

ДИНАМИКА НЕЙРОКОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ПРОГРЕДИЕНТНОСТИ ШИЗОФРЕНИИ ПРИ ПЕРВЫХ ПРИСТУПАХ И В ТЕЧЕНИЕ 5-ЛЕТНЕГО КАТАМНЕЗА

Ю. С. Зайцева, Н. К. Корсакова

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава», МГУ им. М.В. Ломоносова

В последнее время интерес к проблеме нейрокогнитивного дефицита при шизофрении значительно возрос. Появление новых методик оценки нейрокогнитивного функционирования (28, 33, 34), подкрепленных нейровизуализационными методами (15, 42, 50), способствовало существенному прогрессу в этой области знаний. Многочисленные исследования, проведенные на больших выборках больных шизофренией в дебюте заболевания, обнаружили нарушения выполнения многих нейрокогнитивных тестов (снижение показателей на 1–3 стандартных отклонения по сравнению с показателями когнитивных функций в общей популяции) и послужили опорой для выделения типичного «когнитивного профиля» (24, 26, 30, 42). Кроме того, выявляемое снижение нейрокогнитивных функций в преморбидном периоде (18, 45, 46), а также наличие нейрокогнитивного дефицита у родственников первой степени родства (6, 36) рассматриваются некоторыми авторами в качестве фактора предрасположенности к заболеванию (24).

В имеющихся на настоящее время лонгитудинальных исследованиях подчеркивается важность первых лет заболевания в связи с тем, что именно в первые 2–5 лет происходят наиболее серьезные биологические, психологические и социальные изменения, а патологические процессы обнаруживают максимальную пластичность (9, 13, 17, 23, 39, 40). Несмотря на единство взглядов относительно нейрокогнитивного дефицита в инициальном периоде болезни, мнения исследователей в вопросах степени и характера изменений нейрокогнитивных нарушений в динамике заболевания расходятся.

Одни исследователи обнаруживают зависимость структуры нейрокогнитивных расстройств от продолжительности болезни, которая у хронически больных проявляется большей глобализацией (4, 12). Другие придерживаются взгляда на шизофрению как на «статическую энцефалопатию» (16, 38, 45). Третьи выделяют так называемое базовое нарушение когнитивного уровня, которое, возникшая в

первых приступах заболевания, сохраняется и в ремиссиях, даже при полной редукции психопатологической симптоматики, (19, 46) и не улучшается при послаблении течения заболевания. При эксцессивации психоза отмечается усиление имеющихся когнитивных нарушений (47).

Становятся актуальными исследования, направленные на более дифференцированную оценку нейрокогнитивных нарушений в зависимости от диагностической категории (5, 20, 25, 31, 35, 37), типов течения (12, 49), которые выявляют когнитивную гетерогенность при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра.

Важность данной проблемы подчеркивает также тот факт, что нарушения определенных базовых когнитивных функций коррелируют с социальным функционированием, определяя тем самым социальные исходы заболевания как на начальных, так и на отдаленных этапах заболевания (1, 10, 41), что сопоставимо с выявленными структурными аномалиями в континууме заболевания и подтверждается новейшими нейровизуализационными исследованиями (14, 15, 50).

Целью данного исследования являлось изучение особенностей когнитивного функционирования больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания на протяжении 5-ти летнего периода наблюдения.

Характеристика материала

Исследовались больные с диагнозом шизофрения и шизоаффективное расстройство, находившиеся под динамическим наблюдением в клинике первого психиатрического эпизода (КППЭ) Московского НИИ психиатрии Росздрава. Непосредственное наблюдение велось в течение 4,5 лет. Длительность катамнеза составила $54 \pm 8,7$ месяцев. Исходя из клинических и социальных характеристик, были выделены группа с благоприятным (группа 1, $n=25$) и неблагоприятным течением заболевания (группа 2, $n=33$).

Сравнительная социально-демографическая характеристика групп

Группы	Пол				Средний возраст (в годах)	Уровень образования				
	Мужчины		Женщины			среднее	среднееспециальное	незаконченное высшее	высшее	последипломное
	Абс.	%	Абс.	%						
1 группа (n=25)	16	62,5%	9	37,5%	28,1±9,15	0 %	8%	16%	68%	8%
2 группа (n=33)	18	54,5%	15	45,5%	32,9±5,18	33%	15%	35%	27%	0%
контрольная группа (n=25)	16	62,5%	9	37,5%	28,1±9,15	0 %	8%	16%	68%	8%

Примечания: контрольная группа была сопоставима с 1-ой группой по полу, возрасту и образовательному уровню и не имела статистических различий ($p > 0,05$).

Контрольную группу составили 25 здоровых испытуемых, сопоставимых по полу, возрасту и уровню образования с 1-ой группой. Формирование контрольной группы осуществлялось также по следующим критериям: отсутствие обращений за помощью в учреждения психиатрического профиля и жалоб на свое психическое здоровье, отсутствие черепно-мозговых травм в прошлом, социальная адаптированность. Социально-демографическая характеристика указанных групп представлена в табл. 1.

Клиническая характеристика выделенных групп пациентов представлена в табл. 2.

У большинства больных с благоприятным течением заболевания (21 чел. или 84%) было диагностировано шизоаффективное расстройство (депрессивный тип – 14 чел. или 56%, маниакальный тип – 2 чел. или 8%, смешанный тип – 5 чел. или 20%). Остальные – больные шизофренией с эпизодическим типом течения (4 чел. или 16%).

Более половины пациентов группы с неблагоприятным течением страдали шизофренией (26 чел. или 78%), причем явно преобладала параноидная форма (19 чел. или 57%), эпизодический с нарастающим (10 чел. или 30%) или стабильным дефектом (7 чел. или 21%) типы течения. Непрерывный тип течения выявлялся в 2-х случаях (6%). Простая форма была диагностирована у 7 человек (21%). В части наблюдений имели место шизоаффективное (6 чел. или 18%) и шизотипическое (1 чел. или 3%) расстройства.

Для пациентов с благоприятным течением (группа 1) было характерно наличие наследственной отягощенности (в 70% случаев), чаще гармоничный преморбид, реже – шизоидный, начало заболевания преимущественно в молодом возрасте 17–25 лет, наличие отчетливой экзогенной провокации приступов без заметного продромального периода, их острота и гомогенность структуры. В клинической структуре манифестных приступов преобладала аффективная, аффективно-бредовая, в 3 случаях – галлюцинаторно-бредовая симптоматика. У подавляющего большинства больных имели место длительные ремиссии: 60% – продолжительностью 4 года и более, 24% – 3 года, 16% – около 1,5 лет.

Большинство больных (15 чел., 60%) перенесли единственный приступ. В процессе лечения отме-

чался гармонический литический выход в полную ремиссию. Лишь у некоторых больных в ремиссии можно было констатировать легкую эмоциональную нивелировку, у большинства же полностью сохранялась преморбидная личностная структура. Сразу после выписки больные приступали к труду и учебе.

У остальных пациентов (10 чел. или 40%) ремиссии прерывались рецидивом заболевания. В последующем для данной подгруппы в целом были характерны негативные изменения в виде незначительной редукции энергетического потенциала, отмечались преходящие черты астенизации, аффективные колебания, а также легкие патохарактерологические изменения.

Во всех случаях обращала на себя внимание полноценная и адекватная критика к перенесенной болезни с оценкой психопатологических расстройств как чуждых личности.

