

УДК: 616.898.29

**Ю.І. Мисула**  
**КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНОГО ДЕФЕКТУ ПРИ ШИЗОФРЕНІЇ**  
**(огляд літератури)**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

**Ключові слова:** шизофренія, когнітивні порушення, клінічні особливості

Фундамент сучасних уявлень про когнітивні порушення при шизофренії був закладений ще Е. Крепеліним (1919) і Е.Блейлером (1930). Вони звернули увагу на той факт, що за «фасадом» з яскраво представлених продуктивних розладів, ховаються порушення пам'яті, уваги та інших складових когнітивного функціонування. Уже тоді проводилася оцінка цих порушень за допомогою тестових методик. Впродовж кількох десятиліть, основна увага учених була зосереджена на пошуках нових методів купування продуктивних розладів, і лише в 1980-х поняття когнітивного дефіциту знайшло нове звучання завдяки дослідженням Т.С. Crow (1980), а потім і N. Andreasen (1982), що запропонували теорію негативної та позитивної шизофренії, причому в структуру першого типу входили ті порушення, які в подальшому отримали позначення як нейрокогнітивний дефіцит. В останній час з'явилися численні дані, котрі свідчать про те, що когнітивне зниження передуює розвитку ендogenous процесу і по суті є генуїним пошкодженням перебігу інформаційних процесів. Цей висновок зроблений на основі досліджень, що зіставляють нейропсихологічні дані "здорових" осіб, у яких в подальшому розвинулася шизофренія. Чинниками ризику розвитку шизофренії було виразне зниження виконавчих функцій, а також зниження IQ. Багато авторів підкреслюють, що нейрокогнітивні порушення виявляються незалежно від профілю симптомів у хворого (тобто позитивних, негативних і інших розладів) і ступеня прогресу захворювання (тобто в стані психозу або ремісії).

За даними M.C. Waldo та співавторів у 94% пацієнтів, котрі страждають на шизофренію, визначається нейрокогнітивний дефіцит різного ступеня вираженості. Нейрокогнітивні порушення при шизофренії виявляються на різних етапах процесу – як ініціальному та маніфестному, так і в період ремісій, і проявляються незалежно від наявності позитивних, негативних і інших коморбідних розладів, а також ступеня прогресивності захворювання [24]. Відповідно до дихотомічної концепції всі прояви шизофренії поділяють на позитивні та негативні симптоми. Когнітивний дефіцит віднесли до негативних симптомів. Але є точка зору [11], що порушення пізнавальних функцій є окремою складовою хвороби.

Багато авторів підкреслюють, що когнітивні порушення у хворих на шизофренію повинні розглядатися окремо, як самостійна патологія, поряд з позитивними, негативними та іншими розладами. Згідно даних літератури у таких пацієнтів значно підвищується ймовір-

ність актуалізації та використання ними в процесі узагальнення, малозначущих "слабких" властивостей предметів. У зв'язку з цим хворі на шизофренію краще, ніж здорові, справляються з нетривіальними ситуаціями і досягають успіху в розв'язанні проблемних завдань [12;14]. Ці особливості інтелектуальної сфери виявляються як у хворих на шизофренію, так і у їхніх родичів.

Відповідно до вказівок В.А. Гіляровського, патологічні прояви пізнавальної діяльності у хворих на шизофренію, відбуваються в результаті порушень процесу сприйняття. У цих хворих, як зазначав Л.С. Вигодський [4], є зниження рівня мислення на онтогенетичному нижчому ступені, що характеризуються встановленням чуттєво - конкретних зв'язків.

В літературних джерелах наводяться дані, котрі свідчать про те, що деякі чинники є домінуючими. Наприклад, сильний інтерес дослідників викликає проспективна пам'ять, оскільки вона може грати центральну роль в поведінці, пов'язаній з прийомом ліків. Elvevag і співавт. виявили, що труднощі з концептуалізацією і порушення пам'яті корелювали з нижчою здатністю слідувати режиму медикаментозної терапії [11].

Дані літератури стверджують, що загальний рівень нейрокогнітивного функціонування у хворих на шизофренію знижений у порівнянні із здоровими [9]. Деякі автори показують, що при виділенні трьох психопатологічних синдромів при шизофренії (позитивний, негативний і дезорганізований) нейрокогнітивна дисфункція найбільш виражена при більшій тяжкості негативного синдрому, у меншій мірі виявляється при більшій важкості дезорганізованого синдрому і не має зв'язку з тяжкістю позитивного синдрому [18]. При цьому, характер нейрокогнітивних порушень при негативному і дезорганізованому синдромах відрізняється. Зі всієї сукупності негативних симптомів саме зниження мотивації найбільшою мірою впливає на рівень когнітивної дисфункції [19].

