

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ
ПСИХІАТРІЇ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

МОЛЧАНОВА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.895.87–07–085:616.89–008.45

ДИСЕРТАЦІЯ
НЕЙРОКОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ І СОЦІАЛЬНЕ ФУНКЦІОНУВАННЯ У
ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ
(КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ)

14.01.16 – Психіатрія

Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня: кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О. О. Молчанова

Науковий керівник:

Дзеружинська Наталія Олександрівна,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Молчанова О. О. Нейрокогнітивні розлади і соціальне функціонування у хворих на параноїдну шизофренію (клініка, діагностика, лікування). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.16 «Психіатрія». Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ. Державна установа «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України», Київ, 2018.

У дисертаційній роботі на підставі комплексного клініко-анамнестичного, соціально-демографічного, клініко-психопатологічного, психодіагностичного та нейропсихологічного дослідження вперше були отримані дані про особливості соціального і когнітивного функціонування пацієнтів із параноїдною шизофренією з різною тривалістю захворювання.

Для реалізації мети і завдань дослідження було обстежено 71 хворого на параноїдну шизофренію (ПШ). На першому етапі дослідження ми проводили клінічне обстеження пацієнтів із шизофренією з метою вивчення психопатологічної структури захворювання та соціально-демографічних характеристик пацієнтів. На другому етапі виконання роботи усі пацієнти були оцінені за допомогою шкали оцінки позитивних та негативних симптомів (PANSS), шкали персонального та соціального функціонування (PSP), а також нейропсихологічних методик (Тест послідовних з'єднань частини А та В, Віконсинський тест розкладки карток, Тест Лурія) для виявлення особливостей когнітивного функціонування з метою подальшого використання цих даних при обґрунтуванні та розробці диференційованого комплексу заходів нейрокогнітивного відновлення цієї групи хворих. Також за нейропсихологічними методиками нами були оцінені включені у дослідження 42 здорові особи з метою порівняння нейрокогнітивного профілю та встановлення доменів когнітивного функціонування, у яких

пацієнти із ПШ мають найбільш виражені труднощі. З метою дослідження когнітивного функціонування ми використовували комп'ютеризовану батарею нейропсихологічних тестів «Нейродіагностикум» (Об'єдков В. Г., Гелда А. П., Білоруський державний медичний університет, № державної реєстрації 20071850). Дана батарея тестів дозволяє виявити порушення у таких доменах когнітивного функціонування як швидкість обробки інформації (speed of processing), увага/пильність (attention / vigilance), робоча пам'ять (working memory), зорова пам'ять та навчання (visual learning and memory), слухова пам'ять та навчання (verbal learning and memory), здатність до міркування та вирішення проблем (reasoning and problem solving).

Після проведення аналізу отриманих клінічних даних була розроблена програма нейрокогнітивного відновлення хворих на ПШ з урахуванням профілю когнітивного функціонування. Усі пацієнти, які були включені у дослідження випадковим методом були розділені на дві групи. Основна група, в якій окрім медикаментозного лікування проводились запропоновані диференційовані відновні заходи, спрямовані на покращення нейрокогнітивного функціонування, включала 40 пацієнтів. Групу порівняння склали 31 хворий, які отримували лише медикаментозне лікування. Надалі проводилась динамічна оцінка стану пацієнтів основної і контрольної груп за шкалами PANSS та PSP, а також нейрокогнітивними тестами через один та шість місяців.

На останньому етапі дослідження з метою вивчення впливу тривалості захворювання на ефективність нейрокогнітивних тренувань був проведений аналіз отриманих даних у підгрупах основної групи: перша підгрупа – пацієнти із тривалістю захворювання до 10 років, друга – пацієнти із тривалістю захворювання 10 і більше років.

На основі аналізу і узагальнення отриманих даних було встановлено, що у пацієнтів із шизофренією оцінка у пунктах шкали PANSS, які склали групу когнітивних порушень (КП) відповідно до авторської класифікації В. А. Вербенко (2007) була більш високою, ніж у інших пунктах шкали:

P2 концептуальна дезорганізація мислення $3,7 \pm 0,64$ бали (95 % ДІ від 3,55 до 3,85); N5 порушення абстрактного мислення $3,77 \pm 0,68$ бали (95 % ДІ від 3,61 до 3,93); N7 стереотипність мислення $3,77 \pm 0,42$ бали (95 % ДІ від 3,67 до 3,87); G11 труднощі концентрації уваги $3,78 \pm 0,44$ бали (95 % ДІ від 3,68 до 3,89); G12 порушення розсудливості та усвідомлення власної хвороби $3,08 \pm 0,76$ бали (95 % ДІ від 2,90 до 3,26); G13 вольові порушення $3,78 \pm 0,50$ бали (95 % ДІ від 3,66 до 3,90). Це вказує на актуальність пошуку методів корекції нейрокогнітивних порушень у пацієнтів із ПШ.

Найбільш виражені порушення за шкалою PANSS- більше трьох балів – спостерігались у пунктах P2 (дезорганізація мислення), N2 (емоційна відгородженість), N3 (труднощі у спілкуванні), N4 (пасивно-апатична соціальна відгородженість), N5 (порушення абстрактного мислення), N6 (порушення спонтанності і плавності мовлення), N7 (стереотипне мислення), G11 (порушення уваги), G12 (зниження критики до свого стану), G13 (розлади волі).

При оцінці соціального функціонування пацієнтів із ПШ за шкалою PSP найбільш виражені порушення у пацієнтів із ПШ були виявлені у областях «соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання» – $4,09 \pm 0,61$ бали (95 % ДІ від 3,95 до 4,24) та «стосунки з близькими та інші соціальні відносини» – $3,26 \pm 0,71$ бали (95 % ДІ від 3,09 до 3,43). Найменш вираженими були виявлені порушення у областях «догляд за собою (самообслуговування)» – $1,98 \pm 0,66$ бали (95 % ДІ від 1,82 до 2,14) та «порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка» – $1,12 \pm 0,33$ бали (95 % ДІ від 1,04 до 1,20), що обумовлено включенням у дослідження амбулаторних пацієнтів. Було виявлено, що майже усі пацієнти 70 (98,5 %) мали помітні, значно чи сильно виражені труднощі у області «соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання». 60 (84,5 %) пацієнтів мали такий же рівень порушень у області «стосунки з близькими та інші соціальні відносини». Лише у 13 (18,3 %) пацієнтів були відмічені помітні,

значно чи сильно виражені труднощі у догляді за собою (самообслуговуванні).

Усі пункти шкали PANSS, які склали групу КП, мали прямі кореляційні зв'язки між областю b соціального функціонування – «стосунки з близькими та інші соціальні відносини». Прямий кореляційний зв'язок також був виявлений між областями соціального функціонування а – «соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання», с – «догляд за собою» та вищезазначеними пунктами шкали PANSS окрім N5 (порушення абстрактного мислення). Найбільш виражений обернено пропорційний кореляційний зв'язок було виявлено між загальним балом PSP та усіма пунктами шкали PANSS, які склали групу КП. Таким чином, покращення когнітивного статусу сприятиме підвищенню рівня соціального функціонування.

За даними дослідження когнітивного функціонування найбільш виражені статистично достовірні порушення були виявлені при виконанні тесту послідовних з'єднань частин А та В ($153,6 \pm 84,06$ та $294,9 \pm 121,63$ відповідно). При виконанні Віконсинського тесту розкладки карток кількість пройдених карток становила $101,59 \pm 36,96$; загальна кількість правильних відповідей – $57,32 \pm 21,75$; відсоток загальних помилок – $42,32 \pm 14,53$; відсоток персеверативних помилок – $20,6 \pm 9,6$; кількість пройдених категорій – $2,83 \pm 1,8$; помилок утримання рахунку – $0,73 \pm 0,83$, що свідчить про дефіцит робочої пам'яті, швидкості обробки інформації та уваги у пацієнтів із шизофренією.

Слід звернути увагу, що 17 (23,95 %) обстежених із групи хворих на шизофренію не змогли завершити виконання частини В тесту послідовних з'єднань. Так, при виконання частини В тесту послідовних з'єднань пацієнти із ПШ виявляли труднощі у згадуванні попередньої цифри для того, щоб зробити наступний крок, що свідчить про дефіцит робочої пам'яті.

Виконання WCST супроводжувалось труднощами в утриманні умов сортування та зниженням мотивації до виконання завдання при появі на

екрані монітора повідомлення про помилку. Також при виконанні WCST спостерігалась статистично значимо більша кількість персеверативних помилок, менша кількість пройдених категорій і разом з тим менша кількість помилок утримання рахунку. Тобто пацієнти із ПШ не лише проходили менше категорій (надавали 10 правильних відповідей підряд), а й мали меншу кількість випадків, коли пацієнт не міг завершити категорію, але надавав 5 і більше послідовних правильних відповідей. Отримані дані узгоджуються із сучасними уявленнями про модель формування функціонального результату, зокрема твердженням про те, що нейропсихологічний профіль розглядається як фундаментальний рівень функціонального результату.

По тривалості захворювання пацієнтів було розподілено наступним чином: 37 (52,1 %) мали стаж захворювання до 10 років (в середньому – $5,32 \pm 2,84$), 34 (47,9 %) – 10 і більше років (в середньому – $18,67 \pm 6,77$). За результатами оцінювання по шкалі PANSS хворих на ПШ з різною тривалістю захворювання були виявлені статистично значимі відмінності за такими пунктами шкали PANSS як P2 концептуальна дезорганізація мислення – $3,51 \pm 0,73$ та $3,91 \pm 0,45$ відповідно, ($p=0,008$), G11 труднощі концентрації уваги – $3,67 \pm 0,47$ та $3,91 \pm 0,37$ відповідно ($p=0,024$), G12 порушення розсудливості та усвідомлення власної хвороби – $2,89 \pm 0,77$ та $3,29 \pm 0,71$ відповідно ($p=0,026$), G13 вольові порушення – $3,67 \pm 0,47$ та $3,91 \pm 0,51$ відповідно ($p=0,048$), що може бути обумовлено прогресивним перебігом захворювання. Разом з тим загальна оцінка за шкалами позитивних, негативних та загальних психопатологічних симптомів статистично значимо не відрізнялась.

При оцінці соціального функціонування за шкалою PSP не було виявлено статистично значимої різниці за загальним балом між пацієнтами із тривалістю захворювання до 10-ти років та 10 і більше років (загальний бал PSP $50,27 \pm 8,95$ та $48,67 \pm 6,40$ відповідно; $p=0,395$), що може бути обумовлено

значним зниженням рівня соціального функціонування вже після першого психотичного епізоду та ранньою інвалідизацією таких хворих.

Отримані результати виконання нейрокогнітивних тестів свідчать про співставимий профіль когнітивного функціонування у таких доменах як швидкість обробки інформації, увага/пильність, слухова пам'ять та навчання, робоча пам'ять серед пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років та 10 і більше років, що узгоджується із поглядами на нейрокогнітивні порушення у пацієнтів і шизофренією як на фундаментальну ознаку, якій властиві стабільність та персистування незалежно від фази захворювання та інших симптомів.

За результатами власних досліджень нами запропонована і апробована диференційована програма когнітивного відновлення, в якій відповідно до дизайну нашого дослідження прийняли участь 40 пацієнтів із параноїдною шизофренією, що знаходяться на амбулаторному лікуванні. Групу порівняння склали 31 пацієнт із загальної дослідженої групи, які отримували лише медикаментозне лікування. Було встановлено, що більшість пацієнтів демонструють поєднання порушень уваги, робочої пам'яті, слухової пам'яті, здатності до міркування та вирішення проблем, швидкості обробки інформації, що свідчить про дифузний характер когнітивних порушень. Однак найбільш вираженими порушеннями у цієї групи пацієнтів є швидкість обробки інформації та робоча пам'ять.

Програма нейрокогнітивного відновлення включала заходи, спрямовані на створення атмосфери довірчих відносин між пацієнтом і терапевтом, виконання вправ, спрямованих на покращення когнітивного функціонування, та планування повсякденних задач, які пацієнт мав прагнути виконати вдома до наступного заняття. Диференційований підхід при виборі основних задач нейрокогнітивного відновлення визначався найбільш ураженим доменом когнітивного функціонування із залученням найбільш збережених когнітивних функцій. Основними точками впливу програми когнітивного відновлення були швидкість обробки інформації,

увага, робоча пам'ять, слухова пам'ять. З метою підвищення комплайєнсу для кожного пацієнта було розроблене «Керівництво по індивідуальному застосуванню програми нейрокогнітивного відновлення», де у доступній формі для пацієнта викладені ключові аспекти занять. Нейрокогнітивні тренування проводились у відповідності до індивідуально розробленої програми з урахуванням когнітивного профілю пацієнта із частотою три заняття на тиждень тривалістю по 40 хвилин протягом одного місяця. Заняття були індивідуальними, оскільки виконання нейроконітивних тренувань потребує індивідуального роз'яснення задач заняття та модерації виконання завдань.

Отримані дані оцінювання запропонованого диференційованого комплексу когнітивного відновлення розглядались із позиції їх впливу на персональне та соціальне функціонування у основних областях: соціально-корисна діяльність, включаючи роботу та навчання, стосунки із рідними та інші соціальні відносини, догляд за собою (самообслуговування), порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка.

Оцінка ефективності комплексу нейрокогнітивного відновлення проводилась одразу після завершення комплексу нейрокогнітивних тренувань та через шість місяців.

