируемых звеньев, определяющих положение глазных яблок в орбитах с целью перевода (саккады) или устойчивого удержания взора (фиксации) на объекте интереса [3]. В генерации произвольных саккад участвуют как стволовые структуры мозга, так и базальные ядра и кора [4, 5]. При выполнении антисаккад (переводе взгляда в противоположном направлении от стимульного материала) задействованы дополнительные сложные механизмы подавления рефлекторных ответов, генерируемых стволом мозга и лобным глазодвигательным полем (FEF). Эффективность выполнения теста антисаккад моделируется зрительным вниманием и согласуется с процессами когнитивного контроля.

Наиболее значимые дефицитные изменения при шизофрении наблюдаются в коре мозга (лобные и височные доли), таламусе, амигдале и гиппокампе, их описание и анализ приводятся в ряде зарубежных исследований с применением различных методов нейровизуализации [6, 7]. Обсуждаются данные, что структуры, входящие в ГДС, непосредственно связаны с когнитивными функциями, страдающими при шизофрении [8, 9], что определяет характерные особенности при отклонениях характеристик глазодвигательных реакций, контролируемых данными структурами. В этом дискутируемом аспекте представляет интерес потенциальная роль ГДР в диагностике болезни, возможность их применения в качестве прогностического критерия эффективности лечения, в том числе психофармакотерапии. Поиск и описание типичных признаков ГДР могут стать основой для разработки доступного нейрофизиологического показателя, служащего информативным маркером состояния больного. Авторами из Японии ранее получен большой массив данных о нарушении ГДР при шизофрении [10], тем не менее мониторинг глазодвигательных нарушений, несмотря на реальные результаты и доказательств эффективности, еще не нашел широкого практического применения. Методологические подходы неоднозначны и пока не дают возможности составить всеобъемлющее представление и использовать данные знания в клинической практике.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление особенностей антисаккадических реакций и определение взаимосвязи между когнитивным статусом и параметрами антисаккад у пациентов, страдающих шизофренией.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать параметры антисаккад у больных шизофренией с учетом возраста, на основе корреляционного анализа параметров антисаккад и результатов когнитивных тестов идентифицировать клинико-динамические характеристики актуального психического состояния пациентов в зависимости от выраженности когнитивных нарушений при позитивной и негативной симптоматике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения биологической терапии психически больных, ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.

Популяция исследования

Для проведения работы была сформирована исследовательская выборка (n=76) пациентов, которым был установлен диагноз параноидной шизофрении (F20.0) согласно диагностическим критериям МКБ-10. На момент исследования все пациенты находились в состоянии терапевтической ремиссии. Количество пациентов женского и мужского пола (n=44 и n=37) было практически идентичным. Средний возраст составлял 30,6 года. В основу возрастной периодизации в данном исследовании положены критерии, отражающие созревание и деградацию различных структур ЦНС: 20-29, 30-39, 40-49, 50-60 лет. Все пациенты получали медикаментозное лечение антипсихотиками второго поколения, назначаемое в стабильной дозировке на протяжении как минимум 8 месяцев.

Каждый участник подписал информированное добровольное согласие на участие в научном исследовании.

Видеоокулография

Регистрация зрительно-вызванных саккадических движений глаз проводилась методом видеоокулографии с использованием видеокамеры Sony HDR-PJ760. Видеоокулография проводилась монокулярным способом с предварительным определением ведущего глаза методом пробы Розенбаха. Частота регистрации составляла 50 Гц.

Стимульный материал предъявлялся в виде записи ролика с черной точкой на сером фоне, перемещающейся скачком от центра к периферии. Точка появлялась в центре поля и скачком перемещалась на периферию с появлением в одной из периферийных позиций: верх, вниз,

влево или вправо. Время предъявления точек псевдослучайное, в диапазоне от 1500 до 2500 мс. Перемещение точки из центра на периферию повторяется 40 раз.

Перемещение точки по экрану соответствовало двум временным схемам, которые чередовались друг с другом: 1) Step: точка на периферии появляется сразу после исчезновения центральной точки; 2) Gap: точка на периферии появляется через 200 мс после исчезновения центральной точки. При помощи программы SonyVegasPro10 и оригинального программного обеспечения CV в каждом кадре находили координаты центра зрачка испытуемого относительно центра маркера. В соответствии с полученными координатами в программе MsExcel строили окулограммы. В дальнейшем в этой же программе проводили оценку качественных и количественных характеристик окулограммы.

Саккады, совершённые испытуемым, были поделены на следующие категории: 1) корректные антисаккады – направленные из центра на периферию, в противоположном направлении от перемещения стимульной точки, 2) некорректные саккады – направленные из центра на периферию, в направлении перемещения стимульной точки, считаются ошибкой, 3) корректирующие саккады – совершённые после некорректных, исправляющие совершённую ошибку, 4) возвратные саккады – совершённые с периферии на центр при появлении там стимульной точки, 5) остальные саккады, не соответствующие стимульному материалу. Для саккад всех категорий, кроме последней, оценивали величину латентного периода (ЛП) – время от появления нового стимула (или окончания некорректной саккады) до начала движения глаз.