Висловлюється твердження, що відмінність в порушенні загального рівня нейрокогнітивного функціонування [22], є чинником, котрий підтверджує патогенетичну своєрідність дефіцитарного і недефіцитарного варіантів шизофренії. Хворі з дефіцитарною шизофренією мають нижчий рівень нейрокогнітивного функціонування, ніж хворі з недефіцитарною шизофренією. Останні за показниками багатьох тестів майже не відрізняються від здорових [16].

Актуальною проблемою є питання про час виникнення когнітивної дисфункції. Численні дані вказу-

ють на те, що вже до моменту маніфестації у хворих на шизофренію спостерігається зниження загального когнітивного функціонування у порівнянні із здоровими особами [23]. Когнітивна дисфункція в доманіфестному періоді спостерігається в різних сферах пізнавальної діяльності [22]. Ця дисфункція носить неспецифічний відносно морфологічної приналежності характер. Крім когнітивної дисфункції, у пацієнтів в доманіфестному періоді виявляються порушення моторики [24]. Ступінь тяжкості когнітивної дисфункції після маніфестації корелює з тяжкістю порушень адаптації в дитячому віці і поточним рівнем соціалізації. В літературних джерелах наводяться дані, котрі вказують на те, що когнітивний дефіцит і порушення моторики спостерігаються у осіб, які пізніше хворіють на шизофренію, задовго до початку захворювання [15].

Когнітивні аномалії і передусім порушення вербальної пам'яті і виконавчих функцій є ключовими характеристиками шизофренії, які властиві також родичам хворих [1;2;5;28]. Деякі автори [8;9] розглядають їх як потенційні ендотипи цього розладу, тобто як асоційовані з хворобою ознаки, що знаходяться в патогенетичному ланцюгу ближче до ефектів генів, ніж клінічні симптоми. З вираженістю когнітивних розладів при шизофренії пов'язані не тільки порушення професійної та соціальної адаптації хворих, але і результат хвороби в цілому. У численних дослідженнях висловлюється думка, що порушення когнітивних функцій можуть лежати в основі багатьох клінічних проявів захворювання, включаючи як негативну, так і позитивну симптоматику [7;22;24].

Іншою важливою областю когнітивних розладів у пацієнтів є порушення уваги, для тестування яких використовують феномен латентного гальмування [15;23]. Вважається, що саме аномально стійке латентне гальмування, пов'язане з негативною симптоматикою у пацієнтів. Є дані про аномалії стійкості уваги у хворих на шизофренію і в групах високого ризику її розвитку [7-10]. Важливою нейробіологічною константою є також недостатнє придушення надлишкової сенсорної інформації (дефіцитом сенсорного фільтру) при шизофренії [5].

М. Waldo і співавт. [28] виявили у 94 % хворих на шизофренію зниження швидкості обробки інформації, у порівнянні з 7 % здорових. J. Gold і С. Randolph [12] відзначили незалежність порушень пам'яті та уваги. При цьому порушення уваги проявляється як в слуховій, так і у візуальній сферах і характеризуються проблемами в її стійкості, чутливістю до відволікаючих факторів. Розлади пам'яті (вербальної і слухової) також є домінуючою характеристикою хворих на шизофренію. Автори звертають увагу на той факт, що на відміну від незначно порушеного навчання (до якого залучені моторні навички), пам'ять (особливо короткочасна) у хворих на шизофренію значно знижена [13]. Ці ж автори відзначили, що ще більшою мірою, ніж основні інформаційні процеси (пам'ять, увага тощо), у хворих на шизофренію порушуються виконавчі функ-

ції - складання та виконання планів, вирішення нових проблем, які потребують залучення колишніх знань. Цей факт [13;14] частково пов'язують з дефіцитом робочої пам'яті, що в результаті призводить до розвитку відповіді. Однією з важливих ланок когнітивних порушень при шизофренії прийнято вважати дефіцит робочої пам'яті. Робоча пам'ять є механізмом, котрий здатний тимчасово утримувати інформацію «on line» після завершення сенсорного введення, з тим, щоб надалі використовувати її для вирішення або планування відповідної дії і, таким чином, є центральною ланкою, що зв'язує сенсорну репрезентацію і «виконавчі функції» [10].

