

И.Я. Гурович, А.Б. Шмуклер, Ю.С. Зайцева

ФГУ «Московский НИИ психиатрии» Минздравсоцразвития России

Нейрокогнитивный дефицит у больных шизофренией

Нейрокогнитивный дефицит рассматривается как третья ключевая группа симптомов при шизофрении. На базе клиники первого психотического эпизода отделения внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского НИИ психиатрии в течение 10 лет (2001–2010) была проведена серия исследований, посвященных различным аспектам нейрокогнитивных нарушений. Показано, что нейрокогнитивные функции у пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении имеют как близкий по форме «когнитивный профиль» (что дает возможность рассматривать заболевание с точки зрения единого патогенетического механизма), так и существенные различия, касающиеся в первую очередь степени вовлечения мозговых структур в патологический процесс, а также динамики нейрокогнитивного дефицита в ходе болезни. Изучение влияния терапии атипичными антипсихотиками на динамику нейрокогнитивных нарушений у больных с первыми психотическими эпизодами выявило ряд характерных особенностей этих препаратов, что позволяет говорить о различном спектре их психотропной активности. Однако терапия когнитивных нарушений не может ограничиваться только медикаментозным лечением: существенное значение у таких больных имеют психосоциальные лечебно-реабилитационные воздействия, цель которых не только редукция симптоматики, но и повышение социальной компетентности пациента.

Ключевые слова: шизофрения, первый психотический эпизод, нейрокогнитивный дефицит.

Контакты: Александр Борисович Шмуклер ashmukler@yandex.ru

Neurocognitive deficit in patients with schizophrenia

I.Ya. Gurovich, A.B. Shmukler, Yu.S. Zaitseva

Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow

Neurocognitive deficit is considered to be the third key group of symptoms in schizophrenia. A series of studies concerning various aspects of neurocognitive impairments was conducted at the First Psychosis Episode Clinic, Department of Extrahospital Psychiatry and Organization of Psychiatric Care, Moscow Research Institute of Psychiatry over 10 years (2001–2010). In patients with varying schizophrenia progression, neurocognitive functions were shown to have both the approximate form of the cognitive profile (which serves to consider the disease in terms of a unified pathogenetic mechanism) and great differences primarily in the degree of involvement of brain structures into the pathological process, as well as neurocognitive deficit changes in the course of the disease. A study of the impact of therapy with atypical antipsychotics on the time course of changes in neurocognitive impairments in patients with the first psychotic episodes revealed a number of characteristic features of these drugs, which enables one to tell that the spectrum of their psychotropic activity is different. However, therapy for cognitive impairments cannot be limited only by the use of drugs: of great importance in these patients are psychosocial therapeutic and rehabilitation measures that are aimed not only at reducing their symptoms, but also at enhancing social competence in the patient.

Key words: schizophrenia, first psychotic episode, neurocognitive deficit.

Contact: Aleksandr Borisovich Shmukler ashmukler@yandex.ru

В настоящее время накоплено достаточно данных, демонстрирующих наличие структурных и функциональных отклонений в различных системах головного мозга у больных шизофренией [1–3]. Имеющиеся нарушения могут служить основой для развития когнитивных расстройств у этой категории пациентов, которые рассматриваются в качестве третьей ключевой группы симптомов наряду с позитивной и негативной симптоматикой. Нейрокогнитивный дефицит (в первую очередь, нарушения памяти, внимания, проблемно-решающее поведение) обнаруживается уже при первом психотическом эпизоде у подавляющего большинства больных шизофренией (а также у их близких родственников) и в большей степени нарастает на начальных этапах болезни. Таким образом, очевидна важность изучения данных расстройств для их диагностики и лечения.