Когнитивные тесты

Батарея краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) охватывает основные области когнитивного функционирования. Разработанная в Университете Дьюка (Дарем, США) [11, 12, 13, 14] психодиагностическая методика предназначена для работы с пациентами, страдающими шизофренией. Является удобным и надежным инструментом для оценки выраженности когнитивных нарушений. Позволяет оценить и количественно выразить в баллах уровень эффективности когнитивных функций, в наибольшей степени страдающих при шизофрении: слуховая память, рабочая память, скорость обработки информации, исполнительные функции (планирование).

Оценка выраженности позитивной и негативной симптоматики в обследованной группе больных параноидной шизофренией проводилась по шкале PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale, шкала позитивных и негативной симптоматики) [15, 16].

Статистические методы

Описание полученного материала производилось методами описательной статистики. Для математической обработки использовалась программная среда RStudio версии 1.1.442 и программное обеспечение SPSS версии 16.0. Для графического представления использовалась среда RStudio. На этапе подбора адекватной статистической модели данные проверялись на нормальность распределения графически (построение гистограмм и графиков квантилей) и формальным тестом Шапиро–Уилка.

Для факторных данных статистическая значимость различий между группами проверялась дисперсионным анализом. При сильном отклонении от условий нормальности для количественных показателей использовалась логистическая регрессия. Нулевая гипотеза отклонялась при вероятности ошибки первого рода менее 0,05. Анализ корреляции проводился графическими методами (диаграмма рассеивания), а также рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Описание теории обработки данных изложено в работах отечественных и зарубежных авторов [17, 18, 19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ окулограмм пациентов показал, что движения глаз при шизофрении отличаются пониженной организованностью, фиксации часто нарушаются произвольными движениями. Встречаются нарушения отслеживающей функции – траектория окулограммы отличается от заданной стимульным материалом и заданием, имеются непредусмотренные саккады и фиксации. Отмечено нарушение функции слежения у пациентов – траектория движения взгляда смещалась относительно плоскости расположения стимульных точек. Такие особенности, несмотря на то что затрудняют детекцию отдельных элементов окулограммы, соответствуют описанной для шизофрении картине дефицита устойчивого внимания и нарушениям исполнительного контроля [6, 20]. Проверка наличия взаимосвязей между параметрами ГДР, результатами обследования когнитивного функционирования по BACS и данными шкалы PANSS выполнена непараметрическим методом корреляционного анализа Спирмена. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Т а б л и ц а 1. Распределение параметров ГДР в зависимости от пола, возраста и результатов по шкалам BACS и PANSS у пациентов с параноидной шизофренией

