

Нейрокогнітивне відновлення хворих на параноїдну шизофренію

Olena Molchanova

Ніжинська центральна міська лікарня імені Миколи
Галицького

Актуальність. Згідно із сучасними уявленнями нейрокогнітивний дефіцит є фундаментальною ознакою шизофренії (core feature). Дане твердження обґрунтовують стабільністю дефіциту когнітивних функцій, персистуванням когнітивного дефіциту незалежно від фази захворювання та інших симптомів шизофренії. Актуальність пошуку методів нейрокогнітивного відновлення визначається впливом когнітивного функціонування на рівень функціонального результату (functional outcome) пацієнтів із шизофренією. З метою вирішення даної проблеми науковцями активно досліджується такий напрямок у лікуванні пацієнтів із даною психопатологією як «нейрокогнітивна терапія» або нейрокогнітивні тренування.

Мета. Оцінити ефективність нейрокогнітивних тренувань у пацієнтів із параноїдною шизофренією.

Матеріали та методи. Пацієнти, що відповідали критеріям включення були оцінені за шкалою оцінки позитивних та негативних симптомів (PANSS), шкалою персонального та соціального функціонування (PSP), а також нейропсихологічними методиками (Тест послідовних з'єднань частини А та В, Вісконсинський тест розкладки карток, Тест Лурія). Після проведення аналізу отриманих клінічних даних була розроблена диференційована програма нейрокогнітивного відновлення хворих на параноїдну шизофренію з урахуванням профілю когнітивного функціонування. Усі пацієнти, які були включені у дослідження, випадковим методом були розділені на дві групи. Основна група, в якій проводились запропоновані диференційовані відновні заходи, спрямовані на покращення нейрокогнітивного функціонування, включала 40 пацієнтів. Групу порівняння склали 31 хворий, які отримували лише медикаментозне лікування.

Результати. Через 1 місяць спостереження було виявлено статистично значущу різницю між основною та контрольною групами як за загальним балом PANSS так і за більшістю ознак шкали PANSS. Загальний бал за шкалою PSP статистично достовірно підвищився у основній групі і змінився з інтервалу 41-50 до 51-60 ($p=0,0001$). При виконанні Вісконсинського тесту розкладки карток відсоток неправильних відповідей зменшився на 31,4% ($p=0,0001$), персеверативних помилок на 20,1% ($p=0,042$) та збільшилась кількість пройдених категорій на 33,5% ($p=0,002$).

Висновок. Запропонований нами комплекс диференційованого нейрокогнітивного відновлення показав позитивні результати, які відображені у динаміці змін та виявленні статистично значущої різниці між основною та контрольною групами через 1 та 6 місяців спостереження за показниками шкал PANSS, PSP та виконанням нейрокогнітивних тестів.

Актуальність

Зі зміною концепції психіатричної служби від стаціонарної до соціально орієнтованої допомоги та інтеграції пацієнтів у суспільство фокус лікування шизофренії перемістився із усунення психотичних симптомів до мети «одужання» («recovery») [1](#). Одужання має на увазі досягнення