На момент 3-х летнего периода наблюдения 16% (4 чел.) продолжали прием антипсихотической терапии; на 5-ом году катамнеза пациенты поддерживающую терапию не принимали.

Для группы с неблагоприятным течением (группа 2) в целом было характерно следующее: наследственная отягощенность по шизофрении (более 50% случаев), признаки вялого течения эндогенного процесса в доманифестном периоде, наличие продромальных расстройств. Отмечалась аутохтонность возникновения и большая продолжительность приступов, полиморфизм их структуры с быстрой утратой остроты по мере развития приступа и изменчивости синдромологических проявлений. Черты личностного дефицита, отмечаемые уже в первой ремиссии, нарастали на фоне прогрессивности течения, достигая в 24% случаев выраженного

Таблица 2

Клиническая характеристика больных

Признак	Общее количество (n=57)	
	группа 1	группа 2
Возраст начала заболевания	22,2±6,16	28,2±4,75
Длительность болезни (мес.)	56,6±8,78	58,8±9,30
Тяжесть расстройств по шкале PANSS	36,3±2,92	58,2±5,04

эмоционально-волевого дефекта, который на отдаленных этапах заболевания стабилизировался, не достигая, все же, степени шизофренического слабоумия. Уже в первой ремиссии у больных выявлялась недостаточная критическая оценка перенесенного острого психоза и обнаруживались черты выраженного эмоционального уплощения, нарастающие аутизации, эмоциональное обеднение, сужение круга интересов. Социально-трудовая адаптация нарушалась уже на этапе доманифестных расстройств, снижалась у половины больных после первого же приступа, а у остальных – в процессе дальнейшего течения в связи с частыми обострениями, нарастанием дефекта и хронификацией психоза.

Пациенты на всем протяжении наблюдения принимали поддерживающую терапию, большой удельный вес при этом имели антипсихотические препараты нового поколения.

Методы

Исследование когнитивного функционирования пациентов проводилось с помощью Шкалы оценки когнитивных процессов (8), основанной на методологических подходах, разработанных А.Р.Лурия, позволяющих определить уровень основных познавательных функций: слухоречевую и зрительную память, праксис (произвольные движения), гнозис (зрительный, оптико-пространственный, акустический невербальный и тактильный), мышление, нейродинамику и произвольную регуляцию деятельности. Каждая методика оценивалась по 4-х балльной шкале (от 0 до 3), где 0 – это отсутствие нарушений, 1 – легкая степень нарушений, поддающаяся самокоррекции, 2 – средневыраженные нарушения, коррекция возможна с помощью экспериментатора, 3 – выраженные нарушения, коррекция невозможна. Результаты определялись путем вычисления среднего балла по отдельным когнитивным функциям для комплексной оценки возможных различий и изменений. При оценке отдельно взятой пробы учитывалась также качественная сторона выполнения тестов.

Первичное нейропсихологическое обследование обеих групп пациентов проводилось при первом обращении. Соответственно на момент первичной диагностики пациенты находились в остром периоде болезни, повторное обследование производилось после редукции психопатологической симптоматики при стабилизации состояния на этапе становления ремиссии. Далее пациенты тестировались при повторном поступлении в дневной стационар, при выписке, а также через 3 и 5 лет после первичного обращения. Данные временные рамки позволили составить представление о сроках наступления изменений и их устойчивости, а также о характере динамики когнитивного функционирования пациентов. Интерпретация полученных результатов проводилась в традициях системно-динамического подхода А.Р.Лурия (4).

Для оценки выраженности психопатологической симптоматики использовалась Шкала позитивных и негативных симптомов (PANSS) (6, 32).

Статистическая обработка производилась с помощью пакета программ Statistica for Windows version 6.0.

Результаты исследования

При первичном обследовании нейрокогнитивные нарушения у пациентов с благоприятным течением заболевания имели генерализованный характер. Нейропсихологический статус пациентов рассматриваемой группы характеризовался, прежде всего, нарушениями произвольной регуляции деятельности, выраженность которых варьировала от незначительного снижения контроля за деятельностью до несостоятельности в построении программы даже в условиях вторичной коррекции. В пробах на вербальное и вербально-логическое мышление больные испытывали трудности в определении и реализации стратегии решения задач, понимании смысла пословиц и рассказов. Выраженность нарушений невербального мышления была несколько меньшей, дефицитарность в этой пробе проявлялась во фрагментарности интерпретаций, их излишней схематичности или же, напротив, вычурности и неадекватности. Недостаточность регуляторного компонента проявлялась и в других пробах в виде неэффективных стратегий выполнения, непоследовательности, ригидных ошибок, персевераторных тенденций.

На втором месте по степени выраженности было снижение нейродинамических параметров психической деятельности, которое характеризовалось инертностью, истощаемостью, вынесением умственных действий во внешний план, импульсивностью.

Далее, выявлялись нарушения слухоречевой и зрительной памяти, выступавшие преимущественно в виде сужения объема воспроизведения, нарушения избирательности и реже – изменения порядка при воспроизведении. При исследовании зрительной памяти чаще определялось нарушение порядка стимульного ряда и лучшее отсроченное воспроизведение по сравнению с непосредственным.

В сфере зрительно-пространственных представлений отмечены такие нарушения как трудности пространственной организации движений, самостоятельного рисунка, копирования с перешифровкой, копирования и воспроизведения фигуры Рея-Остеррица. Также обнаруживалась некоторая дефицитарность моно- и бимануального праксиса по типу трудностей в усвоении программы, дезавтоматизации на объеме.

Сочетание вышеописанных проявлений позволяет сделать вывод о преимущественном вовлечении префронтальных, заднелобных (премоторных) отделов и связанных с ними глубинных структур (ретикуло-фронтального комплекса). К этому присоединяются симптомы дефицитарности от левой и (в меньшей степени) правой височной области, темен-

ных и теменно-височно-затылочных отделов (билатерально). Следует упомянуть и недостаточность межполушарного взаимодействия на уровне мозолистого тела, что в частности проявлялось в бимануальной пробе на реципрокную координацию.

На протяжении периода наблюдения в рассматриваемой группе нейропсихологические расстройства подверглись обратному развитию (рис.1).

В целом, у пациентов с благоприятным течением заболевания как с одноприступным течением, так и с повторными приступами в ремиссии, первоначальная нейропсихологическая картина становилась менее диффузной, более функционально очерченной. Комплекс нарушений на момент повторного обследования характеризовался вовлеченностью префронтальных отделов (преимущественно слева), левой височной области, в меньшей степени теменно-височно-затылочных и затылочных отделов правого полушария, а также глубинных структур. Практически по всем показателям были выявлены статистически значимые улучшения. Несмотря на то, что количественное улучшение показателей вербального, вербально-логического мышления и слухоречевой памяти было статистически значимым, дисфункция соответствующих мозговых зон (левой префронтальной и левой височной), даже существенно уменьшившись по степени выраженности, не потеряла своего нейропсихологического значения.

Уменьшение фрагментарности в зрительной перцепции, свидетельствующей о большей структурированности зрительного поля, в сочетании с положительной динамикой кинетического двуручного праксиса говорит о гармонизации межполушарного взаимодействия. Достоверное улучшение функционирования заднелобных отделов, по сравнению с острым периодом, вероятно связано с менее активной нейролептической терапией при достижении стабильного состояния, которая оказывает влияние на базальные ганглии (43) и может опосредованно

влиять на заднелобные отделы ввиду близости данных мозговых структур.