Через один місяць спостереження були встановлені статично достовірні відмінності загального балу та пунктів шкали PANSS, що склали групу КП, між основною та контрольною групами. При оцінці внутрішньогрупової динаміки показників за шкалою PANSS було встановлено, що динаміка за загальним балом PANSS в основній групі склала -12,54 % ($p=0,001$), тоді як у контрольній групі цей показник становив -5,88 % ($p=0,074$). При порівнянні динаміки пунктів шкали PANSS, які склали групу КП, було встановлено, що найбільш вираженою в основній групі була динаміка за пунктами P2 (концептуальна дезорганізація мислення) -20,27 % ($p=0,001$), N7 (стереотипність мислення) -17,24 % ($p=0,001$), G11 (труднощі концентрації уваги) -19,09 % ($p=0,001$), G12 (порушення розсудливості та

усвідомлення власної хвороби) -14,42 % ($p=0,015$), G13 (вольові порушення) - 15,40 % ($p=0,001$), тоді як у контрольній групі ці показники склали -9,45 % ($p=0,452$), -5,3 % ($p=0,106$), -5,0 % ($p=0,147$), -6,27 % ($p=0,244$) та -8,20 % ($p=0,024$) відповідно. Через 6 місяців спостереження між групами зберігається достовірна різниця як за загальним балом PANSS ($p=0,0009$), так і за іншими пунктами шкали, що демонструє позитивні результати запропонованої програми нейрокогнітивного відновлення та збереження позитивної динаміки психічного стану.

Через один місяць спостереження загальний бал за шкалою PSP статистично достовірно підвищився у основній групі і змінився з інтервалу 41–50 до 51–60 ($p=0,0001$), що свідчить про наявність значно виражених порушень лише в одній із областей а-с, тоді як бал у інтервалі 41–50 свідчить про наявність значно виражених порушень у двох і більше областей. Таким чином, у пацієнтів основної групи стали менш виразними утруднення у щонайменше в одній із областей а-с. Динаміка загального балу за шкалою PSP в основній групі через один місяць склала 14,88 %, тоді як у контрольній групі цей показник склав 1,38 %. Найбільш виражені зміни спостерігались у областях стосунки з близькими та інші соціальні відносини та догляд за собою (-15,52 % та -15,22 % відповідно). Через 6 місяців спостереження позитивна динаміка зберігалась.

При порівнянні змін за нейрокогнітивними тестами у основній групі спостерігалась позитивна динаміка у всіх доменах когнітивного функціонування після проведення нейрокогнітивних тренувань. Через 1 місяць спостереження статистично значимо зменшився відсоток неправильних відповідей ($p=0,0001$), персеверативних помилок ($p=0,042$), збільшилась кількість помилок утримання рахунку (тобто пацієнти частіше надавали 5 і більше послідовних правильних відповідей) ($p=0,001$) та кількість пройдених категорій ($p=0,002$). Також спостерігалась позитивна динаміка у виконанні тесту послідовних з'єднань частини А та частини В. Через 1 місяць спостереження кількість пацієнтів основної групи, які

завершили виконання частини В тесту послідовних з'єднань, становила 75 %, WCST – 65 %, тоді як у контрольній групі ці показники склали 64,5 % та 41,9 % відповідно, що свідчить про позитивний вплив нейрокогнітивних тренувань на робочу пам'ять

При включенні у дослідження була виявлена статистично значуща різниця між пацієнтами із тривалістю захворювання до 10 років та 10 і більше років у пунктах шкали PANSS, що склали групу КП: P2 концептуальна дезорганізація мислення ($p=0,006$), G11 труднощі концентрації уваги ($p=0,03$), G12 порушення розсудливості та усвідомлення власної хвороби ($p=0,036$), тоді як за пунктами N5 порушення абстрактного мислення ($p=0,63$), N7 стереотипність мислення ($p=0,2$), G13 вольові порушення ($p=0,161$) та G15 соціальна активність ($p=0,08$) статистично значущої різниці не було виявлено. Після проведення нейрокогнітивних тренувань не спостерігалось статистично значущої відмінності за всіма пунктами, що склали групу КП, між пацієнтами обох підгруп, що свідчить про позитивний вплив нейрокогнітивних тренувань на когнітивне функціонування як у пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років, так і 10 і більше років. Через шість місяців спостереження статистично значуща різниця між пацієнтами із тривалістю захворювання до 10 років та 10 і більше років спостерігались за пунктами P2 ($p=0,02$), N7 ($p=0,03$), G11 ($p=0,006$), G15 ($p=0,037$), що свідчить про збереження позитивної динаміки через шість місяців після проведення нейрокогнітивних тренувань у пацієнтів з меншою тривалістю захворювання і втрату позитивної динаміки пацієнтами, що хворіють 10 і більше років.

Загальний бал за шкалою PSP при включенні у дослідження становив $52,94 \pm 9,3$ у пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років та $48,28 \pm 6,7$ у пацієнтів, що хворіють 10 і більше років ($p=0,075$). При оцінці відмінностей оцінки за шкалою PSP у окремих областях соціального функціонування було виявлено, що оцінка відносин з близькими ($p=0,354$), догляду за собою ($p=0,110$) та конфліктної поведінки ($p=0,793$) статистично значимо не

відрізнялась у пацієнтів обох підгруп. Статистично значимо нижчий бал у області соціально корисна діяльність мали пацієнти, що хворіють до 10 років ($3,73 \pm 0,6$ проти $4,14 \pm 0,5$; $p=0,043$). Через один місяць спостереження відзначалося покращення за загальним балом PSP без статистично значущої різниці між підгрупами: $59,78 \pm 9,1$ бали в підгрупі до 10 років та $56,38 \pm 7,0$ бали в підгрупі ≥ 10 років ($p=0,191$). Через 6 місяців спостереження відмінності між підгрупами набули статистичної достовірності за рахунок подальшого зростання рівня соціального функціонування пацієнтів з тривалістю захворювання до 10 років, чого не спостерігалось в підгрупі пацієнтів з тривалістю захворювання ≥ 10 років: $61,33 \pm 7,3$ проти $55,3 \pm 6,4$ бали відповідно ($p=0,01$). Отримані результати можуть свідчити про необхідність частішого проведення нейрокогнітивних тренувань у пацієнтів із більш тривалим терміном захворювання.

Після завершення нейрокогнітивних тренувань результати виконання нейрокогнітивних тестів пацієнтів, що хворіють до 10 років не відрізнялись від таких, що хворіють 10 і більше років. Тобто динаміка нейрокогнітивного функціонування була співставною у пацієнтів обох підгруп, що узгоджується із даними інших досліджень щодо ефективності нейрокогнітивного відновлення у пацієнтів із великим стажем захворювання.

Ключові слова: параноїдна шизофренія, нейрокогнітивний дефіцит, соціальне функціонування, нейрокогнітивне відновлення.

SUMMARY

Molchanova O. O. Neurocognitive deficit and social functioning in patients with paranoid schizophrenia (course, diagnostics, treatment). – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of medical sciences in speciality 14.01.16 «Psychiatry». – Bogomolets National Medical

University. State organization «Research institute of psychiatry of the Ministry of health of Ukraine», Kyiv, 2018.

The dissertation is the first study to obtain data about the peculiarities of social and cognitive functioning of patients with paranoid schizophrenia with different disease duration through the complex clinical-anamnestic, socio-demographic, clinical psychopathological, psychodiagnostic and neuropsychological research.

To achieve the goals and objectives of the study 71 patients with paranoid schizophrenia were examined. At the first stage of the research we conducted a clinical examination of patients with schizophrenia in order to identify the psychopathological structure of the disease and investigate the socio-demographic characteristics of patients. At the second stage of the research, all the patients were evaluated by means of Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Personal and Social Performance Scale (PSP), and neuropsychological techniques (Trail Making Test Parts A and B, Wisconsin Card Sorting Test –WCST, Luria Test) to identify the features of cognitive functioning in order to further utilize these data when developing a differentiated set of neurocognitive remediation measures for this group of patients. At the same time, we used neuropsychological methods to evaluate healthy individuals included in the study in order to compare the neurocognitive profile and to reveal domains of cognitive functioning in which patients with paranoid schizophrenia experience the most pronounced difficulties. To study cognitive functioning, we used a computerized neuropsychological battery of tests "Neurodiagnosticum" (Obyedkov V. G., Gelda A. P, Belorussian State Medical University, state registration number 20071850). This battery of tests allows to detect violations in such domains of cognitive functioning as speed of processing, attention / vigilance, working memory, visual memory and learning, verbal memory and learning, reasoning and problem solving.

After the analysis of the obtained clinical data, a differentiated program of neurocognitive remediation of patients with paranoid schizophrenia was developed taking into account the profile of cognitive functioning. All the subjects were

randomly distributed into two groups. The participants of the main group (N=40) were involved into the proposed differentiated recovery measures aiming at improving neurocognitive functioning complementary to pharmacotherapy. The control group consisted of 31 patients and those received only drug treatment. A dynamic assessment of the subjects' condition in the main and control groups using PANSS and PSP scales, as well as neurocognitive tests were conducted after one and six months of observation.

On the last stage of the research the analysis of obtained data in subgroups of the main group was conducted aiming to assess the impact of disease duration on the efficacy of neurocognitive training: the first subgroup consisted of patients with disease duration <10 years, the second subgroup ≥ 10 years.

On the basis of analysis and generalization of obtained data we established that in patients with schizophrenia the assessment on the PANSS scale items reflecting cognitive impairment (according to author classification by V. A. Verbenko, 2007) was higher than on other scale items: P2 (conceptual disorganization) 3.7 ± 0.64 points (95 % CI 3.55–3.85); N5 (difficulty in abstract thinking) 3.77 ± 0.68 points (95 % CI 3.61–3.93); N7 (stereotyped thinking) 3.77 ± 0.42 points (95 % CI 3.67–3.87); G11 (poor attention) 3.78 ± 0.44 points (95 % CI 3.68–3.89); G12 (lack of judgement and insight) 3.08 ± 0.76 points (95 % CI 2.90–3.26); G13 (disturbance of volition) 3.78 ± 0.50 points (95 % CI 3.66–3.90). These results indicate the unmet need of the methods of cognitive remediation in patients with paranoid schizophrenia.

The most pronounced violations according to the PANSS scale (more than three points) were observed in P2 (conceptual disorganization), N2 (emotional withdrawal), N3 (poor rapport), N4 (passive/apathetic social withdrawal), N5 (difficulty in abstract thinking), N6 (lack of spontaneity and flow of conversation), N7 (stereotyped thinking), G11 (poor attention), G12 (lack of judgement and insight), G13 (disturbance of volition).

The most pronounced violations of social functioning on the PSP scale in most patients were found in socially useful activities, including work, education –

4.09±0.61 points (95 % CI 3.95–4.24), personal and social relationships – 3.26±0.71 points (95 % CI 3.09–3.43). The least pronounced were violations in self-care – 1.98±0.66 points (95 % CI 1.82–2.14) and disturbing and aggressive behavior – 1.12±0.33 points (95 % CI 1.04–1.20), which is due to inclusion of outpatients into the study. We revealed that almost all patients (N=70, 98,5 %) experience substantial difficulties in socially useful activities, including work and education. 60 (84,5 %) patients had similar level of impairment in personal and social relationships. Only 13 (18,3 %) patients had substantial difficulties in self-care.

All the items of the PANSS scale, which formed a group of cognitive impairments, had direct correlation with the social function area b, that is personal and social relationships. Direct correlation was also found between the areas of social functioning a – socially useful activities, including work and education, c – self-care and the above mentioned features of the PANSS scale except N5 (difficulty in abstract thinking). The strongest inverse correlation was found between the general PSP score and all the items of the PANSS scale, which formed a group of cognitive impairments. Thus, the improvement of the cognitive status will help to increase the level of social functioning.

Assessment of cognitive functioning revealed the most pronounced statistically significant ($p < 0.05$) violations when performing a Trail Making Test Parts A and B (153.6±84.06 and 294.9±121.63 respectively). While performing Wisconsin Card Sorting Test the number of cards completed was 101.59±36.96; the total number of correct answers 57.32±21.75; proportion of total errors 42.32±14.53; proportion of perseverative errors 20.6±9.6; the number of categories completed 2.83±1.8; the number of failures to maintain set 0.73±0.83, indicating a deficiency of working memory, information processing speed and attention in patients with schizophrenia.

It is noteworthy that 17 (23.95 %) of examined patients with schizophrenia failed to complete Trail Making Test Part B. Thus, while performing Part B of the Trail Making Test, patients with paranoid schizophrenia were much more

likely than healthy individuals to find difficulty in recalling the previous figures in order to make the next step, indicating a deficiency of working memory.

While performing the WCST the subjects demonstrated difficulties in maintaining the sort criteria and a decrease in motivation to perform the task when the error message appeared on the monitor screen. The obtained data are consistent with modern ideas about the model of functional outcome formation, in particular the assertion that the neuropsychological profile is considered to be a fundamental level of functional outcome.

By disease duration patients distributed as followings: 37 (52.1 %) had duration up to 10 years (mean 5.32 ± 2.84 year), 34 (47.9 %) – 10 and more years (mean 18.67 ± 6.77 year). Based on the PANSS scores in patients with paranoid schizophrenia with different duration of the disease, statistically significant differences were noted for such items of the PANSS scale as P2 – conceptual disorganization (3.51 ± 0.73 and 3.91 ± 0.45 respectively, $p=0.008$), G11 – poor attention (3.67 ± 0.47 and 3.91 ± 0.37 , $p=0.024$), G12 – lack of judgement and insight (2.89 ± 0.77 and 3.29 ± 0.71 , $p=0.026$), G13 – disturbance of volition (3.67 ± 0.47 and 3.91 ± 0.51 , $p=0.048$), which may be due to the progressive course of the disease. At the same time, the severity of the positive, negative and general psychopathological symptoms did not differ significantly.

According to the results of the evaluation of social functioning on the PSP scale, there was no statistically significant difference between patients with disease duration of up to 10 years and 10 years or more (total score 50.27 ± 8.95 and 48.67 ± 6.40 respectively; $p=0.395$), which may be due to a significant decrease in the level of social functioning after the first psychotic episode and early disability of such patients.

The obtained results of neurocognitive testing suggest the compatible profile of cognitive functioning in such domains as speed of information processing, attention/vigilance, verbal memory and learning, working memory among the patients with disease duration <10 and ≥ 10 years, which corresponds to conception of neurocognitive impairment in patients with schizophrenia as a

fundamental feature consistently persisting irrespective of the disease phase and other symptoms.

According to the results of the research, we proposed and tested a differentiated program of cognitive remediation, which involved 40 outpatients with paranoid schizophrenia. The control group included 31 patients of the whole examined group, who received standard treatment. It was revealed that most patients exhibited a complex deficiency of attention, working memory, auditory memory, reasoning and problem solving, information processing speed, indicating the diffuse nature of cognitive impairment. However, the most severe violations in this group of patients were in the information processing speed and working memory capacity.

