

Н.О. Дзеружинська, д. мед. н., професор, О.О. Молчанова, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Сучасні погляди на когнітивні порушення в пацієнтів із шизофренією

Шизофренія є одним із найпоширеніших психічних розладів, який призводить до несприятливих соціальних та економічних наслідків. Поширеність шизофренії в загальній популяції становить близько 1,0% [1]. Застосування нейролептиків дало змогу ефективно впливати на позитивні симптоми захворювання та значно збільшити час перебування осіб із діагнозом шизофренії в соціумі. Проте зі зміною концепції психіатричної служби від стаціонарної до соціально-орієнтованої допомоги та інтеграції осіб із психічними розладами в суспільство стала очевиднішою їхня функціональна неспроможність. За результатами дослідження Harvey і співавт. (2012), лише 19% з обстежених за всю історію захворювання мали три ознаки соціальної адаптації – власну сім'ю, роботу та фінансову незалежність [1]. За даними інших авторів, дві третини пацієнтів із шизофренією ніколи не одружуються [2], менш як 15% намагаються знайти роботу [3], 20% стають безхатченками [4].

Останніми десятиліттями зусилля науковців спрямовані на пошук причин низького рівня соціального функціонування цієї групи пацієнтів, оскільки після початку застосування в клінічній практиці нейролептиків позитивні симптоми захворювання в більшості пацієнтів стали менш вираженими чи взагалі відсутніми, значно скоротився термін перебування в стаціонарі, однак шизофренія все ще залишається захворюванням, яке призводить до інвалідації в більшості випадків.

Окрім власне проявів психозу (позитивних симптомів) і негативних симптомів, науковці почали приділяти значну увагу когнітивним порушенням при шизофренії. Хоча на сьогодні як діагностичні критерії шизофренії за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) визнані лише позитивні (маячіння, галюцинації) та негативні симптоми (емоційна, соціальна відгородженість, ангедонія, вольові порушення), в багатьох наукових публікаціях симптоми шизофренії поділяють на п'ять доменів: позитивні, негативні, афективні, когнітивні й агресивні. Дослідниками було виявлено, що функціональний дефіцит більшою мірою асоціюється з порушеннями когніцій, аніж із позитивними й негативними симптомами шизофренії [5, 6], а когнітивна спроможність є достовірним предиктором критично важливих аспектів функціонального статусу осіб із цим діагнозом, таких як незалежне проживання та працевлаштування [5]. Результати дослідження N. Niekawa і співавт. (2007) продемонстрували, що не виявлено зв'язків між позитивними, негативними симптомами шизофренії й функціональним статусом пацієнтів через рік реабілітації, натомість встановлено значущі кореляції функціонального результату з окремими когнітивними доменами, зокрема з вербальним навчанням [6].

Слід зазначити, що Еміль Крепелін одним із перших вважав ключовим проявом захворювання, котре він називав «dementia praecox», порушення когнітивних процесів. Разом із тим на той час існували деякі обмеження в дослідженні когніцій. Так, оцінка когнітивного профілю здійснювалася лише на підставі клінічного досвіду та спостережень. Не існувало стандартизованого стимульного матеріалу для дослідження когніцій, об'єктивного оцінювання, порівняння даних зі здоровими. Дані інтерв'ю й самооцінки призводили до низької валідності оцінки когнітивного функціонування [7].

Застосування психометричних та експериментальних методів дало змогу достовірно виявляти порушення когнітивного функціонування та стало важливою передумовою повнішого й точнішого розуміння когніцій при шизофренії. Особливим аспектом дослідження уваги хворих на шизофренію стало вивчення такого параметра, як селективність. У багатьох клінічних описах зазначалися труднощі в ігноруванні нерелевантних поточної діяльності стимулів, тобто йшлося про порушення селективності уваги чи дефект «фільтра». Використовувався також термін «підвищена відволікаємість» («distractibility»). W.E. Groen і L.H. Storms висловили гіпотезу, що наслідком зазначених порушень уваги є особливості мислення осіб із шизофренією, зумовлені труднощами організації інформації та, як наслідок, порушеннями вибірковості її відтворення [1].

У 1970-ті рр. дещо змінилися погляди дослідників на пам'ять у осіб із шизофренією. Тривалий час відсутність мнестичних труднощів вважали однією з диференційно-діагностичних ознак шизофренії. Проте з'явилися роботи, в яких дослідники описували дефект здатності до утримання інформації, тобто дефект короткотривалої пам'яті. Труднощі в плануванні дій, нездатність вибірково опрацювати інформацію поясували вже з точки зору порушення короткотривалої робочої пам'яті [1].

Надалі застосування нейропсихологічних тестових батарей, розроблених для клінічної оцінки осіб

із шизофренією, та порівняння зі здоровими дало змогу отримати велику кількість даних, які демонструють наявність когнітивних порушень у цієї групи пацієнтів. За даними одних авторів, когнітивні порушення спостерігаються в 75% хворих на параноїдну шизофренію [5], за даними інших – у 95% [3]. Слід зазначити, що частина хворих на шизофренію має оцінку загального інтелекту зрівнювану зі здоровими людьми, однак виявляє порушення при виконанні специфічних завдань нейрокогнітивного тестування. Також окремими групами науковців були зроблені спроби визначити ділянки когнітивного функціонування, в яких відзначається дефіцит при шизофренії. У рамках програми MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) було досягнуто консенсусу, що зниження спостерігається в таких семи доменах когнітивного функціонування [8]:

1) робоча пам'ять (working memory) – здатність до утримання та використання інформації протягом коротких проміжків часу для виконання поточного завдання;

2) слухова пам'ять і навчання (verbal learning and memory) – здатність запам'ятовувати та відтворювати вербальну інформацію;

3) зорова пам'ять і навчання (visual learning and memory) – здатність запам'ятовувати та відтворювати візуальну інформацію;

4) увага/пильність (attention/vigilance) – здатність залишатися зосередженим на актуальному завданні без відволікань на інші стимули;

5) швидкість обробки інформації (speed of processing) – швидкість реагування на прості завдання;

6) соціальні когніції (social cognition) – розпізнавання виразів обличчя та розуміння їх значення;

7) здатність до міркування та вирішення проблем (reasoning and problem solving) – ефективне визначення та застосування стратегії (effective strategy application).