В пробах на слухоречевую память обращало на себя внимание более успешное выполнение проб со структурированным по смыслу материалом, что говорит о тяготении к симультанным стратегиям обработки информации. Этот факт свидетельствует о том, что у данной группы пациентов, ввиду большей сохранности правого полушария, что подтверждается статистически достоверным улучшением в выполнении рисуночных тестов, проб на акустический гнозис, стереогноз, невербальное мышление, формируются компенсаторные стратегии деятельности, которые способны нивелировать дефицит, вызванный левополушарными структурами. Это также может быть связано с перестройкой межполушарного взаимодействия в ремиссии, что подчеркивается данными нейрофизиологических исследований (11).

Улучшение функционирования глубинных структур мозга выразилось в возрастании общей активности. При этом значимого увеличения устойчивости следов в условиях интерферирующей задачи и изменений в селективности психических процессов не наблюдалось.

Необходимо также отметить возрастание ресурсов произвольной регуляции психической деятельности, служащее указанием на актуализацию ауторегуляторных поведенческих стратегий больных при становлении ремиссии.

Более дифференцированный анализ нейрокогнитивных параметров подгрупп пациентов с одноприступным течением заболевания и с повторными приступами на всем протяжении заболевания показал следующее.

Нейрокогнитивные функции пациентов с одноприступным течением заболевания уже на первом году ремиссии приближались к показателям контрольной группы (рис. 2); положительная динамика касалась функционирования теменно-височно-затылочных структур (билатерально, больше справа) и префронтальной области.

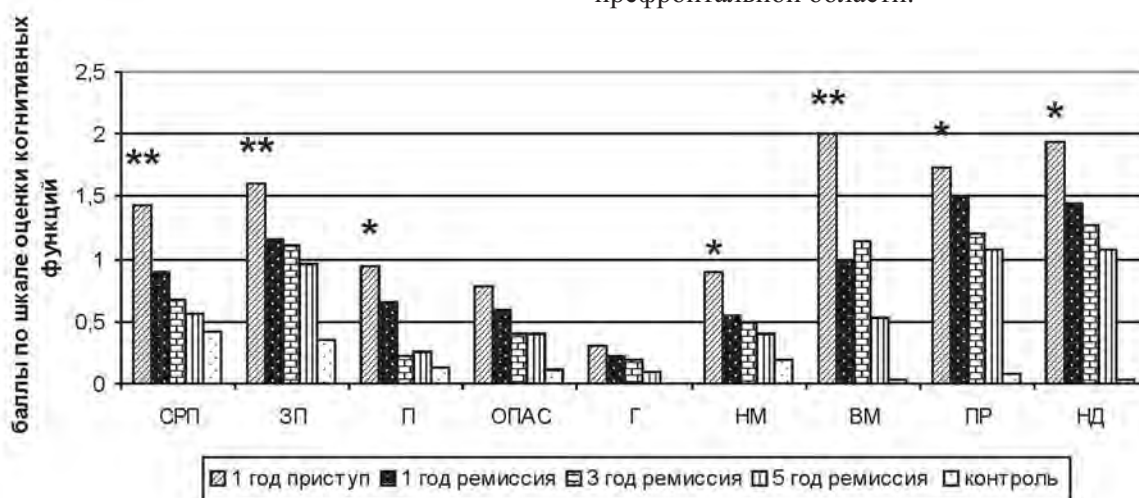


Рис. 1. Группа с благоприятным течением, 5-летний катамнез

Примечания: СРП – слухоречевая память; ЗП – зрительная память; П – праксис; Г – гнозис; ОПАС – оптико-пространственный анализ и синтез; НМ – невербальное мышление; ВМ – вербальное мышление; НД – нейродинамика; ПР – произвольная регуляция; ** – различия достоверны ($p < 0,01$), * – различия достоверны ($p < 0,05$) по критерию Вилкоксона.

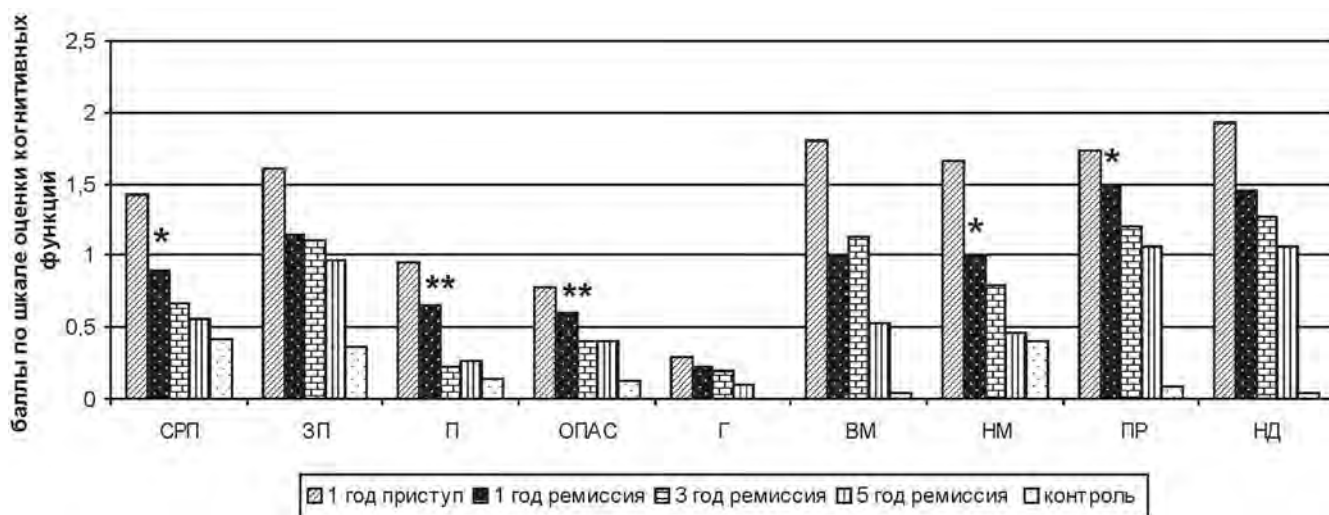


Рис. 2. Одноприступное течение, 5-летний катамнез

Примечания: СРП – слухоречевая память; ЗП – зрительная память; П – праксис; Г – гнозис; ОПАС – оптико-пространственный анализ и синтез; НМ – невербальное мышление; ВМ – вербальное мышление; НД – нейродинамика; ПР – произвольная регуляция; ** – различия достоверны ($p < 0,01$), * – различия достоверны ($p < 0,05$) по критерию Вилкоксона.