незалежного проживання, трудової та навчальної активності, задоволення міжперсональними відносинами. У 90-х роках ХХ сторіччя зусилля науковців були спрямовані на пошук факторів, які перешкоджають успішній соціальній адаптації цієї групи пацієнтів. У більшості досліджень була встановлена сильніша асоціація між нейрокогніціями і функціональним результатом ніж між психотичними симптомами та функціональним результатом, а у деяких - сильніша ніж між негативними симптомами та функціональним результатом **2**. Було виявлено, що когнітивне функціонування у значній мірі корелює із навичками повсякденного функціонування: соціальною активністю (покупки, користування телефоном, транспортом, використання часу для відпочинку), роботою (трудова навичка, рівень автономності, пунктуальність), міжперсональними взаємовідносинами (ініціювання, прийняття, підтримання соціальних контактів, ефективна комунікація) **3**. Порушення когнітивних функцій (робочої пам'яті, уваги, проблемно-вирішувальної поведінки) спостерігаються незалежно від виразності позитивних та негативних симптомів захворювання у 75 - 95% хворих на параноїдну шизофренію **4**. Дослідники дійшли висновку, що нейрокогнітивний дефіцит є фундаментальною ознакою шизофренії (core feature). Дане твердження обґрунтовують стабільністю дефіциту когнітивних функцій, персистуванням когнітивного дефіциту незалежно від фази захворювання та інших симптомів шизофренії. Одночасно здійснювався пошук причин та механізмів розвитку нейрокогнітивних порушень, оскільки саме розуміння нейробіологічних основ когнітивних симптомів шизофренії дозволяє розробляти специфічні засоби фармакотерапії, що впливають на конкретні молекулярні мішені, а також обґрунтувати вплив немедикаментозних методів. Сучасні концепції походження когнітивних симптомів шизофренії лягли в основу пошуку нових специфічних засобів фармакотерапії. В центрі уваги знаходяться три нейромедіаторні системи - дофамінергічна, глутаматергічна та холінергічна. Окрім винайдення нових ліків, спеціалісти галузі впроваджують психологічне лікування, зокрема тренування когнітивних функцій при шизофренії **3**. Включення когнітивних тренувань у програму реабілітації пацієнтів із шизофренією базується на гіпотезі нейропластичності - сукупності процесів ремоделювання синаптичних зв'язків, що спрямовані на оптимізацію нейрональних мереж. Когнітивна відновна терапія (англ. Cognitive Remediation Therapy) спочатку отримала статус програми реабілітації при шизофренії. Вважали, що покращення базових когнітивних функцій сприятливо впливає на соціальний інтелект, когнітивну гнучкість, проблемно- вирішувальну поведінку. Разом з тим ряд учених, що представляють даний напрямок, стосовно даного методу наполягають на концепті «терапія», а не реабілітація. Так, у книзі англійського професора Т. Wikes «Cognitive Remediation Therapy for Schizophrenia» автор аргументує концепт «лікування» впливом нейрокогнітивних тренувань на симптоми захворювання **5**. Слід також зазначити, що невирішеним питанням у цьому напрямку залишається можливість персоналізації заходів, спрямованих на когнітивне відновлення.

Мета. Оцінити ефективність диференційованої програми нейрокогнітивних тренувань у пацієнтів із параноїдною шизофренією.

Матеріали та методи

Методом суцільної вибірки за умови інформованої згоди здійснювався набір пацієнтів та їх оцінка у відповідності до критеріїв включення та виключення. На першому етапі дослідження ми проводили клінічне обстеження пацієнтів із шизофренією з метою виявлення психопатологічної структури захворювання та вивчення соціально-демографічних характеристик пацієнтів. Для цього ми використовували метод структурованого інтерв'ю із застосуванням спеціально розробленої карти обстеження пацієнта з параноїдною шизофренією.

На другому етапі виконання роботи усі пацієнти були оцінені за допомогою шкали оцінки позитивних та негативних симптомів (PANSS), шкали персонального та соціального функціонування (PSP), а також нейропсихологічних методик (Тест послідовних з'єднань

частини А та В, Вісконсинський тест розкладки карток, Тест Лурія) для виявлення особливостей когнітивного функціонування з метою подальшого використання цих даних при розробці диференційованого комплексу заходів нейрокогнітивного відновлення цієї групи хворих.

На третьому етапі після проведення аналізу отриманих клінічних даних була розроблена диференційована програма нейрокогнітивного відновлення хворих на параноїдну шизофренію з урахуванням профілю когнітивного функціонування. Диференційований підхід при виборі основних задач нейрокогнітивного відновлення визначався найбільш ураженим доменом когнітивного функціонування із залученням найбільш збережених когнітивних функцій. Для проведення нейрокогнітивного відновлення використовувалась комп'ютеризована програма «Камертон» (О.А. Скугаревський, В.Г. Об'єдков, А.П. Гелда, М.М. Скугаревська, В.В. Кот; УО «Білоруський державний медичний університет», ДУ «РНПЦ психічного здоров'я», реєстраційний № 124-1109), яка була розроблена для пацієнтів із тяжкою психічною патологією та максимально адаптована до цієї групи хворих. Заняття проходили три рази на тиждень тривалістю по 40 хвилин протягом одного місяця.

Усі пацієнти, які були включені у дослідження, випадковим методом були розділені на дві групи. Основна група, яка отримувала запропоновані диференційовані відновні заходи, спрямовані на покращення нейрокогнітивного функціонування, включала 40 пацієнтів. Групу порівняння складалась з 31 хворого, які отримували лише медикаментозне лікування.

На останньому етапі дисертаційного дослідження проводилась динамічна оцінка стану пацієнтів основної і контрольної груп за шкалами PANSS та PSP, а також за нейрокогнітивними тестами через один та шість місяців.