На базе клиники первого психотического эпизода отделения внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского НИИ психиатрии в течение 10 лет (2001–2010) проводилась серия исследований,

посвященных различным аспектам нейрокогнитивных нарушений при первом эпизоде шизофрении:

1) особенностям нейрокогнитивного дефицита в зависимости от клинической картины на раннем и отдаленном этапах шизофрении и шизоаффективного расстройства [4];

2) количественной и качественной оценке динамики нейрокогнитивных нарушений с учетом клинических особенностей, типов течения и прогрессивности шизофренического процесса [5, 6];

3) сравнительному анализу когнитивных функций у пациентов с различными особенностями клинической картины, течения и степени прогрессивности шизофрении в начале заболевания и в течение 5-летнего катамнеза [5, 6];

4) влиянию терапии атипичными антипсихотиками на динамику нейрокогнитивных нарушений [7].

Оценку когнитивной функции проводили с помощью шкалы оценки когнитивных процессов [8], основанной на методологических разработках А.Р. Лурия [9]. Преимущества отечественной методики А.Р. Лурия состоят в системно-ди-

намическом подходе, позволяющем более детально проводить нейропсихологический анализ психических функций с выходом на мозговые структуры. С помощью шкалы оценки когнитивных процессов определяли параметры основных познавательных функций: слухоречевой и зрительной памяти, праксиса (произвольные движения), гнозиса (зрительный, оптико-пространственный, акустический невербальный и тактильный), мышления (вербальное, невербальное, вербально-логическое и дискурсивное), нейродинамических параметров и произвольной регуляции деятельности.

Каждую пробу оценивали по 4-балльной шкале (от 0 до 3), где 0 — это отсутствие нарушений; 1 — легкая степень нарушений, поддающаяся самокоррекции; 2 — средняя степень нарушений, коррекция возможна с помощью экспериментатора; 3 — выраженные нарушения, коррекция невозможна. Вычисляли средний балл по отдельным когнитивным функциям для комплексной оценки возможных различий и изменений.

При изучении нейрокогнитивного функционирования пациенты с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на различных этапах болезни были разделены на две группы. В 1-ю группу вошел 41 пациент с первым эпизодом заболевания (давность — не более 3 лет), во 2-ю — 39 больных с большей продолжительностью болезни (от 4 лет и более). Кроме того, была сформирована контрольная группа, которую составили 22 здоровых.

Результаты исследования

При построении «когнитивного профиля» у пациентов 1-й и 2-й групп и у здоровых (контроль) получены кривые, отражающие выраженность нарушений познавательных функций. Кривые «когнитивного профиля» у больных 1-й группы статистически значимо отличались от таковых в контроле, что указывает на выраженность нейрокогнитивного дефицита уже при первых приступах болезни. У длительно болеющих происходило дальнейшее углубление расстройств, хотя и менее выраженное, чем на начальном этапе заболевания (см. таблицу).

В обеих группах преобладали нарушения произвольной регуляции, в меньшей степени у больных с первым психотическим эпизодом, что свидетельствует в пользу «гипофронтальности». Лишь у 16,25% обследованных лобные доли оставались интактными.

Средний балл по отдельным нейропсихологическим пробам в исследуемых группах [4]