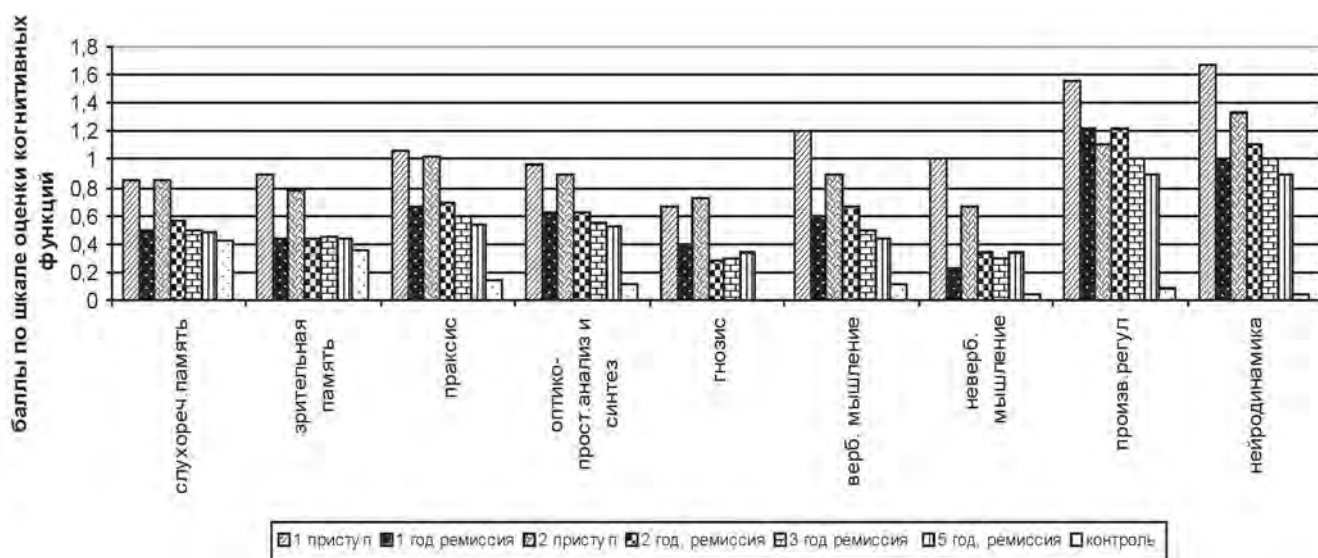


Рис. 3. Подгруппа с повторными приступами, 5-летний катамнез

Однако результаты проб на слухоречевую память (при запоминании и воспроизведении неструктурированного по смыслу материала), зрительную память (лучше – непосредственное воспроизведение, хуже отсроченное) существенно не изменялись. Нейродинамические параметры и произвольная регуляция также оставались стабильно снижены.

В подгруппе, где имел место повторный приступ, определялась следующая динамика: после первого приступа показатели когнитивного функционирования имели положительный сдвиг, характерный для группы в целом и описанный выше. В повторном приступе параметры нейрокогнитивных функций возрастали до уровня, регистрируемого в первом приступе, в последующей ремиссии возвращались до уровня показателей в первой ремиссии (рис. 3).

Следует отметить флюктуирующий характер нейрокогнитивного дефицита, который имеет зависи-

мость от фазы заболевания. В повторных приступах нейрокогнитивные дисфункции приобретали генерализованный характер с меньшим акцентом на префронтальные структуры, что может быть связано с клинической картиной последующих приступов, нередко переходящих на чисто аффективный уровень, следовательно, не столь отражающихся на когнитивных процессах. Вместе с тем, определяется и базовый уровень дефицита (дисфункция слухоречевой памяти и зрительной памяти, сниженные нейродинамические параметры и произвольная регуляция), остающийся неизменным на всем протяжении болезни. Данный факт может иметь прогностическое значение при оценке состояния в период ремиссии с целью предикции рецидивов заболевания.

При сравнении показателей познавательных функций на 1-ом и 5-ом годах ремиссии у пациентов первой группы не было найдено достоверных раз-

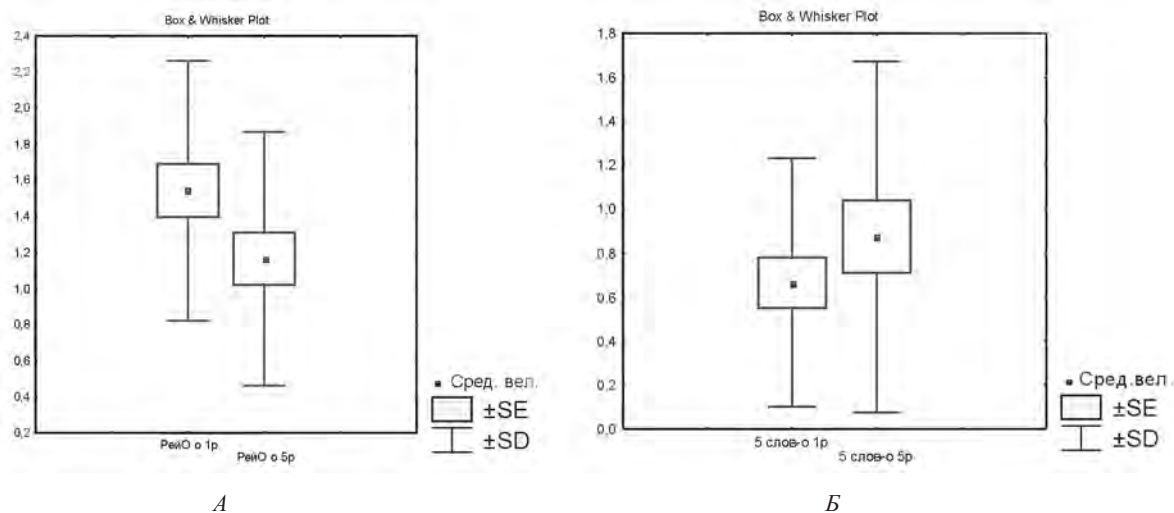


Рис. 4. Распределение баллов по шкале оценки нейрокогнитивных процессов, сравнение показателей на 1-м и 5-м годах ремиссии по пробам отсроченное воспроизведение фигуры Рея-Остеррица (А) и отсроченное воспроизведение 5 слов (Б)



Рис. 5. Когнитивные профили больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с благоприятным и неблагоприятным течением
Примечание: полные данные аббревиатур даны в табл. 3.

личий практически по всем показателям. Улучшение некоторых других функций, в частности кинестетического и целевого праксиса, копирования с перешифровкой, определялось на уровне тенденций. Исключение составили изменения пробы на отсроченное воспроизведение сложной фигуры, при прохождении которой в 2 раза реже встречались ошибки в виде обеднения или распада пространственной структуры образца ($p=0,027$) (рис. 4А).

В то же время у данной группы выявлялось ухудшение в пробе на отсроченное воспроизведение 5 слов (рис. 4Б). Хотя изменения данного показателя определяются на уровне тенденций, можно предполагать о селективных перестройках межполушарного взаимодействия, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, на 5-ом году наблюдения группа с благоприятным течением заболевания по ряду

показателей нейропсихологических тестов сближается с контрольной группой здоровых испытуемых (рис. 5). Следовательно, это может косвенно свидетельствовать о большей сохранности когнитивных резервов у пациентов с благоприятным течением заболевания.

Полученные данные дают возможность для выделения вариативных и инвариантных нейропсихологических симптомов (2, 3, 7). К инвариантным симптомам, стабильным на всем протяжении заболевания, относятся нарушения памяти в слуховой и зрительной модальности, факторы произвольной регуляции и нейродинамических параметров психической деятельности, что подтверждается данными нейровизуализационных исследований о стабильном изменении ретикулофронтального комплекса (21). В то же время к вариативным симптомам

(нейрокогнитивные изменения при острых состояниях (обострениях) и с течением процесса) следует отнести дисфункцию кинетического и кинестетического праксиса, нарушения всех видов гнозиса, а также пространственный анализ и синтез, вербальное и невербальное мышление.

Для группы с неблагоприятным течением была характерна менее диффузная картина когнитивных расстройств по сравнению группой больных с благоприятным течением.