Результати та їх обговорення

На початку проведення заходів, спрямованих на покращення когнітивного функціонування, між основною та контрольною групами не було статистичної різниці за віком, статтю, рівнем освіти, тривалістю захворювання, оцінкою за шкалами PANSS, PSP та нейрокогнітивними тестами. У більшості випадків препаратами для підтримуючого лікування були типові антипсихотики 40 (56,3 %). Із них пролонговані форми отримували 15 (37,5 %) пацієнтів, не пролонговані форми – 2 (5,0 %), комбінацію пролонгованих і не пролонгованих типових антипсихотиків – 6 (15,0 %), комбінацію типових антипсихотиків з атипівими – 17 (42,5 %). У якості монотерапії атипіві антипсихотики приймали лише 12 (16,9 %) пацієнтів. 4 (5,6 %) пацієнти приймали комбінацію антипсихотиків з іншими психотропними препаратами (антидепресанти, анксиолітики, стабілізатори настрою).

У результаті проведення лікування у пацієнтів обох груп спостерігалась позитивна динаміка, однак у пацієнтів основної групи відмічалась більш виражена позитивна динаміка негативних симптомів, нейрокогнітивного та соціального функціонування.

Загальний бал за шкалою PANSS через 1 місяць спостереження склав 62,05 ($\pm 9,16$) балів в основній групі та 69,03 ($\pm 8,97$) балів у контрольній. На [рисунку 1](#) відображено порівняння показників шкали PANSS в основній та контрольній групах після завершення нейрокогнітивних тренувань. Найбільш виражена позитивна динаміка показників була виявлена за ознаками P2 (концептуальна дезорганізація мислення), N7 (стереотипність мислення), G11 (порушення уваги): -20,27%, -17,24% та -19,09% відповідно. Через шість місяців спостереження між групами зберігалась різниця у показниках за шкалою PANSS.



Рисунок 1. Порівняння показників шкали PANSS в основній та контрольній групах через 1 місяць спостереження. *Примітка. * - достовірність різниці на рівні $p < 0,05$.

Через 1 місяць спостереження загальний бал за шкалою PSP статистично достовірно підвищився у основній групі і змінився з інтервалу 41-50 до 51-60 ($p=0,0001$), що свідчило про наявність значно виражених порушень лише в одній із областей а-с (соціально-корисна діяльність, включаючи роботу та навчання; стосунки із близькими та інші соціальні відносини; догляд за собою), тоді як бал у інтервалі 41-50 свідчив про наявність значно виражених порушень у двох і більше областей (рис. 2). Таким чином, у пацієнтів основної групи стали менш виразними утруднення у щонайменше в одній із областей а-с. Динаміка загального балу за шкалою PSP в основній групі через один місяць склала 14,88%, тоді як у контрольній групі цей показник склав 1,38%. Найбільш виражені зміни спостерігались у областях стосунків з близькими, інших соціальних відносин та догляду за собою (-15,52% та -15,22% відповідно).