Проба	Группа пациентов	
	1-я	2-я
Слухоречевая память:		
запоминание 5 слов:		
непосредственное воспроизведение	1,00±1,01	1,14±1,11
отсроченное воспроизведение	0,83±0,82*	1,26±1,09*
запоминание 2 групп по 3 слова:		
непосредственное воспроизведение	1,12±0,94*	1,72±1,19*
отсроченное воспроизведение	1,62±1,19	2,05±1,12
запоминание 2 предложений:		
непосредственное воспроизведение	1,26±0,94	1,64±1,04
отсроченное воспроизведение	0,79±0,87*	1,33±1,18*
непроизвольное запоминание рассказа:		
непосредственное воспроизведение	1,81±0,80	2,05±0,83
отсроченное воспроизведение	1,74±0,94	1,97±0,84
произвольное запоминание рассказа:		
непосредственное воспроизведение	1,12±0,92	1,49±1,19
отсроченное воспроизведение	1,02±0,95*	1,56±1,05*
Зрительная память:		
непосредственное воспроизведение	2,14±1,16	2,56±0,85
отсроченное воспроизведение	0,90±1,10*	1,49±1,19*
Праксис:		
кинестетический	1,21±0,78	1,44±0,88
кинестетический — двуручная проба	0,71±0,92**	1,31±1,08**
кинестетический — одноручная проба	1,05±0,83**	1,87±0,83**
пространственный	1,31±0,75	1,51±0,97
целевой	1,24±0,53	1,41±0,55
Тактильный гнозис:		
стереогноз	0,29±0,46**	0,67±0,62**
Оптико-пространственный гнозис:		
самостоятельный рисунок	1,29±0,86**	1,85±0,87**
копирование	1,12±0,67*	1,56±0,88*
копирование с перешифровкой	1,19±1,11	1,69±1,28
отсроченное воспроизведение сложной фигуры	2,21±0,78*	2,59±0,64*
Акустический невербальный гнозис:		
оценка ритмов	0,38±0,66**	1,21±1,06**
воспроизведение ритмов	0,31±0,64**	1,13±1,03**
Зрительный гнозис		
0,71±0,51	0,62±0,54	
Мышление:		
вербальное	1,64±0,98	2,03±0,96
невербальное	1,07±0,87**	1,64±0,90**
вербально-логическое (решение задачи по алгоритму)	1,31±1,14*	1,87±1,17*
вербально-логическое (дискурсивное)	1,50±1,13	1,82±1,17
Нейродинамические параметры		
1,81±0,51	1,90±0,60	
Произвольная регуляция		
1,29±0,60	1,41±0,71	
Примечание. *— $p<0,05$; **— $p<0,01$.		

Динамику нейрокогнитивного дефицита у больных с первым психотическим эпизодом и когнитивные функции у пациентов с различными особенностями клинической картины, течения и степени прогрессивности шизофрении изучали в ходе комплексного натуралистического исследования, которое включало 69 больных, находившихся под динамическим наблюдением в клинике первого психотического эпизода Московского НИИ психиатрии. Средняя длительность ка-тамнеза — 54,0±8,7 мес.

В зависимости от клинических характеристик, особенностей течения и степени прогрессивности шизофрении сформированы 3 группы пациентов. В 1-ю включено 25 пациентов с благоприятным ремиттирующим течением шизоаффективного расстройства ($n=21$) и приступообразной шизофрении ($n=4$); во 2-ю и 3-ю группы — пациенты с большей прогрессивностью заболевания. У 33 больных 2-й группы отмечалось приступообразно-прогрессивное и непрерывное течение шизофрении: параноидная форма диагностирована у 29 пациентов, в том числе эпизодическое течение с нарастающим дефектом — у 13, со стабильным — у 7, непрерывное — у 9; недифференцированная шизофрения имела у 3 больных, шизотипическое расстройство — у 1. В 3-ю группу включено 11 пациентов с выраженным прогрессивным течением и ранним началом шизофрении: параноидная шизофрения с непрерывным течением была у 5, кататоническая — у 2, простая — у 4 обследованных.

В дебюте заболевания у пациентов с благоприятным его течением отмечался генерализованный характер нейрокогнитивных расстройств: изменение произвольной регуляции деятельности, снижение нейродинамических параметров, нарушение слухоречевой и зрительной памяти, а также зрительно-пространственных представлений. Сочетание этих проявлений свидетельствовало о преимущественном поражении префронтальных, заднебоковых (премоторных) отделов и связанных с ними глубинных структур (ретикулофронтального комплекса), недостаточности левой и (в меньшей степени) правой височной областей, теменных и теменно-височно-затылочных отделов (билатерально), а также межполушарного взаимодействия на уровне мозолистого тела.

