

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.Б. Шмуклер, Е.А. Семенова

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

В настоящее время когнитивный дефицит при шизофрении рассматривается как ключевое расстройство [4, 6, 9], являющееся сильным предиктором нарушения функционирования больных [5, 11, 12] и одной из основных мишеней терапии.

Несмотря на наличие большого количества исследований данной проблемы, значительное число вопросов остается не до конца ясным, а результаты их изучения зачастую противоречивыми. В частности, в одних исследованиях выявляется связь между ранним возрастом начала заболевания и более серьезными когнитивными нарушениями [13, 16, 17], в других, напротив, не найдены различия в когнитивном профиле больных с ранним и поздним дебютом шизофрении [7, 15].

Целью данного исследования является определение особенностей нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с впервые возникшими эпизодами заболевания в различные возрастные периоды на этапе обратного развития приступа.

Материал и методы

В исследовании принимали участие больные в возрасте 18 лет и старше, получавшие лечение в Московском НИИ психиатрии с диагнозом шизофрении или расстройства шизофренического спектра и длительностью заболевания не более 5 лет (количество предшествующих обострений – не более трех), находившиеся на этапе обратного развития приступа. Исключались пациенты с наличием зависимостей (алкоголь, наркотики) и выраженными неврологическими нарушениями.

Больные тестировались с помощью краткой шкалы оценки когниции при шизофрении (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) [1, 10], которая позволяет полноценно оценить сферы когнитивного функционирования, в наибольшей степени нарушенные у пациентов с шизофренией. Кроме того, использовались: шкала по-

зитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [8] и шкала депрессии Калгари (Calgary Depression Rating Scale, CDRS) [3], а также было проведено клинико-психопатологическое обследование больных.

Ранее, в отделении внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского НИИ психиатрии была валидизирована шкала BACS в русской версии [1] и сформирована контрольная группа с определением нормативных данных в зависимости от пола и возраста обследуемых. Для оценки тяжести когнитивных нарушений использовались следующие критерии [14]: норма – значения находятся в пределах 20% стандартного отклонения (CO) от нормативных данных (z -значение $> -0,20$), легкая степень – стандартное отклонение от нормативных данных составляет 20–50% ($-0,50 < z \leq -0,20$), умеренная выраженность – 50–80% ($-0,80 < z \leq -0,50$) и тяжелая – 80% и более ($z \leq -0,80$).

Больные обследовались на этапе послабления симптоматики после перенесенного приступа (обострения) с тяжестью расстройств по PANSS не более 70 баллов.

Было сформировано 3 возрастные группы больных. В первую группу вошли пациенты в возрасте 18–29 лет ($n=48$; муж.=31; жен.=17). Вторую группу составили больные в возрасте от 30 до 39 лет ($n=23$; муж.=11; жен.=12). И, наконец, в третью группу вошли пациенты 40 лет и старше ($n=12$; муж.=3; жен.=9). В связи с тем, что в третью группу были объединены несколько возрастных категорий по сравнению с разбивкой в контрольной группе (что было обусловлено небольшим количеством пациентов в каждой из старших возрастных групп), потребовался перерасчет нормативных данных (табл. 1).

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета компьютерных программ Statistica for Windows 7 с использованием непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова.

Нормативные данные тестов BACS в зависимости от пола и возраста (n=204) (модифицировано из Г.Р.Саркисян и соавт. [1])

