## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

## МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

## УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ

## СОЦІАЛЬНОЇ І СУДОВОЇ ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ

**ВЕРБЕНКО ВІКТОРІЯ АНАТОЛІЇВНА**

УДК 615.895.8 + 616.8-008.6 + 616-07 + 616-085

**НейрокогнІтивнІ РОЗЛАДИ при шизофренІЇ:**

**Патогенез, клІнІка, дІагностика, терапІя**

14.01.16 – психіатрія

**Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня**

**доктора медичних наук**

**Київ – 2008**

Дисертацiєю є рукопис

Робота виконана в Кримському державному медичному унiверситетi   
iмені С.I. Георгiєвського МОЗ України, м. Сiмферополь

**Науковий консультант**

доктор медичних наук, професор

**Самохвалов Віктор Павлович**,

Кримський державний медичний унiверситет iмені С.I. Георгiєвського   
МОЗ України, кафедра психіатрії, психотерапії, наркології з курсом загальної і медичної психології, завідувач кафедри

**Офiцiйнi опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Пішель Віталій Ярославович**,

Український НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, відділ медіко-соціальних проблем терапії психічних розладів, завідувач відділу

доктор медичних наук, професор

**Юр’єва Людмила Миколаївна**,

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, кафедра психіатрії факультету післядипломної освіти, завідувач кафедри

доктор медичних наук

**Бачеріков Андрій Миколайович,**

Державна Установа Інститут неврології, психіатрії, наркології АМН України, відділ невідкладної психіатрії і наркології, завідувач відділу

Захист вiдбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о \_\_\_\_годинi на засiданнi спецiалiзованої вченої ради Д.26.620.01 в Українському науково-дослідному інституті соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України за адресою: 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 103

З дисертацiєю можна ознайомитись у бібліотеці Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України за адресою: 04080, м.Київ, вул. Фрунзе, 103

Автореферат розiсланий «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2008 р.

Вчений секретар

спецiалiзованої вченої ради,

доктор медичних наук Н.О.Дзеружинська

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Пріоритет доказової методології в сучасній медицині визначає значимість науково-дослідницьких задач, вирішення яких сприяє суттєвому підвищенню якості діагностики, лікування і профілактики психічних розадів (Н.А. Марута, 2001; С.І. Табачніков, 2002; Л.Н. Юрьева, 2002;   
В.Я. Пішель, 2006; Т.А. Доброхотова, 2007).

Провідними напрямками сучасної нейропсихіатрії є вивчення механізмів патогенезу психічних розладів; виділення їх диференційно-діагностичних маркерів, які підвищують надійність ранньої діагностики; розробка нових терапевтичних моделей, котрі сприяють ефективності лікування, збільшують період ремісії та елімінують наслідки соціальної інвалідності (C. Arango, 1999; Т.А. Доброхотова, 2000, 2006; Р.Д. Энсилл, 2001; В.П. Самохвалов, 2003;   
G. Kempermann, 2004; EСNР, 2005; C. Tenn, 2005; А.М. Бачеріков, 2006;   
В.С. Бітенський, 2007).

Шизофренія залишається центральною проблемою в психіатрії протягом багатьох десятиліть, що зумовлено не тільки високою поширеністю захворювання серед загальної популяції (біля 1*%*), але і вираженим економічним збитком, пов′язаним із соціально-трудовою дезадаптацією та інвалідизацією хворих (C. Arango, 1999; Л.Н. Юрьева, 2001; В.П. Самохвалов, 2003;   
А.С. Аведисова, 2004; G. Kempermann, 2004; H. Mohler, 2004; И.Я. Гурович, 2005; EСNР, 2005; A.A. Fingelkurts, 2005; S.S. Newton, 2005; C. Tenn, 2005;   
С.Н. Мосолов, 2006; В.Я. Пишель, 2007; О.А. Гильбурд, 2007). В зв′язку з цим найбільше значення набувають дослідження, присвячені загальним біологічно важливим зрушенням в організмі хворого (Т.Б. Дмитриева, 1998; Р.Д. Єнсилл, 2001;О.С. Чабан, 2003; L.H. Tecott, 2005; C. Tenn, 2005; А.С. Тиганов, 2007). Слід зазначити, що базові нейронауки не вирішили усіх проблем шизофренії, але суттєво розширили методологічні і методичні основи її інтерпретації.

Завдяки активному впровадженню в клінічну практику сучасних методів діагностики шизофренії стало можливим співвідношення феноменологічних проявів психічних розладів з особливостями нейронального функціонування, церебрального метаболізму, міжпівкульових структурно-функціональних взаємовідношень та механізмами дії психотропних препаратів (L.D. Selemon, 1999; А.Н. Бачериков, 2003; А.П. Чуприков 2003; С.О. Кабанов, 2003; G.M. Davis, 2003; W.A. Phillips, 2003; В.А. Абрамов, 2004; А.С. Аведисова, 2004;   
И.Я. Гурович, 2004; Н.Г. Незнанов, 2004; О.К. Напрєєнко, 2005; А.Б. Смулевич, 2005; R.W. Buchanan, 2005; S.R. Marder, 2005; B.J. Sadock, 2005; Т.А. Доброхотова, 2006; В.Д. Мишиев, 2006; С.Н. Мосолов, 2006; М.Ю. Попов, 2006; О.Г. Сиропятов, 2007).

В останні роки особлива увага при вивченні цього захворювання приділяється когнітивним і/або нейрокогнітивним порушенням, які мають велике значення в загальній структурі симптоматики шизофренії (J.M. Gold, 1993;   
Т.Е. Goldberg, 1995; M.F. Green, 1996; B. Gallhofer, 1999; D.I. Velligan, 1999;   
М.В. Магометова, 2000; А.С. Аведисова, 2001, 2002; И.Я. Гурович, 2001;   
С.Н. Мосолов, 2001; С.О. Кабанов, 2003; S.M. Mariani, 2004; M.M. Kurtz, 2005). Разом з цим до останнього часу суперечним залишається питання щодо категоріальної диференціації когнітивних і нейрокогнітивних порушень при шизофренії.

Відсутність загальної концепції ролі і внеску нейрокогнітивних розладів у структуру психопатологічних симптомів при шизофренії суттєво обмежує діагностичні і лікувальні можливості в сучасній клінічній практиці.

Вищесказане підкреслює актуальність і доцільність проведення дослідження, присвяченого вивченню патогенетичних механізмів, клініко-типологічних аспектів діагностики нейрокогнітивних порушень при різних формах шизофренії, критеріїв підбору і контролю лікувальної схеми. Для реалізації подібного дослідження адекватним представляється підхід, який поєднує в собі методологічні можливості психіатрії, нейропсихології і нейрофізіології.

**Зв′язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертаційна робота виконана у відповідності з основними напрямками наукових досліджень кафедри психіатрії, психотерапії, наркології з курсом загальної і медичної психології Кримського державного медичного університету імені   
С.І. Георгієвського і пов′язана з темами: «Еволюційні, генетичні, нейрофізіологічні, етнічні і комунікаційні аспекти психічних розладів» (№ державної реєстрації 0102U001051), «Клінічний і патогенетичний поліморфізм психічних і поведінкових розладів» (№ державної реєстрації 0107U001254).

**Мета і завдання дослідження.** Мета дослідження – удосконалити діагностику та підвищити ефективність лікування хворих на шизофренію на основі комплексного патогенетичного дослідження нейрокогнітивних розладів в структурі психопатологічних проявів різних форм захворювання.

У відповідності з метою роботи були визначені наступні **завдання:**

1. Систематизувати загальні закономірності патогенетичних механізмів нейрокогнітивних розладів при шизофренії на основі існуючих природно­наукових методологічних підходів до їх вивчення.
2. Дослідити структуру психопатологічних проявів у хворих з різними формами шизофренії (простою, параноїдною і кататонічною) на основі реалізації комплексного (психометричного, катамнестичного, нейропсихологічного і нейрофізіологічного) підходу.
3. Розробити і впровадити в клінічну практику методи діагностики нейрокогнітивних розладів при шизофренії.
4. Розробити теоретичну інтегративну модель патогенезу нейрокогнітивних розладів при шизофренії.
5. Дослідити ефективність терапії шизофренії на основі вивчення внеска нейрокогнітивних розладів у феномен міжіндивідуальної чутливості до проводимої антипсихотичної терапії.
6. Розробити патогенетично обгрунтований метод медикаментозної корекції нейрокогнітивних розладів при шизофренії.
7. Впровадити та оцінити ефективність розроблених методів діагностики і терапії.

*Об′єкт дослідження –* нейрокогнітивні розлади у хворих на шизофренію.

*Предмет дослідження –* патогенетичні механізми нейрокогнітивних розладів у структурі психопатологічних проявів шизофренії; методи діагностики і лікування нейрокогнітивних розладів у пацієнтів з простою, параноїчною, кататоничною формами шизофренії.

*Методи дослідження:* клініко-психопатологічний, клініко-катамнестичний, психодіагностичний, нейропсихологічний, нейрофізіологічний, статистичний.

Основним діагностичним методом дослідження був клініко-психопатологічний. В його рамках проводилось інтерв'ю, аналізувалися стан хворого під час обстеження: провідні скарги; соматичний, неврологічний і психічний статуси; динаміка психічного стану в процесі лікування.

Клініко-катамнестичний метод включав в себе вивчення анамнезу та історії захворювання: особливості спадкової обтяженості психічною патологією, наявність пре-, анте – і постнатальної патології, мінімальних неврологічних порушень раннього онтогенезу, характер поведінки в школі, відношення до навчання; особливості дебютування психотичних порушень; динаміку клінічної картини всього періоду захворювання з виділенням провідної симптоматики; психопатологічну характеристику попередніх приступів захворювання, їхню кількість; якість та особливості ремісійних періодів; наявність і характер дефіцитарних змін особистості; об′єм і характер отриманої стаціонарної і амбулаторної психіатричної допомоги, ефективність проведеного лікування.

З метою стандартизованої оцінки психічних розладів застосовували: шкалу PANSS (С.Н. Мосолов, 2001), шкалу оцінки тяжкості захворювання CGI-S, шкалу загального клінічного враження про зміни стану CGI-I. Дані шкали використовувались як оціночний, але не діагностичний інструментарій дослідження. Їх використання допомагало оцінити ступінь виразності основних психопатологічних симптомів у групі досліджуваних пацієнтів.

Оцінку стану вищих психічних функцій (ВПФ) проводили за традиційною схемою нейропсихологічного обстеження, розробленою в школі О.Р. Лурії   
(Э.Г. Симерницкая, 1985; Е.Д. Хомская, 1994; А.В. Семенович, 1997;   
Л.И. Вассерман, 1997, 2006, 2007). Порушення оцінювали якісно і кількісно. Кількісна оцінка одержаних в експерименті даних характеризувала ступінь виразності порушень функції.

Для дослідження нейрофізіологічних аспектів і функціонального стану мозку застосовано комп'ютерну електроенцефалографію (ЕЕГ) (програма Expert ТМ; електроенцефалографи серії «Expert», 2006). Аналізували наступні характеристики ЕЕГ: 1) індекс альфа – і бета – частотних діапазонів поканально (в *%*); 2) амплітуду хвиль альфа – і бета – частотних діапазонів поканально   
(в мкВ); 3) коефіцієнт активації (КА) (Э.В. Мельник, 1998; C.Colombo, 1989;   
R. Hoffman, 1991).

Математико-статистичний аналіз даних здійснювався за методами описової статистики (визначення середнього по групі і стандартного відхилення); непараметричної статистики (таблиця поєднаних ознак з використанням   
ч2-критерію, критерію Вілкоксона і критерію Манна-Уїтні). Статистичну обробку результатів проводили з використанням статистичного пакету BIOSTAT (універсальний пакет для медичних досліджень), адаптованого для роботи   
на ПК в операційній системі Windows. З метою проведення багатомірного статистичного аналізу використовували спеціалізований статистичний пакет SPSS for Windows (версія 13.0).