Групою вчених доведено, що нейропсихологічні порушення більшою мірою корелюють з негативними, а не позитивними симптомами. Тому редукція негативних симптомів призводить до супутнього покращення нейропсихологічної діяльності.

Слід також зазначити, що преморбідні викривлення когнітивної діяльності розглядають в якості індикаторів початкових негрубих змін асоціативних процесів, які відображають генетичну схильність до шизофренії.

Як свідчать дані М.Green [18], рівень нейрокогнітивного функціонування не залежить від ступеня вираженості та якості психопатологічної позитивної симптоматики, але корелює з вираженістю негативних розладів [19]. Метааналіз, проведений А.Aleman і співавт. [7], підтвердив пряму кореляцію між порушеннями пам'яті при шизофренії і ступенем вираженості негативної симптоматики. R.Heinrich і А.Awad [25] припустили, що кластерний аналіз даних когнітивних тестів може бути перспективним в сенсі виявлення специфічних патернів нейрокогнітивної дисфункції, що пояснює гетерогенність ендогенного процесу і його різні функціональні результати.

До першого маніфестного епізоду у частини хворих відзначається досить тривалий період розладів різного рівня. У значній кількості випадків, крім спадкової обтяженості психічними захворюваннями, мають місце явища дизонтогенезу (запізнювання розвитку моторики, моторна незграбність, труднощі в набуванні навичок самообслуговування; дисоціація мовного розвитку з переважанням механічного відтворення мови оточуючих; дисоціація між моторним і психічним розвитком, недостатність розвитку інстинкту самозбереження), особистісні акцентуації.

В даний час велике значення в патогенезі шизофренії надається чиннику поломки в процесах прийому та обробки інформації, а сама феноменологія розладів розглядається як прояв реакцій адаптації на інформаційний стрес. В даному аспекті загальноприйнятою сучасною теорією розвитку шизофренії, можна віднести, так звану модель - «вразливість-стрес-розвиток». Даний підхід передбачає, що на тлі стрес-реакції, вразливість (діатез) призводить до розвитку клінічних проявів, які фактично є проявом захисних біологічних механізмів організму людини на патогенний вплив, як генетичних (схильність),

фізіологічних, фізичних (травма, голод, холод) так і соціологічних факторів.

Важливою нейробиологічною константою є також недостатнє придушення надлишкової сенсорної інформації, назване дефіцитом сенсорного фільтра («sensory gating») при шизофренії [5;10]. Дефіцит сенсорного фільтра відображає втрату здатності мозку придушувати незначущі інформаційні імпульси, що може призводити до зміни перцепції навколишнього і, можливо, до галюцинацій та маячних ідей. З іншого боку, теоретично механізм сенсорного фільтра може забезпечувати оптимальне навчання, так як мінімізує формування випадкових асоціацій із зовнішніми сенсорними стимулами [5]. Таким чином, порушення сенсорного фільтра можливо, пов'язані з когнітивними порушеннями. Дослідження дохворобливого функціонування у хворих на шизофренію, проведені R Lewine [27], K. Mueser зі співавторами показали, що молоді жінки показують кращі успіхи у навчанні, ніж молоді чоловіки, і ці жінки мають вищий IQ.

Ще більшою мірою, ніж базові інформаційні процеси (пам'ять, увага тощо), у хворих на шизофренію порушуються виконавчі функції - складання і виконання планів, вирішення нових проблем, що вимагають залучення колишніх знань. Це частково пов'язують з дефіцитом робочої (оперативної) пам'яті, яка визначається, як здатність зберігати інформацію на короткий період, під час якого відбувається її обробка або координація з іншими тривалими психічними операціями, що призводить до формування відповіді. [1].

Вчені переконливо довели, що пацієнти з шизофренією гірше розуміють вирази обличчя у порівнянні зі здоровими [7;13]. Пацієнти з шизофренією не здатні «читати між рядками» (тобто розуміти почуття і припускати судження співрозмовника). Значна кількість хворих на шизофренію при виконанні завдань на емоційне сприйняття виразів осіб витрачають менше часу, що оцінено як поверхневість при зоровому контакті.

Порушення емоційного сприйняття, можливо, є ендотиповим маркером шизофренії, тому що аналогічні особливості виявляються у найближчих родичів пацієнтів. Аналіз помилок респондентів хворих шизофренією показує неправильну інтерпретацію нейтральних осіб в бік негативно налаштованих, що може бути пов'язано з галюциаторними переживаннями та ідеями переслідування, коли нешкідливі стимули від інших людей інтерпретуються як зловісні і небезпечні.