Neurocognitive remediation program included measures to develop trust-based relations between patient and therapist, performance of tasks aimed to improve cognitive functioning and planning of everyday home-based tasks which patient should have completed before the next visit. The differentiated approach in selecting the main objectives of neurocognitive remediation was determined by the most affected domain of cognitive functioning with the involvement of the most preserved cognitive functions. The key objects of impact of the cognitive remediation program were the information processing speed, attention, working and auditory memory capacity. In order to improve compliance we developed the Guide to individual application of neurocognitive remediation program for each individual patient. The Guide included the description of key training aspects in friendly form.

Neurocognitive training reflected the individually developed program, taking into account the cognitive profile of the patients. 40 minute sessions were conducted three times a week during one month. The classes were individual, since the neurocognitive training requires an individual explanation of the tasks and moderation of their execution.

The data obtained as a result of the evaluation of the proposed differentiated complex of cognitive restoration were considered in terms of their

influence on personal and social functioning in the main areas: socially useful activities, including work, education, personal and social relationships, self-care, disturbing and aggressive behavior.

The evaluation of the effectiveness of the neurocognitive remediation complex was carried out immediately after the completion of the neurocognitive training and six months later.

After one month of observation statistically significant differences in total score and PANSS items reflecting cognitive impairment were found between the main and the control group. The assessed PANSS score dynamics in the main group was -12.54 % ($p=0.001$) while in the control group -5.88 % ($p=0.074$). The comparison of dynamics of PANSS items reflecting cognitive impairment established the most pronounced dynamics in the main group in P2 – conceptual disorganization (-20.27 %, $p=0.001$); N7 – stereotyped thinking (-17.24 %, $p=0.001$); G11 – poor attention (-19.09 %, $p=0.001$); G12 – lack of judgement and insight (-14.42 %, $p=0.015$); G13 – disturbance of volition (-15.40 %, $p=0.001$), while in the control group the same items changed by -9.45 % ($p=0.452$), -5.3 % ($p=0.106$), -5.0 % ($p=0.147$), -6.27 % ($p=0.244$) and -8.20 % ($p=0.024$) respectively. After 6 months of observation statistically significant differences between groups persisted on the total PANSS score ($p=0.0009$) as well as other scale items, thus demonstrating beneficial effect of suggested neurocognitive remediation program and persistence of positive dynamics in mental status.

After one month of observation the total score on PSP scale increased significantly in the main group and changed from 41–50 to 51–60 ($p=0.0001$) reflecting substantial impairments only in one of a-c areas, while the score 41–50 reflects substantial impairments in two or more areas. Thus, in patients of the main group difficulties were mitigated at least in one of a-c areas. The total PSP score dynamics in the main group reached 14.88 % after one month, while in control group it was 1.38 %. The most pronounced changes were observed in personal and social relationships area as well as in self-care (-15.52 % and -15.22 % respectively). After 6 month of observation positive dynamics persisted.

Comparison of changes in neurocognitive tests performance in the main group revealed improvement in all domains of cognitive functioning after the neurocognitive training. After 1 months of observation a significant decrease in the percentage of total errors ($p=0.0001$) and perseverative errors ($p=0.042$) was found, and also an increase in the number of categories completed ($p=0.002$) and failures to maintain set (because patients were more likely to give 5 and more consecutive correct answers) ($p=0.001$). Some positive dynamics was also observed while carrying out the Trail Making Test Parts A and B. After 1 month of observation the proportion of patients who completed the Trail Making Test Part B was 75 % and the WCST – 65 % in the main group, while the same indexes were 64.5 % and 41.9 % respectively in the control group, thus demonstrating beneficial effect of neurocognitive training on the working memory.

Upon inclusion into the research a statistically significant difference was found between the patients with a duration of the disease up to 10 years and those with 10 years or more in terms of the PANSS scale items reflecting cognitive impairments, namely P2 ($p=0.006$), G11 ($p=0.03$), G12 ($p=0.036$). At the same time no statistically significant difference was found in items N5 ($p=0.63$), N7 ($p=0.2$), G13 ($p=0.161$) and G15 ($p=0.08$). After conducting neurocognitive training, there was no statistically significant difference in all the items that formed a group of cognitive impairments between subgroups, indicating a positive effect of neurocognitive training on cognitive functioning in patients with disease duration up to 10 years as well as those with 10 years or more. After six months of observation statistically significant difference between patients with disease duration up to 10 years and those with 10 years or more was observed in items P2 ($p=0.02$), N7 ($p=0.03$), G11 ($p=0.006$), G15 ($p=0.037$), demonstrating the persistence of positive dynamics 6 months after the completion of neurocognitive training in patients with shorter disease duration and loss of improvement in patients with disease duration 10 years and more.

At the beginning of the research the total score on the PSP scale among the patients with a duration of the disease up to 10 years was 52.94 ± 9.3 , while among

the patients with a disease duration of 10 years or more – 48.28 ± 6.7 ($p=0.075$). As a result of analysis of the differences in scores on the PSP scale in some domains of social functioning, it was found that the evaluation of relationships with relatives ($p=0.354$), self-care ($p=0.110$) and conflict behavior ($p=0.793$) were not significantly different between patients in both subgroups. The statistically significant lower score in the domain of socially useful activity was found among the patients with a duration of the disease up to 10 years (3.73 ± 0.6 versus 4.14 ± 0.5 , $p=0.043$). After one month of observation the improvement on the total PSP score without statistically significant difference between the subgroups was found: 59.78 ± 9.1 points in the subgroup <10 years and 56.38 ± 7.0 points in the subgroup ≥ 10 years ($p=0.191$). After 6 months of observation the difference between subgroups reached statistical significance due to the further increase in the level of social functioning in patients with disease duration up to 10 years, which was not observed in the subgroup ≥ 10 years: 61.33 ± 7.3 vs 55.3 ± 6.4 points respectively ($p=0.01$). The obtained results may indicate the need for more frequent neurocognitive training in patients with a longer duration of the disease.

After completion of the neurocognitive training, the results of the neurocognitive tests among the patients with disease duration up to 10 years did not differ from those with a disease duration of 10 years or more. Thus, the dynamics of neurocognitive functioning was consistent in patients of both subgroups, which correlates with the data from other studies on the efficacy of neurocognitive recovery in patients with a long history of the disease.

Key words: paranoid schizophrenia, neurocognitive deficit, social functioning, neurocognitive remediation.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Дзеружинська Н. О., Молчанова О. О. Нейрокогнітивні порушення та методи їх корекції у хворих на параноїдну шизофренію. Таврический журнал психиатрии. 2013. Т. 16, № 3 (64). С. 9–15. Дисертант приймав участь у формуванні мети дослідження, самостійно здійснив набір клінічного матеріалу, провів аналіз та статистичну обробку отриманих результатів.
2. Нестерович А. Н., Объедков В. Г., Дзеружинская Н. А., Молчанова Е. А, Нейрокогнитивные корреляты психопатологических дименсий шизофрении. Психічне здоров'я. 2014. № 3–4 (44–45). С. 21–29. Дисертант приймав участь у відборі літературних джерел для огляду та їх аналізі.
3. Молчанова О. О., Дзеружинська Н. О. Нейробиологія когнітивних порушень у хворих на шизофренію. Архів психіатрії. 2016. Т. 22, № 2 (85). С. 60–64. Дисертантом запропоновано гіпотезу дослідження, проведено відбір літературних джерел для огляду та їх аналіз, обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження.
4. Молчанова О. О. Нейрокогнітивний дефіцит і соціальне функціонування у хворих на параноїдну шизофренію. Архів психіатрії. 2017. Т. 23, № 3(90). С. 180–185.
5. Молчанова О. О. Нейрокогнітивне відновлення хворих на параноїдну шизофренію. Психосоматична медицина та загальна практика. 2017. № 2 (4): e020492. DOI 10.26766/PMGP.V2I4.92.
6. Молчанова О. О., Дзеружинська Н. О. Соціальне та когнітивне функціонування хворих на параноїдну шизофренію з різною тривалістю захворювання. Міжнародний психіатричний, психотерапевтичний та психоаналітичний журнал. 2017. Т. 10, № 3, 4 (37–38). С. 23–30. Дисертант

приймав участь у формуванні мети дослідження, самостійно здійснив набір клінічного матеріалу, провів аналіз та статистичну обробку отриманих результатів.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

7. Молчанова Е. А. Нейрокогнитивный дефицит и социальное функционирование у пациентов с шизофренией. Таврический журнал психиатрии. 2013. Т. 17, № 2 (63). С. 55.

8. Молчанова О. О. Нейрокогнітивні порушення і соціальне функціонування у хворих на параноїдну шизофренію. Тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Психіатрія ХХІ століття: проблеми та інноваційні рішення», 27–29 квіт. 2017 р. Архів психіатрії. 2017. Т. 23, № 2 (89). С. 155–156.

9. Молчанова О. О. Нейрокогнітивний дефіцит і соціальне функціонування у хворих на шизофренію. Актуальні питання сучасної психіатрії, наркології та неврології: тези доп. конф. за участю міжнар. спеціалістів, 7–9 жовт. 2015 р. Харків, 2015. С. 97–98.

10. Молчанова О. О. Вплив комп'ютеризованих нейрокогнітивних тренувань на рівень соціального функціонування хворих на параноїдну шизофренію. IV Наукова конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у сучасній науці»: зб. наук. пр. Харків: Технологічний центр, 2016. С. 26.

11. Молчанова О. О. Нейрокогнітивний дефіцит і соціальне функціонування у хворих на параноїдну шизофренію з різною тривалістю захворювання. Актуальні питання психіатричної і наркологічної допомоги в Україні та світі. Особистісно-орієнтована психотерапія: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 жовт. 2017 р. Київ, 2017. С. 17.

12. Молчанова О. О., Дзеружинська Н. О. Нейрокогнітивний дефіцит і соціальне функціонування хворих на шизофренію. Психічне здоров'я. 2017.

№ 2 (51). С. 120–121. Дисертантом проведено набір пацієнтів, клінічне обстеження, статистичну обробку отриманих результатів та їх аналіз, написано тези.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	26
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1 НЕЙРОКОГНІТИВНИЙ ДЕФІЦИТ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ, СОЦІАЛЬНЕ ФУНКЦІОНУВАННЯ ТА НЕЙРОКОГНІТИВНЕ ВІДНОВЛЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	35
1.1 Нейрокогнітивне функціонування при шизофренії, його значення у формуванні соціального функціонування	35
1.1.1 Поняття нейрокогнітивного функціонування, домени нейрокогнітивного функціонування	35
1.1.2 Актуальність дослідження нейрокогнітивного дефіциту	38
1.1.3 Моделі когнітивного дефіциту	42
1.1.4 Проблема нейрокогнітивного дефіциту при шизофренії	44
1.1.5 Взаємозв'язки когнітивних функцій з іншими симптомами шизофренії	46
1.2 Нейрокогнітивне відновлення при шизофренії	50
1.2.1 Обґрунтування нейрокогнітивного відновлення при шизофренії	50
1.2.2 Задачі, напрямки та методи нейрокогнітивного відновлення при шизофренії	51
1.2.3 Вплив віку пацієнтів та тривалості захворювання на результати когнітивно-відновлювальної терапії	55
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ, ДИЗАЙН І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	60
2.1 Матеріали та дизайн дослідження	60
2.2 Методи дослідження	62
2.2.1 Клініко-анамнестичний та соціально-демографічний методи ...	62
2.2.2 Клініко-психопатологічний метод	63
2.2.3 Психодіагностичний метод	63

2.2.4 Нейропсихологічний метод	68
2.2.5 Статистичні методи	75
2.3 Соціально-демографічні характеристики пацієнтів, включених у дослідження	76
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ, СОЦІАЛЬНОГО ТА КОГНІТИВНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ ...	79
3.1 Клініко-психопатологічна структура та соціальне функціонування обстежених пацієнтів	79
3.2 Характеристика когнітивного функціонування обстежених пацієнтів	84
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ, СОЦІАЛЬНОГО ТА КОГНІТИВНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З РІЗНОЮ ТРИВАЛІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ	92
4.1 Клініко-психопатологічні особливості та соціальне функціонування хворих на параноїдну шизофренію з різною тривалістю захворювання	92
4.2 Когнітивне функціонування хворих на параноїдну шизофренію з різною тривалістю захворювання	96
РОЗДІЛ 5 НЕЙРОКОГНІТИВНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ	102
5.1 Передумови для розробки комплексу заходів, спрямованих на нейрокогнітивне відновлення хворих на параноїдну шизофренію ...	102
5.2 Диференційована програма когнітивного відновлення хворих на параноїдну шизофренію	103
5.3 Результати проведення диференційованої програми когнітивного відновлення хворих на параноїдну шизофренію	112
5.4 Оцінка впливу тривалості захворювання на ефективність	123

нейрокогнітивних тренувань	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	128
ВИСНОВКИ	135
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	137
ДОДАТОК А	155
ДОДАТОК Б	156
ДОДАТОК В	157

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

PANSS	– шкала оцінки позитивних, негативних та загальних психопатологічних синдромів (S. R. Kay із співавторами)
PSP	– шкала особистісного та соціального функціонування
TMT A	– Тест послідовних з'єднань частина А
TMT B	– Тест послідовних з'єднань частина В
WCST	– Вісконсинський тест розкладки карток
КД	– когнітивний дефіцит
КФ	– когнітивні функції
МКХ-10	– Міжнародна класифікація хвороб десятого перегляду
ПШ	– параноїдна шизофренія
р.	– роки

ВСТУП

Актуальність теми. Шизофренія є одним з найбільш поширених психічних розладів, який призводить до несприятливих соціальних та економічних наслідків. Поширеність шизофренії в загальній популяції становить близько 1,0 % [1]. На сьогодні завдяки фармакотерапії при шизофренії можливо усуненням позитивних симптомів, перериванням гострого психозу та запобігання госпіталізацій шляхом підтримуючого лікування. Разом з тим функціональний статус пацієнтів залишається незадовільним, хоча більшу частину часу вони проводять у соціумі [2, 3].