Пол	Возраст	BACS 1	BACS 2	BACS 3	BACS 4	BACS 5	BACS 6	PANSS_p	PANSS_n	PANSS_k	PANSS_a
Саккады LP_step_per_gor											
0,087	0,188	-0,199	-0,130	-0,246	-0,401**	-0,231	-0,150	0,032	0,222	-0,186	0,306
Саккады LP_step_per_ver											
0	-0,013	-0,108	-0,230	-0,260	-0,290	-0,288	-0,363*	-0,158	0,076	-0,162	0,307
Саккады LP_step_per_all											
-0,128	0,081	-0,236	-0,239	-0,194	-0,428**	-0,340*	-0,310*	0,039	0,220	-0,152	0,368*
Саккады LP_step_cen_gor											
-0,137	0,044	-0,203	-0,138	0,010	-0,176	-0,233	-0,213	-0,053	0,051	-0,078	0,051
Саккады LP_step_cen_ver											
-0,230	-0,055	0,058	-0,076	0,203	0,049	0,150	0,029	-0,237	-0,061	-0,103	-0,048
Саккады LP_step_cen_all											
-0,171	-0,038	-0,080	-0,167	0,135	-0,050	-0,016	-0,033	-0,181	-0,010	-0,130	-0,041
Саккады LP_gap_per_gor											
0,017	0,106	-0,084	-0,219	-0,513**	-0,520**	-0,403**	-0,131	0,066	0,332*	-0,216	0,215
LP_gap_per_ver											
-0,227	0,250	-0,263	-0,278	-0,434**	-0,267	-0,351*	-0,295	-0,217	0,138	-0,290	0,013
Саккады LP_gap_per_all											
0,014	0,182	-0,247	-0,306*	-0,565**	-0,485**	-0,385**	-0,198	-0,091	0,287	-0,326*	0,009
Саккады LP_gap_cen_gor											
-0,291*	0,201	-0,018	-0,117	-0,009	-0,039	-0,160	-0,289*	0,009	0,037	0,003	0,114
Саккады LP_gap_cen_ver											
-0,067	0,044	-0,074	-0,071	0,159	-0,113	-0,079	-0,091	-0,171	0,156	-0,106	0,186
Саккады LP_gap_cen_all											
-0,145	0,102	-0,044	-0,113	0,020	-0,073	-0,151	-0,192	-0,136	0,142	-0,108	0,099
Саккады LPN_step_gor											
-0,088	0,053	-0,090	-0,081	0,061	-0,220	-0,155	-0,175	0,165	-0,006	0,096	0,171
Саккады LPN_step_ver											
-0,188	0,338*	0,065	0,030	-0,112	-0,071	-0,159	0,007	-0,172	-0,170	0,026	-0,069
Саккады LPN_step_all											
-0,130	0,283*	0,083	0,022	-0,018	-0,128	-0,136	-0,027	0,098	-0,085	0,118	0,091
Саккады LPN_gap_gor											
0,094	0,085	-0,063	-0,001	-0,160	0,022	-0,294*	0,115	0,071	0,046	0,062	0,143
Саккады LPN_gap_ver											
-0,084	0,053	-0,080	-0,127	-0,092	-0,214	-0,150	-0,189	0,073	0,067	0,000	0,177
Саккады LPN_gap_all											
-0,035	0,146	-0,081	0,068	-0,166	-0,187	-0,190	-0,100	0,049	0,045	0,017	0,229
Саккады LPC_step_gor											
-0,003	-0,239	-0,105	-0,030	-0,161	-0,247	-0,142	-0,007	-0,003	-0,084	0,143	0,082
Саккады LPC_step_ver											
-0,219	-0,143	-0,102	-0,084	-0,130	-0,412**	-0,339*	-0,226	-0,040	0,147	-0,059	0,178
Саккады LPC_step_all											
-0,121	-0,159	-0,204	-0,158	-0,145	-0,418**	-0,362*	-0,176	-0,043	0,062	-0,020	0,177
Саккады LPC_gap_gor											
-0,222	-0,278*	-0,169	-0,223	-0,053	-0,317*	-0,218	-0,207	-0,070	-0,043	0,055	0,092
Саккады LPC_gap_ver											
-0,236	-0,356*	-0,203	-0,191	0,100	-0,320*	-0,218	-0,188	-0,123	-0,025	0,073	0,217
Саккады LPC_gap_all											
-0,220	-0,307*	-0,195	-0,204	0,017	-0,309*	-0,167	-0,213	-0,119	-0,005	0,034	0,154

Примечание. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. LP – латентный период корректной саккады, LPN – латентный период некорректной саккады, LPC – латентный период корректирующей саккады, step – временная схема Step, gap – временная схема Gap, per – на периферию, cen – в центр, gor – по горизонтали, ver – по вертикали, all – объединение данных горизонтальных и вертикальных саккад.

По результатам обследования пациентов с параноидной шизофренией статистически значимые корреляции были получены между некоторыми параметрами ГДР и выраженностью позитивной и негативной симптоматики. Наиболее показательными представляются корреляции между латентным периодом корректно выполненных антисаккад во временной схеме Гар с суммой набранных баллов по двум субшкалам шкалы PANSS (общий балл и общие психопатологические симптомы).

Несмотря на то что возвратные саккады изначально заложены в стимульном материале, при их выполнении происходит быстрое научение, в результате чего возникают преждевременные саккады. В значениях ЛП саккад, выполненных в ответ на стимул (после перемещения точки), установлена статистически значимая отрицательная (-0,29, $p < 0,05$) корреляция между вертикальными возвратными саккадами во временной схеме Гар с уровнем исполнительного планирования по тесту «Башня Лондона». Оценка линейной регрессии показала, что полученная зависимость характеризуется статистически значимой большей выраженностью среди пациентов женского пола. Это можно трактовать следующим образом: чем лучше способность индивида к планированию, тем эффективнее (с меньшим ЛП) он выполняет ожидаемое действие. Отсутствие этой корреляции для саккад во временной схеме Step возможно объяснить тем, что появление периферического стимула после исчезновения центрального происходит сразу же, без отрезка времени, за который можно «прекратить» внимание с предыдущей задачи по фиксации взгляда, что затрудняет дальнейшее планирование и позволяет выявить типичные для пациентов с шизофренией дефициты исполнительных функций.

Установлено, что уровень рабочей памяти по результатам BACS статистически значимо отрицательно (-0,31, $p < 0,05$) коррелирует с величиной ЛП корректно выполненных антисаккад во временной схеме Гар. Вероятнее всего, основной вклад в эту зависимость вносят ЛП вертикальных саккад (-0,28, $p = 0,08$). Однако величины ЛП других саккад в рамках собственного исследования не обнаружили корреляционную связь с показателями рабочей памяти. Отсутствие корреляции может интерпретироваться в пользу случайного характера обнаруженной закономерности.