Возраст (лет), пол	Тесты																	
	Слухоречевая память			Последовательность чисел			Моторные навыки			Речевая беглость			Кодирование символов			«Башня Лондона»		
	M	CO	Z	M	CO	z	M	CO	z	M	CO	z	M	CO	z	M	CO	z
20–29																		
Муж.	49,55	7,10	0,53	21,18	2,57	0,45	74,7	8,8	0,54	58,4	9,46	0,17	61,95	8,06	0,66	18,45	1,82	0,48
Жен.	50,52	7,94	0,64	20,24	3,5	0,03	68,57	9,36	0,05	54,8	14,53	-0,11	65,71	6,09	0,97	17,67	1,93	0,18
30–39																		
Муж.	48,67	7,10	0,43	22,14	3,35	0,54	71,43	12,15	0,28	56,48	14,04	0,02	61,24	10,73	0,60	19,1	1,67	0,74
Жен.	49,77	7,25	0,55	21,59	3,14	0,39	72,18	8,86	0,34	60,45	11,05	0,33	60,86	8,74	0,57	17,64	1,71	0,17
От 40																		
Муж.	39,9	7,89	-0,57	19,56	4,11	-0,15	66,56	10,31	-0,11	55,49	13,96	-0,06	46,6	8,85	-0,6	17,02	2,76	-0,07
Жен.	43,35	6,82	-0,18	18,88	3,36	-0,34	64,32	12,0	-0,29	55,03	10,5	-0,09	49,49	8,63	-0,37	16,02	2,15	-0,46

Примечания: М – среднее значение; CO – стандартное отклонение; z – стандартизированный показатель; муж. – мужчины; жен. – женщины.

Результаты

Всего было обследовано 83 больных, из них 38 женщин (45,7%) и 45 мужчин (54,2%). Возраст больных составлял в среднем 30,5 лет ($\pm$ CO=11,7 лет). Распределение больных по возрастным группам представлено в табл. 2.

У 30 больных (36,14%) был установлен диагноз шизофрения; у 26 чел. (31,3%) – шизоаффективное расстройство; у 16 чел. (19,3%) – шизотипическое расстройство; у 10 чел. (12%) – острое (подострое) полиморфное психотическое расстройство и у 1 чел. (1,2%) – хроническое бредовое расстройство. Длительность заболевания составляла 2,7 лет ($\pm$ CO=1,8 лет); при этом у 8 пациентов (9,6%) длительность заболевания на момент обследования не превышала всего нескольких месяцев.

Уровень образования больных был достаточно высок: высшее образование получили 40 чел. (48,2%), незаконченное высшее – 24 чел. (28,9%), среднее специальное – 7 чел. (8,4%), среднее – 6 чел. (7,2%), незаконченное среднее – 6 чел. (8,6%). Таким образом, большинство пациентов (85,5%) имели высшее (незаконченное высшее) или среднее специальное образование.

Вместе с тем, на момент обследования отмечалось выраженное социально-трудовое снижение больных. Большинство пациентов не работали (67

чел.; 80,7%), причем 9 чел. (10,8%) имели 2 группы инвалидности по психическому заболеванию, 2 чел. (2,4%) – 3 группу инвалидности, еще 2 чел. (2,4%) – группу инвалидности по соматическому заболеванию; на пенсии по возрасту находились 4 чел. (4,8%). Лишь 16 чел. (19,3%) продолжали учиться, а еще 16 чел. (19,3%) работали, в том числе (16,8%) выполняли квалифицированные виды труда.

В браке состояли лишь 15 чел. (18,1%), 12 чел. (14,46%) были разведены, а большинство (56 чел., 67,5%) – никогда не были замужем или женаты.

На момент обследования больные находились в состоянии ремиссии либо на этапе её становления. Суммарная оценка по PANSS составляла 47,0 ($\pm$ CO=9,2) баллов; по шкале депрессии Калгари 3,5 ($\pm$ CO=2,9) баллов. В подгруппе пациентов с полной или практически полной ремиссией (суммарный балл по PANSS – не более 45) среднее значение тяжести расстройств составляло 38,3 $\pm$ 3,2 (35 чел., 42,2%); в подгруппе с частичной ремиссией (40 чел., 48,2%; 46–60 баллов по PANSS) – 51,2 $\pm$ 4,3; у 8 чел. (9,6%) суммарный балл PANSS превышал уровень 60 баллов и находился в пределах 61–66.