**Наукова новизна отриманих результатів**. Вперше на підставі багаторічного клінічного дослідження науково обгрунтовано, розроблено і реалізовано інтегративний підхід, який поєднує в собі методологічні можливості психіатрії, нейропсихології і нейрофізіології. Вперше розроблена модель патогенетичних механізмів нейрокогнітивних розладів у структурі психопатологічних симптомів при шизофренії, яка реалізує принципи міждисциплінарного підходу, що поєднує психометричні, нейрофізіологічні і нейропсихологічні методи обстеження та їх інтерпретації в єдиному полі клінічного аналізу феноменології хвороби.

Вперше отримано докази наявності зв′язку між певними порушеннями нейрокогнітивних функцій і структурою психопатологічних проявів відповідної форми шизофренії. Зокрема, показано, що при кататонічній формі шизофренії синдромоутворюючим є модально-неспецифічний фактор порушення психічної діяльності; при простій формі шизофренії – фактор дифузних модально-специфічних порушень; при параноїдній формі шизофренії – фактор порушення вибірковості психічних процесів. Для всіх форм шизофренії відмічена дія латерального фактору, який корелює з виразністю психопатологічної симптоматики.

Вперше виділено показники фонової електричної активності мозку і реактивних змін потужності основних ритмів ЕЕГ при функціональному навантаженні, що мають диференційно-діагностичне значення для оцінки функціональних порушень мозкової активності при різних формах шизофренії.

Вперше проведено масштабне дослідження ефективності фармакотерапії нейрокогнітивних порушень при шизофренії. При цьому виявлено зв′язок між виразністю нейрокогнітивних розладів та ефективністю антипсихотичної терапії. Показано, що виражені порушення нейрокогнітивних функцій корелюють з низькою ефективністю проводимої психофармакотерапії. Вперше здійснено клініко-порівняльне дослідження лікувальної ефективності атипових антипсихотичних препаратів з урахуванням ролі таких перемінних, як структура психопатологічної симптоматики і функціональна зацікавленість у патологічному процесі певних зон головного мозку. Виділено клініко-психопатологічні і нейропсихологічні показники формування у хворих на шизофренію резистентності до призначаємої антипсихотичної терапії.

Вперше проведено дослідження ефективності додаткової ноотропної терапії нейрокогнітивних розладів у хворих на шизофренію. Зокрема, показано вплив ноотропних препаратів на структуру як клінічних, так і нейрокогнітивних симптомів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Практичне значення результатів дисертаційного дослідження полягає в підвищенні якості діагностики і лікування хворих на шизофренію, як складової частини вдосконалення інтегративної медичної допомоги населенню. В ході дисертаційної роботи науково обґрунтовано, розроблено, запропоновано та впроваджено у клінічну практику методи комплексного діагностичного дослідження нейрокогнітивних розладів при шизофренії з урахуванням їх патогенезу. Виділені дисертантом синдромоутворюючі фактори на клініко-описовому, психометричному, нейропсихологічному і нейрофізіологічному рівнях аналізу психопатологічної симптоматики є диференційно-діагностичними ознаками для різних форм шизофренії, що дозволяє суттєво підвищити ефективність діагностики і терапії шизофренії в клінічній практиці та знизити витрати, пов’язані з цим захворюванням.

Отримані дисертантом дані дозволяють здійснити патогенетичний підхід до терапії нейрокогнітивних розладів при шизофренії. Видзначення зв′язку виразності нейрокогнітивних розладів та ефективності антипсихотичної терапії при шизофренії необхідно для пошуку і розробки ефективних схем психофармакотерапевтичної корекції нейрокогнітивних порушень. Оцінка ступеня виразності нейрокогнітивних розладів у хворих на шизофренію перед початком медикаментозної терапії дозволяє оцінити передбачуваний ефект психофармакотерапії.

Отримані дані щодо біогенетично детермінованого характеру нейрокогнітивних дисфункцій, їх чутливісті до особливостей раннього онтогенезу (як органічного, так і соціально-психологічного) і до дії церебральних патогенетичних факторів   
у цілому, можуть бути використані як засіб оптимізації профілактичної   
і психокорекційної роботи з «групою ризику».

Вперше запропоновано метод експрес-діагностики, який окрім оцінки ступеня виразності нейрокогнітивних порушень зорово-просторових уявлень у хворих на шизофренію, дозволяє кваліфікувати загальну структуру психопатологічної симптоматики і прогнозувати з високою точністю ймовірності можливі лікувальні ефекти антипсихотичної терапії.

Впровадження результатів дисертаційного дослідження в клінічну практику буде сприяти подальшому удосконаленню і підвищенню ефективності діагностики та терапії хворих на шизофренію. Результати дослідження і сформульовані висновкипризначені для застосування в практичній роботі психіатрів, психотерапевтів, медичних психологів, а також для підготовки кваліфікованих кадрів з вищеназваних спеціальностей на етапах переддипломної і післядипломної освіти.

Вперше розроблені в рамках дисертаційного дослідження методи комплексної діагностики і терапії нейрокогнітивних розладів (НКР) при шизофренії впроваджені в работу Запорізької обласної психіатричної лікарні; міського психоневрологічного диспансеру м. Запоріжжя; Дніпропетровської клінічної лікарні ім. Мечнікова; міської психоневрологічної лікарні № 14 м. Дніпропетровськ; Дніпропетровської обласної клінічної психіатричної лікарні (КЗ ДОКПБ); Київської міської психіатричної лікарні № 2; КРЗ «Психіатрична лікарня № 1» м. Сімферополь; Кримської республіканської психіатричної лікарні № 5; Одеської обласної клінічної психіатричної лікарні № 1; Херсонської обласної психіатричної лікарні, лікувально-діагностичний процес УкрДержНДІ МСПІ; Миколаївської обласної психіатричної лікарні № 1; Миколаївської обласної психоневрологічної лікарні № 2.

Результати дисертаційної роботи використані в підготовці матеріалів до навчальних посібників «Психиатрия», «Психиатрическая клиника», «Psychiatry. Manual for medical students», «Нейропсихологія (Лекції та додаткові матеріали курсу)», а також впроваджені в навчальний процес кафедри психіатрії, психотерапії, наркології з курсом загальної і медичної психології КДМУ.

**Особистий внесок здобувача**. Дисертант самостійно виконала аналітичний огляд джерел науково-медичної інформації у відповідності з темою дисертації, розробила відповідний інструментарій дослідження, особисто обстежила всіх пацієнтів і респондентів групи порівняння, сформувала бази даних одержаних результатів дослідження, здійснила їхню статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію. Здобувач особисто розробила всі основні теоретичні положення дисертаційної роботи, здійснила їхнє експериментальне дослідження і практичне впровадження. Дисертанту належить розробка методики комплексної діагностики НКР і методики терапевтичних заходів.

Особистий внесок здобувача в публікаціях в наукових спеціалізованих виданнях, затверджених ВАК України, які написані у співавторстві, був наступним. В роботах № 5, 6 із списку наукових праць, написаних спільно з   
Н.В. Вербенко, автором поставлені мета і завдання дослідження, виконано основний аналіз наявної медичної інформації, здійснено збір та інтерпретацію одержаних даних, розроблено методологічні підстави до основних дослідницьких направлень; в праці № 11, опублікованій спільно з Н.В. Вербенко і в праці № 23, опублікованій спільно з В.П. Самохваловим, М.В. Вербенко,особистий внесок дисертанта полягав у розробці методів дослідження, одержанні основних інформаційних матеріалів та їх аналізі, підготовці висновків дослідження; в праці № 7 із списку наукових праць, написаній спільно з І.О. Строєвською, і в праці № 12, написаній спільно зі Т.А. Парфеновою, автором поставлені мета і завдання досліджень, виконано основний аналіз наявної медичної інформації, здійснені збір та інтерпретацію одержаних даних, сформульовані висновки досліджень.

В патентах на винахід № № 24, 25, опублікованих спільно з Н.В. Вербенко, автором отримані основні інформаційні матеріали, проведено їхній аналіз та підготовлені висновки винаходів.

**Апробація результатів дисертації**. Основні положення і висновки дисертаційного дослідження доповідались на наступних конференціях, симпозіумах і семінарах: «А.Р. Лурия и психология 21 века» (Москва, 2002); «Біопсихосоціальна модель як нова парадигма розвитку психіатрії в Україні» (Сімеїз, 2002); «Актуальні проблеми впровадження засад доказової медицини в психіатричну, наркологічну, та судово-психіатричну, психотерапевтичну практику» (Ялта, 2004); «Актуальні питання клінічної медицини та післядипломної освіти» (Ялта, 2004); «Актуальні проблеми судової психіатрії та наркології» (Київ, 2006); «Когнітивні розлади при старінні» (Київ, 2006); Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профессиональное гигиеническое обучение. Формирование здорового образа жизни детей, подростков и молодежи» (Москва, 2006); «Четвертая Крымская психиатрическая диагностическая конференция 2006»; «Питання психосоматики, психотерапії та медичної психології» (Дніпропетровськ, 2007); «Пятая Крымская психиатрическая диагностическая конференция 2007»; VII-й міжрегіональній науково-практичній конференції «Опыт и проблемы социальной работы с детьми, молодежью, и молодыми семьями в современных условиях», (Росія, 2007); «Конференция, посвященная 200-летию Крымской республиканской психиатрической больницы № 1» (Сімферополь, 2007); на засіданнях Кримської республіканської асоціації психіатрів, психотерапевтів і психологів (2003, 2004, 2006, 2007 рр.).

**Публікації.** Матеріали дисертації викладені в 1 монографії, 38 наукових працях, в тому числі 21 статті у спеціалізованих виданнях, затверджених ВАК України, з них 16 одноосібних, 2 деклараційних патентах на винахід, та 3 –   
в матеріалах конференцій і симпозіумів.

Структура та обсяг дисертації. **Дисертація складається зі вступу, аналітичного огляду літератури і 4 основних розділів, узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел і 7 додатків. Вона викладена на 375 сторніках машинописного тексту (301 сторінка основного тексту дослідження і 74 сторінки** – **список використаних джерел, таблиці і додатки у вигляді карт обстеження). Список використаної літератури містить   
530 джерел (із них 203 – українськомовних і російськомовних авторів, 327 – закордонних англомовних авторів). Роботу проілюстровано 58 таблицями,   
10 рисунками.**

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

Когнітивні порушення займають значне місце в структурі клінічних проявів, тому все більше визнання у клініцистів отримує точка зору, згідно якій когнітивний дефіцит може розглядатися як самостійна патологія поруч з позитивними, негативними та іншими розладами. В теперішній час у клінічній практиці при опису психічної патології все частіше використовується термін «нейрокогнітивні розлади».

В роботі використовується наступне визначення нейрокогнітивних розладів – це локальні і/або дифузні порушення в пізнавальній (когнітивній) сфері, які зумовлені органічними змінами у функціонуванні мозку та його окремих структур. Специфікою нейрокогнітивних розладів при шизофренії є їхній множинний характер, який зумовлений системними патологічними процесами в роботі мозку (Т.Е. Goldberg, 1995; M.F. Green, 1996; C.A.Tamminga, 1997;   
М.В. Магометова, 2000; И.Я. Гурович, 2001; О.С. Кабанов, 2003; M.M. Kurtz, 2005; R.C. Roberts, 2005). У першому розділі представлено огляд літератури, присвячений дослідженням морфологічних, нейроанатомічних, функціональних, нейрохімічних порушень головного мозку при шизофренії на сучасному етапі.