Эффективность обработки информации по шкале оценки когнитивных функций определялась по трём тестам BACS (с фишками, словами, шифрами). Результаты по выполненным тестам показали статистически значимую отрицательную (-0,51 – тест с фишками, -0,52 – тест со словами, -0,4 – тест с шифрами, $p < 0,01$ во всех случаях) корреляцию с величиной ЛП корректно выполненных горизонтальных антисаккад в схеме Гар. Результаты теста с шифрами имеют статистически значимую отрицательную (-0,35, $p < 0,05$) корреляцию с величиной ЛП корректно выполненных вертикальных антисаккад в той же временной схеме. По результатам теста со словами выявлена статистически значимая отрицательная (-0,4, $p < 0,01$) корреляция с величиной ЛП корректно выполненных горизонтальных антисаккад в схеме Step. Согласно результатам теста с шифрами установлена статистически значимая отрицательная (-0,36, $p < 0,05$) корреляция с величиной ЛП корректных вертикальных антисаккад в схеме Step. Таким образом, величина ЛП корректно выполненных антисаккад во временной схеме Гар отражает уровень оперативности.

Для ЛП некорректных саккад (в сторону перемещения стимула, а не от него) также обнаружена статистически значимая отрицательная корреляция в схеме Гар с результатами теста BACS на скорость обработки информации со словами (-0,36, $p < 0,01$) и шифрами (-0,3, $p < 0,05$).

Уровень способности к планированию, определяемый по тесту «Башня Лондона», кроме описанной выше корреляции с возвратными саккадами, продемонстрировал статистически значимую отрицательную (-0,36, $p < 0,05$) корреляцию с величиной ЛП корректных вертикальных антисаккад в схеме Step.

Результаты оценки выраженности позитивной и негативной симптоматики у пациентов с параноидной шизофренией по критериям PANSS показали связь с оперативностью выполнения антисаккад. Обнаружена статистически значимая положительная (0,33, $p < 0,05$) корреляция уровня оценки негативной симптоматики с величиной ЛП корректных горизонтальных антисаккад в схеме Гар. Выявлена статистически значимая положительная (0,37, $p < 0,05$) корреляция между общим уровнем психопатологии по PANSS, отражающим тяжесть расстройства психики в целом, и величиной ЛП корректных антисаккад в схеме Step без разделения на вертикальные и горизонтальные.

Для композитного индекса PANSS, воспроизводящего степень преобладания позитивной или негативной симптоматики, выявлена статистически значимая отрицательная ($-0,33$, $p < 0,05$) корреляция с величиной ЛП корректных антисаккад в схеме Гар, также без разделения на горизонтальные и вертикальные движения. Интерпретировать это следует следующим образом: при увеличении доли выраженности негативной симптоматики относительно позитивной снижается оперативность программирования антисаккад. Повышение времени, затраченного на принятие верного решения о направлении саккады, соответствует информации о дефицитах в лобной коре и представлениям о клинической картине негативной симптоматики при шизофрении [21, 22].

В схеме Step обнаружена статистически значимая отрицательная корреляция ЛП корректирующих саккад со скоростью обработки информации по тестам BACS со словами ($-0,41$, $p < 0,01$) и с шифрами ($-0,34$, $p < 0,05$) для вертикальных саккад. В схеме Гар статистически значимая отрицательная ($-0,31$, $p < 0,05$) корреляция отмечалась только с результатами теста со словами, причем для саккад в вертикальном и горизонтальном направлениях. Дефициты активности лобной коры при шизофрении снижают скорость оценки результата и программирование новой модели действия (корректирующего движения глаз), соответственно уменьшается продолжительность ЛП корректирующих саккад.

