

НЕГАТИВНА СИМПТОМАТИКА ТА НЕЙРОКОГНІТИВНЕ ФУНКЦІОНУВАННЯ ПРИ ШИЗОФРЕНІЇ У СТАДІЇ РЕМИСІЇ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Установлено статистично значущу кореляцію вираження негативних симптомів і якості виконання тестів Trial Making Test A, BACS Symbol Coding, WMS-III Spatial Span, HVLT-R, Category Fluency, Letter-Number Span 79 пацієнтами з діагнозом шизофренія у стадії ремісії з первинними негативними симптомами. Зроблено висновок про те, що у разі негативної симптоматики і нейрокогнітивного дефіциту йдеться про різні нейрофізіологічні механізми, які можуть бути пов'язані між собою та викликають різні маніфестації психопатологічних проявів.

Ключові слова: шизофренія, ремісія, негативні симптоми, нейрокогнітивний дефіцит.

Нейрокогнітивне ураження розглядається як ключова репрезентація шизофренії, а не лише як результат класичної шизофренічної симптоматики. Нейрокогнітивне функціонування є предиктором ефективності соціального функціонування [1] та здатності застосовувати щоденні життєві навички [2]. Усі ключові нейрокогнітивні конструкти показали значущий взаємозв'язок із елементами функціонального прогнозу шизофренії [3]. Нейрокогнітивні порушення та пов'язаний із ними дефіцит здатності виконувати щоденні життєві функції (функціональна компетентність) негативно впливають на здатність пацієнтів проживати окремо та давати собі раду самостійно [4]. Здатність незалежно функціонувати є тим показником, який з особливою наочністю відрізняє менш когнітивно уражених хворих із шизофренією від пацієнтів із вираженим нейрокогнітивним дефіцитом [5]. Негативні симптоми так само, як і прояви нейрокогнітивного дефіциту, порівняно із позитивними симптомами є більш стійкими, персистуючими та більш значуще визначають довготривалий прогноз захворювання. Психіатрам давно відомо, що негативна симптоматика та нейрокогнітивний дефіцит залишаються резистентними до терапевтичних впливів, можуть наростати з часом, тоді як позитивні симптоми відносно добре піддаються лікуванню та мають загалом тенденцію до зменшення гостроти із плином хвороби. Водночас основними бар'єрами в наданні допомоги хворим на шизофренію залишаються: низький комплаєнс, побічні прояви, стигма, асоційована із фактом прийому антипсихотичного лікування, недостатність соціальної та родинної підтримки, нейрокогнітивний дефіцит, недостатність психоосвітньої роботи із пацієнтами та їхніми близькими [6–8]. При цьому, розглядаючи окремо вказані бар'єри, можна встановити, що більшість із них прямо чи опосередковано пов'язані із наявністю нейрокогнітивного дефіциту, негативної симптоматики та браком мотивації. Перебіг,

поширеність, прогностичне значення та кореляція із різними аспектами щоденного функціонування пацієнтів негативних симптомів та нейрокогнітивних порушень виявляють значну подібність [9]. Водночас природа взаємовідношень негативної симптоматики та нейрокогнітивних порушень залишається не до кінця зрозумілою. Багато в чому це пояснюється методологічними викликами відповідних досліджень, що пов'язано із труднощами у відмежуванні первинної негативної симптоматики (власне дифіцитарного синдрому) та вторинної негативної симптоматики як наслідок надмірної самотності, депресії, екстрапірамідних порушень, тривоги із проявами соціального уникання, впливу фармакологічних препаратів (бензодіазепінів, коректорів, трициклічних антидепресантів). Висунуто чотири основні теоретичні моделі співвідношення негативних та когнітивних симптомів [7]. Згідно з першою моделлю ці порушення розглядаються як абсолютно ідентичні репрезентанти хвороби чи у всякому разі паралельні прояви одного базового патологічного процесу, а тому можуть піддаватись ідентичному терапевтичному впливу. Друга модель передбачає відмінність негативної симптоматики та нейрокогнітивного ураження, проте ці порушення виникають за умов впливу споріднених патофізіологічних процесів, і тому терапевтичний вплив на один кластер симптомів може поширюватись і на інший. Третя модель базується на різних патофізіологічних факторах для негативної симптоматики та нейрокогнітивного дефіциту, проте вони можуть мати певний взаємозв'язок. За умов коректності цієї моделі вплив на один із зазначених доменів патології може поширюватись і на інший, проте не такою мірою, як за умов першої та другої моделей. Відповідно до четвертої моделі негативні симптоми та прояви нейрокогнітивного дефіциту розглядаються як психопатологічні кластери, що не пов'язані між собою та мають у своїй основі абсолютно різні патофізіологічні механізми.