Результаты обследования больных с помощью шкалы BACS приведены в табл. 3. Как видно, в группе 1 (возраст моложе 30 лет) у обследуемых обоего пола выявились тяжелые нарушения по сравнению с нормой в субтестах «моторные навыки» (у мужчин $p=0,00$; у женщин $p=0,003$) и «кодирование символов» (у мужчин и у женщин $p=0,0004$). При этом лишь у мужчин в тестах на слухоречевую память ($p=0,01$) и речевую беглость ($p=0,0002$) результаты статистически значимо отличались от нормативных данных и находились в пределах умеренной и тяжелой выраженности нарушений (79% и более 80% соответственно по сравнению со здоровой выборкой).

В группе 2 (возраст 30–39 лет) пациенты обоего пола хуже выполняли тест «моторные навыки» (для мужчин $p=0,005$, для женщин $p=0,017$) – уровень

Таблица 2

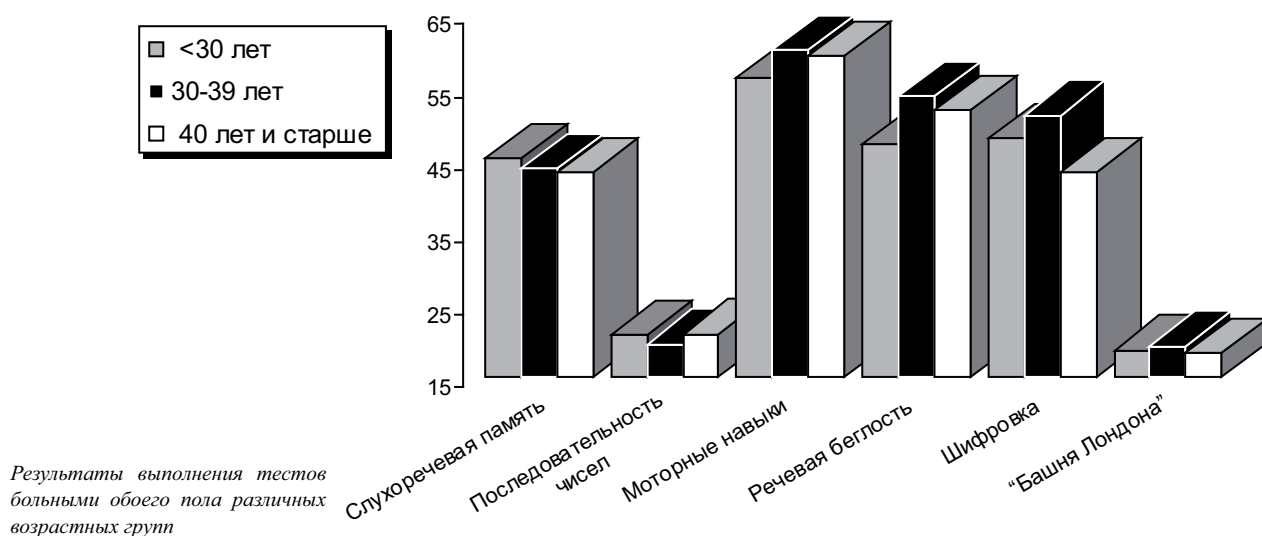
Возрастное распределение обследованных больных

Возраст	Количество больных					
	женщины		мужчины		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18–29 лет	17	35,4	31	64,6	48	100,0
30–39 лет	12	52,2	11	47,8	23	100,0
≥40 лет	9	75,0	3	25,0	12	100,0
итого	38	45,7	45	54,2	83	100,0

когнитивных нарушений соответствовал тяжелой выраженности (более 80%). При кодировании символов мужчины ($p=0,001$) показали тяжелые нарушения (более 80% от нормы), а женщины ($p=0,05$) их умеренную выраженность (снижение составило 75%). По тесту на слухоречевую память пациенты обоего пола (для мужчин $p=0,05$, для женщин $p=0,06$) показали умеренные нарушения (67% и 75% хуже нормы соответственно). Тест на последовательность чисел выполняли хуже нормы (на 86%, $p=0,02$) лишь мужчины. В то же время тест «башня Лондона» женщины выполняли, напротив, лучше нормы (более 80%, $p=0,008$).