Другий розділ роботи присвячений обговоренню дослідницької гіпотези даного дисертаційного дослідження, на базі якої були сформульовані основні положення запропонованого інтегративного підходу до діагностики нейрокогнітивних розладів.

Вибір досліджуваних груп, методів дослідження та організація його процедури викладені в підрозділі, присвяченому опису матеріалів і методів дослідження. У відповідності з поставленими метою і завданнями дослідження проводилось на клінічних базах кафедри психіатрії, психотерапії, наркології з курсом загальної і медичної психології КДМУ – Кримській республіканській клінічній психіатричній лікарні № 1 і Кримській республіканській психіатричній лікарні № 5 протягом 2001 – 2007 рр.

В дослідження були включені 367 хворих на шизофренію, в тому числі   
256 хворих з параноїдною формою, 71 хворий з простою формою і 40 хворих   
з кататонічною формою шизофренії у віці від 18 до 45 років. Контрольну   
групу склали 50 здорових добровольців, які були зіставлені за віком і соціодемографічними характеристиками.

Усі хворі проходили обстеження і лікування у відділеннях Кримської республіканської клінічної психіатричної лікарні № 1 і Кримської Республіканської психіатричної лікарні № 5, Кримського республіканского психоневрологічного диспансеру: в умовах стаціонару отримували лікування   
129 (35*%*) хворих, інші 238 (65*%*) лікувались амбулаторно.

У 257 (70*%*) хворих відмічався достатній ефект терапії як класичними, так і атиповими антипсихотиками. 145 (40*%*) пацієнтів отримували терапію класичними антипсихотиками (галоперідол, трифтазин, аміназин) і 102 (28*%*) пацієнти отримували терапію атиповими антипсихотиками, 100 (27*%*) пацієнтів отримували обидва види терапії, 20 (5*%*) пацієнтів ніякої терапії не отримували. Ефективність антипсихотичної терапії вивчалась у всій досліджуваній групі.

Загальна характеристика досліджених хворих різними формами шизофренії наведена в табл. 1.

*Таблиця 1*

**Загальна характеристика хворих**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметри | Форма шизофренії | | |
| Параноїдна  (F20.0) | Проста  (F20.6) | Кататонічна  (F20.2) |
| Вік | 35,3±5,0 | 26,0±3,2 | 25,6±2,2 |
| Вік початку захворювання | 30,5±3,4 | 16,5±2,4 | 19,5±1,5 |
| Тривалість захворювання | 8,2±2,0 | 4,2±2,0 | 4,2±1,0 |
| Загальна кількість хворих | 256 | 71 | 40 |

Примітка.В таблиці наведені середні значения параметрів по групі.

Діагноз встановлювався у відповідності з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб, травм і причин смерті (10 перегляд), адаптованою для застосування у відповідності з прийнятими у вітчизняній психіатрії (МКХ-10, 1999). Всі хворі були обстежені за допомогою клініко-психопатологічного, клініко-катамнестичного, нейропсихологічнного, нейрофізіологічного (ЕЕГ) методів.

У третьому розділі представлені результати клініко-психологічного дослідження хворих з різними формами шизофренії.

На підставі якісного аналізу окремих симптомів шкали PANSS було проведено їх додаткову класифікацію; як підставу для класифікації було вибрано стандартизований зміст окремих шкал. До групи позитивних симптомів увійшли P1, P3, P5, P6, G9 симптоми PANSS, які описують поведінку, не обумовлену і не підтверджену зовнішніми стимулами. До негативних симптомів віднесено N1, N2, N3, N4, N6, G7, G12 симптоми, які характеризують поведінкові прояви, що виражають відношення до інших людей – від емоційної чутливості до вербально-комунікативних процесів. До групи когнітивних порушень віднесено P2, N5, N7, G11, G12, G13, G15 симптоми PANSS, яки описують дезорганізацію мислення на різних рівнях протікання психічного процесу – від операційного до інтенціонально-вольового. Слід зазначити, що до групи когнітивних порушень увійшли як позитивні, так і негативні із загальнопсихопатологічними симптомами.

Огляд включених симптомів дозволив дати комплексну характеристику когнітивних порушень у вигляді поєднань наступних ознак: неструктурованісті психологічних процесів, зокрема, мислення (відсутня вища психічна функція з її ієрархічною і опосередкованою будовою); операційних порушень (недоступність індивідові таких розумових операцій як аналіз, класифікація, узагальнення і ін.); порушень мислення як діяльності (відсутність суб'єкта діяльності і його відмітних ознак – мети, мотиву і результату, слідством чого є беззмістовність когнітивної активності, заміна її ригідними стереотипами); порушень уваги; некритичності; вольовіх порушень; аутизації психічної діяльності, що є основною ознакою «втрати змісту» (О.Р. Лурія, 2006) психологічних процесів, спочатку соціальних по своєму походженню.

Перераховані характеристики демонструють інтеграційну структуру когнітивних процесів, та охоплюють широкий спектр порушень когнітивної діяльності: від активаційно-енергетичних до операційно-регуляторних. Розпадається (або не формується) структура когнітивної діяльності в цілому. Симптоми тривоги/депресії можуть додатково погіршувати стан когнітивних функцій. Вираженість когнітивних порушень (визначуваних за шкалою PANSS) в досліджених групах хворих представлена в табл. 2.

*Таблиця 2*

**Вираженість когнітивних порушень за PANSS у хворих з різними формами шизофренії**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Симптоми | Форми шизофренії | | | | |
| Параноїдна | | | Проста | Кататонічна |
| 1 група | 2 група | |
| Р2. Концептуальна дезорганізація | 5,0±1,7 | 3,1±0,4 | 3,1±1,5 | | 5,1±0,5 |
| N5. Труднощі в  абстрактному мисленні | 6,0±1,1 | 3,7±0,3 | 5,5±0,9 | | 5,5±0,9 |
| N7. Стереотипність мислення | 4,3±1,3 | 3,6±1,4 | 5,0±0,9 | | 5,0±0,9 |
| G11. Труднощі  концентрації уваги | 4,6±1,4 | 3,6±1,4 | 6,0±1,1 | | 5,0±0,5 |
| G12. Зниження розсудливості і усвідомлення хвороби | 4,6±1,4 | 3,6±0,3 | 4,5±0,7 | | 4,1±0,7 |
| G13. Вольові порушення | 5,9±0,6 | 3,6±1,4 | 4,9±0,6 | | 4,9±0,6 |
| G15. Соціальна активність | 4,3±0,5 | 3,6±1,4 | 5,3±0,5 | | 5,3±0,5 |

Приведені дані демонструють наявність когнітивних порушень у хворих всіх груп. Проте статистично достовірні відмінності отримані тільки для певних симптомів, що набувають в логіці дослідження диференціально-діагностичного значення (ч2=31,63; 0,05ч218=28,87): у групі хворих на параноїдну шизофренію переважають операційні порушення психологічної структури діяльності (ч2=14,03; 0,01ч24=13,28; р≤0,01); у групі хворих на просту шизофренію – порушення уваги (ч2=11,24; 0,05ч24=9,49; р≤0,05); у хворих на кататонічну форму і у хворих 1-ої групи на параноїдну форму переважаючим є розпад структури психологічної діяльності (ч2=14,68; 0,05ч26=12,59; р≤0,05).

Порівняльний аналіз співвідношення позитивних, негативних і когнітивних симптомів, характерних для кожної групи хворих окремо, підтвердив наявність когнітивних порушень у всіх хворих. Когнітивні симптоми виявилися більш вираженими у хворих першої групи (параноїдна форма) у вигляді дезорганізації мислення, порушень абстрактного мислення, вольової сфери і соціального функціонування в цілому (ч2=9,34; 0,05ч23=7,82). З когнітивних порушень в групі хворих на просту форму шизофренії переважають наступні симптоми: порушення уваги, операційні порушення і загальна аутизація психічної активності (ч2=11,24; 0,05ч24=9,49; р≤0,05).

Відмітною ознакою хворих на кататонічну форму шизофренії є переважання в структурі психопатологічних симптомів когнітивних порушень: операційних та основних психологічних умов когнітивної діяльності (уваги, інтенції, регуляції) (ч2=14,68; 0,05ч26=12,59; р≤0,05). Тому саме по відношенню до даної форми шизофренії коректно говорити не просто про порушення когнітивних функцій, а про системні розлади когнітивної діяльності.

Серед виділених із шкали PANSS когнітивних симптомів переважали наступні. У хворих на параноїдну шизофренію переважали порушення позитивного спектра. Найбільш вираженими виявились: дезорганізація мислення (>5 балів) і соціального функціонування в цілому (>5 балів). Описані особливості мають статистично вірогідний характер (ч2=14,03; 0,01ч24=13,28; р≤0,01).

За даними нейропсихологічного обстеження у 44 (17,2*%*) хворих відмічались виражені зниження загальної продуктивності психічної діяльності; у 211 (82,4*%*) хворих були виявлені модально неспецифічні порушення пам'яті. Виражені порушення полягання мети, програмування і контролю психічної діяльності в цілому продемонстрували 124 (48,4*%*) пацієнти. При статистичному аналізі результатів дослідження виявлена залежність ступеня виразності нейропсихологічних порушень від клінічних проявів захворювання і тривалості антипсихотичної терапії захворювання (ч2=7,64; 0,05ч22=5,99; р≤0,05).

Таким чином, провідним синдромоутворюючим фактором нейрокогнітивних порушень при параноїдній формі шизофренії є порушення вибірковості психічних процесів у вигляді підвищеного розгальмування останніх, яка робить практично неможливим здійснення планомірної та організованої психічної діяльності. Нейропсихологічна інтерпретація описаного синдрому в логіці і термінах локально-топічної діагностики дозволяє припустити функціональну втягненність в патологічний процес медіобазальних відділів лобно-скроневих структур мозку.

У хворих на просту форму переважали порушення негативного спектру: ущільнення афекту (>5 балів), емоційне відсторонення (>6 балів), порушення уваги (>6 балів) і соціального функціонування в цілому. Відмінності статистично вірогідні (ч2=11,24; 0,05ч24=9,49; р≤0,05).

За результатами нейропсихологічного обстеження в даній групі виділені: зниження нейродинамічних параметрів психічної активності (100*%*); порушення зорової пам'яті (54,9*%*); зменшення об'єму слухомовної пам'яті (54,9*%*); помилки в акустичному немовному (49,2*%*), зоровому (46,5*%*) і тактильному (47,8*%*) гнозисі. Порівняльний аналіз результатів нейропсихологічного дослідження хворих даної групи з результатами хворих інших груп статистично вірогідний (ч2=41,14; 0,01ч215=30,58; р≤0,01). Інтерпретація одержаних результатів у логіці топічної діагностики дозволяє припустити зниження рівня функціонування глибинних структур мозку в поєднанні з дефіцитарністю лобних і скронево-тім'яно-потиличних відділів (асоціативних відділів кори великих півкуль). Виявлена виражена латералізація симптомів: недостатність префронтальних і скроневих структур (у вигляді порушення рухових і мовних функцій, слухомовних мнестичних дефектів) має лівопівкульну локалізацію, а дисфункція задніх відділів (у вигляді порушень гнозису, в тому числі зорово-просторового) – білатеральна.

Серед позитивних і негативних симптомів, типових для хворих з кататонічною формою шизофренії, найбільш виражений характер мали наступні: дезорганізація мислення (>5 балів); порушення вольової сфери (>5 балів); порушення поведінки в цілому (>6 балів). Усі відмінності мають статистично вірогідний характер (ч2=14,68; 0,05ч26=12,59; р≤0,05).