Однак на сьогоднішній день залишаються недостатньо дослідженими деякі проблеми у вивченні соціальних когніцій при шизофренії. Наприклад, результати про взаємозв'язок дефіциту емоційного сприйняття з клінічними симптомами суперечливі: деякі дослідники показують залежність даного погіршення від позитивних симптомів [7;15], інші пов'язують порушення емоційного сприйняття з негативною симптоматикою [11;13].

## Література:

1. Аведисова А.С. Новые проблемы психофармакотерапии / А.С.Аведисова. М.: ФГУ ГНЦ ССП им.В.П.Сербского, 2005. - 170 с.
2. Аведисова А.С. Рисполепт при терапии вялотекущей шизофрении и его влияние на когнитивные функции / А.С.Аведисова, С.А.Спасова, А.З.Файзуллоев // Российский психиатрический журнал. 2002. - № 1. - С. 42-46.
3. Аведисова А.С. Синдром дефицита, вызванного нейрореплетиком / А.С.Аведисова, Н.Н.Вериго // Российский психиатрический журнал. - 2001. №5. -С. 43-46.
4. Выготский Л.С. Избранные психологические исследования. Мышление и речь. Проблемы психологического развития ребенка / Л.С.Выготский. -М.: Изд-во АПН РСФСР, 1956. 519 с.
5. Иванов М.В. Клинические и нейрокognitive аспекты терапии приступов шизофрении пролонгированной формой рисперидона / М.В.Иванов, М.Г.Янушко, О.Г.Ильина // Российский психиатрический журнал. 2007. - №2. - С. 64-69.
6. Кабанов С.О. Сравнительная оценка влияния антипсихотической фармакотерапии на когнитивные нарушения у больных параноидной шизофренией: автореф. дис. . канд. мед. н. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств / С.Н.Мосолов. - М., 2001.-238 с.
7. Aleman A. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis / A.Aleman, R.Hijman, E.H.F.de Haan, R.Kahn // Am. J. Psychiatr. 1999 - Vol. 156.-P. 1358-1366.
8. Cannon T.D. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia / T.D.Cannon, I.M.Rosso, J.M.Hollister, et al. // Schizophrenia Bull. 2000. - Vol. 26, N 2. - P. 351-366.
9. Faraone S. V. Neuropsychologic functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: the effect of genetic loading / S.V.Faraone, L.J.Seidman, W.S.Kremen, et al // Biol. Psychiatry. 2000. - Vol. 15. - P. 1201-126.
10. Friston K.J. Dysfunctional connectivity in schizophrenia / K.J.Friston // World Psychiat. 2002. - Vol.1, N 2. - P. 66-71
11. Good K.P. Improvement in cognitive functioning in patients with first-episode psychosis during treatment with quetiapine: an intertrim analysis / K.P.Good, I.Kiss, C.Buiteman, et al // Br. J. Psychiat. 2002. - Vol. 43(suppl). -P. 45-49
12. Gold J.M. Cognitive deficit in schizophrenia / J.M.Gold, P.D.Harvey // Psychiatr. Clin. North. Am. 1993. -Vol. 16. - P. 259-312.
13. Gold J.M. Forms of memory failure in schizophrenia / J.M.Gold, C.Randolph, C.J.Carpenter, et al // J. Abnorm. Psychiat. 1992. - Vol. 101. - P. 487-494.
14. Gold S. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia / S.Gold, S.Arndt, P.Nopoulos, et. al // Am. J. Psychiatr. 1999. - Vol. 156.-P. 1342-1348.
15. Goldstein J.M. Are there sex differences in neuropsychological functions among patients with schizophrenia / J.M.Goldstein, L.J.Seidman, J.M.Goodman, et al // Am. J. Psychiat. 1998. - Vol. 155. - P. 1358-1364.
16. Green M.F. Cognition, Drug Treatment, and Functional Outcome in Schizophrenia: A Tale of Two Transitions / M.F.Green // Am J Psychiatry. -2007. Vol.6, (164). - P. 992-994.
17. Green M.F. Cognitive remediation in schizophrenia — Is it time yet? / M.F.Green // Am. J. Psychiat. 1993. - № 2. - P. 178-187.
18. Green M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? / M.F.Green // Am. J. Psychiat. 1996. - Vol. 153. - P. 321-330.
19. Green M.F. Relevance of neurocognitive deficits for functional outcome in schizophrenia / M.F.Green, R.S.Kern, M.J.Robertson, et al // Cognition in Schizophrenia / ed.by T.Sharma, Ph.Harvey. New York: Oxford University Press, 2000.-P. 178-192.
20. Green M.F. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? / M.F.Green., B.D.Marshall, W.C.Virshup // Am. J. Psychiat. 1997. - Vol. 154. - P. 799-804.
21. Green M.F. Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? / M.F.Green, K.H.Nuechterlein // Schizophr. Bull. 1999. - Vol. 25, № 2. -P. 309-318.