В группе 3 (старше 40 лет) при кодировании символов у женщин отмечались тяжелые нарушения (снижение – более 80%; $p=0,03$). При этом мужчины выполняли лучше нормы тест «башня Лондона» (более 80%; $p=0,02$) и последовательность чисел (более 80%; $p=0,06$). В остальном в данной возрастной категории различия с нормой были статистически незначимы, однако в большинстве случаев были лучше нормативных (колебания z составляли 6–32%).

При сравнении показателей субтестов BACS между возрастными группами больных без учета пола (табл. 3, рисунок) обращает на себя внима-



Результаты выполнения тестов больными обоего пола различных возрастных групп

Таблица 3

Показатели тестов BACS у больных разных возрастных категорий

тесты	Пол	Возраст <30 лет (n=48; муж.=31; жен.=17)			Возраст 30–39 лет (n=23; муж.=11; жен.=12)			Возраст ≥40 лет (n=12; муж.=3; жен.=9)		
		М	СО	ДИ	М	СО	ДИ	М	СО	ДИ
Слухоречевая память	Муж.	43,87**	7,88	2,77	43,27*	7,76	4,59	40,33	4,93	5,57
	Жен.	47,52	9,42	4,48	44,33*	9,46	5,36	44,0	9,87	6,45
	всего	45,16	8,54	2,41	43,82	8,51	3,47	43,08	8,83	4,99
Последовательность чисел	Муж.	20,48	2,86	1,0	19,09*	3,70	2,19	24,00*	1,0	1,13
	Жен.	20,94	3,57	1,60	19,91	2,23	1,26	19,88	4,42	2,88
	всего	20,64	3,10	0,87	19,52	2,98	1,21	20,91	4,23	2,39
Моторные навыки	Муж.	55,09****	10,97	3,86	57,27***	13,21	7,80	60,66	6,11	6,92
	Жен.	58,11***	10,98	5,22	62,50**	13,59	7,69	58,66	17,26	11,27
	всего	56,16	10,96	3,10	60,0	13,37	5,46	59,16	14,97	8,47
Речевая беглость	Муж.	46,90****	10,16	3,58	51,90	14,85	8,77	52,66	6,65	7,53
	Жен.	47,11	12,22	5,81	55,41	7,99	4,52	51,44	20,53	13,41
	всего	46,97	10,81	3,05	53,73	11,63	4,75	51,75	17,74	10,03
Шифровка	Муж.	46,45****	10,41	3,67	47,63****	8,65	5,11	44,66	3,05	3,45
	Жен.	50,64****	12,94	6,15	54,25*	9,92	5,62	42,66*	10,08	6,58
	всего	47,93	11,41	3,22	51,08	9,73	3,97	43,16	8,74	4,94
«Башня Лондона»	Муж.	19,16	2,47	0,87	18,90	2,91	1,72	20,66*	0,57	0,64
	Жен.	17,76	4,90	2,33	19,50***	2,11	1,19	17,33	3,08	2,0
	всего	18,66	3,54	1,0	19,21	2,48	1,01	18,16	3,04	1,72

Примечания: М – среднее значение; СО – стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал; достоверность различий от нормы: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,005$; **** – $p \leq 0,001$.

ние, что большинство субтестов лучше выполняли пациенты второй группы (за исключением преимуществ первой группы по тестам «слухоречевая память» и «последовательность чисел»). Однако в преобладающем числе случаев различия не достигали статистической значимости: значимые преимущества выявлены у больных группы 2 по сравнению с первой по тесту «речевая беглость» ($p=0,01$) и с третьей по тесту «шифровка» ($p=0,02$). При разбивке по полу обнаружены аналогичные преимущества женщин второй группы ($p=0,05$ и $p=0,01$ соответственно); при этом у мужчин различия не достигали статистической значимости.