Мета дослідження — вивчити характер співвідношення ключових кластерів симптоматики при шизофренії в стадії ремісії, а саме — негативних симптомів та нейрокогнітивних порушень.

Акцент при відборі пацієнтів у дослідженні ставився на спробі максимально точно відмежувати первинну негативну симптоматику (власне дефіцитарний синдром) та вторинну негативну симптоматику, яка не пов'язана із власне шизофренічною патологією (депресія, екстрапірамідні порушення, тривога, фармакологічні побічні явища, седація). Для селекції пацієнтів у дослідженні використовувалися психометричні шкали: PANSS (Шкала позитивних та негативних синдромів шизофренії), SAS (Шкала Сімсона — Ангуса для оцінки екстрапірамідних побічних ефектів), CDSS (Шкала Калгарі з оцінки депресії при шизофренії).

Вираженість негативної симптоматики оцінювалась за шкалою PANSS (Шкала позитивних та негативних синдромів шизофренії) як сума балів за показниками шкали N1–N7 без урахування оцінки за пунктом N5 (труднощі в абстрактному мисленні).

Нейрокогнітивне функціонування пацієнтів оцінювалось із використанням психодіагностичних тестових методик:

TMT-A (Trial Making Test A) — тест зв'язку чисел А (досліджується увага, швидкість опрацювання інформації, психомоторна швидкість) оцінює час у секундах, за який пацієнт послідовно з'єднає числа від 1 до 25;

WMS-III Spatial Span (досліджується візуально-просторова оперативна пам'ять) — основа для оцінки суми балів за правильно відтворені послідовності показаних елементів у прямому та зворотному порядку (по балу за правильну відповідь) до моменту закінчення тесту згідно з правилами;

Letter-Number Span — тест на запам'ятовування літерно-цифрової послідовності (досліджується вербальна оперативна пам'ять) — основа для оцінки суми балів за правильно відтворені послідовності (по балу за правильну відповідь) до моменту закінчення тесту згідно з правилами;

BACS Symbol Coding — BACS-кодування символів (досліджується увага, робоча пам'ять, швидкість опрацювання інформації) — основа для оцінки кількості правильно закодованих символів за 90 с;

HVLT-R — тест вербального навчання Хопкінса (оновлений) (досліджується здатність до навчання та вербального запам'ятовування) — основа для оцінки суми слів правильно повторених пацієнтом за три спроби;

Category Fluency — плинність категоріального мислення (досліджується швидкість опрацювання

інформації) — оцінюється кількість назв тварин, що не повторюються, вказаних пацієнтом за 60 с.

Співвідношення негативної симптоматики та нейрокогнітивного функціонування встановлювалося шляхом визначення часткової кореляції показників виконання нейропсихологічних тестів та суми балів за вказаними пунктами шкали PANSS із контролем ефектів віку пацієнтів та років освіти. Використовувалася програма SPSS Statistica 16.0.

Для уникнення можливого впливу на якість проведення нейрокогнітивних тестів повторного їх виконання (феномен навчання виконанню тестів) чи моменту «незнайомості» завдання усі пацієнти брали участь у ознайомчій сесії нейрокогнітивного тестування за 14 дн до основного етапу дослідження. При цьому результати ознайомчої сесії не включалися в аналіз співвідношення негативної симптоматики та нейрокогнітивного дефіциту. Окрім того, пацієнти не повинні були курити за 1 год до виконання тестових завдань (умова для виключення імовірного впливу нікотину на нейрофізіологічні механізми нейрокогнітивної діяльності).

У дослідженні брали участь 79 пацієнтів, які відповідали таким критеріям включення:

- 1) інформована згода пацієнтів;
- 2) тривалість діагностованої згідно з критеріями МКХ-10 шизофренії протягом не менше трьох років;
- 3) вік пацієнтів від 25 до 50 років (верхня межа віку встановлена для виключення імовірності впливу на нейрокогнітивне функціонування інволюційних змін);
- 4) стан пацієнта відповідає критеріям симптоматичної ремісії. Стабільний стан пацієнтів протягом останніх трьох місяців (хронічна шизофренія);
- 5) показники пунктів P1–P7 (позитивна симптоматика) PANSS не більше 3 балів (легка вираженість). Оцінка за пунктом 2 шкали (концептуальна дезорганізація) — не більше 4 балів;
- 6) лікування атипovими антипсихотиками в стабільних дозах протягом мінімум 8 тиж. Допущено включення пацієнтів, які отримували комплексне лікування атипovими антипсихотиками та конвенційними нейролептиками в низьких дозах (як додаткове лікування);
- 7) мінімальна вираженість екстрапірамідних симптомів — показники за шкалою SAS не більше 6 балів. Критерій прийнятий для виключення вторинного когнітивного дефіциту, пов'язаного із медикаментозним паркінсонізмом;
- 8) мінімальний рівень депресії — показники за шкалою Калгарі не більше 10 балів. Критерій прийнятий для виключення можливості присутності вторинної негативної симптоматики, пов'язаної із депресією, та впливу депресивного афекту на якість виконання нейрокогнітивних тестів;