За результатами дослідження Р. D. Harvey та співавторів (2012) лише 19 % з обстежених пацієнтів за всю історію захворювання мали три ознаки соціальної адаптації – власну сім'ю, роботу та фінансову незалежність [4]. За даними інших авторів дві третини пацієнтів із шизофренією ніколи не одружуються [5], менше 15 % намагаються знайти роботу [6], 20 % стають безхатченками [7]. З'являється все більше даних про те, що саме когнітивний дефіцит (КД) справляє значний негативний вплив на довготривалий прогноз та можливості соціалізації хворих на шизофренію [8, 9]. Когнітивні порушення в структурі психічних розладів розглядаються як один зі значущих критеріїв прогнозу захворювання, ефективності терапії та реабілітації, визначають динаміку якості життя й соціальної адаптації пацієнтів. Окрім первинної нейродегенеративної патології (хвороби Альцгеймера та інших деменцій), когнітивні порушення мають значну питому вагу у структурі клінічних проявів афективних розладів і шизофренії [10–15].

Слід зазначити, що порушення когнітивних функцій (КФ) спостерігаються у 70–98 % пацієнтів із шизофренією незалежно від виразності позитивних, негативних та афективних симптомів захворювання

[16, 17]. Тому пошук можливостей відновлення когнітивного функціонування є одним із найбільш актуальних напрямків досліджень.

На сьогодні показаний позитивний вплив деяких атипичних антипсихотиків на когнітивне функціонування у пацієнтів із шизофренією [18, 19]. Ще одним напрямком, який розглядається як прокогнітивна інтервенція, є нейрокогнітивні тренування [20]. Згідно із даними метааналізів [21] нейрокогнітивні тренування справляють позитивний ефект у відношенні виконання пацієнтами когнітивних тестів (0,41; ДІ від 0,29 до 0,52; $p < 0,001$) і дещо менший ефект у відношенні соціального функціонування (0,35; ДІ від 0,07 до 0,62; $p < 0,05$). Однак дослідники зазначають, що невирішеними питаннями у цьому напрямку залишаються можливості персоналізації заходів, спрямованих на когнітивне відновлення, та дослідження впливу тривалості захворювання на ефективність нейрокогнітивних тренувань. Також слід відмітити, що у більшості досліджень КД, соціальне функціонування та їх динаміка в ході лікувально-реабілітаційного процесу вивчалися за участю як амбулаторних, так і стаціонарних пацієнтів, ступінь соціальної залученості яких може суттєво відрізнятися, що ускладнює узагальнення результатів та формування висновків відносно користі та економічної обґрунтованості нейрокогнітивних тренувань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом НДР кафедри психіатрії наркології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Протирецидивна терапія та третинна профілактика нециркулярних депресій при основних формах психічних розладів в період ремісії» (№ держреєстрації 0115U000699). Дисертант є співвиконавцем даного дослідження.

Мета дослідження.

Удосконалити амбулаторну психіатричну допомогу хворим на параноїдну шизофренію (ПШ) шляхом розробки та впровадження

диференційованої програми нейрокогнітивного відновлення на основі вивчення клініко-психопатологічних особливостей, соціального функціонування та когнітивного профілю даної категорії пацієнтів

Задачі дослідження:

1. Дослідити клініко-психопатологічні особливості, соціальне функціонування та когнітивний профіль амбулаторних хворих на ПШ.
2. Оцінити взаємозв'язок нейрокогнітивних порушень та соціального функціонування у хворих на ПШ.
3. Встановити особливості клініко-психопатологічної картини, структури нейрокогнітивних порушень та соціального функціонування у хворих на ПШ з різною тривалістю захворювання (до 10 років та 10 і більше років).
4. Розробити, впровадити та оцінити ефективність диференційованої програми когнітивно-відновлювальної терапії хворих на ПШ з різною тривалістю захворювання.

Об'єкт дослідження: параноїдна шизофренія

Предмет дослідження: клініко-психопатологічні, нейрокогнітивні особливості захворювання та соціальне функціонування хворих на ПШ з різною тривалістю захворювання, когнітивно-відновлювальна терапія.

Методи дослідження: соціально-демографічний, клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, нейропсихологічний, статистичний.

Клініко-анамнестичний метод включав в себе вивчення анамнезу та історії захворювання пацієнта з ПШ. За допомогою соціально-демографічного методу вивчались такі характеристики як вік пацієнта, рівень освіти, сімейний стан, трудова діяльність, наявність інвалідності через психічне захворювання та ін.

Клініко-психопатологічний метод дослідження полягав у вивченні скарг, анамнезу життя та хвороби, психічного стану пацієнта.

Психопатологічна діагностика психічних розладів проводилась у відповідності із дослідницькими діагностичними критеріями міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

З метою стандартизованої оцінки клінічних проявів застосовувались шкала оцінки позитивних та негативних симптомів Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) і шкала персонального та соціального функціонування Personal and Social Performance scale (PSP).

З метою оцінки нейрокогнітивного функціонування використовувалась комп'ютеризована батарея нейропсихологічних тестів «Нейродіагностикум» (Об'єдков В. Г., Гелда А. П., Білоруський державний медичний університет, № державної реєстрації 20071850). Нейрокогнітивне функціонування оцінювалось у доменах, які були визначені ініціативою MATRICS як найбільш значущі при шизофренії, а саме: швидкість обробки інформації, увага/пильність, робоча пам'ять, зорова пам'ять та навчання, слухова пам'ять та навчання, здатність до міркування та вирішення проблем. Використовувались Вісконсинський тест розкладки карток, Тест послідовних з'єднань частини А та В, тест Лурія.

Статистичний аналіз даних проведено з використанням ліцензійної версії програми статистичного аналізу STATA 12.1. Нами проведено аналіз частотних характеристик якісних параметрів (соціально демографічних та інших) з розрахунком абсолютного числа спостережень в досліджуваних групах та розподілом характеристик у %. Для кількісних показників проведено розрахунок середніх значень з оцінкою їх варіабельності (середня арифметична ($\bar{X}$), середньоквадратичне відхилення (стандартне відхилення – SD), визначення статистичної значимості результатів з розрахунком середньої похибки середніх величин (m) та визначенням 95 % довірчих інтервалів. Порівняльний аналіз частотних характеристик (для якісних ознак) з оцінкою суттєвості різниці між порівнюваними групами проводили за критерієм χ^2 – квадрат. У випадках аналізу характеристик, що рідко

виявлялись в досліджуваних групах (число спостережень в підгрупах – 5 і менше) використовували точний критерій Фішера. На попередньому етапі аналізу визначали характер розподілу даних з оцінкою нормальності розподілу (за критерієм Шапіро-Уїлка), що було обґрунтуванням для подальшого застосування параметричних (t-тест) та непараметричних методів аналізу (критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні). Оцінку взаємозв'язку між досліджуваними параметрами когнітивних, психодіагностичних тестів та інших характеристик хворих проводили за ранговим коефіцієнтом кореляції Спірмена і оцінкою статистичної значимості результатів ($p < 0,05$).

При плануванні дослідження прийнято граничний рівень похибки першого роду (α) не вище 5 % – ($p < 0,05$), та рівень похибки другого роду (β) не вище 20 %, що забезпечило потужність дослідження на рівні не нижче 80 %.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вперше співставлено клініко-психопатологічні особливості та структуру нейрокогнітивних порушень амбулаторних хворих на параноїдну шизофренію зі стажем хвороби до 10 років та 10 і більше років. Також вперше розглянуто особливості соціального функціонування у даних груп хворих та проведено аналіз зв'язку когнітивного профілю та рівня соціального функціонування. Вперше запропоновано диференційовану програму когнітивно-відновлювальної терапії у групі пацієнтів, що досліджується. Вивчено ефективність застосування даної програми нейрокогнітивного відновлення щодо рівня когнітивного та соціального функціонування у хворих на ПШ з різною тривалістю хвороби. Катамнестично (через 6 місяців) оцінено стійкість змін клініко-психопатологічної симптоматики, когнітивного профілю та рівня соціального функціонування даних осіб.

Практичне значення одержаних результатів полягає у підвищенні рівня когнітивного та соціального функціонування у хворих на ПШ з різною тривалістю хвороби завдяки застосуванню диференційованої програми нейрокогнітивного відновлення.

Отримані дані щодо структури когнітивного профілю та соціального функціонування хворих на шизофренію з різною тривалістю хвороби можуть бути застосовані при створенні індивідуальних реабілітаційних програм з метою покращення результатів терапії та отримання якісної стійкої ремісії захворювання.

Використання запропонованої нами програми нейрокогнітивного відновлення дозволить покращити якість надання медико-соціальної допомоги хворим на шизофренію (шляхом підвищення рівня соціального функціонування) та адаптацію хворих у соціумі.

Розроблені за результатами дисертаційної роботи практичні рекомендації використовуються в практиці спеціалістів ТМО «ПСИХІАТРІЯ» у місті Києві (Київські міські психоневрологічні лікарні № 1, № 2, № 3 і психоневрологічні диспансери № 1, № 2, № 3, № 4, № 5) та комунального лікувально-профілактичного закладу «Ніжинська центральна міська лікарня імені Миколи Галицького». Наукові розробки за результатами дисертації використовуються у навчальному процесі кафедри психіатрії та наркології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та кафедри психіатрії, психотерапії та медичної психології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Автором проведено аналітичний огляд вітчизняних та іноземних літературних джерел згідно теми роботи, визначено актуальність теми, сформовано мету та задачі дослідження. Дисертант самостійно розробила інструментарій дослідження (карту клініко-психопатологічного обстеження пацієнтів з використанням клінічних опитувальників, психодіагностичних методик), провела відбір хворих і за

допомогою вказаних методів обстежила 71 хворого з параноїдною шизофренією. Автором самостійно сформовано базу даних отриманих результатів, проведено їх статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію отриманих результатів дослідження. Автором запропоновано і апробовано диференційовану програму нейрокогнітивного відновлення для цих пацієнтів, проведено оцінку її ефективності. Дисертантом самостійно розроблено основні теоретичні і практичні положення роботи, особисто написані всі розділи дисертації, автореферат та статті за темою дослідження, оформлено таблиці та ілюстративний матеріал і сформульовано висновки.

Результати роботи відображені в опублікованих наукових працях, доповідях та впроваджені у клінічну практику закладів охорони здоров'я.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання психіатричної і наркологічної допомоги в Україні та світі. Особистісно-орієнтована психотерапія» (м. Київ, 20 жовтня 2017 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Психіатрія XXI століття: проблеми та інноваційні рішення» (м. Київ, 27–29 квітня 2017 р.); IV науковій конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у сучасній науці» (м. Харків, 2016 р.); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання сучасної психіатрії, наркології та неврології» (м. Харків, 7–9 жовтня 2015 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, у тому числі: 6 статей (з них 2 одноосібні) у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 6 тез доповідей у матеріалах наукових форумів і конгресів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 160 сторінках друкованого тексту (основного змісту – 110 сторінок) і складається із анотації, вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 13 таблицями та 15 рисунками. Список використаних джерел містить 160 праць, з них 149 іноземними мовами.

РОЗДІЛ 1

НЕЙРОКОГНІТИВНИЙ ДЕФІЦИТ У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ, СОЦІАЛЬНЕ ФУНКЦІОНУВАННЯ ТА НЕЙРОКОГНІТИВНЕ ВІДНОВЛЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Нейрокогнітивне функціонування при шизофренії, його значення у формуванні соціального функціонування

1.1.1 Поняття нейрокогнітивного функціонування, домени нейрокогнітивного функціонування. Еміль Крепелін одним із перших вважав ключовим проявом захворювання, яке він називав «*dementia praecox*», порушення когнітивних процесів. Точка зору Блейлера щодо феноменології і перебігу захворювання багато в чому суттєво відрізнялася від концепції Крепеліна, однак когнітивні порушення останній також вважав однією із фундаментальних ознак захворювання та описав у хворих на шизофренію порушення активної і пасивної уваги [9, 22, 23]. Разом з тим на той час існували деякі обмеження у дослідженні когніцій. Так, оцінка когнітивного профілю здійснювалась лише на основі клінічного досвіду та спостережень. Цим мабуть було обумовлено твердження Блейлера про те, що пацієнти із шизофренією мають навіть кращу пам'ять на події, а «забудькуватість», що спостерігається час від часу обумовлена дезорганізацією. Даний висновок ґрунтувався на даних, отриманих під час клінічного інтерв'ю. Не існувало стандартизованого стимульного матеріалу для дослідження когніцій, об'єктивного оцінювання, порівняння даних із здоровими. Дані інтерв'ю та самооцінки призводили до низької валідності оцінки когнітивного функціонування [8]. Застосування психометричних та експериментальних методів дозволило достовірно виявляти порушення когнітивного функціонування і стало важливою передумовою більш повного та точного розуміння когніцій при шизофренії [8, 24]. Перше систематичне дослідницьке застосування об'єктивних методів оцінки когніцій при шизофренії було впроваджено D. Shakov (1962, 1963), який довів суттєві

зміни такого показника як час реакції у хворих на шизофренію (і пов'язані із ним порушення уваги) [8]. Особливим аспектом дослідження уваги хворих на шизофренію стало вивчення такого параметру як селективність. У багатьох клінічних описах зазначались труднощі у ігноруванні не релевантних поточній діяльності стимулів, тобто мова йшла про порушення селективності уваги чи дефект «фільтру». Використовувався також термін «підвищена відволікаємість» («distractibility»). W. E. Broen та L. H. Storms (1966) висловили гіпотезу, що наслідком вищезазначених порушень уваги є особливості мислення хворих на шизофренію, обумовлені труднощами організації інформації і, як наслідок, порушення вибірковості її відтворення [25]. Також у 70-ті рр. XX сторіччя дещо змінилися погляди дослідників на пам'ять у хворих на шизофренію. Тривалий час відсутність мнестичних труднощів вважали однією із диференціально-діагностичних ознак шизофренії. Однак з'явилися роботи, у яких дослідники описували дефект здатності до утримання інформації, тобто дефект короткотривалої пам'яті [24]. Труднощі у плануванні дій, нездатність вибірково опрацьовувати інформацію пояснювались уже із точки зору порушення короткотривалої робочої пам'яті [22]. Надалі застосування нейропсихологічних тестових батарей, розроблених для клінічної оцінки хворих на шизофренію, та порівняння із здоровими дозволило отримати велику кількість даних, що демонструють наявність нейрокогнітивних порушень у цієї групи пацієнтів [26–30]. За даними одних авторів нейрокогнітивні порушення спостерігаються у 75 % хворих на ПШ інших – 98,2 % [8, 31, 32]. Слід зазначити, що частина хворих на шизофренію має оцінку загального інтелекту співставиму із здоровими людьми, однак виявляє порушення при виконанні специфічних завдань нейроконітивного тестування [33, 34].