Динамика нейропсихологических показателей характеризовалась большей функциональной очерченностью. Практически по всем параметрам во время ремиссии выявлялось статистически значимое улучшение, однако их выраженность не теряла нейропсихологического значения: отмечалась дисфункция левой префронтальной и левой височной областей, в меньшей степени теменно-височно-затылочных и затылочных отделов правого полушария, а также глубинных структур. При этом наблюдался флюктуирующий характер нейрокогнитивного дефицита в зависимости от фазы заболевания: при повторных приступах нейрокогнитивная дисфункция приобретала генерализованный характер. Вместе с тем определялся и базовый уровень дефицита (дисфункция слухоречевой памяти и зрительной памяти, снижение нейродинамических параметров и произвольной регуляции), неизменный на всем протяжении болезни. Таким образом, выявлялись инвариантные нейропсихологические симптомы, стабильные в течение заболевания (нарушение слуховой и зрительной памяти, произвольная регуляция деятельности, нейродинамические параметры психической деятельности), и вариативные симптомы (нейрокогнитивные изменения при обострениях и с течением процесса): дисфункция кинетического и кинестетического праксиса, нарушения всех видов гнозиса, а также пространственный анализ и синтез, вербальное и невербальное мышление.

Нейропсихологические показатели при неблагоприятном течении болезни у пациентов 2-й и особенно 3-й групп в остром периоде характеризовались менее диффузной картиной когнитивных расстройств, вовлечением в патологический процесс лобных отделов (в большей степени в

левой гемисфере) и глубинных структур мозга; локальностью симптомов, затрагивающих билатеральные височные, теменно-затылочные и теменно-височно-затылочные области мозга. Позитивные сдвиги в познавательной сфере носили более парциальный характер и отличались меньшей интенсивностью редуцирования. На 3-м году наблюдения устанавливалось «плато» (за исключением дисфункции затылочных структур, имеющей тенденцию к нарастанию в течение первых 5 лет заболевания).

Таким образом, нейрокогнитивные функции у пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении имеют как близкий по форме «когнитивный профиль» (что дает возможность рассматривать заболевание с позиции единого патогенетического механизма), так и существенные различия, касающиеся в первую очередь степени вовлечения мозговых структур в патологический процесс, а также динамики нейрокогнитивного дефицита с течением болезни.

Влияние терапии атипичными антипсихотиками на динамику нейрокогнитивных нарушений у больных с первым психотическим эпизодом изучали во внебольничных условиях с использованием сходного дизайна для различных препаратов. В исследование было включено 132 пациента, из которых 30 получали амисульприд, 30 — кветиапин, 26 — рисперидон и 16 — оланзапин, 30 — сертиндол. Длительность наблюдения — 6 мес (для оланзапина и рисперидона — 1 год).

При назначении оланзапина наблюдались позитивные изменения и общая гармонизация когнитивных функций уже в течение первых месяцев терапии при сравнительно более быстром эффекте в отношении слухоречевой и зрительной памяти. В дальнейшем, в течение 6 мес, отмечалось статистически значимое улучшение праксиса и гнозиса, через 1 год терапии — вербального мышления.

Кветиапин уже на начальном этапе терапии оказывал благоприятное влияние на когнитивные функции, в частности на праксис, нейродинамику, произвольную регуляцию и мышление. На последующих этапах лечения положительная динамика всех когнитивных функций сохранилась, особенно мышления (вербального и вербально-логического). Имелась тенденция к улучшению зрительной памяти, однако оно не было статистически значимым (необходимо учитывать относительно короткую, только 6 мес, длительность наблюдения и возможность, как это нередко происходит, статистически значимых изменений на последующих этапах терапии).

При лечении амисульпридом уже через 3 мес отмечено статистически значимое улучшение праксиса, особенно кинестетического, кинетического и целевого его компонентов, а также произвольной регуляции деятельности и зрительной памяти. Через 6 мес наблюдались позитивные статистически достоверные изменения также слухоречевой памяти, мышления, различных модальностей гнозиса и нейродинамических параметров.

В первые 6 мес терапии рисперидоном обнаруживалась статистически значимая положительная динамика большинства когнитивных функций за исключением слухоречевой памяти, нейродинамики и произвольной регуляции, которые статистически достоверно улучшились в течение второго полугодия программы. Невербальное мышление статистически достоверно улучшилось только через 1 год терапии рисперидоном.

На фоне терапии сертиндолом все когнитивные параметры, в первую очередь моторные навыки (наиболее рано) и исполнительная функция, претерпели положительные изменения.

Таким образом, обнаружен ряд характерных особенностей влияния изученных препаратов на динамику нейрокогнитивного дефицита, что свидетельствует об их различном в этом отношении спектре психотропной активности.