Аналіз даних нейропсихологічного дослідження виявив порушення довільної регуляції діяльності (100*%*), дефіцит контролюючих функцій за результатами виконання завдань, виражені модально-неспецифічні порушення пам'яті; порушення зорово-просторової діяльності (72,5*%*). Одержані дані статистично вірогідні (ч2=34,07; 0,01ч215=30,58; р≤0,01). Таким чином, диференційно-діагностичними радикалами нейропсихологічних порушень при кататонічній формі шизофренії виступають: патологічний розпад полягання мети, програмування і контролю; порушення тонічної і динамічної організації рухів і дій; виражений дефіцит енергетичного забезпечення психічної діяльності, що проявляється як в ланці активації, так і в ланці регуляції. Структура визначеного дефекту дозволяє припустити зацікавленість в патологічному процесі глибинних (підкоркових і стовбурових) відділів головного мозку. Більше того, виявляються ознаки дисфункції і/або функціональної неспроможності правої півкулі головного мозку, які виразно проявились при проведенні сенсибілізованих проб, розрахованих на ізольовану обробку матеріалу, переважно правою півкулею.

Описані симптомокомплекси дозволяють визначити провідний фактор нейрокогнітивних порушень для різних форм шизофренії: для параноїдної форми – це фактор порушення вибірковості психічних процесів, для простої форми – це фактор парціальних модально-специфічних порушень; для кататонічної форми – це модально-неспецифічний фактор порушення психічної діяльності.

Дані нейропсихологічного дослідження виявили нейрокогнітивні порушення у всіх хворих – мова йде про випадіння нейропсихологічних факторів у структурі гностичних функцій різних модальностей, а також мовних, мнестичних і інтелектуальних функцій. Виразність даних нейропсихологічних синдромів визначалась місцем і загальним структурним значенням виявлених нейропсихологічних факторів у психологічній структурі діяльності.

Отримано підтвердження (на психометричному і нейропсихологічному рівнях аналізу симптоматики) наявності в структурі шизофренії нейрокогнітивних розладів поруч з негативною і продуктивною симптоматикою.

В якості методу експрес-діагностики нейрокогнітивних розладів найбільш валідним виявився тест дослідження зорово-просторових синтезів. Аналіз одержаних результатів у контексті оцінки ефективності проводимої антипсихотичної терапії дозволив виділити ряд закономірностей, які отримали математико-статистичне підтвердження. Так, у хворих, які не зазнавали затруднень при виконанні тестів на зорово-просторові синтези, відмічалась достатньо виражена відповідь на проводиму антипсихотичну терапію, як традиційними, так і сучасними атиповими антипсихотиками. Разом з чим, у 87*%* хворих, котрі демонстрували порушення зорово-просторових синтезів різного ступеня виразності, відповідь на проводиму терапію традиційними антипсихотиками була недостатньо визначеною, відмічалась тенденція до зростання дефіцитарних симптомів захворювання (оцінка вірогідності за   
ч2-критерієм: ч2емп.=12,3; 0,01ч2=6,64; р≤0,01). Призначення в якості терапії препаратів класу атипових антипсихотиків показало позитивний ефект лікування у 54*%* хворих групи, що розглядалась (ч2емп.=5,98; 0,05ч2=3,84; р≤0,05).

Узагальнюючи одержані результати порівняльної оцінки психофармакологіч­них ефектів проводимої терапії у хворих з різним нейропсихологічним статусом і різним ступенем виразності зорово-просторових порушень, можна стверджувати, що у хворих з недостатньою відповіддю на проводиму антипсихотичну терапію традиційними нейролептиками є ознаки переважання правосторінних і двосторінних функціональних порушень структур головного мозку (ч2емп.=19,67; 0,03ч2=18,04; р≤0,03).

Аналіз результатів виконання хворими завдань на діагностику зорово-просторових синтезів в контексті психометричної оцінки їхнього клінічного статусу підтвердив наявність зв'язку між ступенем виразності негативних симптомів за шкалою PANSS і порушеннями зорово-просторових синтезів (ч2емп.=8,94; 0,01ч2=6,64; р≤0,01). В описаному контексті нейрокогнітивні розлади у вигляді зорово-просторового дефіциту набувають значення реальної диференційно-діагностичної ознаки розвитку негативної симптоматики в загальній структурі психопатологічного стану при шизофренії.

У четвертому розділі наводиться опис результатів нейрофізіологічного дослідження хворих з різними формами шизофренії, а також – багатомірного статистичного аналізу, проведеного з метою виділення дискретних груп хворих, які характеризуються певними порушеннями психічної діяльності.

У хворих на шизофренію більш, ніж в чотири рази нижче амплітуда   
Ь-ритму, і в 6 разів – в-хвиль. Відмічаються вірогідно значущі відмінності між групами за показниками альфа – і бета-індексу. Порівняльний аналіз змін показників активації мозку при відкриванні очей підтверджує, в цілому, виявлені закономірності в фоновому режимі: на відміну від здорових осіб, у хворих на шизофренію реакція активації при відкриванні очей виражена дуже слабко. Коефіцієнт активації практично не змінюється і залишається рівнимв межах значень фонового режиму: КА=0,56±0,41 в пробі «Відкриті очі» і КА=0,52±0,42 в фоновому режимі (p>0,05). Перевірка статистичної гіпотези щодо інтенсивності зрушень альфа – і бета-індексу в певному направленні здійснювалась з використанням критерію Вілкоксона. Одержані дані свідчать про своєрідність «спотворення» реакції в діапазоні Ь-ритму (порівняно з контрольною групою): відмічається збільшення внеску Ь-хвиль в загальну структуру біоелектричної активності мозку (W= –78,0 для n=14, при p≤0,02). Оцінка характеру відповідних змін для в-хвиль не отримала статистичного підтвердження: різноспрямованість змін бета-індексу не дозволяє зробити висновок про переважаючий тип реакції   
у вказаному діапазоні (W=44,0 для n=15, при p>0,21). Одержані результати   
є додатковим аргументом на користь зниження компенсаторних можливостей мозку, яке проявляється у вигляді спотворення нейрофізіологічної активності   
в умовах відповідних функціональних проб.

На заключному етапі дослідження було проведено порівняльний аналіз результатів електроенцефалографії в різних групах хворих (з урахуванням форми шизофренії), в якості контрольної групи виступали здорові учасники дослідження. Предметом порівняння виступили показники внеску ритмів високочастотного діапазону (альфа – і бета-індекси) в фоновому режимі і   
в режимі гіпервентиляції.

Згідно показників описової статистики (середнє, медіана, мінімум, максимум, стандартне відхилення), найбільш високий показник Ь-активності відмічається в групі хворих з параноїдною шизофренією (41,0±11,7, p≤0,01). Вірогідність відмінностей для показника альфа-індексу між контрольною групою (34,4±5,1) і групою хворих на параноїдну шизофренію не підтверджена. Звертають на себе увагу результати хворих з кататонічною формою шизофренії:   
в цій групі відмічається самий низький показник альфа-індексу і найменше значення стандартного відхилення (23,4±4,2), яке свідчить про однорідність одержаних результатів (p≤0,01).

Для показника бета-індексу в режимі фонового запису ЕЕГ відмічені наступні емпіричні факти: найменші значення в-активності спостерігаються   
в двох групах – хворих з параноїдною (21,0±6,3) і простою (19,3±4,6) формою шизофренії (р>0,56); відмінності між вказаними двома групами, залишилися, мають статистично вірогідний характер (p≤0,01). За показником внеску біопотенціалів бета-діапазону в загальну структуру ЕЕГ близькими один до одного виявились контрольна група (27,3±2,1) і група хворих кататонічною (26,6±9,6) формою шизофренії (р>0,08). При цьому звертає на себе увагу значний розкид показників бета-індексу саме в групі з кататонічною формою шизофренії.

На підставі одержаних результатів виділені окремі показники ЕЕГ, які набувають диференційно-діагностичне значення в аспекті оцінки функціонального стану мозку при шизофренії. Для параноїдної форми шизофренії – це високий альфа-індекс при запису ЕЕГ у фоновому режимі; для кататонічної форми – мінімальний внесок Ь-ритмики в загальну структуру ЕЕГ на фоні «нормальних» показників в-активності; для простої форми – поєднання низьких індексів Ь- і   
в-активності.

Порівняльний аналіз змін біоелектричної активності мозку (в Ь-діапазоні)   
в різних функціональних режимах для учасників груп (з використанням непараметричного критерію Вілкоксона) виявив наступні факти: відсутність статистично вірогідних зрушень альфа-індексу в контрольній групі (W= –40,0 для n=15, при p>0,048); статистично вірогідне зниження частки Ь-хвиль в загальній структурі ЕЕГ для хворих на параноїдну шизофренію (W= –82,0 для n=16, при p≤0,05); статистично вірогідне підвищення частки Ь-хвиль в загальній структурі ЕЕГ для хворих на шизофренію простої форми (W=134,0 для n=16, при p≤0,022) і кататонічної форми (W=97,0 для n=16, при p≤0,022).

Статистичний аналіз показав найбільшу узгодженість у змінах альфа-індексу в групі хворих з параноїдною шизофренією (у=7,3), величина розкиду   
в двох інших групах хворих значно вище і наближається до відповідного показника контрольної групи. Найбільше значення медіани відмічається в групі хворих з простою формою шизофренії, що свідчить про виражене підвищення   
Ь-активності в умовах гіпервентиляції. Статистична вірогідність цього висновку отримала підтвердження: альфа-індекс в ЕЕГ хворих на просту форму шизофренії вірогідно вище, ніж в контрольній групі (р≤0,01), групі хворих на параноїдну шизофренію (р≤0,002) і хворих на кататонічну форму (р≤0,05).

Результати порівняльного аналізу змін біоелектричної активності мозку   
(в в-діапазоні) в різних функціональних режимах для учасників груп виявили наявність статистично вірогідних зрушень протилежної направленості тільки для двох груп: зниження в-активності в контрольній (W= –108,0 для n=16, при p≤0,022) і підвищення – в групі хворих на кататонічну шизофренію (W=62,0 для n=11, при p≤0,018). В двох інших групах – хворих на шизофренію параноїдної і простої форми шизофренії – зміни в-активності не мали вірогідного характеру.

Результати проведеного порівнільного аналізу внеску ритмів високочастотн­ого діапазону (альфа – і бета-індекси) в фоновому режимі і в режимі гіпервентиляції в різних групах хворих (з урахуванням форми шизофренії) підтверджують наявність істотних змін на нейрофізіологічному рівні активності мозку при шизофренії. Відсутність вірогідних змін для Ь-ритму в контрольній групі при зміні функціонального режиму (з фонового на режим гіпервентиляції) може розглядатися як додатковий аргумент на користь високих компенсаторних можливостей мозку, який знаходиться в нормальному функціональному стані. Модулюючий характер змін біоелектричної активності мозку зберігається і в умовах його патологічного стану: направлення зрушення активності визначається вихідним функціональним станом. Так, для параноїдної форми шизофренії (при вихідно високому альфа-індексі в фоновому режимі) характерно вірогідне зниження внеску хвиль Ь-діапазону в загальну структуру ЕЕГ; для простої і кататонічної форм (що відрізняються низькими коефіцієнтами Ь-активності при фоновому запису ЕЕГ) – характерною реакцією мозку є підвищення ритмічної активності в Ь-діапазоні.

Біоелектрична активність в-діапазону є менш ілюстративною для оцінки загального рівня активності мозку. Але, якщо розглядати реакцію даного діапазону в контрольній групі в якості оптимально-нормативної, то тоді отримує підтвердження тезис щодо «спотворення» характеру реактивності мозку, який знаходиться в патологічному стані (зокрема, при шизофренії).

Одержані результати дозволяють впевнено говорити про наявність об’єктивних даних виражених функціональних порушень мозкової активності при шизофренії. Одержані відмінності для різних форм шизофренії (в різних режимах реєстрації біоелектричної активності мозку) свідчать про специфічність і диференційованість нейропсихологічних симптомів (або мозкових дисфункцій) в клініці загальної психопатології при шизофренії.