На сьогодні нейроконітивний дефіцит вважають фундаментальною ознакою шизофренії (corefeature) [9, 35]. Дане твердження обґрунтовують стабільністю дефіциту когнітивних функцій, персистуванням когнітивного дефіциту незалежно від фази захворювання та інших симптомів шизофренії.

Також встановлено, що терапія нейролептиками не впливає на рівень когнітивного функціонування [36, 37]. Більше того дані метааналізів та довготривалих досліджень свідчать про те, що антипсихотичні засоби чинять незначний позитивний вплив на когнітивне функціонування у пацієнтів із великою тривалістю захворювання [38, 39]. Однак окрім незначного позитивного впливу антипсихотиків на когніції відмічаються й небажані ефекти, зокрема при виконанні завдань, що потребують швидкості обробки інформації та чіткої моторики рук. Згідно із даними досліджень це може бути обумовлено побічними моторними ефектами нейролептиків [40]. Так у пацієнтів, що отримували вищі дози нейролептиків у хлорпромазиновому еквіваленті дефіцит швидкості обробки інформації був більш вираженим, ніж у тих, хто отримував менші дози. Слід зазначити, що інші домени когнітивного функціонування не мали зв'язку із дозою нейролептиків.

Окрім впливу медикаментів пацієнти із шизофренією перебувають у несприятливих соціальних умовах та періодично потребують стаціонарного лікування, що також може впливати на когнітивний статус. Однак слід зазначити, що КД спостерігається вже при першому психотичному епізоді, у продромальному періоді до появи психотичних симптомів [41-43] та у дорослих із високим генетичним ризиком [44].

Також окремими групами науковців були зроблені спроби визначити ділянки когнітивного функціонування, у яких відмічається дефіцит при шизофренії. У рамках програми MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) було досягнуто консенсусу, що зниження спостерігається в наступних семи доменах когнітивного функціонування [45]: робоча пам'ять (working memory) – здатність до утримання та використання інформації протягом коротких проміжків часу для виконання поточного завдання; слухова пам'ять та навчання (verbal learning and memory) – здатність запам'ятовувати та відтворювати вербальну інформацію; зорова пам'ять та навчання (visual learning and memory) – здатність запам'ятовувати та відтворювати візуальну інформацію;

увага/пильність (attention/vigilance) – здатність залишатись зосередженим на актуальному завданні без відволікань на інші стимули; швидкість обробки інформації (speed of processing) – швидкість реагування на прості завдання; соціальні когніції (social cognition) – розпізнавання виразів обличчя та розуміння їх значення; здатність до міркування та вирішення проблем (reasoning and problem solving) – ефективне визначення та застосування стратегії (effective strategy application). Окрім ініціативи MATRICS існує ще декілька груп із вивчення когнітивного дефіциту при шизофренії з власними визначенням доменів когнітивного функціонування та нейродіагностичними методиками, але лише перелік доменів, визначених ініціативою MATRICS, був схвалений Управлінням США з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration, FDA) для оцінки когнітивного функціонування у пацієнтів із шизофренією в рамках клінічних досліджень для визначення динаміки когнітивного функціонування під час дослідження нових методів лікування, спрямованих на покращення когніцій.

Також слід зазначити, що експерти ініціативи MATRICS вважають нейрокогніції (neurocognition, nonsocial cognition) та соціальні когніції (social cognition) окремими дименсіями. З метою дослідження лише несоціальних когніцій запропоновано використовувати «нейрокогнітивний композит» («neuro-cognitive composite»), який не містить соціальні когніції [46].

1.1.2 Актуальність дослідження нейрокогнітивного дефіциту.

Актуальність дослідження нейрокогнітивного дефіциту визначається впливом когнітивного функціонування на рівень функціонального результату (functional outcome) хворих на шизофренію [47-49]. Фокус лікування шизофренії перемістився із усунення психотичних симптомів до мети «одужання» («recovery»). Одужання має на увазі досягнення незалежного проживання, трудової та навчальної активності, задоволення міжперсональними відносинами. Ця мета залишається важкодоступною для багатьох пацієнтів із шизофренією, що підтверджується даними статистики

щодо рівня інвалідності асоційованого із цим захворюванням [1, 2, 3]. Слід відмітити, що у Керівництві з діагностики і класифікації психічних захворювань V перегляду (DSM-V-TR) соціальне функціонування зазначається як один із діагностичних критеріїв шизофренії і включає три домени: робота/навчання, міжперсональні взаємовідносини та догляд за собою.

Важливим кроком для зниження інвалідності є визначення детермінант низького рівня функціонального результату, які перешкоджають успішній соціальній адаптації [48]. С. Sumiyoshi із співавторами (2015) розділяють функціональний результат на три рівні: перший – нейропсихологічний профіль (neuropsychological performance); другий – функціональна ємність (functional capacity); третій – функціональний профіль (functional performance) і розглядають як континуум від нейропсихологічного до функціонального профілю [50].

Нейропсихологічний профіль – базові КФ, оцінені за допомогою нейрокогнітивних тестів, – розглядається як фундаментальний рівень функціонального результату, що наводиться дослідниками у якості аргументу для включення нейрокогнітивного дефіциту до діагностичних критеріїв шизофренії Керівництва з діагностики і класифікації психічних захворювань (DSM), у якому акцентується увага на функціональному статусі [36, 51].

Функціональна ємність відображає здатність до виконання дій, необхідних для повсякденної активності, зокрема фінансове забезпечення, комунікативні навички та уміння користуватися простими документами. Вважають, що якщо пацієнт володіє усіма цими навичками, то за умови підтримуючого оточення він може їх демонструвати у повсякденному функціонуванні [50, 52].

Функціональний профіль є найвищим рівнем функціонального результату та визначається як рівень використання пацієнтом навичок повсякденного функціонування, зокрема залучення до роботи, навчання,

виконання завдань по домашньому господарству, підтримання стосунків з іншими членами суспільства, організації відпочинку.

Однак С. Sumiyoshi із співавторами (2015) також зазначають, що функціональний профіль залежить не лише від нейропсихологічного профілю та функціональної ємності. Виділяють також змінні, що чинять додатковий вплив на результат (*intervening variables*), зокрема соціальне оточення (рівень безробіття у регіоні, доступність соціальної та психологічної підтримки) та соціальні когніції (сприйняття виразів обличчя, здатність робити припущення щодо переживань та намірів інших людей). Так, у дослідженні, що було проведене у Японії була виявлена більш значна кореляція між нейрокогніціями та функціональним результатом у порівняння із результатами подібного дослідження у США, що пояснюють більшою соціальною однорідністю населення Японії [50, 53]. У дослідженні J. R. Fanning, із співавторами (2012) було встановлено, що серед пацієнтів із порушенням нейрокогнітивного функціонування лише 1 % мали нормальний рівень соціальних когніцій, тоді як серед пацієнтів з вищим рівнем нейрокогнітивного функціонування цей показник склав 25 % [54]. Більше того значна частка покращення соціальних когніцій (83 %) обумовлена покращенням нейрокогніцій [55]. Ці дані вказують на те, що підвищення рівня нейрокогнітивного функціонування є важливим для покращення соціальних когніцій і, відповідно, відновлення функціонального результату [56, 57].

Philip D. Harvey (2013) описує дещо відмінну модель функціонального результату, яка являє собою континуум сприйняття (*perception*)→компетенція (*ability*)→переконання та мотивація (*beliefs and motivation*)→повсякденне функціонування (*daily functioning*) (рис.1.1).



Рис. 1.1 Модель функціонального результату Philip D. Harvey (2013)

Нейрокогніції разом із соціальними когніціями та функціональною ємністю автор включає у поняття компетенція і зазначає, що розуміння механізмів через які нейрокогніції впливають на функціональний результат є вкрай важливим для розробки нових підходів до лікування, орієнтованих на мету «одужання» (recovery-oriented treatment) [47].

Ще одним напрямком вивчення когніцій у хворих на шизофренію є ідентифікація нейробіологічних основ психопатології та створення класифікаційної системи, яка буде базуватися на біологічних параметрах. КФ включені до Дослідницьких критеріїв доменів (Research Domain Criteria, RDoC). RDoC – ініціатива Національного інституту психічного здоров'я США, спрямована на розробку нової класифікаційної системи, в основу якої покладено окремі виміри (дименсії) поведінкових проявів та нейробіологічні показники з метою ідентифікації нейробіологічних основ психопатології та створення класифікаційної системи, яка буде базуватися на біологічних параметрах [58, 59].

Також деякі домени когнітивного дефіциту розглядають як ендотипи шизофренії. Ендотипи визначаються як біологічні чи психологічні феномени, які ймовірно займають проміжне місце в причинно-наслідковому ланцюзі між генетичними факторами розвитку розладу і діагностованими симптомами психопатології, тобто фенотипом [60, 61]. Інтерес науковців до психологічних ендотипів відображає визнання

того, що когнітивні порушення є одними з найважливіших симптомів шизофренії у сенсі впливу на можливості соціалізації та якість життя пацієнтів. Увага дослідників спрямована на зниження вербальної робочої пам'яті, епізодичної пам'яті, просторової робочої пам'яті, уваги. Відповідно, активно розробляються та вивчаються психологічні інтервенції, спрямовані на специфічні феномени шизофренії, особливо методики когнітивного відновлення та компенсації дефіциту виконавчих функцій, що мають безпосереднє відношення до соціальної адаптації [35, 60].

1.1.3 Моделі когнітивного дефіциту. Порушення когнітивного функціонування є корінною ознакою (core feature) шизофренії. У рамках цієї концепції КД у пацієнтів із шизофренією є дифузним, тобто порушення відмічаються у всіх доменах когнітивного функціонування, однак дефіцит робочої пам'яті розглядають як основну складову когнітивних порушень [62].

Під робочою пам'яттю розуміють систему, яка забезпечує тимчасове зберігання та використання декілька незалежних одиниць інформації «онлайн» з метою виконання поточного завдання. Згідно з однією із найбільш визнаних когнітивних моделей робоча пам'ять складається із центральної системи виконавчих ресурсів (central executive resource system) і двох додаткових систем: артикуляторної або фонологічної петлі (phonological loop) і візуально-просторової матриці (visuospatial sketchpad) [63]. Таким чином робоча пам'ять розглядається як багатоланковий процес, який спирається на різні компоненти. Пізніше ця модель була оновлена і доданий четвертий компонент: епізодичний буфер (episodic buffer) [64]. Таке концептуальне окреслення робочої пам'яті забезпечило платформу для початку дослідження когнітивного дефіциту при шизофренії. Якщо не поділяти робочу пам'ять на когнітивні модулі можна розглядати робочу пам'ять як декілька етапів. У цьому аспекті робочу пам'ять можна грубо розділити на три окремих часові ланки: кодування нової інформації і формування проміжного уявлення; активне утримання цієї інформації (тобто

оновлення сліду пам'яті, що є аналогічним функціонуванню субсистеми «двох рукавів») протягом деякого періоду; використання інформації що утримується з метою виконання певного завдання (що є синонімом центральної системи виконавчих ресурсів). Іншими словами центральна система виконавчих ресурсів відповідає за координацію взаємодії між різними короткотривалими буферами та довготривалою пам'яттю, а також контроль процесів, що модулюють та інтегрують інформацію у робочій пам'яті [24]. Слід зазначити, що є й інші моделі робочої пам'яті, які дещо відрізняються від описаної вище, але розділяють критичні аспекти, зокрема, уявлення інформації з плином часу при відсутності стимулу і маніпуляція внутрішніми уявленнями з метою виконання певної задачі [65].

Довгий час було відкритим питання: порушення робочої пам'яті обумовлені дефіцитом кодування чи дефіцитом утримання при шизофренії? Згідно із даними метааналізів пацієнти із шизофренією демонструють дефіцит усіх ланок робочої пам'яті, тобто порушення наявні як у фазі кодування, так і у фазі утримання (maintenance) [66, 67]. Результати досліджень указують на те, що дефіцит кодування може обумовлений часом, який необхідний для формування точного внутрішнього уявлення та/або дефіцитом у здатності уявляти сенсорні властивості стимулів незалежно від часу. Однак причини порушення кодування остаточно на сьогодні не встановлені і деякі автори стверджують, що цей дефіцит обумовлений не лише порушенням сприйняття (sensory abnormalities), а може включати і порушення уваги [68]. Отже, порушення раннього формування внутрішніх уявлень впливає на послідує утримання цієї інформації при відсутності стимулу. Порушення утримання інформації може бути обумовлене двома незалежними або взаємопов'язаними причинами: дефіцитом нейронних систем, що відповідають за утримання інформації, що призводить до більш швидкого розпаду інформації незалежно від зовнішнього впливу та/або дефіцитом нейронних систем, що відповідають за захист внутрішніх уявлень від впливу зовнішніх чи внутрішніх стимулів [69].

1.1.4 Проблема нейрокогнітивного дефіциту при шизофренії.