22. Green M.F. *Attentional performance in positive- and negative-symptom schizophrenia* / M.F.Green, E.Walker // *J. Nerv. and Men. Dis.* 1986. - Vol. 174.-P. 208-213.
23. McGurk S.R. *The central cholinergic system and cognitive dysfunction in schizophrenia* / S.R.McGurk, P.Powchik // *Cognition in Schizophrenia*. / ed.by T.Sharma, Ph.Harvey. New York: Oxford University Press, 2000. - P. 266285.
24. McGurk S.R. *A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia* / S.R.McGurk, E.W.Twamley, D.I.Sitzer, et al. // *Am. J. Psychiatr.* -2007.-Vol. 164. P. 1791-1802.
25. Heinrich R.W. *Neurocognitive subtypes of chronic schizophrenia* / R.W.Heinrich, A.G.Awad // *Schizophrenia Res.* 1993. - Vol. 21. - P. 49-58.
26. Keefe R.S.E. *Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neuropsychological function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison* / R.S.E.Keefe, J.A.Sweeney, et al // *Am J Psychiatry*. 2007. - Vol. 164.-P. 46-49.
27. Lewine R.R.J. *Sex differences in neuropsychological functioning among schizophrenic patients* / R.R.J.Lewine, E.F.Walker, R.Shurett, et al. // *Am. J. Psychiatr.*- 1996.-Vol. 153.-P. 1178-1184.
28. Waldo M.C. *Co distribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families* / M.C.Waldo, G Carey, M.Myles-Worsley, et. al. // *Psychiatr., Res.* 1991. - Vol. 39. -P. 257-268.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНОГО ДЕФЕКТА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Ю.И.Мисула

В последнее время появились многочисленные данные, свидетельствующие о том, что когнитивное снижение предшествует развитию эндогенного процесса и, по сути, является генуинным повреждением течения информационных процессов. Данные о взаимоотношениях между специфическими когнитивными нарушениями и клиническими симптомами шизофрении способствуют выяснению причин этого заболевания: подтверждена гипотеза о том, что позитивные, негативные симптомы, а так же проявления дезорганизации имеют соответствующие когнитивные корреляты. Спорным остается вопрос о связи продолжительности заболевания с выраженностью когнитивных нарушений. Исследование когнитивного дефицита имеет прямое отношение к пониманию биологических механизмов шизофрении, поскольку когнитивные симптомы занимают промежуточное положение между клиническими симптомами и нейроанатомическим субстратом шизофрении. Относительная стабильность когнитивных нарушений по отношению к клиническим проявлениям шизофрении позволяет использовать результаты их оценки в качестве своеобразного «стержня» для понимания нейробиологических механизмов болезненного процесса.

**Ключевые слова:** шизофрения, когнитивные нарушения, клинические особенности

## CLINICAL FEATURES OF COGNITIVE DEFECT IN SCHIZOPHRENIA

Yu.I.Mysula

In recent times numerous data shows that cognitive disorders precedes the development of an endogenous process and is the genuine damage of flow of the information processes. Data about the relationship between specific cognitive impairment and clinical symptoms of schizophrenia helps to clarify the causes of this disease: the hypothesis that positive and negative symptoms, as well as the manifestations of disorganization have appropriate cognitive correlates is confirmed. Another question is the relationship between the duration of the disease and the severity of cognitive disorders. The study about cognitive deficit is of direct relevance to the understanding of the biological mechanisms of schizophrenia because cognitive symptoms are an intermediate position between clinical symptoms and the neuroanatomical substrate of schizophrenia. The stability of cognitive disorders in relation with the clinical features of schizophrenia can be used to understand the neurobiological mechanisms of the process of the disease.

**Keywords:** schizophrenia, cognitive disorders, clinical features