Для проведення кластерного аналізу в якості перемінних використовувались наступні показники: демографічні (вік, тривалість захворювання); клінічні (форма шизофренії, провідні симптоми за PANSS; форма терапії); нейропсихологічні (провідний синдром нейрокогнітивних порушень, півкульовий функціональний дефіцит); нейрофізіологічні (клінічний опис ЕЕГ). На підставі порівняльного аналізу було виділено 5 кластерів.

Нейрокогнітивні порушення мали місце у всіх кластерах хворих, однак структура виявлених порушень задавалась дією провідного фактора. Виявлених факторів було три – модально-неспецифічний фактор порушення психічної діяльності (II і III кластери), фактор дифузних модально-специфічних порушень (I і IV кластери), фактор аспонтанності і порушення вибірковості психічних процесів (V кластер). Крім того, у всіх хворих відмічались випадки втягненості   
в патологічний процес структур правої півкулі, що, як правило, обтяжувало загальний характер нейрокогнітивних порушень і знаходило своє відображення на характері змін біоелектричної активності мозку. Для перевірки статистичної гіпотези щодо впливу фактора міжпівкульної асиметрії було проведено порівняльний аналіз усереднених показників ритмічної активності основних видів для правої і лівої півкуль окремо з використанням непараметричного критерію Вілкоксона (р).

Згідно отриманих даних, для хворих I кластера характерно переважання активності двух діапазонів – альфа (46,8±3,0 при р≤0,03) і бета1 (22,4±4,7 при р≤0,05) в правій півкулі. Статистична вірогідність одержаного результату дозволяє говорити про своєрідну «защемленість» лівої півкулі у відношенні сприйняття та обробки сенсорної інформації. Даний висновок підтверджується результатами нейропсихологічного дослідження: в структурі нейрокогнітивних порушень присутні два провідних фактора – порушення вибірковості і модально-специфічні порушення пам′яті, дія яких зумовлює практичну недоступність для хворого процесів повноцінної обробки інформації.

Порівняльний аналіз асиметрії амплітудно-частотного спектра у хворих   
II кластера показав відсутність вірогідних відмінностей для всіх порівнюваних діапазонів: альфа (р≥0,08); бета1 (р≥0,14); д-ритму (р≥0,9); крім и-ритму, який вірогідно вище представлений для лівої півкулі (p<0,05).

Таким чином, для хворих II кластера характерно домінування повільнохвильової активності з ознаками міжпівкульної асиметрії. Традиційно,   
в нейрофізіологічному трактуванні, и-ритм пов′язують з наявністю агресивних і психопатичних рис, а також – із затрудненнями соціальної адаптації. Виразність цього ритму позначається лише на збільшенні розкиду показників високочастотних ритмів, без досягнення вірогідних відмінностей по відношенню до аналогічних показників правої півкулі.

За результатами порівняльного аналізу результатів ЕЕГ, у хворих   
III кластера на тлі повільнохвильової активності, що зростає, відмічається виражена міжпівкульна асиметрія у розподілі основних хвиль неспання. Це стосується, в першу чергу, повільноамплітудних и-хвиль, частка яких в структурі ритмічної активності правої півкулі (39,8±7,6) вірогідно вище по відношенню до лівої півкулі (31,1±11,8) при р≤0,03. Відмічається частка ритмів Ь- (47,7±7,1 при р≤0,05) і в-(25,3±3,6 при р≤0,01) діапазонів, яка зросла, в біоелектричній активності правої півкулі. Співвідношення ритмів Ь- і в-діпазонів – аналогічно такому для хворих I кластера: частка цих хвиль в амплітудно-частотному спектрі правої півкулі значно перевищує внесок цих хвиль в активність лівої півкулі, при цьому лівопівкульний дефіцит ритмічної активності цього типу виражений значно порівняно з хворими I кластера.

Можна припустити, що перевага правої півкулі за показниками Ь- і   
в-ритмів у хворих I і III кластерів мають різне походження. В першому кластері, хворі якого відрізняються більш високими показниками віку, одержаний показник міжпівкульної асиметрії відображає загальний функціональний дефіцит лівої півкулі, що виражається у відповідних симптомах нейрокогнітивних порушень. В III кластері перевага правої півкулі може розглядатися як результат компенсаторної активності Ь- і в-ритмів, яка зросла, на тлі збільшення повільнохвильової активності правопівкульних структур.

Для хворих IV кластера відмінності в розподілі ритмів відмічені лише для повільнохвильової активності, хотя вірогідні значення відмічаються тільки   
в и-діапазоні: в лівій півкулі (30,3±7,9) внесок даного ритму в загальну структуру ЕЕГ вірогідно вище (р≤0,01) такого в правій півкулі (21,9±3,3). Слід зазначити, що дані, одержані для правої півкулі, відрізняються більшою однорідністю   
(за показником стандартного відхилення). Наростаюча повільнохвильова активність в лівій півкулі стає відмінним маркером перебігу захворювання в цій групі.

Можна припустити, що початок захворювання після підліткового віку протікає на тлі функціонально зрілої правої півкулі, яка характеризується характеристиками амплітудно-частотного спектра, що склалися. Схильність у цьому віці до патологічної трансформації структур лівої півкулі пояснюється незавершеністю на цьому етапі вікового розвитку процесів цереброгенезу для лівопівкульних структур. Вище вже зазначалось, що у більшості хворих цієї групи ЕЕГ мала нормативні характеристики.

Структура біоелектричної активності двох півкуль у хворих V кластера подібна такій у хворих III кластера, разом з тим, є принципові відмінності: зростає вся ритміка повільнохвильової активності правої півкулі д-(32,5±9,9 при р≤0,02) і и-(52,9±6,8 при р≤0,01) діапазонів з одночасним зростанням (вірогідного рівня) частки Ь- діапазону (48,1±3,4 при р≤0,04).

У клінічному стандартизованому опису ЕЕГ відмічається втягненість в патологічний процес середньо – і нижньостовбурових структур, яка, згідно одержаним даним, мала максимально несприятливий вплив на структури правої півкулі. В нейропсихологічному аспекті хворі даної групи мали найбільш виражені нейрокогнітивні порушення.

Таким чином, до найбільш інформативних перемінних, згідно результатів проведеного кластерного аналізу, слід віднести: вік, тривалість захворювання, повільнохвильовий спектр (д- і и-хвилі) і високочастотний спектр (Ь- і   
в1-ритми) біоелектричної активності головного мозку. Зростання повільнохвильової активності в правій півкулі супроводжується зростанням високочастотних складових ЕЕГ, в той час аналогічні зміни повільнохвильової активності в лівій півкулі мають локально ізольований характер.

Для виділення фенотипічно ортогональних комплексів порушень серед психофізіологічних, нейропсихологічних і психометричних характеристик використовувався метод факторного аналізу. Факторизації були піддані значення 13 найбільш значущих та узагальнених характеристик хворих на шизофренію. Перший фактор (Ф1) – «високочастотні характеристики ЕЕГ», визначається трьома показниками, які відображають частку в загальній структурі ЕЕГ ритмічної активності трьох високочастотних діапазонів: Ь-, в1- і в2-хвиль. Більше того, з цими показниками корелювали два інших показники ЕЕГ: и-хвилі і медіана. Другий фактор (Ф2) – «повільнохвильова активність ЕЕГ» – описується показниками відповідних діапазонів біоелектричної активності головного мозку (д-і и-хвилі). Звертає на себе увагу той факт, що у зворотній кореляції з цими показниками виявились значення медіани і форма шизофренії. Третій фактор (Ф3) отримав назву «інтегративний показник нейрокогнітивних порушень». Максимальні (статистично вірогідні) навантаження по даному фактору мають показники оцінки когнітивних симптомів за стандартизованою шкалою PANSS і нейропсихологічною оцінкою нейрокогнітивного статусу хворого. В кореляційній плеяді цього фактора виявились: 1) форма шизофренії і частка Ь-хвиль (прямий кореляційний зв'язок ); 2) виразність д-і в2-хвиль (зворотний кореляційний зв'язок). Одержаний результат повністю співпадає з уже описаними результатами порівняльного дослідження психометричного і нейропсихологічного статусів хворих з різними формами шизофренії.

По четвертому фактору (Ф4) максимальне навантаження мали дві перемінні – вік і тривалість захворювання, тому він позначений як «хронометричний фактор». П'ятий фактор (Ф5) – «генетична схильність» – пов'язаний з однойменною ознакою (наявність серед родичів хворого хворих з аналогічним діагнозом). Крім того, з цим фактором в позитивному кореляційному зв'язку виявились показники «форма шизофренії» і «тип терапії», а в негативній – «вік». Факторні навантаження характеристик статусу хворих на шизофренію представлені у табл. 3.

Таким чином, проведений факторний аналіз із застосуванням методів аналізу головних компонент і варімакс-обертання підтвердив наявність в структурі психопатологічних і нейрокогнітивних порушень при шизофренії декількох самостійних компонентів. Всі виділені фактори можуть бути присутні у одного хворого, але вімінності в їх представленості визначають змістовно-структурну специфіку наявних нейрофізіологічних, нейропсихо-логічних і поведінкових порушень.

*Таблиця 3*

**Факторні навантаження характеристик хворих на шизофренію**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Характеристики статусу | Фактори | | | | |
| Ф1 | Ф2 | Ф3 | Ф4 | Ф5 |
| Форма шизофренії | – | -0,37 | 0,44 | - | 0,32 |
| Вік | – | – | – | 0,76 | -0,45 |
| Тривалість захворювання | – | – | – | 0,89 | – |
| д-хвилі | – | 0,81 | -0,27 | – | – |
| и-хвилі | 0,36 | 0,84 | – | – | – |
| Ь-хвилі | 0,77 | – | 0,28 | – | – |
| в1-хвилі | 0,87 | – | – | – | – |
| в 2-хвилі | 0,73 | – | -0,31 | – | – |
| Медіана | 0,45 | -0,71 | – | – | – |
| Тип терапії | – | – | – | – | 0,63 |
| Генетична схильність | – | – | – | – | 0,74 |
| Оцінка за PANSS | – | – | 0,81 | – | – |
| Нейропсихологічні синдроми | – | – | 0,68 | – | – |
| *%* дисперсії | 17,70 | 17,02 | 11,50 | 11,60 | 10,50 |

Примітка. Факторні навантаження <0,25 відсутні.

На підставі аналізу одержаних результатів розроблена інтегративна психофізіологічна модель, яка об'єднує інтерпретаційні схеми феноменологічного (клініко-описового) підходу, принципи нейропсихоло-гічного (системно-факторного) аналізу і дані об'єктивного дослідження біоелектричної активності мозку (рис. 1).

Дана модель відображає системний характер патогенезу шизофренії і включає в себе: середовищні фактори, дисбаланс нейрохімічної активності і метаболізму мозку, генетично детерміновані порушення церебральних функцій і мозкові дисфункції раннього онтогенезу, адаптивні механізми, нейрокогнітивні розлади і психопатологічні синдроми захворювання.

Основне значення в цій моделі займають нейрокогнітивні порушення, яким надається статус ключових і визначальних в симптоматиці шизофренії. Будучи біогенетично детермінованими, вони залежать від особливостей раннього онтогенезу (як органічного, так і соціально-психологічного порядку), церебральних дисфункцій в цілому і обміну нейромедіаторів. Структура нейрокогнітивних розладів визначає специфіку і виразність основних психопатологічних симптомів захворювання. Рівень участі кожного із складових елементів моделі дозволяє прогнозувати не тільки виразність основних симптомів шизофренії, але і ймовірну відповідь на проводиму терапію, і прогноз захворювання в цілому.