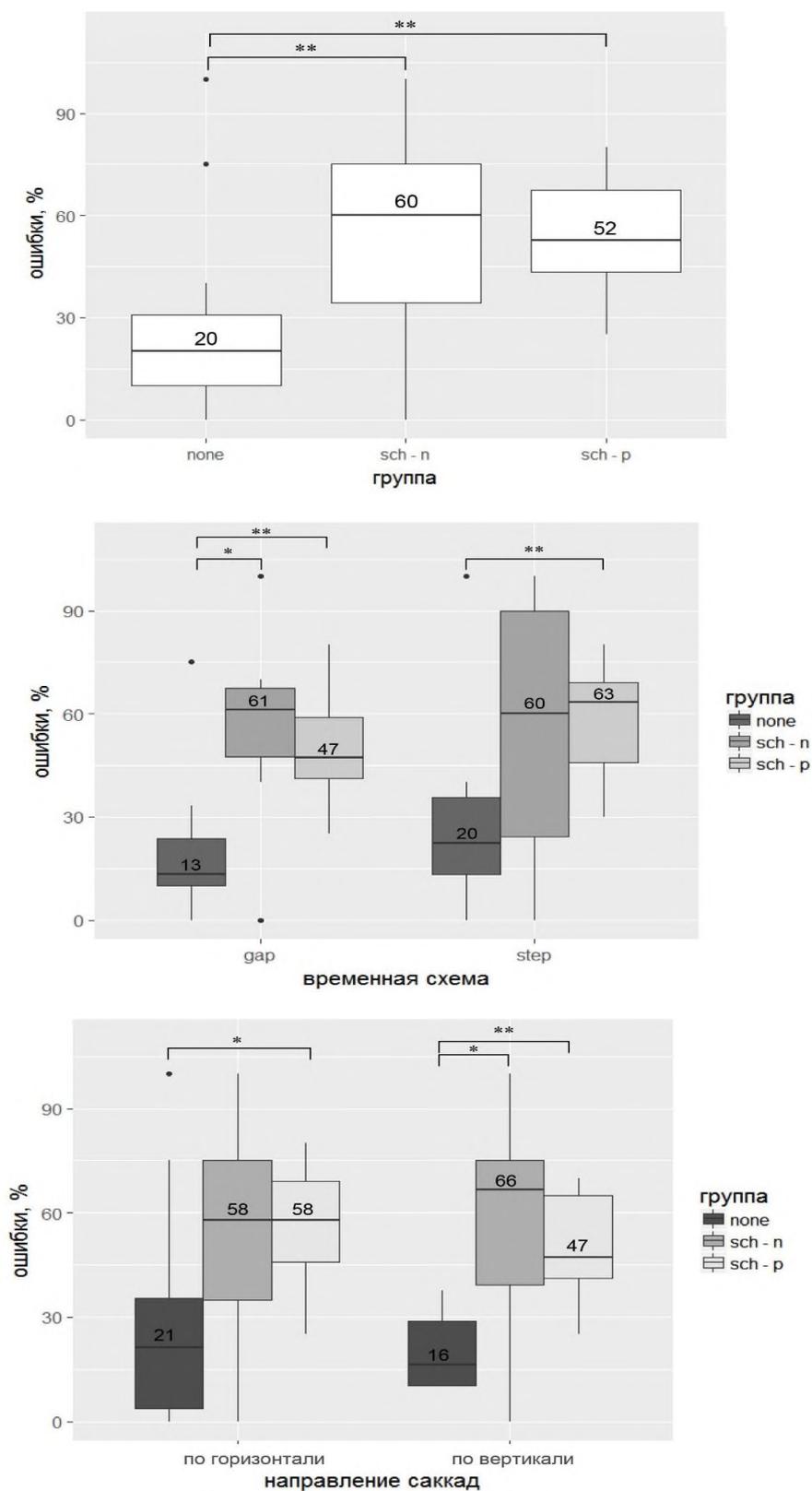
Отсутствие возможности устранить внимание с центрального стимула перед появлением периферического явилось условием для обнаружения нарушений исполнительных функций при выполнении заученных действий. В остальных случаях более высокую эффективность для выявления негативной симптоматики и общего снижения когнитивных функций у пациентов с параноидной шизофренией показали тесты на антисаккады, в которых периферический стимул появляется через 200 мс после исчезновения центрального. При этом величина ЛП саккад, выполненных во временной схеме Гар, коррелирует с показателями когнитивных тестов в 12 случаях, ЛП саккад во временной схеме Step – в 5. Наличие отрицательной корреляции с результатами когнитивных тестов можно объяснить дефицитами фронтальной коры, присутствующими при шизофрении. Увеличение ЛП корректных антисаккад, вероятно, обусловлено как поражением FEF – поля, участвующего в процессах принятия решения

о направлении саккады и мониторинге ошибок, так и DLPFC – поля, содержащего зрительную карту для генерации саккад. В литературе представлены данные, что при поражении DLPFC ЛП корректных антисаккад повышается без увеличения процента ошибок [23].

Горизонтальные саккады оказались более чувствительными к нарушениям когнитивных функций у больных шизофренией, чем вертикальные: 8 случаев корреляции против 6. В 4 случаях статистически значимая корреляция выявлена только для объединённых данных вертикальных и горизонтальных саккад, но не по отдельности. На основе соответствующих когнитивных показателей (общий уровень психопатологии, композитный индекс PANSS, скорость обработки информации) и подпорогового уровня статистической значимости ($p \approx 0,06$) можно предположить, что корреляция в ЛП отдельных направлений будет обнаружена при большем объёме выборки, но это предположение не относится к результатам теста на рабочую память.