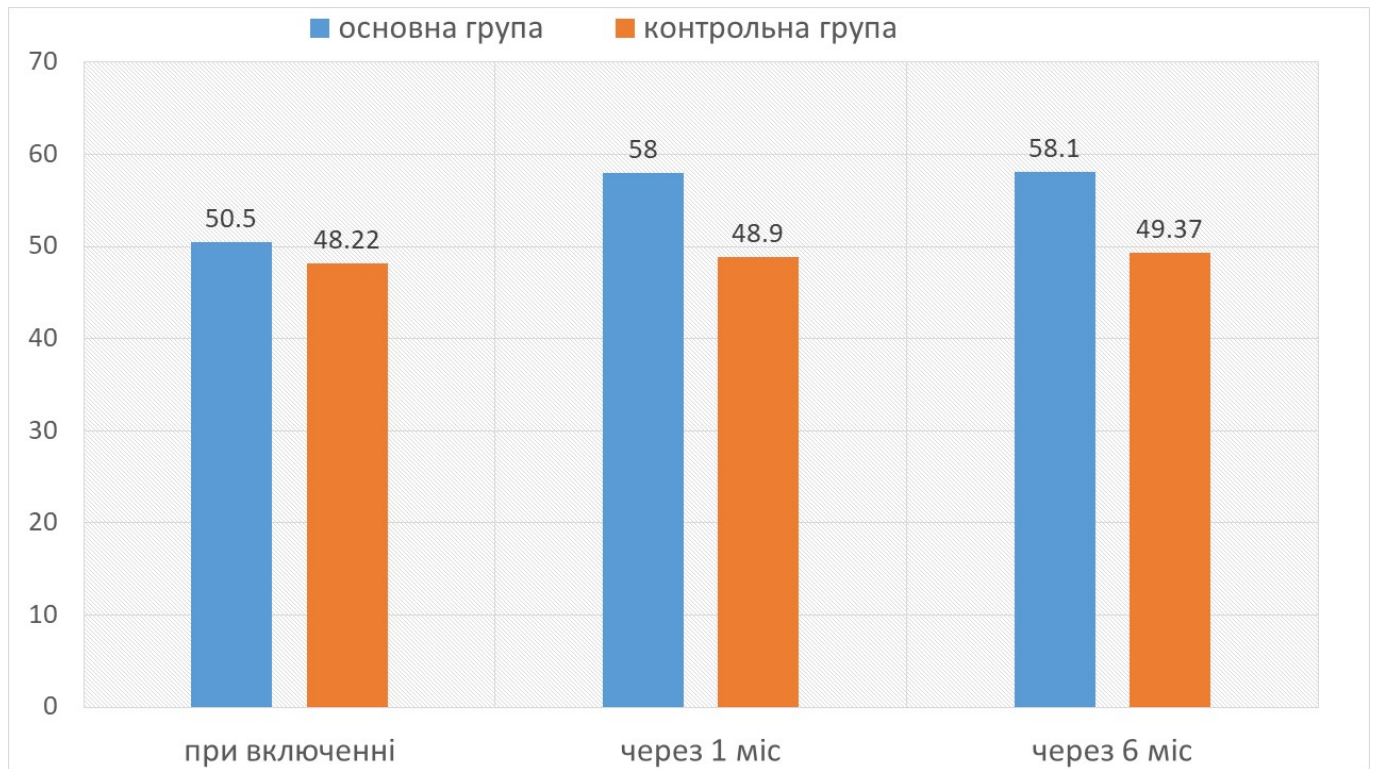


Рисунок 2. Динаміка загального балу за шкалою PSP в основній та контрольній групах.

При порівнянні змін за нейрокогнітивними тестами у основній групі спостерігалась позитивна динаміка у всіх доменах когнітивного функціонування після проведення нейрокогнітивних тренувань. Відсоток неправильних відповідей зменшився на 31,4% ($p=0,0001$), персеверативних помилок на 20,1% ($p=0,042$) та збільшилась кількість пройдених категорій на 33,5% ($p=0,002$), що свідчило про покращення робочої пам'яті. Також спостерігалась позитивна динаміка у виконанні тесту послідовних з'єднань частини А та частини В – зменшення часу виконання на 26,3% ($p=0,017$) і 9,9% ($p=0,008$) відповідно, що вказувало на покращення уваги та робочої пам'яті. Через 6 міс спостереження відмічалось збереження позитивної динаміки. Також у основній групі спостерігалось збільшення кількості пацієнтів, які завершили виконання частини В тесту послідовних з'єднань та Вісконсинського тесту розкладки карток (рис. 3).