Таблиця 1

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів

Характеристики	Пацієнти, $n = 79$
Стать:	
чоловіча	26 (32,91 %)
жіноча	53 (67,09 %)
Середній вік, роки	38,48±6,62
Освіта, роки	11,52±2,07
Тривалість захворювання, роки	9,38±4,47
Оцінка за шкалою Калгарі, бали	3,41±2,27
Оцінка за показниками пунктів P1–P7 (позитивна симптоматика) шкали PANSS, бали	13,14±4,81
Оцінка за показниками пунктів N1–N7 (негативна симптоматика) шкали PANSS, бали	19,49±3,68

9) виключалось супровідне лікування бензодіазепінами, антидепресантами, антихолінергічними препаратами чи іншими засобами із відомим чи потенційним впливом на когнітивну діяльність;

10) виключались пацієнти із неврологічними захворюваннями, розумовою відсталістю, клінічно значущими нестабільними соматичними захворюваннями, зловживанням алкоголем та алкогольною залежністю;

11) здатність виконувати запропоновані тестові методики.

Демографічні та клінічні характеристики обстежених пацієнтів відображено в табл. 1.

В табл. 2 подано результати виконання пацієнтами нейрокогнітивних тестів.

Виявлено статистично значущу кореляцію вираженості негативних симптомів та якості виконання тестів (табл. 3): TMT-A ($r = 0,335$, $p = 0,001$), BACS Symbol Coding ($r = 0,267$, $p = 0,010$), WMS-III Spatial Span ($r = 0,330$, $p = 0,002$), HVLT-R ($r = 0,217$, $p = 0,029$), Category Fluency ($r = 0,191$, $p = 0,048$). Кореляція негативної симптоматики та якості виконання тесту Letter-Number не досягала статистичної значущості ($r = 0,129$, $p = 0,131$). Таким чином, у дослідженні у пацієнтів на шизофренію спостерігалася більш виражена негативна симптоматика, асоційована із гіршим виконанням тестів на увагу, швидкістю обробки інформації, вербальним навчанням, візуальною просторовою оперативною пам'яттю. Водночас, урахувавши критерії J. Cohen (1977), встановлено: низький ступінь кореляції вираженості негативної симптоматики та показників виконання тестів BACS Symbol Coding ($r = 0,267$), HVLT-R ($r = 0,217$), Category Fluency ($r = 0,191$) та середній ступінь

Таблиця 2

Результати виконання пацієнтами нейрокогнітивних тестів

Нейропсихологічний тест	Середній показник	Стандартне відхилення	Максимальний – мінімальний показники
TMT-A, с	57,20	17,03	24–97
WMS-III Spatial Span, бали	15,00	2,76	8–20
BACS Symbol Coding, кількість правильних символів	33,94	7,92	19–54
HVLT-R, бали	21,89	3,33	16–29
Letter-Number Span, бали	11,56	2,04	7–16
Category Fluency, бали	12,66	2,01	8–18

Таблиця 3

Парціальна кореляція якості виконання нейрокогнітивних тестів та негативних симптомів із контролем ефектів віку пацієнтів і років освіти

Домен когнітивної діяльності / нейропсихологічний тест	Коефіцієнт кореляції, r	Значущість, p
Швидкість обробки інформації, увага		
TMT-A	0,335**	0,001
BACS Symbol Coding	-0,267**	0,010
Category Fluency	-0,191*	0,048
Візуально-просторова оперативна пам'ять		
WMS-III Spatial Span	-0,330**	0,002
Вербальне навчання та здатність до запам'ятовування		
HVLT-R	-0,217*	0,029
Вербальна оперативна пам'ять		
Letter-Number Span	-0,129	0,131

* 0,05 – кореляція значуща; ** 0,01 – кореляція значуща.