На первый план выступала симптоматика, указывающая на билатеральную дисфункцию префронтальных отделов, которая проявлялась в снижении уровня произвольной регуляции деятельности, в затруднении при составлении программ в различных модальностях. Это приводило к наибольшей дефицитарности процессов вербального и вербально-логического мышления в виде трудностей при понимании смысла рассказов и пословиц, при решении арифметических задач, при построении рассказа по сюжетным картинкам с неадекватными интерпретациями, связанными с импульсивностью и фрагментарной оценкой композиционных составляющих.

На фоне дефицита произвольной регуляции психической деятельности наблюдались расстройства праксиса по типу динамической апраксии в бимануальных и мономануальных пробах, характерных для дисфункции премоторных отделов в сочетании с экстрапирамидными расстройствами.

Отмечаемое сужение объема слухоречевой памяти в виде трудностей в усвоении последовательности элементов в стимульном ряду, сужения объема, а также ошибки при оценке ритмических структур и диссоциация между относительно сохранным воспроизведением акцентированных ритмов и нарушенной актуализацией неструктурированных ритмических последовательностей, свидетельствовали о дисфункции височных отделов мозга в обеих гемисферах.

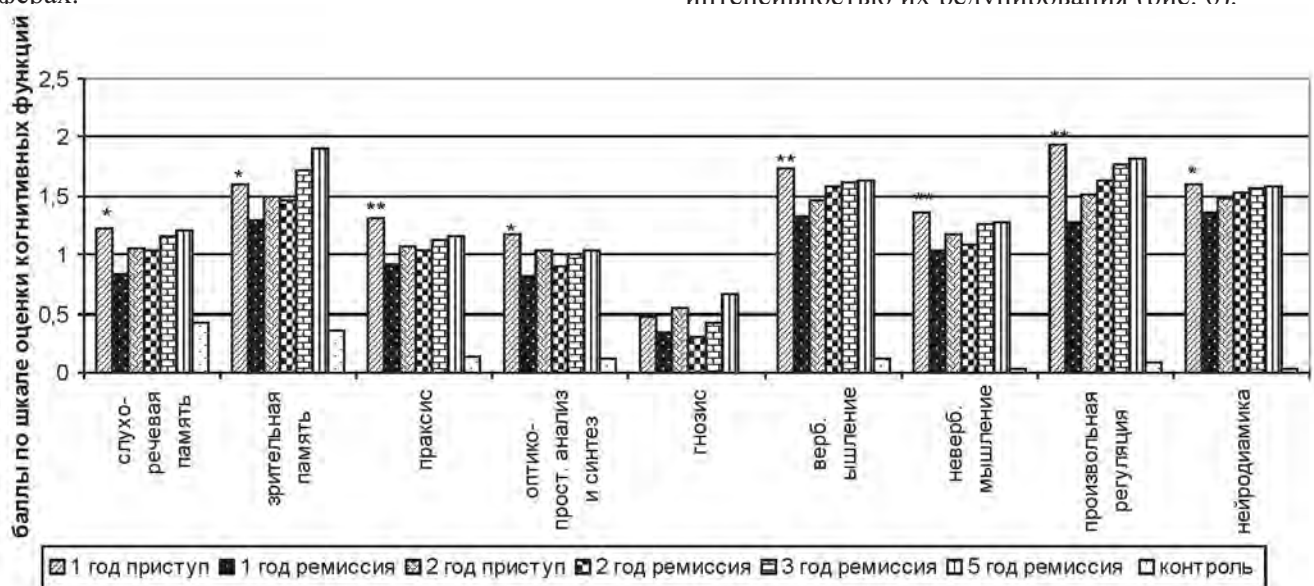


Рис. 6. Группа с неблагоприятным течением, 5-летний катамнез

Примечания: ** – различия достоверны ($p < 0,01$), * – различия достоверны ($p < 0,05$) по критерию Вилкоксона.

При исследовании запоминания материала в зрительной модальности наблюдались аналогичные нарушения. Наряду с ними, отмечались трудности в сфере пространственных и квазипространственных представлений (по результатам выполнения сенсублизированных проб на копирование с перешифровкой, копирование и отсроченное воспроизведение фигуры Рея-Остеррица), которые в совокупности с некоторой несостоятельностью в пространственной организации движений соответствовали билатеральной дисфункции теменно-затылочных регионов с акцентом на правую гемисферу.

В пользу недостаточности межполушарного взаимодействия свидетельствовали трудности при переносе позы с одной руки на другую, отклонения в бимануальном праксисе.

И, наконец, для всех пациентов данной группы были характерны общая замедленность, истощаемость, повышенная тормозимость следов памяти при произвольном и непроизвольном запоминании, что можно интерпретировать как недостаточность энергетического обеспечения психической деятельности и нарушение ее нейродинамических параметров в связи с низким уровнем функционирования глубинных отделов мозга.

В целом, нейрокогнитивные расстройства в остром периоде в группе пациентов с неблагоприятным течением заболевания характеризовались вовлечением в патологический процесс лобных отделов (в большей степени в левой гемисфере) и глубинных структур мозга. При этом обращает на себя внимание локальность симптоматики, затрагивающая билатеральные височные, теменно-затылочные и теменно-височно-затылочные области мозга.

Позитивные сдвиги в познавательной сфере пациентов с неблагоприятным течением заболевания носили более парциальный характер и отличались, в сравнении с показателями 1-ой группы, меньшей интенсивностью их пелупирования (рис. 6).

Наиболее значительные изменения были отмечены в отношении параметра произвольной регуляции. В тесной связи с улучшением произвольной регуляции находились изменения невербального мышления (описание сюжетных картин сопровождалось меньшим количеством неадекватных ответов), вербально-логического мышления (возросла способность больных к спонтанной компенсации), а также регуляторного праксиса. Все это в совокупности позволяло с уверенностью говорить о повышении уровня функционирования префронтальных отделов по сравнению с данными первичного обследования.

Позитивные изменения слухоречевой памяти в виде улучшенного воспроизведения словесных последовательностей, уменьшение персевераторных тенденций были также частично связаны с улучшением функционирования лобных долей, в то же время расширение объема воспроизведения свидетельствовало и об улучшении функционирования левой височной доли. Кроме того, уменьшение количества ошибок в воспроизведении порядка стимулов в речевых последовательностях в сочетании с положительной динамикой неречевого гнозиса говорили в пользу позитивного сдвига в работе височных отделов правого полушария.

В зрительно-пространственной сфере существенно снизилась частота встречаемости фрагментарной стратегии, что свидетельствует о некотором повышении уровня работы теменно-затылочных областей коры правой гемисферы и задних отделов мозолистого тела.

Реже стали встречаться замедленность, истощаемость, инертность психических процессов, позитивные изменения коснулись параметров селективности и тормозимости следов интерферирующими воздействиями, что указывало на улучшение функционирования глубинных структур.

При анализе в катамнезе динамики нейрокогнитивных показателей группы с неблагоприятным течением заболевания были выделены следующие особенности.

Несмотря на заметное улучшение когнитивных функций от приступа к ремиссии, нейрокогнитивные параметры все же не достигали уровня нормативных. В ремиссии статистически значимые улучшения коснулись слухоречевой памяти, кинетического и кинестетического праксиса, вербального, невербального, вербально-логического и дискурсивного видов мышления, произвольной регуляции и нейродинамики; в отношении других (пространственных проб, зрительной памяти, зрительного, тактильного и слухового гнозиса) были констатированы незначительные изменения, определяемые на уровне тенденций. В отличие от первой группы базовый дефицит характеризовался большей вовлеченностью мозговых структур обеих гемисфер. Большой удельный вес правополушарных симптомов, не претерпевающих существенной динамики в ремиссии, а также дефицит межполушарного взаимодействия говорит о меньших резервах для дальнейшей аутокомпенсации дефицита.