**Позитивні симптоми**

**Дисбаланс нейромедіаторів (дофамін/серотонін**)

**Генетичні, онтогенетичні церебральнні дисфункції, функціональні порушення мозкової діяльності**

**Нейрокогнітивні розлади**

**Негативні симптоми**

**Середовищні фактори**

***Рис. 1.* Модель патогенетичних механізмів нейрокогнітивних розладів   
у структурі психопатологічних симптомів при шизофренії**

Оскільки нейрокогнітивні розлади завжди присутні в актуальному статусі хворого на шизофренію, незалежно від стадії розвитку захворювання, і відрізняються доступністю емпіричної об'єктивації – все це робить нейрокогнітивні симптоми зручними для використання їх в якості показників оцінки ефективності терапії. Розроблена модель узагальнює наявні дані про різноманітність симптомокомплексів при різних формах шизофренії, і дозволяє розроблювати індивідуальні стратегії терапії шизофренії з урахуванням нейрофункціонального стану мозкових структур.

У п'ятому розділі наводяться результати дослідження ефективності терапії нейрокогнітивних розладів при шизофренії. Терапевтичний ефект оцінювався в контексті елімінації основних болісних проявів процесу (з використанням непараметричного ч2-критерію). Перевірка статистичної гіпотези підтвердила наявність статистично вірогідного зв'язку між виразністю нейрокогнітивних розладів при шизофренії та ефективністю проводимої антипсихотичної терапії (ч2=17,84; 0,05ч28=15,51; p<0,05). Адекватна оцінка ступеня виразності нейрокогнітивних розладів у хворих на шизофренію перед початком медикаментозної терапії дозволяє прогностично оцінити передбачуваний ефект психофармакотерапії.

На підставі патогенетичної моделі, запропонованої автором, були проведені дослідження, присячені проблемі резистентності до проводимої антипсихотичної терапії у хворих на шизофренію. З метою виділення групи пацієнтів з вираженою резистентністю було оглянуто 367 хворих на шизофренію, котрі вже отримують нейролептічну терапію. В якості основних клінічних маркерів резистентності розглядались: швидкий (в перші 3 дні терапії) розвиток виражених екстрапірамідних розладів (у вигляді окулогірних кризів, акатизії, гіперкінезів, гострих дистоній), які не реагують на застосування антипаркінсонічних препаратів; різке підсилення або поява продуктивної симптоматики (у вигляді галюцинаторних і маячних переживань, підсилення тривоги, поява страху) на тлі проводимої психофармакотерапії; швидкий розвиток виражених соматичних побічних ефектів психотропних препаратів за відсутності адекватної антипсихотичної реакції на проводиму терапію.

Перелічені ознаки виявлено у 29 хворих (20 чоловіків і 9 жінок) у віці   
від 18 до 26 років. Параноїдна форма шизофренії (F20.0) була діагностована   
у 17 хворих, проста форма (F20.6) – у 8 хворих, кататонічна форма (F20.2) –   
у 4 хворих. 26 пацієнтам була призначена традиційна терапія (аміназин, трифтазин, галоперідол), 2 пацієнти знаходились на монотерапії рисперідоном,   
1 пацієнт отримував оланзапін.

У більшості хворих даної групи (71,6*%*) була виявлена спадкова обтяженість, переважно неідентичними психічними захворюваннями. Згідно анамнестичних даних, про наявність пре- і антенатальної патології можна говорити в 93,1*%* випадків; стигми дизембріогенезу зафіксовано в 75,8*%* випадків; в 75,8*%* випадків відмічались алергічні реакції на харчові продукти в різні періоди онтогенезу, що є непрямим аргументом на користь можливих дисфункцій гіпоталамо-діенцефальної системи.

Для перевірки статистичної гіпотези щодо значимості виділених клінічних ознак в якості контрольної групи були відібрані у випадковому порядку   
29 хворих на шизофренію, котрі отримували нейролептичну терапію, але не демонстрували ознак резистентності. Порівняльний аналіз відмінностей у розподілі показників – спадкової обтяженості, наявністі пре- і антенатальної патології, стигм дизембріогенезу, харчових алергій – в двох групах   
з використанням U-критерію Манна-Уїтни підтвердив статистичну гіпотезу щодо вірогідно більш високих значень цих показників в групі хворих з резистентністю (Uемп.=179; U0,01=270; р≤0,01). Тому вказані клініко-анамнестичні показники хворих на шизофренію є маркерами схильності до терапевтичної резистентності.

В клінічній картині хворих з резистентністю до проводимої терапії переважали негативні і нейрокогнітивні симптоми. У більшої половини хворих (58,6*%*) вже до початку лікування спостерігались ознаки мікрокататонічної симптоматики у вигляді м′язової рігідності, пальцевих стереотипій, гіпомімії. Оцінка відмінностей між двома групами (основною і контрольною) за рівнем виразності трьох груп симптомів – позитивних, негативних і нейрокогнітивних – показала наступні результати: відсутність вірогідних відмінностей для показників позитивних симптомів (Uемп.=348; U0,05=314; р≥0,05); наявність вірогідних відмінностей для негативних (Uемп.=295; U0,05=314; р≤0,05) і нейрокогнітивних (Uемп.=113; U0,01=270; р≤0,01) симптомів. Серед психометричних характеристик, що використовуються для стандартизованого опису клінічної картини хворих на шизофренію, в якості прогностично значущих для оцінки успішності майбутньої терапії і ризику розвитку резистентності до неї виділені: виразність негативних симптомів (перш за все, емоційна і соціальна відстороненність) і нейрокогнітивних симптомів (порушення уваги, волі і концептуальна дезорганізація).

Були вивчені нейрофізіологічні і нейропсихологічні кореляти резистентності до терапії при шизофренії (табл. 4).

*Таблиця 4*

**Функціональна зацікавленість в патологічному процесі структур головного мозку у хворих на шизофренію**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Переважна зацікавленість структур мозку | Досліджувальні групи | |
| Хворі, резистентні до нейролептичної терапії (*%*) | Контрольна  група (*%*) |
| Структури лівої півкулі | 8,0 | 60,0 |
| Структури правої півкулі | 63,0 | – |
| Структури лівої і правої півкуль | 29,0 | 40,0 |

Розподіл нейропсихологічних синдромів, який свідчить про функціональну асиметрію порушень, та відображає переважну зацікавленість в патологічному процесі певної півкулі (або обох відразу) в контрольній і основній групі хворих має статистично вірогідні відмінності (ч2емп.=18,04; 0,01ч2крит.=16,81, p≤0,01).

Результати нейропсихологічного обстеження у більшості випадків відповідали нейрофізіологічним особливостям, виявленим при проведенні ЕЕГ дослідження. У хворих на шизофренію, резистентних до терапії традиційними нейролептиками, виявляється тенденція до переважання правосторонніх і двосторонніх порушень структур головного мозку. Зацікавленість конвексітальних структур проявляється на тлі загального порушення регуляторних та активаційних аспектів психічної діяльності, що свідчать про недостатність або дисфункції неспецифічних утворень головного мозку.

Виявлені ознаки функціональної церебральної дисфункції, які проявляються переважно в недостатності правопівкульних структур мозку, відображають схильність до резистентності до антипсихотичної терапії.

Згідно результатів проведених нейропсихологічних досліджень, основним радикалом увсіх виділених нейропсихологічних синдромів при шизофренії різних видів виступає нейродинамічний дефіцит, який бере саму безпосередню участь в механізмі формування нейрокогнітивних розладів. Нейрофізіологічним корелятом динамічного фактору в структурі психічної діяльності є неспецифічна активаційна система мозку, яка анатомічно підтримується роботою глибинних підкоркових і верхньостовбурових відділів мозку. Функціональний дефіцит неспецифічної активаційної системи мозку корелює з порушеннями процесів нейрорецепції в дофамінергічній системі (десенситизації дофамінових рецепторів), що є біохімічною базою активаційної системи.

Використання нейропсихологічних даних в клінічній практиці дозволяє визначити основні напрямки патогенетичних підходів до терапії, придатних для лікування нейрокогнітивних розладів при шизофренії.

Вибір терапевтичної тактики проводився в напрямку нормалізації активності дофамінових рецепторів з використанням традиційних методів терапії шизофренії (різні класи антипсихотичних препаратів), а також підвищення функціональної активності головного мозку за допомогою нейропротекторних і ноотропних лікарських речовин.

Спираючись на відомі механізми дії певного класу лікарських речовин,   
в лікувальних цілях були вибрані наступні препарати: ноотропні препарати з домінуючим мнестичним ефектом (піролідонові ноотропні препарати переважно метаболічної дії), ноотропні препарати змішанного типу з широким спектром ефектів (нейропротектори), активатори метаболізму мозку, антиоксиданти, речовини, що впливають на систему гамма-аміно-масляної кислоти (ГАМК).

Предметом порівняльного аналізу став актуальний нейрокогнітивний статус хворих на шизофренію, динаміка якого в процесі медикаментозної терапії використовувалась в якості критерію оцінки ефективності певного препарату. Математична оцінка вірогідності відмінностей і перевірка статистичних гіпотез проводилась з використанням критеріїв непараметричної статистики: U-критерій Манна-Уїтни; Т-критерій Вілкоксона; ч2-критерій.

В дослідження були включені пацієнти, які знаходились в стані ремісії і отримували монотерапію атиповим антипсихотиком. Призначення ноотропних препаратів проходило в якості додаткової терапії, використовувались середні терапевтичні дозування препаратів, що рекомендуються для даного контингенту хворих. Контрольну групу склали пацієнти, які знаходились на монотерапії атиповим антипсихотичним препаратом.

Порівняльний ступінь виразності динаміки нейрокогнітивних порушень у хворих на шизофренію залежно від використаного ноотропного препарату наведено в табл. 5.

*Таблиця 5*

**Рівень медикаментозної корекції нейрокогнітивних симптомів (р)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Нейрокогнітивні симптоми | Ноотропний засіб | | | |
| метаболічної дії | нейропро-текторної дії | антиокси-дантної дії | дії на ГАМК |
| Розлади мислення | <0,10 | ≤0,01 | ≤0,01 | ≤0,01 |
| Усвідомлення хвороби | ≥0,10 | ≥0,10 | ≤0,05 | ≥0,10 |
| Емоційно-вольові розлади | ≤0,01 | ≤0,01 | ≤0,01 | ≥0,10 |
| Соціальна активність | ≥0,10 | <0,1 | ≤0,05 | ≤0,05 |
| Нейродинамічний компонент діяльності | ≤0,05 | ≤0,01 | ≤0,01 | ≤0,05 |
| Довільна регуляція психічної діяльності | ≤0,05 | ≤0,05 | ≤0,01 | ≥0,10 |
| Увага | <0,10 | ≤0,01 | ≤0,01 | ≥0,10 |
| Пам′ять слухомовна | ≥0,10 | <0,10 | <0,10 | ≥0,10 |
| Пам′ять зорова | ≥0,10 | <0,10 | <0,10 | ≥0,10 |
| Зорово-просторові синтези | ≥0,10 | ≤0,05 | ≤0,05 | ≥0,10 |

Результати порівняльного дослідження підтвердили ефективність додаткової ноотропної терапії нейрокогнітивних розладів у хворих на шизофренію відносно групи контролю. Проведений аналіз (з використанням апарата математичної статистики) ефективності різних видів ноотропних препаратів (в якості додаткової терапії) продемонстрував, з одного боку, відносну стійкість нейрокогнітивних порушень (порівняно з психопатологічними симптомами) по відношенню до дії лікарських препаратів, а, з другого, – вибіркову дію ноотропів на структуру як психопатологічних, так і нейрокогнітивних симптомів. Ефективність терапії визначається механізмом дії використаного ноотропного препарату. В ході дослідження підтверджено незбіг клінічного і нейропсихологічного рівнів порушень. Запропонована схема оцінки корекцій цих порушень, яка побудована з урахуванням вказаного незбігу. Очевидним ефектом призначення всіх ноотропів є підвищення нейродинамічного рівня протікання психічної активності хворих. Із чотирьох використаних груп ноотропів тільки прийом ГАМК-ергічних препаратів не супроводжувався ефектами довільної регуляції власної діяльності у хворих. Три інших ноотропи – метаболічної, нейропротекторної та антиоксидантної дії – на нейропсихологічному рівні викликали комплексний ефект покращення нейродинамічних і регуляторних компонентів психічної діяльності. На клінічному рівні ці зміни набували диференційованого значення: на тлі прийому препарату метаболічної дії – це були виражені покращення емоційно-особистісного статусу хворого; нейропротектор­ної дії – комплексна корекція мислення, уваги і зорово-просторової діяльності в цілому (включаючи зорову пам′ять); антиоксидантної дії – значне покращення всіх психометричних показників психічної діяльності хворих. До відмінних ефектів речовин, які впливають на ГАМК, слід віднести вибіркове покращення соціальних функцій в поєднанні з елімінацією симптомів розладів мислення.