Сравнение доли некорректно выполненных антисаккад в двух временных схемах у больных параноидной шизофренией с преобладанием негативной симптоматики показало более высокий уровень (60%) ошибок, чем у больных с преобладанием позитивной симптоматики (52%), но без статистически значимых различий. В обоих случаях этот показатель имеет более высокие значения, чем у условно здоровых (20%) (рис. 1). При сравнении доли ошибок относительно направления движения статистически значимые ($p < 0,05$) различия обнаружены у пациентов с преобладающей позитивной симптоматикой по сравнению со здоровыми испытуемыми (рис. 2) при выполнении горизонтальных движений, а также при выполнении вертикальных движений как у пациентов с позитивной симптоматикой ($p < 0,05$), так и у пациентов с негативной симптоматикой ($p < 0,01$) (рис. 3). Вместе с тем ни в одной из серии выполненных сравнений не выявлено статистически значимых различий в процентном соотношении некорректных саккад между группами пациентов по признаку выраженности позитивной или негативной симптоматики.

Полученные результаты соответствуют обсуждаемым в литературе данным о менее устойчивом внимании у пациентов шизофренией. Однако проведённый анализ не позволяет с уверенностью считать, что позитивная или негативная симптоматика вносит больший вклад в нарушение внимания.



Р и с у н к и 1, 2, 3. Сравнение доли ошибок направления при выполнении антисаккад в разных временных схемах

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ (U-критерий Манна-Уитни); none – здоровые испытуемые, sch-n – пациенты с преобладающей негативной симптоматикой, sch-p – пациенты с преобладающей позитивной симптоматикой.

Процессам генерации антисаккад предшествует подавление со стороны фронтального зрительного поля активности верхнего двухолмия, генерирующего ориентировочный рефлекс в виде саккады в сторону внезапно появляющегося стимула. При преобладании негативной симптоматики дефицитарные процессы в лобной коре уменьшают её нисходящий контроль. Нарушение нисходящего контроля при преобладании позитивной симптоматики может быть обусловлено повышенной возбудимостью и дефицитом тормозных процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Со структурами мозга, функции которых нарушаются при шизофрении, непосредственно связан нейрональный контроль глазодвигательных реакций. При этом лобная кора как одна из основных структур, функции которых нарушаются при шизофрении, по-разному функционирует у пациентов с преобладанием позитивной и негативной симптоматики. Поскольку лобная кора, по крайней мере такие её зоны, как лобное глазодвигательное поле (FEF), дополнительное глазодвигательное поле (SEF), дорсолатеральная префронтальная кора (DLPFC), имеет прямое отношение к программированию саккадических движений, можно предполагать различия в глазодвигательных реакциях у пациентов, имеющих выраженную позитивную или негативную симптоматику при шизофрении. Увеличение латентного периода саккад на легко предсказуемый стимул (возвращение к центральной точке, возвратные саккады) во временной схеме Гар выступает как показатель для обнаружения нарушений исполнительных функций, являющихся проявлением негативной симптоматики. Установлено, что оперативность выполнения антисаккад во временной схеме Step отрицательно коррелирует со скоростью обработки информации и выраженностью позитивной и негативной симптоматики по шкале PANSS у пациентов с параноидной шизофренией.

Собственные результаты и представленные в научной литературе сведения о биологическом субстрате когнитивных нарушений и глазодвигательных реакциях позволяют заключить, что оперативность при выполнении антисаккад характеризует текущее состояние пациента с точки зрения выраженности негативной симптоматики и когнитивных нарушений. Полученные данные могут служить базой для разработки дополнительных критериев оценки динамики развития шизофрении и эффективности терапевтических воздействий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках комплексного изучения клинко-патогенетических аспектов эндогенных психических заболеваний в соответствии с основными направлениями НИР ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Совместное исследование проведено согласно этическим стандартам медицинских исследований, разработанным Хельсинской декларацией ВМА, и одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол № 15 от 03.03.2016).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 9:3-8; discussion 36-42. PMID: 16965182.
2. Янушко М.Г., Иванов М.В., Сорокина А.В. Когнитивные нарушения при эндогенных психозах: современные представления в свете дименсионального подхода. Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, № 1. С. 90-95. Yanushko MG, Ivanov MV, Sorokina AV. Cognitive impairments in endogenous psychosis: modern ideas in the light of the dimensional approach. *Social and Clinical Psychiatry*. 2014;24(1):90-95 (in Russian).
3. Барабанщиков В.А., Жегалло А.В. Айттрекинг: Методы регистрации движений глаз в психологических исследованиях и практике. М.: Когито-центр, 2014. 128 с. Barabanshchikov VA, Zhegallo AV. *Eyetracking: Methods for registering eye movements in psychological research and practice*. Moscow: Publishing House Kogito-center, 2014:128 (in Russian).
4. Вит В.В. Строение зрительной системы человека. М.: Изд-во Астропринт, 2003. 727 с. Vit VV. *The structure of the human visual system*. Moscow: Astroprint Publishing House, 2003:727 (in Russian).
5. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A, Mooney R, White LE. *Neuroscience*. 5th Edition. Oxford University Press, 2012. 759 p.
6. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*. 2005 Dec;162(12):2233-45. doi: 10.1176/appi.ajp.162.12.2233. PMID: 16330585.
7. Kim IH, Rossi MA, Aryal DK, Racz B, Kim N, Uezu A, Wang F, Wetsel WC, Weinberg RJ, Yin H, Soderling SH. Spine pruning drives antipsychotic-sensitive locomotion via circuit control of striatal dopamine. *Nat Neurosci*. 2015 Jun;18(6):883-91.