Зниження адаптивних навичок є найбільш вагомим чинником у формуванні інвалідності хворих на шизофренію. Одним із стійких корелятив і детермінант функціонального статусу у пацієнтів із шизофренією є нейрокогніції. Взаємозв'язок між нейрокогніціями та функціональним результатом описаний багатьма авторами [50, 70]. Накопичено достатньо доказів того, що когнітивна спроможність є достовірним предиктором критично важливих аспектів функціонального статусу пацієнтів, таких як незалежне проживання та працевлаштування [70, 71]. Функціональний дефіцит більшою мірою асоціюється з порушеннями когніцій, ніж із позитивними та негативними симптомами шизофренії [71-73] на підставі чого деякі автори наполягали на включенні когнітивних порушень до діагностичних критерії шизофренії у DSM [51, 74, 75]. Результати дослідження N. Niekawa та співавторів (2007) продемонстрували, що не виявлено зв'язків між позитивними, негативними симптомами шизофренії і функціональним статусом пацієнтів через рік реабілітації, натомість встановлено значущі кореляції функціонального результату з окремими когнітивними доменами, зокрема з вербальним навчанням [76]. Знижена гнучкість мислення, швидкість обробки інформації, дефіцит навчання та пам'яті асоціюються з низькою продуктивністю на робочому місці, неспроможністю у плануванні витрат (фінансовою некомпетентністю) [77]. Натомість у сприятливому середовищі підтримувального працевлаштування відзначено часткову компенсацію когнітивних порушень [78]. Стан виконавчих функцій є предиктором здатності до самообслуговування, кращий стан вербальної пам'яті асоціюється з позитивними соціальними контактами, стабільність уваги допомагає розвивати навички комунікації [79]. Здатність до міркувань та вирішення проблем забезпечує адаптацію до змін, повне виконання завдань, організованість. Робоча пам'ять необхідна для тимчасового утримання та використання інформації для забезпечення відповіді, виконання декількох задач для досягнення спільного успішного

результату. Увага – для сприйняття зовнішніх стимулів, наприклад, підтримання розмови, особливо якщо у ній беруть участь більше двох осіб. Вербальні пам'ять та навчання визначають здатність слідувати усним вказівкам, зокрема щодо прийому ліків. Зорові пам'ять та навчання дозволяють пам'ятати розташування предметів. Швидкість обробки інформації забезпечує адекватну відповідь на стимул, запитання або прохання. Соціальні когніції забезпечують сприйняття та розуміння виразу обличчя, емоцій, емпатії [80]. Згідно із результатами досліджень С. R. Bowie із співавторами (2006) когнітивне функціонування у значній мірі корелює із навичками повсякденного функціонування: соціальною активністю (community activity) (покупки, користування телефоном, транспортом, використання часу для відпочинку), роботою (трудова навички, рівень автономності, пунктуальність), міжперсональними взаємовідносинами (ініціювання, прийняття, підтримання соціальних контактів, ефективна комунікація) [81].

Слід зазначити, що лише 15–20 % пацієнтів із шизофренією працюють неповний або повний робочий день у країнах із розвиненою практикою «підтримуючого працевлаштування» (supported employment) [82]. У більшості випадків пацієнти не можуть отримати роботу, але ті, хто починають працювати часто не справляються із обов'язками. Низький рівень професійного функціонування обумовлений комплексом факторів, пов'язаних із хворобою. Найбільш вагомими із них є недостатній рівень пристосування у преморбідному періоді і низький рівень освіти [83]. Також встановлено, що низький рівень когнітивного функціонування асоціюється як із труднощами у трудовій діяльності, так і зниженням ефективності заходів, спрямованих на трудову реабілітацію [84–86]. Згідно із результатами семи рандомізованих контрольованих досліджень проведення заходів, спрямованих на когнітивне відновлення, у комплексі із трудовою реабілітацією мало значний вплив на подальший трудовий статус пацієнтів із шизофренією [55, 87–91]. За даними метааналізу 9 досліджень комп'ютерні

когнітивні тренування тривалістю від 2 місяців до 2 років суттєво покращували показники працевлаштування та продуктивності серед осіб із тяжкими психічними розладами. Разом з тим дослідники зазначають, що для підвищення ефективності цих заходів необхідно враховувати когнітивний профіль пацієнта, рівень освіти та попередній трудовий досвід [92].

1.1.5 Взаємозв'язки когнітивного функціонування з іншими симптомами шизофренії. Численні дослідження показали, що негативні симптоми помірно корелюють із успішністю виконання стандартних когнітивних тестів, у той час як позитивні симптоми та когнітивне функціонування здебільшого незалежні один від одного. Метааналіз даних 58 досліджень за участі 5009 пацієнтів виявив достовірні кореляції негативних симптомів з більшістю когнітивних доменів, хоча сила кореляційних зв'язків була незначною. Негативні симптоми найсильніше корелювали з плавністю мовлення (розмір ефекту -0,29), вербальними наочанням та пам'яттю (-0,21), а також коефіцієнтом інтелекту (-0,24). На противагу цьому, окрім дуже незначної негативної кореляції зі швидкістю обробки інформації (-0,09), не було виявлено жодних асоціацій між позитивними та депресивними симптомами і доменами когнітивних функцій. Усі асоціації були незалежними від віку, статі та тривалості захворювання. У висновках автори метааналізу зробили припущення, що в основі негативних, позитивних та афективних проявів захворювання лежать відмінні патофізіологічні процеси [93]. Подібні асоціативні зв'язки когніцій з симптомами психозу також були показані в дослідженні серед пацієнтів із недавнім початком першого психотичного епізоду [94]. Важливо, що в цій когорті на результати не впливали можливі наслідки госпіталізації та лікування антипсихотиками. Подібно пацієнтам з шизофренією, які здебільшого складали популяцію метааналізу Mde G. Dominguez (2009) [93], пацієнти з першим психотичним епізодом демонстрували типовий профіль нейрокогнітивних порушень з порушеннями вербальної, зорової пам'яті, уваги та швидкості обробки інформації, виконавчих функцій та робочої пам'яті. Усі домени симптомів

психозу, окрім позитивних, демонстрували статистично значущі негативні кореляції помірної сили принаймні з одним із доменів когнітивних функцій. Проте, наприклад, негативні симптоми та дезорганізація асоціювалися лише з порушеннями вербальної пам'яті та навчання ($r=-0,261$ та $r=-0,230$ відповідно), у той час як за даними Dominguez Mde G. (2009) [93] ці симптоми мали ширші зв'язки із порушеннями у різних когнітивних доменах. Таким чином, взаємозв'язки когнітивного дефіциту з симптомами психозу можуть відрізнятися в залежності від тривалості розладу та діагностичної категорії (шизофренія чи перший психотичний епізод), але прослідковується одна й та сама закономірність: негативні симптоми та дезорганізація помірно корелюють з порушеннями основних когнітивних функцій, а позитивні симптоми такого зв'язку не виявляють.

Такі слабкі або відсутні кореляції між психопатологією та когнітивними функціями йдуть у розріз із уявленнями про те що єдиний патологічний процес при шизофренії є джерелом як психозу, так і когнітивного дефіциту. Роз'єднаність позитивних симптомів та когніцій змушує думати про дуалістичну або мультипроцесову модель розладу, у якій КД часто спостерігається в присутності психозу, але також може виникати і за відсутності останнього, і навпаки – психоз може спостерігатися без когнітивного дефіциту [31, 93, 94]. До цього часу не знайдено задовільного пояснення факту збережених когнітивних функцій, що не виходять за межі вікових норм, у певної частини пацієнтів із психотичними розладами. За даними різних авторів таких пацієнтів від 1,9 % [17]. Зіставити структуру симптомів у пацієнтів з явним когнітивним дефіцитом та у когнітивно інтактних складно через незначну чисельність останньої категорії хворих і невелику кількість досліджень. При порівнянні цих двох груп В. W. Palmer і співавтори (1997) виявили, що пацієнти з нейрокогнітивними функціями в межах норми мали менше негативних та екстрапірамідних симптомів, рідше приймали антихолінергічні препарати, краще соціалізувалися. За демографічними та рештою функціональних характеристик групи не

відрізнялися [31]. В іншій роботі 23 зі 118 пацієнтів із першим психотичним епізодом було ідентифіковано як когнітивно інтактних. Їхні демографічні та психопатологічні характеристики зіставили з такими в пацієнтів, які мали виразний КД. Між групами не виявили різниці у тяжкості психопатології за шкалою PANSS, віком дебюту психозу, частотою вживання психоактивних речовин. Проте пацієнти зі збереженими когнітивними функціями мали достовірно вищий рівень соціального функціонування, а також вищі рівні інтелекту та освіти [95]. У роботі G. Goldstein та співавторів (2005), які досліджували когнітивний профіль пацієнтів із шизоафективним розладом, параноїдною та резидуальною шизофренією [96], відносно збережені когніції частіше мали пацієнти із шизоафективним розладом і параноїдною шизофренією. Разом з тим у дослідженні Vaz S. A. McDermid (2002) було показано більшу виразність психотичних симптомів та нижчу якість життя у пацієнтів з порушеннями пам'яті у порівнянні з пацієнтами без таких порушень [97]. N. Ammari та співавтори (2010) не виявили відмінностей виразності позитивної симптоматики у групі з дефіцитом інтелекту та пам'яті порівняно з групою пацієнтів, які мали середні здібності, проте виявили відмінності у виразності негативної симптоматики [98]. Таким чином, дані щодо взаємозв'язку когнітивних порушень з іншими проявами психотичних розладів є різноманітними і не дозволяють зробити однозначних висновків.

Гіпотетично певні порушення когнітивних функцій можуть бути однією із ланок розвитку психозу. Психотичні симптоми, зокрема такі як відчуття стороннього контролю над думками і тілом, розглядаються як результат порушення здатності відрізняти власні думки та дії від мовлення та дій інших людей, а також функції зворотного зв'язку – оцінювання наслідків цілеспрямованих дій [99]. Порушення механізму обробки поточної сенсорної інформації у відповідності з образами та уявленнями, що зберігаються в пам'яті, може лежати в основі маячіння [100, 101]. Труднощі у розпізнаванні емоцій та намірів інших людей (дефіцит соціального інтелекту) вважаються одним із когнітивних механізмів, що пояснює походження параної. Показано

асоціативні зв'язки дефіциту соціального інтелекту з маячінням переслідування [102]. За результатами низки спостережень КД залишається практично незмінним після успішного усунення інших симптомів шизофренії антипсихотиками [103]. З іншого боку, за даними систематичного огляду 17 невеликих лонгітудинальних та крос-секційних досліджень, ригідність уявлень, яка притаманна пацієнтам у стані маячіння, зменшується під впливом терапії. Соціальний інтелект також деякою мірою покращується [104]. Згідно із даними досліджень L. Helldin (2006) [105] та A. Korolowicz (2005) [106], у яких автори порівнювали когнітивний статус пацієнтів, що відповідали та не відповідали критеріям ремісії психозу за PANSS, виявили, що пацієнти, стан яких відповідав критеріям ремісії, достовірно краще виконували тести на плавність мовлення, вербальну робочу пам'ять та виконавчі функції, ніж ті які не відповідали критеріям ремісії. Разом з тим R. Krishnadas із співавторами (2007) у крос-секційному дослідженні виявили, що пацієнти з шизофренією у стані ремісії також демонстрували суттєвий дефіцит при виконанні тестів на увагу, вербальну та візуальну пам'ять, виконавчі функції. Когнітивний статус не був пов'язаний з віком, тривалістю захворювання, кількістю років освіти [107].

Таким чином, згідно із даними сучасної медичної літератури встановлена помірна кореляція негативні симптомів із успішністю виконання стандартних когнітивних тестів, у той час як позитивні симптоми та когнітивне функціонування здебільшого є незалежними один від одного. З іншої сторони дослідники стверджують, що певні порушення когнітивних функцій можуть бути однією із ланок розвитку психозу. На підтримку цієї гіпотези можна навести дані досліджень про виявлення порушень когнітивного функціонування як під час психотичних симптомів, так і у фазі ремісії.

1.2 Нейрокогнітивне відновлення при шизофренії

1.2.1 Обґрунтування нейрокогнітивного відновлення при шизофренії. Значний вплив нейрокогнітивного функціонування на довготривалий прогноз та можливості соціалізації хворих на шизофренію обумовлює актуальність пошуку причин та механізмів його розвитку, оскільки саме розуміння нейробіологічних основ когнітивних симптомів шизофренії дозволяє розробляти специфічні засоби фармакотерапії, які впливають на конкретні молекулярні мішені, а також обґрунтувати вплив немедикаментозних методів. Сучасні концепції походження когнітивних симптомів шизофренії лягли в основу пошуку нових специфічних засобів фармакотерапії. В центрі уваги знаходяться три нейромедіаторні системи – дофамінергічна, глутаматергічна та холінергічна [108, 109]. Намагання знайти відповідь у добре обґрунтованій дофаміновій гіпотезі шизофренії виглядали цілком логічними. Усі зареєстровані антипсихотики тією чи іншою мірою є блокаторами D2-рецепторів, і доведено, що саме блокада D2-рецепторів є критично необхідною для усунення позитивних симптомів шизофренії. На сьогодні показаний позитивний вплив деяких атипових антипсихотиків на когнітивне функціонування у пацієнтів із шизофренією [18, 19, 38, 110]. З метою медикаментозного впливу на когніції у пацієнтів із шизофренією поза дофаміновою системою ведеться розробка препаратів, що впливають на глутаматергічну та холінергічну передачу [108-112]. Один із шляхів модуляції глутаматергічної трансмісії пов'язаний із застосуванням інгібіторів зворотного захоплення гліцину (ко-агоніста NMDA-рецепторів). Випробування цих молекул досягли III фази клінічних досліджень, але результати також виявилися негативними [113, 114]. Одним із перспективних напрямків холінергічної модуляції нейропластичності вважали активацію $\alpha 7$ -нікотинових рецепторів [108, 115, 116]. Але клінічні випробування III фази повних агоністів альфа-7 нікотинових рецепторів не підтвердили їхню ефективність.