На підставі одержаних результатів розроблена і впроваджена схема диференційованого призначення ноотропних препаратів для додаткової терапії нейрокогнітивних розладів при шизофренії в період ремісії.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове розв’язання наукової проблеми, що виявляється в удосконаленні діагностики, та підвищенні ефективності лікування хворих на шизофренію на основі результатів комплексного патогенетичного дослідження нейрокогнітивних розладів в структурі психопатологічних проявів різних форм захворювання.

2. Центральною ланкою в патогенезі шизофренії є функціональна мозкова дестабілізація, клінічні прояви якої охоплюють широкий діапазон болісних симптомів – від нейрофізіологічного до клініко-описового рівнів аналізу. Виділено і описано диференційно-діагностичні ознаки, що визначають специфіку структури провідного синдрому у хворих з різними формами шизофренії.

Відзначено провідний радикал порушень при різних формах захворювання: при простій формі шизофренії – порушення уваги, операційні порушення і загальна аутизація психічної активності (ч2=11,24; 0,05ч24=9,49; р≤0,05); при параноїдній формі шизофренії – дезорганізація мислення, порушення абстрактного мислення, вольової сфери і соціального функціонування в цілому (ч2=14,03; 0,01ч24=13,28; р≤0,01); при кататонічній формі шизофренії – порушення операційних і основних психологічних умов когнітивної діяльності (уваги, інтенції, регуляції) (ч2=14,68; 0,05ч26=12,59; р≤0,05).

Виділено і описано три основних нейропсихологічних фактори психічних порушень при різних формах шизофренії, що мають синдромоутворююче значення в структурі цих порушень (ч2=41,14; 0,01ч215=30,58; р≤0,01); а саме: при простій формі – фактор дифузних модально-специфічних порушень; при параноїдній формі – фактор порушення вибірковості психічних процесів; при кататонічній формі шизофренії – фактор модально-неспецифічних порушень психічної діяльності.

Встановлено, що функціональні порушення мозкової активності мають диференційно-діагностичне значення для оцінки функціонального стану мозку хворих при різних формах шизофренії в спокої: для простої – поєднання   
низьких індексів Ь-активності (28,4±4,5) і в-активності (19,3±4,6; p≤0,01);   
для параноїдної – високий альфа-індекс (41,0±11,7; p≤0,01); для кататонічної форми шизофренії – мінімізація внеску Ь-активності (23,0±4,2; p≤0,01) при збереженні «нормальних» показників в-активності (26,6±9,6; p≤0,01).

3. Нейрокогнітивні порушення виявлено у хворих на просту, параноїдну і кататонічну форму шизофренії. Виразність нейрокогнітивних порушень, тяжкість захворювання і швидке формування дефекту зумовлені ступенем функціональної зацікавленості в патологічному процесі глибинних і правопівкульних структур головного мозку (ч2емп.=18,04; ч2крит.=16,81; р≤0,01).

4. Розроблено метод кількісної кваліфікації ступеня виразності нейрокогнітивних порушень, предметом діагностики якого є стан зорово-просторових синтезів, які вибірково порушені при шизофренії. Ступінь виразності порушень зорово-просторових синтезів при шизофренії корелює з негативною симптоматикою (ч2емп.=8,94; 0,01ч2=6,64; р≤0,01) і дозволяє оцінити функціональний стан правопівкульних структур головного мозку.

5. Розроблено теоретичну модель патогенетичних механізмів нейрокогнітивних розладів в структурі психопатологічних симптомів при шизофренії, згідно якій нейрокогнітивні розлади займають центральне місце в структурі психопатологічної симптоматики при шизофренії.

6. Ефективність фармакотерапії залежить від нейрофункціонального стану мозкових структур і має низькі показники у хворих з наявністю діенцефальних і правопівкульних дисфункцій (ч2=17,84; 0,05ч28=15,51; p<0,05). Ступінь втягненості в патологічний процес правопівкульних структур обтяжує загальну клінічну картину психопатологічних і нейрокогнітивних порушень при шизофренії і підвищує ризик формування резистентності до проводимої нейролептичної терапії.

7. Нейрокогнітивний статус хворих на шизофренію залишається індиферентним до дії традиційних антипсихотиків. Дія атипових антипсихотиків поширюється на окремі нейрокогнітивні функції та заснована на специфічних фармакологічних механізмах дії даних препаратів (р≤0,01).

8. Запропоновано схему диференційованого призначення ноотропних препаратів в якості додаткової терапії нейрокогнітивних розладів при шизофренії в період ремісії. Ноотропні препарати метаболічної дії, нейропротектори і активатори метаболізму викликають комплексний ефект покращення нейродинамічних і регуляторних компонентів психічної діяльності, які на клінічному рівні проявляються у вигляді: покращення емоційно-особистісного статусу хворого на тлі прийому препаратів метаболічної дії (Uемп.=19,4; U13/13=39; р≤0,01); комплексної корекції пам′яті і уваги хворих на тлі прийому нейропротекторів (Uемп.=20,6; U13/13=39; р≤0,01); загальне покращення показників психічної діяльності хворих на шизофренію на тлі прийому активаторів метаболізму (Uемп.=23,8; U13/13=39; р≤0,01).

9. Доведено ефективність розробленої теоретичної моделі в клінічній практиці: комплексний підхід до діагностики нейрокогнітивних розладів і їх специфічних патернів є основою використання нейрокогнітивних порушень в якості об′єктивних критеріїв оцінки ефективності проводимої терапії і прогнозу функціональних наслідків захворювання в цілому.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Вербенко В.А. Нейрокогнитивные расстройства при шизофрении. – Симферополь: ООО ДИАЙПИ, 2007. – 308 с.
2. Вербенко В.А. Патогенетические механизмы лекарственных экстрапирамидных расстройств (обзор) // Таврический журнал психиатрии. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 30-36.
3. Вербенко В.А. Функциональная организация мозга и развитие шизофрении // Таврический журнал психиатрии. – 2002. – Т. 6, № 3 (20). – С. 90-95.
4. Вербенко В.А. К вопросу о терапевтической резистентности шизофрении // Архів психіатрії. – 2002. – № 3 (30). – С. 96-99.
5. Вербенко В.А., Вербенко Н.В. Нейроэтологический анализ качества терапии шизофрении // Український вісник психоневрології. – 2002. – Т. 10, № 3 (32). – С. 30-34.
6. Вербенко В.А., Вербенко Н.В. Клинико-нейробиологические аспекты этнопсихиатрического понимания кататонической шизофрении // Таврический журнал психиатрии. – 2002. – Т. 6, № 4 (21). – С. 45-50.
7. Вербенко В.А., Строевская И.А. Сравнительный анализ эффективности терапии шизофрении атипичными антипсихотиками (клинический и нейрофункциональный аспект) // Таврический журнал психиатрии. – 2002. – Т. 6, № 1 (18). – С. 29-31.
8. Вербенко В.А. Нейробиологические маркеры эффективности лечения больных параноидной шизофренией // Таврический журнал психиатрии. – 2003. – Т. 7, № 1 (22). – С. 49-52.
9. Вербенко В.А. Нейробиологические маркеры «отрицательной резистентности» к психофармакотерапии шизофрении // Таврический журнал психиатрии. – 2003. – Т. 7, № 3 (24). – С. 88-91.
10. Вербенко В.А. Значение нейрокогнитивной дисфункции при оценке эффективности терапии // Таврический журнал психиатрии. – 2003. – Т. 7,   
    № 4 (25). – С. 56-60.
11. Вербенко В.А., Вербенко Н.В. Комплексное влияние экологических факторов на распространенность и динамику шизофрении в этнических группах Крыма // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 98-102.
12. Вербенко В.А., Парфенова Т.А. Значение экстрапирамидных расстройств при ранней оценке эффективности психофармакотерапии психозов // Таврический журнал психиатрии. – 2003. – Т. 7, № 2 (23). – С. 52-56.
13. Вербенко В.А. Клинические проявления нейрокогнитивной дисфункции у больных простой формой шизофрении // Архів психіатрії. – 2004. – Т. 10,   
    № 2 (37). – С. 101-105.
14. Вербенко В.А. Зрительно-пространственные синтезы у больных шизофренией и прогнозирование эффективности терапии // Таврический журнал психиатрии. – 2004. – Т. 7, № 1 (26). – С. 56-59.
15. Вербенко В.А. Клинико-патогенетический анализ эффективности фармакотерапии параноидной шизофрении // Таврический медико-биологический вестник. – 2004. – Т. 7, № 2. – С. 37-41.
16. Вербенко В.А. Дисфункция правого полушария головного мозга как один из факторов неблагоприятного течения шизофрении и резистентности к традиционной психофармакотерапии // Таврический журнал психиатрии. –   
    2004. – Т. 8, № 2 (27). – С. 63-69.
17. Вербенко В.А. Патогенез и клинические проявления нейрокогнитивного дефицита у больных параноидной формой шизофрении // Архів психіатрії. – 2006. – Т. 12, № 1-4 (44-47). – С. 118-126.
18. Вербенко В.А. Особенности нейрокогнитивного дефицита у больных параноидной формой шизофрении // Таврический журнал психиатрии. – 2005. – Т. 9, № 3 (32). – С. 23-25.
19. Вербенко В.А. Особенности нейрокогнитивных расстройств у больных простой формой шизофрении // Таврический журнал психиатрии. – 2006. – Т. 10, № 4 (37). – С. 16-22.
20. Вербенко В.А. Патогенез и клинические проявления нейрокогнитивного дефицита у больных кататонической формой шизофрении // Таврический журнал психиатрии. – 2006. – Т. 10, № 3 (36). – С. 38-47.
21. Вербенко В.А. Эффективность терапии нейрокогнитивных расстройств при шизофрении // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2007. – № 1 (11). – С. 90-94.
22. Вербенко В.А. Динамическая оценка нейрокогнитивных функций   
    в структуре психометрического и нейропсихологического статуса больных разными формами шизофрении // Український вісник психоневрології. – 2007. – Т. 15, № 3 (52). – С. 37-40.
23. Вербенко Н.В. Полиморфизм шизофрении в этносах Крыма /   
    Н.В. Вербенко, В.П. Самохвалов, В.А. Вербенко // Вербенко Н.В. Очерки этнической психиатрии / Под ред. проф. В.П. Самохвалова. Приложение к Таврическому журналу психиатрии. – Симферополь: ДОЛЯ, 2007. – С. 90-119.
24. Спосіб діагностики шизофренії: 66609 А. Україна А61В5/16 /   
    Н.В. Вербенко., В.А. Вербенко. – № 2003087343; Заявл. 05.08.2003; Опубл. 17.05.2004. Бюл. № 5. – 4 с.
25. Спосіб контролю психофармакотерапії: 66608 А. Україна А61В5/16 / Н.В. Вербенко, В.А. Вербенко. – № 2003087342; Заявл. 05.08.2003; Опубл. 17.05.2004. Бюл. № 5. – 4 с.
26. Вербенко В.А. Экспериментально-психологические методы исследования // Краткий курс психиатрии. Международная классификация болезней   
    (10 пересмотр). – Симферополь: «Соннат», 2000. – С. 56-79.
27. Вербенко В.А. Нарушения психологического развития // Краткий курс психиатрии. Международная классификация болезней (10 пересмотр). – Симферополь: «Соннат», 2000. – С. 239-260.
28. Вербенко В.А. Возрастная интерпретация / В.А. Вербенко,   
    В.П. Самохвалов // Краткий курс психиатрии. Международная классификация болезней (10 пересмотр). – Симферополь: «Соннат», 2000. – С. 87-90.
29. Вербенко В.А. Биологическая интерпретация / В.А. Вербенко,   
    В.П. Самохвалов // Краткий курс психиатрии. Международная классификация болезней (10 пересмотр). – Симферополь: «Соннат», 2000. – С. 91-95.
30. Психиатрия: Учебное пособие для студентов медицинских вузов /   
    Под ред. проф. В.П. Самохвалова. – Ростов на Дон.: Феникс, 2002. – 576 с.
31. Самохвалов В.П. Психическое состояние / В.П. Самохвалов,   
    И.В. Ганзин, В.А. Вербенко // Психиатрическая клиника: Учебное пособие для студентов и врачей интернов. – Симферополь, 2003. – С. 41-98.
32. Самохвалов В.П. Интерпретация психического состояния / В.П. Самохвалов, В.А. Вербенко // Психиатрическая клиника: Учебное пособие для студентов и врачей интернов. – Симферополь, 2003. – С. 99-124.
33. Самохвалов В.П. Соматические, неврологические, функциональные и биохимические методы исследования / В.П. Самохвалов, В.А. Вербенко,   
    Н.В. Вербенко // Психиатрическая клиника: Учебное пособие для студентов и врачей интернов. – Симферополь, 2003. – С. 125-148.
34. Самохвалов В.П. Частная психиатрия. Этиология, распространенность, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия основных психических расстройств / В.П. Самохвалов, А.А Коробов, В.А. Вербенко // Психиатрическая клиника: Учебное пособие для студентов и врачей интернов. – Симферополь, 2003. – С. 197-446.
35. Самохвалов В.П. Лечение психических расстройств / В.П. Самохвалов, В.А. Вербенко, Н.В. Вербенко // Психиатрическая клиника: Учебное пособие для студентов и врачей интернов. – Симферополь, 2003. – С. 501-548.
36. Psychiatry. Manual for medical students / Prof. V.P. Samokhvalov (Ed.) – Simferopol, 2005. – 352 p.
37. Вербенко В.А. Нейропсихологическая коррекция нарушений высших психических функций у детей дошкольного возраста // Таврический журнал психиатрии. – 2005. – Т. 9, № 1 (30). – С. 53-56.
38. Вербенко В.А. Нейропсихологическая диагностика. Коррекция отклонений и задержек психического развития ребенка: Методические рекомендации. – Симферополь, 2004. – 48 с.
39. Вербенко В.А. Нейропсихологический анализ эффективности лечения эндогенных психозов // А.Р. Лурия и психология 21 века: Тезисы сообщений. – М., 2002. – С. 27.
40. Вербенко В.А. Нейробиологические маркеры эффективности лечения шизофрении // Актуальні питання клінічної медицини та післядипломної освіти: Тези доп. наук.-практ. конф. – Ялта, 2004. – С. 114-115.
41. Кутько И.И. Комплексное влияние экологических факторов на распространенность психических расстройств в этнических группах Крыма /   
    И.И. Кутько, Н.В. Вербенко, В.А. Вербенко // Актуальні питання клінічної медицини та післядипломної освіти: Тези доп. наук.-практ. конф. – Ялта, 2004. – С. 140-141.