Існує ще декілька груп, окрім ініціативи MATRICS, із вивчення когнітивного дефіциту при шизофренії з власними визначенням доменів когнітивного функціонування та нейродіагностичними методами, але лише перелік доменів, визначених ініціативою MATRICS, був схвалений Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) для оцінки когнітивного функціонування в пацієнтів із шизофренією в рамках клінічних досліджень для визначення динаміки когнітивного функціонування під час дослідження нових методів лікування, спрямованих на покращення когніцій.

Також слід зазначити, що експерти ініціативи MATRICS вважають нейрокогніції (neurocognition, nonsocial cognition) та соціальні когніції (social cognition) окремими дименсіями. З метою дослідження лише не-соціальних когніцій запропоновано використовувати «нейрокогнітивний композит» (neurocognitive composite), який не містить соціальних когніцій [9].

Значний вплив нейрокогнітивного функціонування на довготривалий прогноз і можливості соціалізації хворих на шизофренію зумовлює актуальність пошуку причин і механізмів його розвитку, оскільки саме розуміння нейробіологічних основ когнітивних симптомів шизофренії дає змогу розробляти специфічні засоби фармакотерапії, які 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. У центрі уваги перебувають три нейромедіаторні системи – дофамінергічна, глутаматергічна та холінергічна [10, 11]. Намагання знайти відповідь



Н.О. Дзеружинська

у добре обґрунтованій дофаміновій гіпотезі шизофренії видавалися цілком логічними. Усі зареєстровані антипсихотики тією чи іншою мірою є блокаторами D2-рецепторів, і доведено, що саме блокада D2-рецепторів є критично необхідною для усунення позитивних симптомів шизофренії. Однак антипсихотики як першого покоління, так і атипіві справляють незначний ефект на когнітивний дефіцит при шизофренії, що було переконливо доведено в дослідженні SATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness). З метою медикаментозного впливу на когніції в пацієнтів із шизофренією поза дофаміновою системою ведеться розробка препаратів, які впливають на глутаматергічну та холінергічну передачу [10, 11]. Один із шляхів модуляції глутаматергічної трансмісії пов'язаний із застосуванням інгібіторів зворотного захоплення гліцину (коагоніста NMDA-рецепторів). Випробування цих молекул досягли III фази клінічних досліджень, але результати також виявилися негативними [12]. Одним із перспективних напрямів холінергічної модуляції нейропластичності вважали активацію 7-нікотинних рецепторів [10]. Але клінічні випробування III фази повних агоністів 7-нікотинних рецепторів не підтвердили їхню ефективність.

Окрім винайдення нових ліків, спеціалісти галузі за кордоном активно впроваджують психологічне лікування, зокрема тренування когнітивних функцій при шизофренії [13, 14]. Включення когнітивних тренувань у програму лікування пацієнтів із шизофренією також ґрунтується на гіпотезі про нейропластичність – сукупність процесів ремодельовання синаптичних зв'язків, що спрямовані на оптимізацію нейрональних мереж [15]. Вплив немедикаментозних методів корекції когнітивного дефіциту на конкретні процеси нейропластичності наразі не має прямого експериментального підтвердження. Доступні лише непрямі методи вимірювання активності структур головного мозку, такі як функціональна магнітно-резонансна томографія (МРТ), позитронно-емісійна томографія, магнітоенцефалографія тощо, котрі дають змогу зафіксувати зміни нейрональної активності під впливом втручання та припустити, що ці зміни відображають динаміку процесів нейропластичності, які лежать в основі пам'яті, набуття й використання досвіду [16]. Нещодавно опублікований систематичний огляд досліджень нейробіологічних ефектів когнітивних тренувань при шизофренії із застосуванням різних функціональних і структурних нейровізуалізуючих методів до та після втручання підтвердив позитивні нейрональні зміни, які найчастіше фіксувалися в префронтальній і середній фронтальній ділянках [17]. У деяких дослідженнях також показані зміни в парієтальних, скроневих, парагіпокампальних ділянках і в лімбічній системі. Явища посилення нейрональної активності в зазначених ділянках мозку супроводжувалися покращенням нейрокогнітивного функціонування пацієнтів, що свідчить на користь позитивного впливу тренувань на процеси нейропластичності.

Однак дослідники зазначають, що невирішеними питаннями в цьому напрямі залишаються можливість персоналізації заходів, спрямованих на когнітивне відновлення, та дослідження впливу тривалості захворювання на ефективність нейрокогнітивних тренувань. Також слід зазначити, що в більшості досліджень когнітивний дефіцит, соціальне функціонування та їх динаміка в ході лікувально-реабілітаційного процесу вивчалися за участю як амбулаторних, так і стаціонарних пацієнтів, ступінь соціальної залученості яких може істотно відрізнятися, що ускладнює узагальнення результатів і формування висновків стосовно користі й економічної обґрунтованості нейрокогнітивних тренувань.

Список літератури знаходиться в редакції.