От приступа к приступу отмечалось нарастание нейрокогнитивного дефицита с установлением стабильного уровня к 3-му году заболевания (рис. 7). Такая динамика наблюдалась как в острых состояниях, так и в ремиссии. Различия между показателями, регистрируемыми в первом и во втором приступе, достигали статистической значимости, в особенности ухудшение было связано с показателями слухоречевой и зрительной памяти, кинетического праксиса, вербального и вербально-логического мышления, нейродинамических параметров и произвольной регуляции. Кроме того, отмечалось ухудшение показателей затылочных отделов мозга (зрительная память, зрительный гнозис), а в нескольких случаях (7 чел.) отмечалось ухудшение произвольной регуляции, связанное с нарастанием дефицитарных проявлений.

При повторных обследованиях на 3-м и на 5-м году наблюдения, нейрокогнитивный дефицит по степени выраженности в ремиссии не отличался от регистрируемых показателей в обострении.

Таким образом, на 3-м году наблюдения устанавливается «плато» нейрокогнитивного дефицита, которое затрагивает почти все познавательные функции и подтверждается отсутствием статистических отличий практически по всем параметрам при сравнении показателей нейрокогнитивных функций 2-го, 3-го и 5-го года наблюдения. Исключение составляет дисфункция затылочных структур, имеющая тенденцию к нарастанию в течение первых 5-ти лет заболевания.

Сравнение показателей нейрокогнитивного функционирования пациентов с благоприятным течением заболевания и неблагоприятным течением заболевания

На момент первичного обследования у пациентов второй группы определялось более выраженное снижение когнитивных процессов с большим акцентом на височно-теменно-затылочные структуры, префронтальные отделы, а также большей вовлеченностью глубинных структур (рис. 7).

На момент 5-ти летнего наблюдения пациенты первой группы более успешны в выполнении нейропсихологических проб, и по большинству тестов средний балл был выше, чем аналогичный во второй группе. Достаточного уровня достоверности эти различия достигают в 22 пробах из 31, отражающих состояние 7 познавательных функций из 10 оцениваемых. Полученные данные позволяют с определенной уверенностью говорить о более выраженном нейрокогнитивном дефиците у больных 2-ой группы – с неблагоприятным течением заболевания (табл. 3).

Как видно из табл. 3, обе группы по качественному признаку не имели существенных отличий, отличия в первую очередь касались выраженности выявленных расстройств. У больных 2 группы чаще встречались нарушения, оцениваемые по шкале в 2–3 балла как более тяжелые. Это относится как к двигательным, мнестическим, интеллектуальным функциям, так и к параметру произвольной регуляции деятельности.

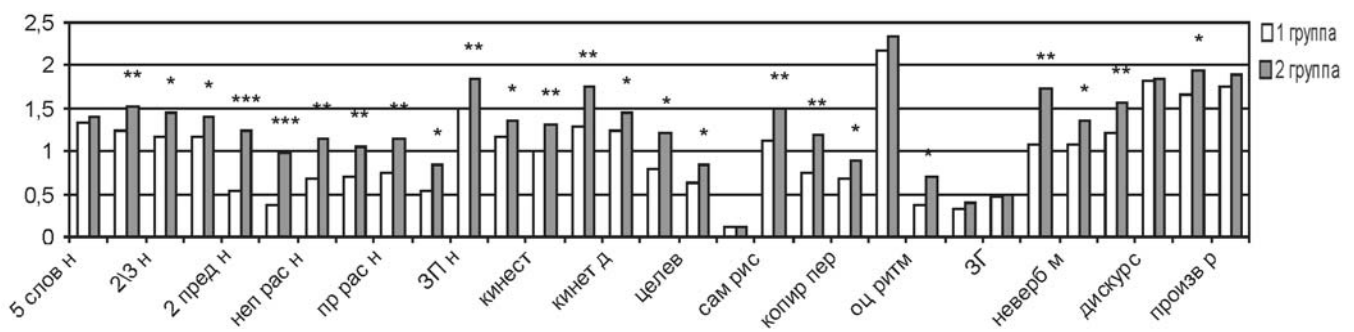


Рис. 7. Нейрокогнитивный дефицит в дебюте заболевания

Примечания: *** – 10%, ** – 5%, * – 1% уровень значимости различий между 1 и 2 группой по критерию Манна-Уитни. Полная расшифровка проб приводится в табл. 3.

Таблица 3

Средний балл по отдельным нейропсихологическим пробам в исследуемых группах на момент 5-летнего катамнеза

Название пробы		1 группа	2 группа	
I. Слухо-речевая память	Запоминание 5 слов	Непосредств. воспр.	0,83±0,48*	1,30±0,93*
		Отсроченное воспр.	1,41±0,79	1,51±0,82
	Запоминание 2 групп по 3 слова	Непосредств. воспр.	0,84±0,46**	1,48±0,95**
		Отсроченное воспр.	0,90±0,75**	1,66±0,98**
	Запоминание 2 предложений	Непосредств. воспр.	0,68±0,55**	1,21±0,72**
		Отсроченное воспр.	0,53±0,55	0,67±0,91
	Непроизвольное запоминание рассказа	Непосредств. воспр.	0,54±0,45*	1,00±0,81*
		Отсроченное воспр.	0,26±0,55*	0,97±0,87*
Произвольное запоминание рассказа	Непосредств. воспр.	0,52±0,64*	1,03±0,86*	
	Отсроченное воспр.	0,39±0,54*	0,85±0,82*	
II. Зрительная память	Непосредственное воспроизведение	1,04±0,83**	2,00±0,81**	
	Отсроченное воспроизведение	0,79±0,71**	1,47±1,13**	
III. Праксис	Кинестетический	0,08±0,34**	0,90±0,75**	
	Кинетический – одноручная проба	0,50±0,72**	1,45±0,82**	
	Кинетический – двуручная проба	0,54±0,59**	1,60±0,78**	
	Пространственный	0,38±0,57*	0,96±0,77*	
	Целевой	0,13±0,33	0,51±0,61	
IV. Тактильный гнозис	Стереогноз	0,04±0,20	0,09±0,28	
	V. Оптико-пространственный гнозис	Самостоятельный рисунок	0,58±0,65	1,15±0,94
		Копирование	0,46±0,50*	1,09±0,79*
		Копирование с перешифровкой	0,29±0,69	0,78±0,74
VI. Акустический невербальный гнозис	Отсроченное воспроизведение сложной фигуры	1,20±0,70**	2,06±0,77**	
	Оценка ритмов	0,25±0,53	0,57±0,89	
VII. Зрительный гнозис	Воспроизведение ритмов	0,21±0,50	0,48±0,71	
		0,71±0,51	0,80±0,49	
VIII. Мышление	Вербальное	0,13±0,51***	1,36±0,61***	
	Невербальное	0,50±0,57**	1,57±0,71**	
	Вербально-логическое (решение задачи по алгоритму)	0,42±0,65*	1,24±0,84*	
	Вербально-логическое (дискурсивное мышление)	0,63±0,83**	1,60±0,95**	
IX. Нейродинамические параметры		1,00±0,51**	1,81±0,65**	
X. Произвольная регуляция		1,0±0,58*	1,57±0,56*	

Примечания: *** – 10%, ** – 5%, * – 1% уровень значимости различий между 1 и 2 группой по критерию Манна-Уитни.