Окрім винайдення нових ліків, спеціалісти галузі за кордоном активно впроваджують психологічне лікування, зокрема тренування когнітивних функцій при шизофренії [21, 117–122]. Включення когнітивних тренувань у програму лікування пацієнтів із шизофренією також базується на гіпотезі про нейропластичність – сукупність процесів ремоделювання синаптичних зв'язків, що спрямовані на оптимізацію нейрональних мереж [123–126]. Вплив немедикаментозних методів корекції когнітивного дефіциту на конкретні процеси нейропластичності наразі не має прямого експериментального підтвердження. Доступні лише непрямі методи вимірювання активності структур головного мозку, такі як функціональна МРТ, позитронно-емісійна томографія, магнітоенцефалографія та ін., що дозволяють зафіксувати зміни нейрональної активності під впливом втручання і припустити, що ці зміни відображають динаміку процесів нейропластичності, які лежать в основі пам'яті, набуття і використання досвіду [35]. Нещодавно опублікований систематичний огляд досліджень нейробиологічних ефектів когнітивних тренувань при шизофренії із застосуванням різних функціональних та структурних нейровізуалізуючих методів до та після втручань підтвердив позитивні нейрональні зміни, які найчастіше фіксувалися у префронтальній та середній фронтальній ділянках [127]. У деяких дослідженнях також показані зміни в парієтальних, скроневих, парагіпокампальних ділянках та у лімбічній системі. Явища посилення нейрональної активності у зазначених ділянках мозку супроводжувалися покращенням нейрокогнітивного функціонування пацієнтів, що свідчить на користь позитивного впливу тренувань на процеси нейропластичності.

1.2.2 Задачі, напрямки та методи нейрокогнітивного відновлення при шизофренії. У межах роботи програми MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia, США) було показано, що досі не вирішено питання, яким чином можливо вплинути на

когнітивне функціонування. Окрім пошуку можливостей покращення когнітивного функціонування шляхом винайдення нових ліків, спеціалісти цієї галузі активно впроваджують психологічне лікування, яке являє собою когнітивні тренування при шизофренії. Слід підкреслити, що існує декілька визначень даного напрямку роботи: когнітивна корекція (Cognitive Remediation), когнітивна реабілітація (Cognitive Rehabilitation) і когнітивні тренування (Cognitive Training). Вважається, що найбільш доречним є використання терміну «когнітивні тренування» (Cognitive Training), оскільки згідно з визначенням Webster (1986) тренування (training) передбачає навчання або тренування з метою зміцнення розумових або фізичних здібностей [128]. На сьогодні дослідниками запропонована велика кількість програм когнітивних тренувань, які умовно можливо розділити на три групи згідно з методиками, які використовуються в роботі з пацієнтами:

- 1) тренувальні програми покращення когнітивного функціонування (Training programs to enhance cognition);
- 2) компенсуючі реабілітаційні програми (Compensatory rehabilitation programs);
- 3) тренувальні програми з використанням комп'ютерів (Training programs using computers).

Метою тренувальних програм покращення когнітивного функціонування (Training programs to enhance cognition) є покращення/підвищення/тренування когнітивного функціонування. Основна увага спрямована на те, щоб навчити використовувати попередній досвід у повсякденному житті. Тренування базується на використанні робочих тестів (laboratory tests) для покращення функціонування в таких сферах як перцепція та пам'ять [129]. Ця група охоплює наступні програми: когнітивна відновлювальна терапія (Cognitive remediation Therapy – CRT), когнітивна покращувальна терапія (Cognitive Enhancement Therapy – CET), формування

уваги (Attention Shaping), інтегративна психологічна терапія при шизофренії (Integrated Psychological Therapy for Schizophrenia – IPT).

Когнітивна відновлювальна терапія (CRT) була розроблена Т. Wykes на базі оригінальної програми Delahunty and Morice (1996) [130]. Зазначено, що саме пам'ять та увага мають значний вплив на визначення здатності пацієнта до функціонування в суспільстві. Метою CRT є підвищення ємності й ефективності когнітивного функціонування, мотивації, узагальнення навичок і використання соціальної підтримки. Програма складається з трьох модулів: модуль когнітивного переключення (Cognitive Shift Module); модуль пам'яті (Memory Module); модуль планування (Planning Module).

Когнітивна покращувальна терапія (CET) була розроблена Hogarty і Flesher (1991, 1996) [131]. Даний підхід базується на твердженні, що головною метою втручання є покращення двох основних функцій: по-перше, здатності адекватно оцінювати стимули й соціальний контекст і, по-друге, залучення гнучких форм мислення, що дозволяє отримувати декілька альтернатив (divergent thinking), очікувати можливі наслідки відповіді та оцінювати точку зору інших. Програма CET призначена для застосування серед пацієнтів із шизофренією без психотичних проявів і має на меті покращення нейрокогнітивного й соціального когнітивного функціонування. Як зазначають автори цієї методики, застосування останньої можливе лише в пацієнтів із IQ вище 80 та за відсутності психотичної симптоматики.

Формування уваги (Attention Shaping). Ця програма базується на модифікації поведінки шляхом селективного закріплення вдалих досягнень бажаної поведінки. Моделювання поведінки розділяє методологію інших тренувальних програм, зокрема навчання уникнення помилок (errorless learning).

Інтегративна психологічна терапія при шизофренії (IPT) базується на гіпотезі про наявність тісного взаємозв'язку між базовими когнітивними

розладами, які спостерігаються при цьому захворюванні, і функціональним дефіцитом. Заняття проводяться в групах і складаються з п'яти субпрограм: когнітивна диференціація, соціальна перцепція, вербальна комунікація, соціальні навички, міжперсональне вирішення проблем [132]. Тренування за цими субпрограмами здійснюється послідовно для досягнення найбільшої ефективності втручання. Покращення базових навичок необхідне для подальшого розвитку комплексних форм соціальної поведінки. Слід зазначити, що перевагами програм для покращення когнітивних функцій є короткотривалість та інтенсивність застосування, що забезпечує досягнення покращення у виконанні нейропсихологічних тестів когнітивного функціонування. При застосуванні інтегративних втручань (IPT) вдається досягнути значно більшого покращення загального функціонування [132].

Метою компенсуючих реабілітаційних програм (Compensatory rehabilitation programs) є використання неушкоджених ланок когнітивного функціонування та впливу навколишнього середовища з метою покращення функціонування шляхом тренування бажаного типу поведінки [129]. Найбільш популярними в цій групі є наступні програми: Errorless Learning та Cognitive Adaptation Training [133, 134]. Errorless Learning (EL) представляє тренувальну програму, яка базується на гіпотезі, що допущення помилок значно знижує ефективність навчального процесу в пацієнтів із когнітивним дефіцитом [135]. Тренувальні завдання в EL розподілені на частини, заняття починаються з більш простих завдань, поступово ускладнюючись. Під час тренування застосовується певний набір методик та інструкцій із метою запобігання виникненню помилок. Кожен компонент окремої навички закріплюється шляхом повторення. Було встановлено, що ті пацієнти, котрі займалися за програмою EL, при виконанні професійних завдань виявляли значно менший рівень когнітивного дефіциту [136].

Когнітивне адаптивне тренування (Cognitive Adaptation Training) засновано на використанні підтримки навколишнього середовища у вигляді позначок, листів-перевірок, оснащення пакування ліків спеціальними сигналізуючими пристроями, а також заохочення до організації адекватного повсякденного функціонування, зокрема прийому ліків та самообслуговування [137]. Терапевтична стратегія базується на ретельній оцінці когнітивного функціонування, поведінки та навколишнього середовища, а також на припущенні, що погіршення виконавчих функцій призводить до порушень формування належної поведінки й навіть до її погіршення. Загалом, компенсаторні програми спрямовані на попередження допущення помилок під час виконання завдань. Слід підкреслити, що цей вид тренувань доцільно застосовувати серед пацієнтів із значними когнітивними порушеннями.

Декілька переваг має «комп'ютеризоване когнітивне відновлення» (Computer assisted cognitive rehabilitation – CACR), яке складається з чітко структурованих занять, під час яких здійснюється виконання вправ, які розроблені на основі психодіагностичних методик. Використання комп'ютерних програм дозволяє стандартизувати навчальні завдання, пристосовувати складність програми до окремого пацієнта, отримувати швидкий зворотній зв'язок, використовувати методики закріплення й моніторингу процесу тренування, а також унеможливити вплив міжперсональних стосунків терапевта й пацієнта на результати дослідження. Тренування спрямовані на покращення уваги та, меншою мірою, на формування проблемно-вирішувальної поведінки [138, 139].

1.2.3 Вплив віку пацієнтів та тривалості захворювання на результати когнітивно-відновлювальної терапії. Беручи до уваги прогредієнтний характер перебігу шизофренії, логічно припустити, що вік пацієнтів та тривалість захворювання є важливими факторами, які можуть впливати на ефективність когнітивно-відновної терапії.

Постаріння та збільшення хворобливого «стажу» асоціюються з прогресивною втратою об'єму сірої речовини головного мозку (зокрема у лобно-скроневих ділянках) за даними лонгітудинальних досліджень з нейровізуалізацією [140], а також зі збільшенням сумарного часу, проведеного в умовах психіатричного стаціонару, тривалості антипсихотичної терапії та накопиченням стресу, асоційованого з життям із тяжким хронічним психотичним розладом.

Пряме порівняння відповіді на когнітивно-відновну терапію у пацієнтів молодшого та старшого віку проводилося в кількох дослідженнях. Т. Wykes та співавтори порівняли результати 30-годинної програми КВТ та стандартного лікування у пацієнтів молодше ($n=55$) та старше 40 років ($n=30$) [141]. До початку тренувань дослідні групи були добре збалансованими за когнітивними, соціальними та демографічними характеристиками. Обидві групи покращили свої показники пам'яті, проте в молодшій групі пацієнти отримали більше користі від програми тренувань, суттєво підвищивши когнітивну гнучкість та здатність до планування діяльності. Крім того, виразність негативних симптомів знизилася лише в молодшій групі, яка отримувала КВТ.

S. R. McGurk та K. T. Mueser (2008) поклали в основу свого дослідження гіпотезу про те, що старший вік асоціюється з більш виразним вихідним дефіцитом та гіршими результатами когнітивного відновлення [142]. Були проаналізовані дані учасників двох РКД, в яких вивчали ефективність поєднаної стратегії когнітивних тренувань та підтриманого проживання проти лише підтриманого проживання у пацієнтів з тяжкими розладами психіки. Пацієнти з шизофренією становили 78,6 та 67,7 % вибірок двох досліджень, але залучалися також пацієнти з депресивним, тривожним та біполярним розладами. Когнітивні тренування включали 24 години комп'ютеризованих вправ, у яких відпрацьовували широкий спектр когнітивних функцій. Симптоми та КФ оцінювали на початку

досліджень та через 3 міс. Серед учасників було 34 пацієнта віком ≥ 45 років та 42 пацієнта молодше 45 років. На противагу вихідній гіпотезі, між віковими підгрупами до початку тренувань не було виявлено суттєвих відмінностей у виразності симптоматики та нейрокогнітивних порушень, окрім тенденції ($p=0,06$) до гіршого виконання Каліфорнійського тесту вербального навчання (відтворення слів) старшими пацієнтами. Можливе пояснення полягає у недостатній статистичній потужності для виявлення різниці. Іншою причиною відсутності різниці у когнітивному функціонуванні молодших та старших пацієнтів могло бути те, що всі вони були учасниками програми підтриманого проживання та працевлаштування з високою зацікавленістю у здобутті роботи. Після курсу лікування з когнітивними тренінгами у молодших пацієнтів спостерігалось достовірне покращення порівняно з групою контролю у чотирьох показниках когніцій: відтворення числового ряду в зворотному порядку в тесті інтелекту Векслера, негайного та відтермінованого відтворення п'яти слів у Каліфорнійському тесті вербального навчання та частини В тесту послідовних з'єднань, а також достовірне ($p=0,001$) покращення композитного результату. Натомість, у старших пацієнтів когнітивні тренування призвели до покращення лише результатів частини В тесту послідовних з'єднань, а композитний результат не відрізнявся від такого у контрольній групі. Разом з тим, когнітивна реабілітація у старшій віковій групі мала інший корисний наслідок – зниження виразності негативних симптомів. У висновках автори зазначили необхідність адаптації методики когнітивної реабілітації до спеціальних потреб пацієнтів старшого віку. Можливі шляхи – збільшення тривалості та/або інтенсивності тренувань, надання переваги компенсаторним методикам перед відновними. Але наразі можливості індивідуалізації когнітивної реабілітації залежно від віку, стажу захворювання та початкової відповіді на терапію не вивчені.

С. R. Bowie та співавтори (2014) вивчали ефекти когнітивного відновлення у невеликих вибірках пацієнтів, які захворіли недавно ($n=12$; середній вік 28 років, не більше 5 років від першого психотичного епізоду), та які хворіють давно ($n=27$; середній вік 45,4 року; більше 15 років життя з розладом). Суттєве поліпшення відзначалося в обох групах, але в деяких когнітивних доменах (швидкість обробки, виконавчі функції), а також у формуванні адаптивної поведінки пацієнти молодшої групи перевершили пацієнтів старшого віку [143]. Недоліками цього дослідження є малі розміри вибірки та відсутність контрольної групи. Окрім того, як демонструють деякі дослідники, для виявлення відмінностей у функціонуванні може мати значення тривалість спостереження. М. Bell та співавтори в дослідженні за участю 145 амбулаторних пацієнтів з шизофренією та шизоафективним розладом виявили відтерміновані ефекти когнітивної реабілітації на функціонування та заробітки через 6 місяців після завершення програми КВТ, поєднаної з програмою підтриманого працевлаштування [144]. Отже, може знадобитися певний час на консолідацію набутих когнітивних навичок та їх трансляцію у функціональні результати, які можна виміряти.

Отже, відмінності критеріїв включення в дослідження, недостатня статистична потужність та інші обмеження, а також неспівпадіння результатів метааналізів не дозволяють зробити заключення щодо впливу віку пацієнтів та тривалості захворювання на результати КВТ. Також слід зазначити, що для оцінки ефективності нейрокогнітивних тренувань у більшості досліджень брали до уваги вік пацієнтів, а не тривалість захворювання, що не відображає впливу на динаміку когнітивного функціонування шизофренічного процесу.