- doi: 10.1038/nn.4015. Epub 2015 May 4. PMID: 25938885; PMCID: PMC4459733.
8. Bittencourt J, Velasques B, Teixeira S, Basile LF, Salles JI, Nardi AE, Budde H, Cagy M, Piedade R, Ribeiro P. Saccadic eye movement applications for psychiatric disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1393-409. doi: 10.2147/NDT.S45931. Epub 2013 Sep 16. PMID: 24072973; PMCID: PMC3783508.
 9. Damilou A, Apostolakis S, Thrapsanioti E, Thelertis C, Smyrnis N. Shared and distinct oculomotor function deficits in schizophrenia and obsessive compulsive disorder. *Psychophysiology*. 2016 Jun;53(6):796-805. doi: 10.1111/psyp.12630. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26914941.
 10. Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, Iwase M, Kasai K, Hashimoto R. Eye movement as a biomarker of schizophrenia: Using an integrated eye movement score. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Feb;71(2):104-114. doi: 10.1111/pcn.12460. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27673731.
 11. Keefe RS, Harvey PD, Goldberg TE, Gold JM, Walker TM, Kennel C, Hawkins K. Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *Schizophr Res*. 2008 Jul;102(1-3):108-15. doi: 10.1016/j.schres.2008.03.024. Epub 2008 May 20. PMID: 18495435.
 12. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*. 2004 Jun 1;68(2-3):283-97. doi: 10.1016/j.schres.2003.09.011. PMID: 15099610.
 13. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261. PMID: 3616518.
 14. Opler MGA, Yavorsky C, Daniel DG. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Training: Challenges, Solutions, and Future Directions. *Innov Clin Neurosci*. 2017 Dec 1;14(11-12):77-81. PMID: 29410941; PMCID: PMC5788255.
 15. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010. Т. 20, № 3. С. 13-19. Sarkisyan GR, Gurovich IYa, Kif RS. Normative data for the Russian population and standardization of the scale "Brief Assessment of Cognitive Functions in Patients with Schizophrenia" (BACS). *Social and Clinical Psychiatry*. 2010;20(3):13-19 (in Russian).
 16. Корнетов А.Н., Языков К.Г., Корнетова Е.Г., Федоренко О.Ю., Гончарова А.А., Семке А.В., Иванова С.А., Шмуклер А.Б., Бохан Н.А. Нормативная оценка когнитивных функций по шкале «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS) в томской популяции: конституциональные факторы вариативности. *Сибирский психологический журнал*. 2021. № 82. С. 137-152. Kornetov AN, Yazykov KG, Kornetova EG, Fedorenko OYu, Goncharova AA, Semke AV, Ivanova SA, Shmukler A B, Bokhan NA. Normative assessment of cognitive functions on the scale "Brief Assessment of Cognitive Functions in Patients with Schizophrenia" (BACS) in the Tomsk population: constitutional factors of variability. *Siberian Psychological Journal*. 2021;82:137-152 (in Russian).
 17. Мاستицкий С.Э., Шитиков В.К. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R. Электронная книга. Адрес доступа: <http://r-analytics.blogspot.com> Mastitsky SE, Shitikov VK. *Statistical Analysis and Data Visualization with R*. E-book (in Russian).
 18. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб. : Изд-во ВМедА. 2002. 318 с. Yunkerov VI, Grigoriev SG, Rezvantsev MV. *Mathematical and statistical processing of medical research data*. St. Petersburg: Publishing House Military Medical Academy. 2002:318 (in Russian).
 19. Wickham H. *ggplot2: elegant graphics for data analysis*. Second Edition. Springer. Houston, Texas, USA, 2016:260.
 20. Broerse A, Crawford TJ, den Boer JA. Differential effects of olanzapine and risperidone on cognition in schizophrenia? A saccadic eye movement study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Fall;14(4):454-60. doi: 10.1176/jnp.14.4.454. PMID: 12426415.
 21. Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К., Гурович И.Я. Нейрокогнитивное функционирование на начальных этапах шизофрении и когнитивная ремедиация. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2013. Т. 23, № 4. С. 76-87. Zaitseva YuS, Korsakova NK, Gurovich IYa. Neurocognitive functioning in the early stages of schizophrenia and cognitive remediation. *Social and Clinical Psychiatry*. 2013;23(4):76-8 (in Russian).
 22. Keefe RS, Eesley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2005 Mar 15;57(6):688-91. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.003. PMID: 15780858.
 23. Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements*. 3rd edition. Oxford University Press, 1999:654.