Обсуждение и выводы

Представленные результаты демонстрируют наличие нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией по сравнению с нормативными показателями. Однако выраженность нарушений оказывается неравномерной с большим уровнем расстройств при изучении одних функций и меньшей (вплоть до полного отсутствия отличий от нормы и даже лучшим выполнением отдельных тестов) других, что подробнее обсуждалось в предшествующей публикации [2]. При этом обращает на себя внимание, что статистически значимые различия чаще выявлялись у более молодых пациентов (до 40 лет), причем у 1 группы (до 30 лет) статистическая значимость отличий от нормы в тех случаях, когда она обнаруживалась, была выше, по сравнению с выявляемой у второй группы. У пациентов более старшего возраста

(3 группа) отличия от возрастной нормы обнаруживались реже, и их статистическая значимость была наиболее низкой (во всех случаях на уровне 95%) по сравнению с обнаруживаемой у пациентов других групп.

При анализе полученных данных обращает на себя внимание еще один аспект. После 40 лет у здоровых испытуемых выполнение когнитивных тестов ухудшается (в разной степени по отдельным субтестам BACS). Различия между наиболее молодыми обследуемыми (до 30 лет) и лицами среднего возраста (30–39 лет) были минимальными, при незначительном преимуществе испытуемых до 30 лет по большинству (4 из 6) тестов.

Эта тенденция обнаруживает отклонения у обследованных больных: лучшие показатели выявлялись у пациентов 2 группы (в части наблюдений эти различия даже достигали статистической значимости). Более того, в значительной части случаев больные третьей группы выполняли задания лучше наиболее молодых пациентов первой группы; в тех же случаях, когда показатели старшей возрастной группы были хуже, различия были минимальными или существенно ниже таковых в группе контроля.

Таким образом, можно предположить, что когнитивные нарушения в большей степени выражены в случаях начала заболевания в молодом возрасте, а при более позднем дебюте болезни когнитивный дефицит менее значителен. Для проверки данной гипотезы требуется увеличение анализируемой выборки больных, особенно старшего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 23, № 3. С. 13–19.
2. Шмуклер А.Б., Семенкова Е.А. Нейрокогнитивный дефицит у больных шизофренией при обратном развитии приступа на начальных этапах заболевания // Доктор.ру. 2012. № 5 (73). С. 2–8.
3. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E., Joyce J. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics // Schizophr. Res. 1992. Vol. 6. P. 201–208.
4. Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis // Br. J. Psychiatry. 1999. Vol. 174. P. 16–18.
5. Green M.F., Kern R.S., Heaton R.K. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS // Schizophr. Res. 2004. Vol. 72, N 1. P. 41–51.
6. Heinrichs R.W., Zakzanis K.K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence // Neuropsychology. 1998. Vol. 12, N 3. P. 426–445.
7. Jeste D.V., Harris M.J., Krull A. et al. Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late-onset schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 1995. Vol. 152, N 5. P. 722–730.
8. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr. Bull. 1987. Vol. 13, N 2. P. 261–276.
9. Keefe R.S.E. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? // World Psychiatry. 2008. Vol. 7. P. 22–28.
10. Keefe R.S., Harvey P.D., Goldberg T.E. et al. Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) // Schizophr. Res. 2008. Vol. 102, N 1–3. P. 108–115.
11. Niendam T.A., Bearden C.E., Zinberg J. et al. The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis // Schizophr. Bull. 2007. Vol. 33, N 3. P. 772–781.
12. Oie M., Sundet K., Ueland T. Neurocognition and functional outcome in early-onset schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: a 13-year follow-up // Neuropsychology. 2011. Vol. 25, N 1. P. 25–35.
13. Rajji T.K., Ismail Z., Mulsant B.H. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis // Br. J. Psychiatry. 2009. Vol. 195. P. 286–293.
14. Reichenberg A., Harvey P.D. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings // Psychol. Bull. 2007. Vol. 133. P. 833–858.
15. Sachdev P., Brodaty H., Rose N., Cathcart S. Schizophrenia with onset after age 50 years. 2: Neurological, neuropsychological and MRI investigation // Br. J. Psychiatry. 1999. Vol. 175. P. 416–421.
16. Tuulio-Henriksson A., Partonen T., Suvisaari J. et al. Age at onset and cognitive functioning in schizophrenia // Br. J. Psychiatry. 2004. Vol. 185. P. 215–219.
17. White T., Ho B.-Ch., Ward J. et al. Neuropsychological performance in first-episode adolescents with schizophrenia: A comparison with first-episode adults and adolescent control subjects // Biol. Psychiatry. 2006. Vol. 60. P. 463–471.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.Б. Шмуклер, Е.А. Семенкова