АНОТАЦІЯ

Вербенко В.А. Нейрокогнітивні розлади при шизофренії: патогенез, клініка, діагностика, терапія. – **Рукопис.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.16 – психіатрія. – Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, Київ, 2008.**

**Дисертація присвячена комплексному вивченню нейрокогнітивних розладів у структурі психопатологічних проявів при шизофренії; визначенню клініко-феноменологічних особливостей цих порушень; розробці і впровадженню ефективних комплексних методів діагностики і терапії нейрокогнітивних розладів у хворих з різними формами шизофренії.**

**Досліджено 367 хворих (256 хворих з параноїдною формою; 71 – простою формою; 40 – кататонічною формою шизофренії) у віці від 18 до 45 років.**

**Науково обгрунтовано, розроблено і реалізовано систематичне міждисциплінарне дослідження порушень нейрокогнітивних функцій і їх патогенетичних механізмів при шизофренії. Проведено дослідження ефективності терапії нейрокогнітивних розладів при шизофренії. Виявлено зв'язок між вираженістю нейрокогнітивних розладів і ефективністю антипсихотичної терапії.**

**Науково обгрунтована, розроблена і впроваджена в практику комплексна програма медикаментозної корекції нейрокогнітивних розладів у хворих на шизофренію.**

Ключові слова: **шизофренія, патогенез, нейрокогнітивні розлади, комплексна діагностика, мозкові структури, терапія.**

АННОТАЦИЯ

Вербенко В.А. Нейрокогнитивные расстройства при шизофрении: патогенез, клиника, диагностика, терапия. – **Рукопись.**

**Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – психиатрия. – Украинский научно-исследовательский институт социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, Киев, 2008.**

**Диссертация посвящена комплексному исследованию нейрокогнитивных расстройств в структуре психопатологических проявлений при шизофрении; определению клинико-феноменологических особенностей этих нарушений; разработке и внедрению эффективных комплексных методов диагностики и терапии нейрокогнитивных расстройств у больных разными формами шизофрении.**

**Было исследовано 367 больных (256 больных параноидной формой;   
71 – простой формой; 40 – кататонической формой шизофрении) в возрасте   
от 18 до 45 лет. Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и социодемографическим характеристикам.   
Проведен комплексный анализ результатов клинико-психопатологического, катамнестического, нейрофизиологического и нейропсихологического исследований больных разными формами шизофрении.**

Научно обоснован, разработан и реализован интегративный подход, сочетающий в себе методологические возможности психиатрии, нейропсихологии и нейрофизиологии, на основе которого осуществлено систематическое междисциплинарное исследование нарушений нейрокогнитивных функций и их патогенетических механизмов при шизофрении. Получены доказательства наличия связи между определенными нарушениями нейрокогнитивных функций и структурой психопатологических проявлений соответствующей формы шизофрении. Показано, что при кататонической форме шизофрении синдромообразующим является модально-неспецифический фактор нарушения психической деятельности; при простой форме шизофрении – фактор диффузных модально-специфических нарушений; при параноидной форме шизофрении – фактор нарушения избирательности психических процессов. Для всех форм шизофрении отмечено действие латерального фактора, который коррелирует с выраженностью психопатологической симптоматики. Основным радикалом нейропсихологических синдромов при шизофрении выступает нейродинамический дефицит, принимающий самое непосредственное участие в механизме формирования нейрокогнитивных расстройств.

Описаны показатели фоновой электрической активности мозга и реактивных изменений мощности основных ритмов ЭЭГ при функциональной нагрузке, имеющие дифференциально-диагностическое значение для оценки функциональных нарушений мозговой активности при разных формах шизофрении. Проведено исследование эффективности фармакотерапии нейрокогнитивных нарушений при шизофрении. Выявлена связь между выраженностью нейрокогнитивных расстройств и эффективностью антипсихотичес­кой терапии. Показано, что выраженные нарушения нейрокогнитивных функций коррелируют с низкой эффективностью проводимой психофармакотерапии.

Проведено клинико-сравнительное исследование терапевтической эффективности атипичных антипсихотических препаратов с учетом роли таких переменных, как структура психопатологической симптоматики и функциональная заинтересованность в патологическом процессе определенных зон головного мозга.

Изучены клинико-психопатологические и нейропсихологические показатели формирования у больных шизофренией резистентности к назначаемой антипсихотической терапии. Выявленные признаки функциональной церебральной дисфункции, проявляющейся преимущественно в недостаточности правополушарных структур головного мозга отражают предрасположенность к резистентности антипсихотической терапии. Проведено исследование эффективности дополнительной ноотропной терапии нейрокогнитив­ных расстройств у больных шизофренией. Показано воздействие ноотропов на структуру как клинических, так и нейрокогнитивных симптомов.

На основании полученных данных разработана теоретическая модель патогенетических механизмов нейрокогнитивных расстройств в структуре психопатологических симптомов при шизофрении, объединяющая интерпретационные схемы феноменологического (клинико-описательного) подхода, принципы нейропсихологического (системно-факторного) анализа и данные объективного исследования биоэлектрической активности мозга.

Данная модель отражает системный характер патогенеза шизофрении и включает в себя: средовые факторы, дисбаланс нейрохимической активности и метаболизма мозга, генетически детерминированные нарушения церебральных функций и мозговые дисфункции раннего онтогенеза, адаптивные механизмы, нейрокогнитивные расстройства и психопатологические синдромы заболевания.

Структура нейрокогнитивных расстройств предопределяет специфику и выраженность основных психопатологических симптомов заболевания. Уровень участия каждого из составляющих элементов модели позволяет прогнозировать не только выраженность основных симптомов шизофрении, но и вероятный ответ на проводимую терапию, и прогноз заболевания в целом.

**Предложен метод количественной квалификации степени выраженности нейрокогнитивных нарушений при шизофрении. Научно обоснована, разработана и внедрена в практику комплексная программа медикаментозной коррекции нейрокогнитивных нарушений у больных шизофренией с использованием атипичных антипсихотических и ноотропных препаратов с различными механизмами действия.**

Ключевые слова: **шизофрения, патогенез, нейрокогнитивные расстройства, комплексная диагностика, мозговые структуры, терапия.**

SUMMARY

V.A. Verbenko. Neurocognitive dysfunctions in schizophrenia: pathogenesis, clinic, diagnostic, therapy**. – Manuscript.**

**The thesis for the obtention of a Doctor of medical sciences degree in speciality 14.01.16 – psychiatry. – Ukrainian research institute of social and forensic psychiatry and drug abuse, Ministry of Public Health of Ukraine, Kуiv, 2008.**

**Dissertation is devoted the complex study of neurocognitive dysfunctions in the structure of psychopathological symptoms in schizophrenia; clinical and phenomenological features determination of these violations; development and introduction the effective complex methods diagnostics and therapy of neurocognitive dysfunctions at patients by the different forms of schizophrenia.**

**It was explored 367 patients (256 patients by a paranoid form; 71 – a simple form; 40 – by the catatonic form of schizophrenia) in age from 18 to 45 years. On the basis of research results the theoretical model of pathogeneses mechanisms neurocognitive dysfunctions is developed in the structure of psychopathological symptoms in schizophrenia.**

**The method of quantitative qualification degree of expressed neurocognitive violations is offered in schizophrenia. Scientifically grounded, developed and inculcated in practice complex program of neurocognitive dysfunctions medicinal correction at schizophreniс patients.**

Key words: **schizophrenia, pathogenesis, neurocognitive dysfunctions, integrative diagnostics, cerebral structures, therapy.**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Підписано до друку 04.02.2008 р. Формат 60Ч90/16.

Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9.

Тираж 100. Зам. 30

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

«Видавництво “Науковий світ”»®

Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.

м. Київ, вул. Боженка, 17, оф. 504.

200-87-13, 200-87-15, 8-050-525-88-77

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>