Поступила в редакцию 02.09.2022
Утверждена к печати 28.11.2022

Швайко Дарья Александровна – ассистент, Институт живых систем, ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта». SPIN-код 9938-6843. Author ID 985691. ORCID iD 0000-0001-7622-5853. E-mail: dshvaiko@kantiana.ru

Янушко Мария Григорьевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева». SPIN-код: 4543-8234. Author ID 663821. ORCID iD 0000-0001-7977-2094.

Шаманина Мария Валерьевна – врач-психиатр отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева». SPIN-код 6328-6898. Author ID 7006.

Иванов Михаил Владимирович – д.м.н., профессор, руководитель отделения биологической терапии психически больных, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева». SPIN-код 4709-5794. Author ID 701575.

✉ Янушко Мария Григорьевна, yanushko@list.ru

UDC 616.895.87:616.89-008.46:612.819.33:616-036

For citation: Shvaiko D.A., Yanushko M.G., Shamanina M.V., Ivanov M.V. Interrelationship between cognitive status and antisaccade parameters in patients with schizophrenia. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2022; 4 (117): 22-32. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-4\(117\)-22-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-4(117)-22-32)

Interrelationship between cognitive status and antisaccade parameters in patients with schizophrenia

Shvaiko D.A.¹, Yanushko M.G.², Shamanina M.V.², Ivanov M.V.²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Immanuel Kant Baltic Federal University Alexander Nevsky Street 14, 236041, Kaliningrad, Russian Federation

² National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The structures that make up the oculomotor system are inextricably linked with cognitive functions that suffer in schizophrenia, which creates characteristic features in deviations in the characteristics of oculomotor response (hereinafter referred to as OMR). In this regard, it is of interest to study visual coordination in the form of tracking eye movements (saccades), since saccadic disturbances are a frequent occurrence in mental disorders. The search and description of the characteristic signs of OMR in schizophrenia can serve as an accessible neurophysiological informative marker of the patient's condition. **Objective.** Identification of the features of antisaccade reactions and determination of the relationship between cognitive status and antisaccade parameters in patients with schizophrenia. **Tasks.** To analyze the parameters of antisaccades in patients with schizophrenia, taking into account age, based on the correlation analysis of the parameters of antisaccades and the results of cognitive tests, to identify the clinical and dynamic characteristics of the current mental state of patients depending on the severity of cognitive impairment in positive and negative symptoms. **Materials and Methods.** Based on the Department of Biological Therapy of Mentally Ill of National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev of the Ministry of Health of Russia, 76 patients (mean age 30.6 years) with paranoid schizophrenia (F20.0) diagnosed according to ICD-10 in a state of therapeutic remission were examined. Video oculography was used to record OMR parameters, and the Battery of Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) was used to assess cognitive status. **Results.** An increase in the latent period of saccades by an easily predictable stimulus in the Gap temporal pattern can be considered as a valid predictor of the detection of executive dysfunction. It was found that the efficiency of antisaccade execution in the temporal scheme Step correlated negatively with the speed of information processing and the severity of positive and negative symptoms according to the PANSS scale. **Conclusion.** The findings and the main provisions in the scientific literature on the biological substrate of cognitive impairments and oculomotor responses allow us to conclude that the efficiency in performing antisaccades characterizes the current state of the patient in terms of the severity of negative symptoms and cognitive impairments.

Keywords: schizophrenia, oculomotor responses, cognitive impairment, saccades, antisaccades, negative symptoms, positive symptoms.

Received September 02.2022

Accepted November 28.2022

Shvaiko Daria A. – assistant, Institute of Living Systems, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation. SPIN-code 9938-6843. Author ID 985691. ORCID iD 0000-0001-7622-5853. E-mail: dshvaiko@kantiana.ru

Yanushko Maria G. – PhD, Leading Researcher, Department of Biological Therapy of the Mentally, National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. SPIN-code 4543-8234. Author ID 663821. ORCID iD 0000-0001-7977-2094.

Shamanina Maria V. – psychiatrist, Department of Biological Therapy of the Mentally, National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. SPIN-code 6328-6898. Author ID 700666.

Ivanov Mikhail V. – MD, Professor, Head of the Department of Biological Therapy of the Mentally, National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. SPIN-code 4709-5794. Author ID 701575.



Yanushko Maria G., yanushko@list.ru