Цель исследования – определение особенностей нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с впервые возникшими эпизодами заболевания в различные возрастные периоды на этапе обратного развития приступа.

В исследовании принимали участие больные в возрасте 18 лет и старше с диагнозом шизофрения или расстройства шизофренического спектра и длительностью заболевания не более 5 лет (количество предшествующих обострений – не более трех), находившиеся на этапе обратного развития приступа. Больные тестировались с помощью краткой шкалы оценки когниции при шизофрении (BACS), шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) и шкалы депрессии Калгари (CDRS).

Полученные результаты продемонстрировали наличие нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией по сравнению с норма-

тивными показателями при неравномерности выраженности нарушений. Статистически значимые различия с нормой чаще выявлялись у пациентов до 40 лет. Внутри выборки больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра лучшие показатели выявлялись у пациентов в возрасте 30–39 лет, причем в значительной части случаев пациенты 40 лет и старше выполняли задания лучше больных в возрасте до 30 лет; в тех же случаях, когда показатели старшей возрастной группы были хуже, различия были минимальными или существенно ниже таковых в группе контроля.

Таким образом, можно предположить, что когнитивные нарушения в большей степени выражены в случаях начала заболевания в молодом возрасте, а при более позднем дебюте болезни когнитивный дефицит менее значителен.

Ключевые слова: шизофрения, расстройства шизофренического спектра, первый психотический эпизод, нейрокогнитивный дефицит.

AGE-RELATED CHARACTERISTICS OF NEUROCOGNITIVE DEFICIT AT EARLY STAGES OF SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS

A.B. Shmukler, E.A. Semenкова

The goal of this investigation was to study the characteristics of neurocognitive deficit in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders during the first episode of disease at the stage of improvement, in different age groups.

Material and methods: psychiatric patients diagnosed as schizophrenia or schizophrenia spectrum disorder, aged at least 18 years and with the history of disease no more than 5 years (with maximum three previous psychotic episodes). Patients were investigated with the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS), Positive and Negative Syndromes Scale (PANSS) and Calgary Depression Rating Scale (CDRS).

The data obtained demonstrated presence of neurocognitive deficit in schizophrenic patients in comparison with normative parameters as well as

varying severity of impairments. Statistically significant differences with the norm most frequently were found in patients younger than 40 years of age. Within the patient sample better results showed patients aged 30–39 years, though in many cases patients aged 40 years and older completed the tasks better than patients under 30 years of age. In cases when the results of the eldest age group were worse, the differences happened to be minimal or significantly less obvious than in control group.

So, we suggest that cognitive impairments seem to be more prominent in cases of early onset of disease while in later manifestation of disease cognitive deficit is less obvious.

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

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; эл. почта: ashmukler@yandex.ru

Семенкова Евгения Александровна – аспирант отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; эл. почта: evgenya-sea@yandex.ru