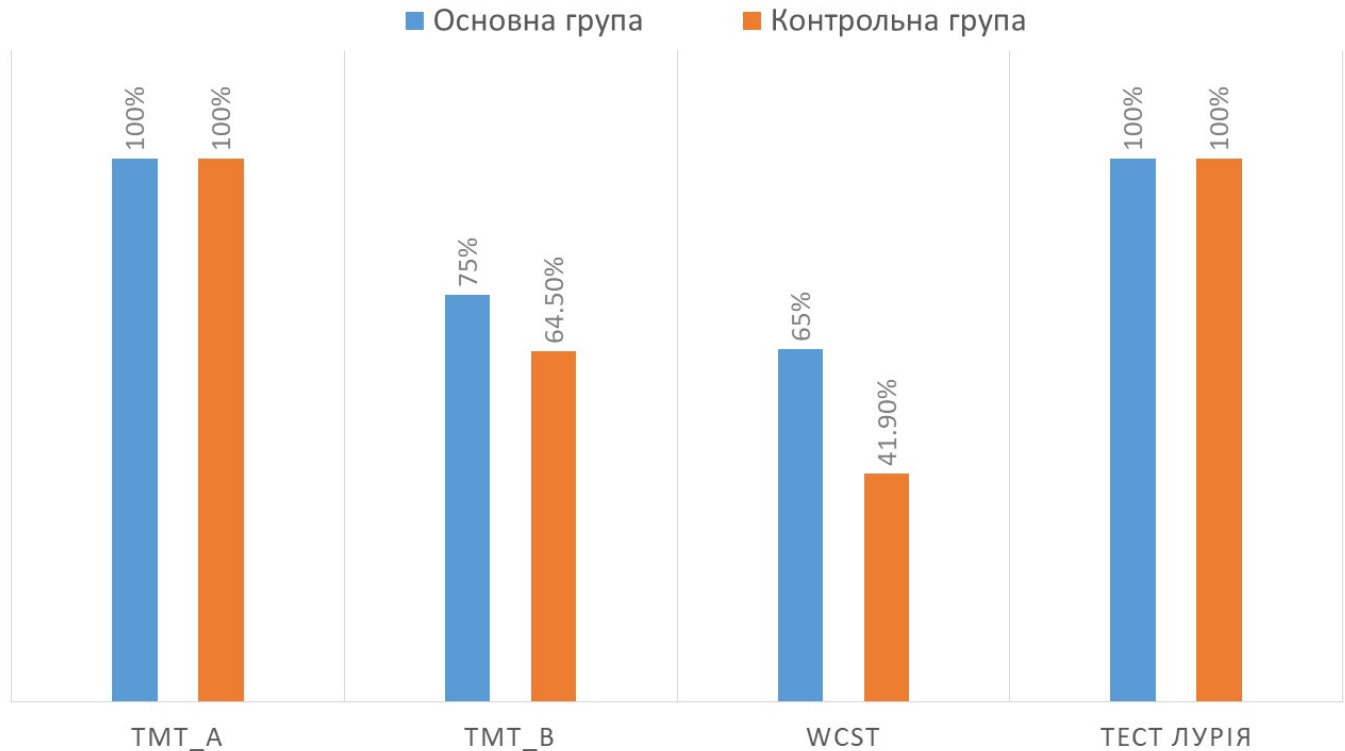


Рисунок 3. Розподіл пацієнтів основної і контрольної груп по завершеності виконання нейрокогнітивних тестів через 1 місяць спостереження. *Примітка. TMT_A - відсоток пацієнтів, які відмітили усі цифри частини А тесту послідовних з'єднань; TMT_B - відсоток пацієнтів, які відмітили усі цифри та літери частини В тесту послідовних з'єднань; WCST - відсоток пацієнтів, які пройшли 128 карток Вісконсинського тесту розкладки карток або завершили 6 категорій; Тест Лурія - відсоток пацієнтів, які прослухали та відтворили слова 5 разів.

Висновок

Порівняння показників шкали PANSS пацієнтів основної та контрольної груп через 1 та 6 місяців спостереження показало позитивні результати запропонованого комплексу нейрокогнітивного відновлення та збереження позитивної динаміки психічного стану. Також спостерігалась позитивна динаміка рівня соціального функціонування. У пацієнтів основної групи стали менш виразними утруднення у щонайменше в одній із областей а-с. Динаміка показників виконання нейрокогнітивних тестів свідчила про покращення уваги, швидкості обробки інформації, робочої пам'яті, здатності до міркування та вирішення проблем. Таким чином динаміка змін показників шкал PANSS, PSP та нейрокогнітивних тестів до та після проходження нейрокогнітивних тренувань показала позитивні результати запропонованого комплексу нейрокогнітивного відновлення та збереження позитивної динаміки через 6 місяців.

References

1. Aquila R, Citrome L. Cognitive impairment in schizophrenia: the great unmet need. *CNS Spectrums*. 2015;20:35-9.
2. Green M, Kern R, Braff D, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*. 2000;26(1):119-36.
3. Bowie C, Reichenberg A, Patterson T, Heaton R, Harvey P. Determinants of Real-World Functional Performance in Schizophrenia Subjects: Correlations With Cognition, Functional Capacity, and Symptoms. *Am J Psychiatry*. 2006;163:418-25.
4. Dibben C, Rice C, Laws K, McKenna P. Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2009;39:381-92.



5. Wykes T, Reeder C. Cognitive remediation therapy for schizophrenia. New York: Routledge; 2005.