Обсуждение

Исследование показало, что нейрокогнитивные функции пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении имеют как схожесть «когнитивного профиля» по форме (что дает возможность рассматривать обе группы в разрезе единого патогенетического механизма), так и существенные различия, касающиеся в

первую очередь степени вовлеченности мозговых структур в патологический процесс, а также динамики нейрокогнитивного дефицита с течением болезни.

Когнитивные нарушения в обеих группах на начальном этапе характеризуются не просто диффузностью, а образуют систему, ведущее место в которой занимает снижение произвольной регуляции в сочетании

с ослаблением нейродинамических параметров психической активности, формируя таким образом «ядро» дефицита у пациентов с шизофренией, ограничивающее их социальное приспособление.

Сравнение нейропсихологического статуса по мере формирования длительных ремиссий хорошего качества позволило выделить вариативные составляющие (3, 7), в качестве которых выступила недостаточность вербального и невербального мышления, пространственного и квазипространственного анализа и синтеза, отклонения в гностических процессах. Степень когнитивного дефицита в зависимости от клинического статуса пациентов соответствует данным J.Lieberman (38), согласно которым степень когнитивных нарушений прямо коррелирует с выраженностью симптоматики после клинической стабилизации больных.

Несмотря на отсутствие клинических симптомов, а также достаточно высокий уровень социально-трудовой адаптации пациентов с одноприступным и малоприступным течением заболевания, нейрокогнитивное снижение все же имеет место. Стоит предположить, что при благоприятных условиях такие пациенты вполне адаптированы и их дефицит скомпенсирован. Однако, при изменении привычных условий среды пациенты данной группы становятся уязвимыми и риск развития рецидива повышается. В этой связи, пациенты с одноприступным и малоприступным течением шизофрении требуют особой формы наблюдения, а нейропсихологическое обследование может служить диагностическим методом приближающегося рецидива.

Совсем другая динамика изменения познавательных функций наблюдается у второй группы, по клиническим и социальным характеристикам являющейся менее благополучной. Основное нейрокогнитивное снижение (слухоречевая память, произвольная регуляция и нейродинамика, внимание, квазипространственный анализ и синтез, вербальное и невербальное мышление, вербальный и тактильный гнозис) прогрессивно нарастает в течение первых 2–х лет, на третьем году образуя «плато»

дефицита, в то время как отдельные нейропсихологические функции (зрительная память, зрительный гнозис) продолжают ухудшаться в дальнейшем. Полученные данные говорят об особой «биологической токсичности» первых 2–х лет, что коррелирует с литературными данными лонгитудинальных нейропсихологических и, в особенности, нейровизуализационных исследований (16, 22, 30, 37, 41).

Выделение во второй группе вариативных симптомов затруднено, так как изучение когнитивных функций данной группы проводилось на фоне приема нейролептической терапии. Это несколько затрудняет оценку результатов исследования, в связи с тем, что препараты сами по себе способны нарушать нейропсихологические функции (произвольные движения, внимание, память) (43, 48).

Обращает на себя внимание большая вовлеченность правого полушария в патологический процесс и отсутствие статистически значимых улучшений в динамике. С прогрессированием заболевания правополушарная дисфункция становится еще более заметной и указывает на отчетливую билатеральную церебральную дисфункцию. Вместе с тем ряд авторов отмечает, что морфологические изменения в правом полушарии возникают в связи с хронификацией шизофренического процесса (27, 29). Следовательно, можно считать, что билатеральная функциональная недостаточность различных отделов мозга, обнаруженная на момент первичного обследования, а также сохранение правополушарных симптомов в ремиссии может служить дифференциально-диагностическим признаком хронификации процесса.

В свете вышеизложенного можно заключить, что особенности нейрокогнитивного функционирования имеют прогностическое значение для определения дальнейшей динамики течения заболевания и его исхода. Кроме того, полученные данные дают возможность для разработки более дифференцированных психосоциальных реабилитационных мероприятий с учетом клинических и нейропсихологических особенностей шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. Соотношение нейрокогнитивного дефицита и социального функционирования у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на различных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – Т. 11, № 4. – С. 31–35.
2. Корсакова Н.К., Московичюте Л.И. Клиническая нейропсихология. – М.: Издательство МГУ, 2003. – 138 с.
3. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. – М.: Издательство МГУ, 1973. – 384 с.
4. Магомедова М.В. Соотношение социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на раннем и отдаленном этапе болезни. Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 142 с.
5. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый свет, 2001. – 245 с.
6. Орлова В.А. и соавт. Нейропсихологическая характеристика функций корково-подкорковых зон головного мозга у больных шизофренией и их сибсов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – Т. 14, № 1. – С. 5–10.
7. Сидорова М.А. Нейрокогнитивные расстройства и их динамика в процессе лечения у больных юношеской приступообразной шизофренией и шизоаффективным психозом. Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 156 с.
8. Филатова Т.В. Особенности познавательной деятельности при эндогенных депрессиях с «ювенильной астенической несостоятельностью». Дисс. ... канд. психол. наук. – М., 2000. – 149 с.
9. Addington J., Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia // Schizophr. Bull. – 1999. – Vol. 25, N 1. – P. 173–182.
10. Addington J., Saeedi H., Addington D. The course of cognitive functioning in first episode psychosis: Changes over time and impact on outcome // Schizophr. Res. – 2005. – Vol. 78. – P. 35–43.
11. Andreasen N.C. Brave New Brain. – Oxford: Oxford Univ. Press, 2001. – 370 p.
12. Braw Y., Bloch Y., Mendelovich S. et al. Cognition in young schizophrenia outpatients: comparison of first-episode with multipisode patients // Schizophr. Bull. – 2007. – Vol. 10. – P. 1093–1098.
13. Birchwood M., Todd P., Jackson C. Early intervention in psychosis // Br. J. Psychiatry. – 1998. – Vol. 172, Suppl. 33. – P. 53–59.
14. Cahn W., Hulshoff H., Kahn R. et al. Brain volume changes in first episode schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. – 2002. – Vol. 59. – P. 1002–1010.
15. Cahn W., van Haren N.E.M. et al. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia // Br. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 189. – P. 381–382.
16. Carlsson R., Nyman H., Ganse G., Cullberg S. Neuropsychological functions predict 1- and 3-years outcome in first episode psychosis // Acta Psychiatr. Scand. – 2005. – Vol. 113. – P. 102–111.