Однако терапия когнитивных нарушений не может быть только медикаментозной: существенное значение у таких пациентов приобретают психосоциальные лечебно-реабилитационные воздействия [10]. Разработанные подходы [7] включают ряд последовательных этапов: определение мишеней вмешательства (профиль нейрокогнитивного дефицита), а

также относительно сохранных функций; выбор формы и методов тренинга с определением оптимального времени вмешательства; анализ динамики состояния пациента и эффективности медикаментозного и психосоциального лечения.

В настоящее время вслед за накоплением новых данных и изменениями в понимании природы шизофрении (биопсихосоциальный подход) можно проследить и смещение акцентов в терапевтических и реабилитационных мероприятиях. И диагностика (нейропсихологическая), и лечение должны быть проведены как можно раньше. Точкой приложения усилий становится нейрокогнитивный дефицит, а целью терапевтических воздействий — не только редукция симптомов, но и повышение социальной компетентности пациента, что достижимо при улучшении когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cahn W., Hulshoff H., Kahn R. et al. Brain volume changes in first episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2002;59:1002–10.
2. Cahn W., van Haren N.E., Hulshoff P.H.E. et al. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia. Br J Psychiatry 2006;189:381–2.
3. Van Haren N.E., Cahn W., Hulshoff P.H.E. Schizophrenia as a progressive brain disease. Eur Psychiatry 2008;12:72–80.
4. Магомедова М.В. Соотношение социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на раннем и отдаленном этапе болезни: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003; 142 с.
5. Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К. Динамика нейрокогнитивного дефицита у пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении при первых приступах и в течение 5-летнего катамнеза. Соц клин психиатр 2008;18(2):15–26.
6. Зайцева Ю.С. Первый психотический эпизод: пятилетнее катамнестическое клинико-нейропсихологическое исследование: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010; 223 с.
7. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б. Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь). М., 2010; 542 с.
8. Филатова Т.В. Особенности познавательной деятельности при эндогенных депрессиях с «ювенильной астенической несостоятельностью»: Дис. ... канд. психол. наук. М., 2000; 49 с.
9. Лурья А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Изд-во МГУ, 1973; 384 с.
10. Galderisi S., Piegari G., Mucci A. et al. Social skills and neurocognitive individualized training in schizophrenia: comparison with structured leisure activities. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2010;260(4):305–15.

Н.В. Симашкова, Т.П. Ключник, Л.П. Якупова, А.А. Коваль-Зайцев, М.В. Лобачева

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Мультидисциплинарная клиничко-биологическая характеристика гиперкинетических расстройств при детском аутизме

Обсуждается современное состояние проблемы формирования приобретенного гиперкинетического расстройства поведения при психотических формах расстройств аутистического спектра. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) при детском аутизме (детском психозе) имеет патопсихологические маркеры в виде когнитивного дизонтогенеза с отставанием мелкой моторики и зрительно-двигательной координации, нейрофизиологические маркеры в виде высокого индекса сенсомоторного ритма, иммунологические маркеры в виде сохранения повышенных показателей врожденного иммунитета при ремиссии (активность лейкоцитарной эластазы, уровень белков острой фазы воспаления — α_1 -ПИ и СРБ).

Гетерогенность синдрома СДВГ требует выделения его нозологических вариантов для создания четких дифференцированных алгоритмов абилитации, основанных на принципах доказательной медицины с использованием мультидисциплинарных клиничко-биологических характеристик.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания с гиперактивностью, аутизм, психотические расстройства, дизонтогенез, маркеры.

Контакты: Наталья Валентиновна Симашкова simashkovanv@mail.ru

Multidisciplinary clinical and biological characteristics of hyperkinetic disorders in childhood autism

N.V. Simashkova, T.P. Klyushnik, L.P. Yakupova, A.A. Koval-Zaitsev, M.V. Lobacheva

Mental Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper discusses the state of development of acquired hyperkinetic disorder in psychotic forms of autistic spectrum disorders. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood autism (childhood psychosis) has pathopsychological markers as cognitive disontogenesis