кореляції вираженості негативної симптоматики і показників тестів TMT-A ($r = 0,335$) та WMS-III Spatial Span ($r = 0,330$). Отже, найбільший спупінь кореляції виявлений між негативною симптоматикою та виконанням тестів на увагу, швидкістю опрацювання інформації, візуальну просторову оперативну пам'ять, при цьому все одно кореляція залишається середнього ступеня. Окрім цього, встановлено, що тривалість захворювання не впливає на успішність виконання нейрокогнітивних тестів і не визначає нейрокогнітивне функціонування загалом.

Ураховуючи ступінь кореляції вираженості негативної симптоматики та показників виконання нейрокогнітивних тестів, який загалом не перевищував легкого ступеня, можна зробити висновок, що у випадку негативної симптоматики та нейрокогнітивного дефіциту ми маємо справу із різними нейрофізіологічними механізмами, які, проте, до певної міри можуть бути пов'язаними між собою та спричиняють різні за маніфестацією психопатологічні прояви. Іншими словами, взаємозв'язок між негативними симптомами та нейрокогнітивним дефіцитом не можна вважати каузальним. У цьому аспекті можна припустити можливість поширення впливу (хоч і незначною мірою) якогось одного терапевтичного втручання як на негативну симптоматику, так і на нейрокогнітивний дефіцит.

Список літератури

1. Green M. F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? / M. F. Green // *Am. J. Psychiatry.*— 1996.— Vol. 153 (3).— P. 321–330.
2. The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenic patients / J. D. Evans, R. K. Heaton, J. S. Paulsen [et al.] // *Biological Psychiatry.*— 2003.— Vol. 53.— P. 422–430.
3. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia / K. H. Nuechterlein, D. M. Barch, J. M. Gold [et al.] // *Schizophr. Res.*— 2004.— Vol. 72.— P. 29–39.
4. Usefulness of the UCSD Performance-based Skills Assessment (UPSA) for predicting residential independence in patients with chronic schizophrenia / B. T. Mausbach, C. R. Bowie, P. D. Harvey [et al.] // *J. Psychiatr. Res.*— 2008.— Vol. 42.— P. 320–327.
5. Leung W. W. Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: A cross-sectional study / W. W. Leung, C. R. Bowie, P. D. Harvey // *J. Int. Neuropsychol. Soc.*— 2008.— Vol. 14.— P. 479–488.
6. Фармакологічні основи психосоціальної реабілітації та дестигматизації хворих на шизофренію / І. Й. Влох, Б. В. Кулик, Я. В. Шпильовий [та ін.] // *Укр. вісн. психоневрології.*— 2011.— № 19.— С. 65–66.
7. Shuler K. M. Approaches to improve adherence to pharmacotherapy in patients with schizophrenia / K. M. Shuler // *Patient Prefer Adherence.*— 2014.— № 8.— P. 701–714.
8. Kane J. M. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies / J. M. Kane, T. Kishimoto, C. U. Correll // *World Psychiatry.*— 2013.— № 12.— P. 216–26.
9. Negative symptoms and cognitive deficits: What is the nature of their relationship? / P. D. Harvey, D. Koren, A. Reichenberg, C. R. Bowie // *Schizophrenia Bulletin.*— 2006.— № 32.— P. 250–258.

НЕГАТИВНАЯ СИМПТОМАТИКА И НЕЙРОКОГНИТИВНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ В СТАДИИ РЕМИССИИ

А. Р. ЦЕНА

Установлена статистически значимая корреляция выраженности негативных симптомов и качества выполнения тестов Trial Making Test A, BACS Symbol Coding, WMS-III Spatial Span, HVLT-R, Category Fluency, Letter-Number Span 79 пациентами с диагнозом шизофрении в стадии ремиссии с первичными негативными симптомами. Сделан вывод о том, что в случае негативной симптоматики и нейрокогнитивного дефицита речь идет о различных нейрофизиологических механизмах, которые могут быть связаны между собой и вызывают разные манифестации психопатологических проявлений.

Ключевые слова: шизофрения, ремиссия, негативные симптомы, нейрокогнитивный дефицит.

NEGATIVE SIGNS AND NEUROCOGNITIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA IN REMISSION STAGE

A. R. TSONA

Statistically significant correlation between the severity of negative symptoms and quality of tests performance (Trial Making Test A, BACS Symbol Coding, WMS-III Spatial Span, HVLT-R, Category Fluency) were found in 79 patients with schizophrenia in remission stage with primary negative signs. It can be concluded that in case of negative signs and neurocognitive deficits, we deal with a variety of neurophysiological mechanisms, which to a certain extent may be linked to each other and cause various psychopathological manifestations.

Key words: schizophrenia, remission, negative symptoms, neurocognitive deficit.

Надійшла 01.09.2015