17. Carpenter W.T., Hanlon T. Clinical practice and the phenomenology of schizophrenia // *Handbook of studies on schizophrenia* / G.Burrows, T.Norman, G.Rubinstein (Eds.). – New York: Elsevier, 1986. – P. 123–130.
18. Caspi A., Reichenberg A., Weiser M. et al. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 65. – P. 87–94.
19. Elevag B., Goldberg T.E. Stability of attention deficits in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 1997. – Vol. 91, Issue 1–3. – P. 107–111.
20. Harrow M., Grossman L.S., Herbener E.S. et al. Ten years outcome: patients with schizoaffective disorders, schizophrenia, affective disorders and mood-incongruent psychiatric symptoms // *Br. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 177. – P. 421–426.
21. Hawkins K.A., Addington J., Keefe R.S.K. et al. Neuropsychological status of subjects at high risk for the first episode psychosis // *Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 67. – P. 115–122.
22. Heaton R.K., Gladsjo J.A., Palmer B.W. et al. Stability and the course of neuropsychological deficits in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58. – P. 24–32.
23. Hoff A.L., Sakuma M., Wieneke M. et al. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first episode of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – P. 1336–1341.
24. Hoff A.L., Kremen W.S. Is there a cognitive phenotype for schizophrenia: the nature and course of the disturbance in cognition? // *Current Opinion in Psychiatry.* – 2002. – Vol. 15. – P. 43–48.
25. Hoff A., Kremen W.S. Neuropsychology in schizophrenia: an update // *Current Opinion in Psychiatry.* – 2003. – Vol. 16. – P. 149–155.
26. Gold Sh., Arndt S., Andreasen N. et al. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – P. 1342–1348.
27. Green M.F., Kern R.S., Braff D., Mintz J. Neurocognitive functional outcome in schizophrenia: are we measuring the right stuff? // *Schizophr. Bull.* – 2000. – Vol. 26. – P. 119–136.
28. Green M.F., Nuechterlein K.H., Gold J.M. et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria // *Biol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 56. – P. 301–307.
29. Green M. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 67, Suppl. 9. – P. 3–8.
30. Gopal Y.V., Variend H. First-episode schizophrenia: review of cognitive deficits and cognitive remediation // *Advances in Psychiatric Treatment.* – 2005. – Vol. 11. – P. 38–44.
31. Joyce E.M., Hutton S.B., Mutsatsa H. Cognitive heterogeneity in first episode schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 187. – P. 516–522.
32. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1987. – Vol. 13. – P. 261–276.
33. Keefe R.S.E., Bilder R.M., Harvey P.D. et al. Baseline neurocognitive deficits in CATIE schizophrenia trial // *Neuropsychopharm.* – 2006. – Vol. 31. – P. 2033–2046.
34. Keefe R.S.E., Goldberg T.E., Harvey P.D. et al. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity and comparison with a standard neurocognitive battery // *Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 68. – P. 238–297.
35. Keefe R.S.E. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? // *World Psychiatry.* – 2008. – Vol. 7. – P. 22–28.
36. Kremen W.S., Goldstein J.M. et al. Sex differences in neuropsychological function in nonpsychotic relatives of schizophrenic probands // *Psychiatr. Res.* – 1997. – Vol. 66. – P. 131.
37. Krishnadas R., Moore B.P., Nayak A., Patel R.R. Relationship of cognitive function in patients with schizophrenia in remission to disability: a cross-sectional study in an Indian sample // *Ann. Gen. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 6. – P. 6–19.
38. Lieberman J.A., Chakos M., Wu H. et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 49. – P. 487–499.
39. McGlashan T.H. Early detection and intervention of schizophrenia: rationale and research // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 172, Suppl. 33. – P. 3–6.
40. McGorry P.D. The recognition and optimal management of early psychosis: an evidence-based reform // *World Psychiatry.* – 2002. – Vol. 1, N 2. – P. 76–83.
41. Milev P., Ho B.H., Arndt S., Andreasen N. Predictive values of neurocognitive and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal study with 7-year follow-up // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 495–506.
42. Mitelman S.A., Shihabuddin L., Brickman A. et al. MRI assessment of gray and white matter distribution in Brodmann's areas of the cortex in patients with good and poor outcomes // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160. – P. 2154–2168.
43. Mishara A.L., Goldberg T.E. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book // *Biol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 55. – P. 1013–1022.
44. Norman R.M.G., Malla A.K., Morrison-Stewart S.L. et al. Neuropsychological correlates of syndromes in schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 170. – P. 134–139.
45. O'Carroll R. Cognitive impairment in schizophrenia // *Adv. Psychiatric Treatment.* – 2000. – Vol. 6. – P. 161–168.
46. Rabinowitz J., Reichenberg A., Weiser M. et al. Cognitive and behavioral functioning in men with schizophrenia both before and shortly after first admission to hospital. Cross-sectional analysis // *Br. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 177. – P. 26–32.
47. Spaulding W.D., Fleming S.K., Reed D. et al. Cognitive functioning in schizophrenia: implications for psychiatric rehabilitation // *Schizophr. Bull.* – 1999. – Vol. 25, N 2. – P. 275–289.
48. Spohn A.E., Strauss H.E. Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia // *J. Abnorm. Psychol.* – 1989. – Vol. 98. – P. 367–380.
49. Towson L.A., Norman R.M.G. Course of cognitive functioning in first episode schizophrenia spectrum disorder // *Expert Rev. Neurotherapeutics.* – 2004. – Vol. 4, N 1. – P. 61–68.
50. van Haren N.E., Cahn W., Hulshoff Pol H.E. Schizophrenia as a progressive brain disease // *Europ. Psych.* (submitted to publication).

NEUROCOGNITIVE DEFICIT CHANGES IN RELATION TO THE COURSE OF SCHIZOPHRENIA IN THE FIRST PSYCHOTIC EPISODES AND DURING FIVE-YEAR FOLLOW-UP

Y. S. Zaytseva, N. K. Korsakova

Background: Cognitive deficit is a core feature of schizophrenia mostly grasping memory, psychomotor processing, attention, thinking, and executive functioning. The existing literature suggests that cognitive deficit is already present in the prodromal phase of the illness and is detected at the onset. However, there are inconsistencies in the evidence of the cognitive decline over time and these suggest the possibility of different patterns of deficit according to heterogeneity of the illness.

Methods: 57 patients performed neuropsychological testing based on Luria's methodology starting with their first episode of schizophrenia and schizophreniform disorders and during the 5-year follow-up (assessment was done twice in acute state and twice in remission on the first and second years of observation and then annually in remission). The patients were assigned to subgroups with good (n=25, 1st group) and poor outcomes (n=33, 2nd group) on the basis of clinical and social characteristics. Good outcome patients were those who had experienced 1–2 psychotic episodes followed by 1.5–4 years of stable remission close to recovery and rather high social adjustment. Poor outcome was determined in patients with continuous or intermittent course of the illness with severe negative symptoms in remission and the need of social support. Control group consisted of 25 healthy comparisons matched by age, sex, and education level to the 1st group.

Results: Compared with healthy subjects, the overall patients' group had a significantly worse qualitative characteristics of neurocognitive

functions with almost similar cognitive profile at the onset. Neurocognitive deterioration in patients with good outcome was fluctuating being worse during onset and relapse and improving in remission. Parameters of praxis, gnosis, visual-spatial recognition, verbal thinking and non-verbal thinking were changeable depending on the phase of the disease, while verbal and visual memory, neurodynamics and executive functioning remained impaired even in five years, though insignificantly improving in remission. The group with poor outcome presented deficit of the main cognitive functions (verbal and visual memory, gnosis, spatial motor skills, verbal and non-verbal thinking, attention, neurodynamics and executive functioning) during the first 2 years which corresponded to the worsening of clinical state over time. Later on these variables remained stable with further decline of visual memory and visual gnosis by the end of the follow-up.

Discussion: Patients with stable remission demonstrate the stable basic neurocognitive deficit with insignificant improvement in long term follow up. Other neurocognitive features are changeable along with the particular phase of schizophrenia. Neurocognitive deterioration is related to the relapses and unfavorable course of illness. Therefore, the peculiarities of cognitive impairment at the baseline and during the course of illness in patients with poor outcome might have predictive value for the poor prognosis. Additionally, the obtained data can be used in the development of phase-appropriate and case-specific interventions.