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Дзеружинська Н. О., Молчанова О. О. Нейрокогнітивні порушення та методи їх корекції у хворих на параноїдну шизофренію. Таврический журнал психиатрии. 2013. Т. 16, № 3 (64). С. 9–15.
2. Нестерович А. Н., Обьедков В. Г., Дзеружинская Н. А., Молчанова Е. А. Нейрокогнитивные корреляты психопатологических дименсий шизофрении. Психічне здоров'я. 2014. № 3–4 (44–45). С. 21–29.
3. Молчанова О. О., Дзеружинська Н. О. Нейробіологія когнітивних порушень у хворих на шизофренію. Архів психіатрії. 2016. Т. 22, № 2 (85). С. 60–64.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ, ДИЗАЙН І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали та дизайн дослідження

В основу роботи лягли результати обстеження 71 пацієнта, які в період з 2013 по 2017 рр. знаходились під диспансерним наглядом психоневрологічного відділення комунального лікувально-профілактичного закладу «Ніжинська центральна міська лікарня імені Миколи Галицького» та лікувально-профілактичного закладу «Ніжинська центральна районна лікарня». Дослідження проводилось за умови інформованої згоди пацієнтів з дотриманням принципів біоетики та деонтології.

Розрахунок необхідної для дослідження величини вибірок проведено за формулою: $N = \frac{4\sigma^2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{D^2}$, де N – загальний розмір вибірки, σ – передбачуване стандартне відхилення для груп, z_{α} та z_{β} – параметри величини z для очікуваних рівнів значущості та потужності відповідно, D – очікувана величина ефекту, виходячи з наступних міркувань: помилка першого роду z_{α} – прийнято на рівні 5 % ($p_{\alpha} = 0,05$); помилка другого роду z_{β} – прийнято на рівні 20 % ($p_{\beta} = 0,2$), що визначає запланований рівень потужності дослідження на рівні 80 % (вірогідність помилки другого роду – 20 %); очікувана величина клінічно ефекту за шкалою PSP складає не менше 6 балів при стандартному відхиленні даного показника 8 балів.

Для забезпечення умов величини похибки першого роду не вище 5 %, потужності 80 %, досліджувані групи, де буде вивчатись динаміка показників при вказаному розмірі ефекту повинні включати не менше 28 одиниць спостереження.

Таким чином, для проведення даного контрольованого дослідження аналізу ефективності нейрокогнітивного відновлення пацієнтів з параноїдною шизофренією було включено 71 пацієнт, які в подальшому були рандомізовані у основну ($n=40$) та контрольну групи ($n=31$).

Для досягнення мети та рішення поставлених задач дисертаційне дослідження проводилось у декілька послідовних етапів. На початковому етапі здійснювався набір пацієнтів методом суцільної вибірки та їх оцінка у відповідності до критеріїв включення та виключення, клінічне обстеження для виявлення психопатологічної структури захворювання та вивчення соціально-демографічних характеристик пацієнтів. Для цього ми використовували метод структурованого інтерв'ю із застосування спеціально розробленої карти обстеження пацієнта з ПШ.

Критеріями включення пацієнтів із шизофренією були:

1. Наявність у пацієнта психічного розладу, що відповідає дослідницьким діагностичним критеріям МКХ-10 рубрики F20.0 «параноїдна шизофренія».
2. Письмова інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.
3. Вік пацієнта від 18 до 50 років включно.

Критеріями виключення пацієнтів із шизофренією були:

1. Наявність супутньої хімічної адикції за виключенням тютюнової.
2. Наявність гострої фази соматичного захворювання.
3. Наявність у пацієнта будь-якого психічного розладу, окрім такого, що відповідає дослідницьким діагностичним критеріям МКХ-10 рубрики F20.0 «параноїдна шизофренія».

На другому етапі виконання роботи усі пацієнти були оцінені за допомогою шкали оцінки позитивних та негативних симптомів (PANSS), шкали персонального та соціального функціонування (PSP), а також нейропсихологічних методик (Тест послідовних з'єднань частини А та В, Вісконсинський тест розкладки карток, Тест Лурія) для виявлення особливостей когнітивного функціонування з метою подальшого використання цих даних при розробці диференційованого комплексу заходів нейрокогнітивного відновлення цієї групи хворих. Для оцінки ступеню виразності нейрокогнітивних порушень у пацієнтів з ПШ на даному етапі за нейропсихологічними методиками також були оцінені 42 здорові особи, які

також мали вік від 18 до 50 років та дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Критерієм їх виключення була наявність будь-якого психічного розладу за дослідницькими діагностичними критеріями МКХ-10.

На основі отриманих даних оцінки нейрокогнітивного і соціального функціонування третьому етапі було виконано порівняння нейрокогнітивного профілю та рівня соціального функціонування у пацієнтів з різною тривалістю захворювання – до 10 років та 10 і більше років.

На четвертому етапі після проведення аналізу отриманих клінічних даних була розроблена диференційована програма нейрокогнітивного відновлення хворих на ПШ з урахуванням профілю когнітивного функціонування. Усі пацієнти, які були включені у дослідження, випадковим методом були розділені на дві групи. Основна група, в якій проводились запропоновані диференційовані відновні заходи, спрямовані на покращення нейрокогнітивного функціонування, включала 40 пацієнтів. Групу порівняння склали 31 хворий, які отримували лише медикаментозне лікування.

На останньому етапі дисертаційного дослідження проводилась динамічна оцінка стану пацієнтів основної і контрольної груп за шкалами PANSS та PSP, а також нейрокогнітивними тестами через один та шість місяців. Також був проведений аналіз та порівняння отриманих даних у пацієнтів основної групи із тривалістю захворювання до 10 років та 10 і більше років з метою дослідження впливу тривалості захворювання на ефективність нейрокогнітивних тренувань.

2.2 Методи дослідження

Для вирішення поставлених задач у роботі були використані наступні методи: соціально-демографічний, клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, нейропсихологічний, статистичний.

2.2.1 Клініко-анамнестичний та соціально-демографічний методи.

Клініко-анамнестичний метод включав у себе вивчення анамнезу та історії

захворювання пацієнта з ПШ. За допомогою соціально-демографічного методу вивчались такі характеристики як вік пацієнта, рівень освіти, сімейний стан, трудова діяльність, наявність інвалідності через психічне захворювання та ін. Нами була розроблена карта обстеження для відображення клінічних ознак захворювання та соціального функціонування обстежених пацієнтів та подальшого формування бази даних у форматі Microsoft Excel 2003 з метою подальшої статистичної обробки даних. До карти вносились дата огляду, персональні дані (прізвище, ім'я та по батькові), вік, дані про освіту, сімейний стан, трудову діяльність, спадковість, кількість років перебування на обліку у лікаря-психіатра, кількість років встановленого діагнозу шизофренія, кількість госпіталізацій, кількість років перебування на інвалідності з психічного захворювання та прийом підтримуючого лікування.

2.2.2 Клініко-психопатологічний метод. Клініко-психопатологічний метод дослідження полягав у вивченні скарг, психічного стану пацієнта. Психопатологічна діагностика психічних розладів проводилась у відповідності із дослідницькими діагностичними критеріями міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

У ході дослідження проводився аналіз медичної документації та фіксування отриманих даних у карті обстеження хворого на ПШ.

2.2.3 Психодіагностичний метод. Застосування стандартизованих інструментів оцінки психічного стану пацієнта та рівня соціального функціонування дозволяє оцінювати ефективність лікування, виконувати порівняння груп пацієнтів між собою, а також планувати лікувальні та реабілітаційні заходи [145]. Шкала позитивних та негативних симптомів (Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A., 1987) є стандартизованою, чутливою, стабільною при повторному та тривалому застосуванні, надійною та валідною психометричною методикою оцінки позитивних та негативних порушень, що відповідає сучасним методологічним вимогам, а також не вимагає значних затрат часу та тривалого навчання для її застосування.

Шкала дозволяє проводити стандартизовану оцінку різних векторів психопатологічної симптоматики шизофренії, визначати клінічний профіль хворого та відслідковувати динаміку стану під час терапії [146].

Сучасна версія шкали PANSS включає 30 пунктів, які оцінюються на основі клінічного інтерв'ю та інших джерел інформації. Виразність порушень оцінюється від 1 до 7 балів. Для кожного симптому та градацій його виразності надається ретельне операціональне визначення та чітка інструкція по його виявленню.

Шкала дозволяє кількісно оцінити:

1. Тяжкість продуктивної симптоматики по Шкалі позитивних симптомів (7 пунктів: P1 – маячні ідеї (delusions), P2 – концептуальна дезорганізація мислення (conceptual disorganization), P3 – галюцинаторна поведінка (hallucinatory behavior), P4 – збудження (excitement), P5 – ідеї величч (grandiosity), P6 – підозрілість/ідеї переслідування (suspiciousness/persecution), P7 – ворожість (hostility)).

2. Тяжкість негативної симптоматики по Шкалі негативних симптомів (7 пунктів: N1 – притуплений афект (blunted affect), N2 – емоційна відгородженість (emotional withdrawal), N3 – труднощі у встановленні контакту (poor rapport), N4 – пасивно-апатична соціальна відгородженість (passive/apathetic social withdrawal), N5 – порушення абстрактного мислення (difficulty in abstract thinking), N6 – недостатність спонтанності та плавності мовлення (lack of spontaneity and flow of conversation), N7 – стереотипність мислення (stereotyped thinking).

3. Композитний індекс – визначається як різниця балів оцінки позитивної та негативної симптоматики. Даний показник встановлює ступінь переважання одного синдрому над іншим.

4. Виразність інших психічних порушень по Загальній психопатологічній шкалі оцінює тяжкість шизофренічного розладу в цілому і включає 16 пунктів (G1 – соматична стурбованість (somatic concern), G2 –

тривога (anxiety), G3 – почуття провини (guilt feelings), G4 – напруженість (tension), G5 – манірність і позування (mannerism and posturing), G6 – депресія (depression), G7 – моторна пригальмованість (motor retardation), G8 – малоконтактність, відмова від співпраці (uncooperativeness), G9 – незвичний зміст думок (unusual thought content), G10 – дезорієнтованість (disorientation), G11 – порушення уваги (poor attention), G12 – недостатність суджень та критики до свого стану (lack of judgement and insight), G13 – розлади волі (disturbance of volition), G14 – імпульсивність (poor impulse control), G15 – завантаженість психічними переживаннями (preoccupation), G16 – активна соціальна відгородженість (active social avoidance)).

Шкала персонального та соціального функціонування (PSP) є валідизованою шкалою для оцінки ступеня труднощів, які відчував хворий за останні 7 днів у чотирьох основних областях персонального та соціального функціонування: а) соціально-корисна діяльність, включаючи роботу та навчання (socially useful activities eg, work and study), b) стосунки із близькими та інші соціальні відносини (personal and social relationships), c) догляд за собою (самообслуговування) (self care), d) порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка (disturbing and aggressive behaviors) [147].

На першому етапі роботи зі шкалою PSP здійснюється оцінка функціонування у кожній із чотирьох вищезазначених областей по шестибальній шкалі, при чому критерії оцінки для області d відмінні від таких для областей a-c.

Ступені вираженості порушення функціонування для областей a-c: 1 бал – відсутнє; 2 бали – слабо виражене (відомо тільки рідним пацієнта); 3 бали – помітно виражене (труднощі легко помітні але суттєво не впливають на здатність пацієнта виконувати свою роль у даній області із урахуванням його соціокультурного статусу, статі, віку та рівня освіти); 4 бали – значно виражене (труднощі значно перешкоджають виконанню функцій у даній

області, однак хворий все ще здатен функціонувати без професійної або соціальної допомоги, хоча не завжди адекватно; при сторонній допомозі здатен досягнути попереднього рівня функціонування); 5 балів – сильно виражене (труднощі роблять пацієнта нездатним виконувати будь-яку роль у цій області без професійної допомоги чи призводять до деструктивної поведінки, однак без ризику для життя); 6 балів – дуже сильно виражене (порушення та труднощі настільки виражені, що існує ризик для життя пацієнта).

Ступені вираженості порушення функціонування для області d: 1 бал – відсутнє; 2 бали – слабо виражене (труднощі пов'язані із легкою грубістю, замкнутістю або постійними скаргами); 3 бали – помітно виражене (надто голосне мовлення, фамільярно-панібратське звернення до співрозмовника, або соціально неприйнятні манери прийому їжі); 4 бали – значно виражене (публічні образи будь-кого, псування або знищення майна, часто неприйнятна але безпечна поведінка, наприклад, роздягання або здійснення випорожнення на публіці); 5 балів – сильно виражене (часті вербальні погрози або спроби застосування фізичної сили без наміру чи можливості нанести тяжкі тілесні ушкодження); 6 балів – дуже сильно виражене (агресивні дії з наміром нанести тяжкі тілесні ушкодження, або такі, які можуть призвести до тяжких тілесних ушкоджень).

Якщо агресивна поведінка виникала лише один раз, але обставини виникнення такої поведінки і/або історія хвороби пацієнта дають підстави припускати, що вона не повториться у найближчому майбутньому, то оцінка може бути зменшена на 1 бал.

Далі здійснюється вибір 10-бального інтервалу на основі оцінки порушень у вищезазначених чотирьох областях:

100–91 Повноцінне функціонування у всіх чотирьох основних областях. Позитивні якості хворого високо оцінюються оточуючими, він

успішно вирішує повсякденні проблеми, його інтереси та діяльність різноманітні;

90–81 Хороший рівень функціонування у всіх чотирьох основних областях, наявність лише таких проблем та труднощів, з якими мають справу усі люди;

80–71 Незначні труднощі (2 бали) в одній або більше областях а-с;

70–61 Помітні, але не досягаючи значного рівня труднощі (3 бали) в одній або більше областях а-с або незначні проблеми (2 бали) в області d;

60–51 Значні труднощі (4 бали) в одній із областей а-с або помітні проблеми (3 бали) в області d;

50–41 Значні труднощі (4 бали) в двох або більше ніж у двох областях а-с, або сильно виражені труднощі (5 балів) в одній із областей а-с, що супроводжуються або не супроводжуються помітними проблемами (3 бали) в області d;

40–31 Сильно виражені труднощі (5 балів) в одній та значні труднощі (4 бали) щонайменше в одній із областей а-с, або значні проблеми (4 бали) в області d;

30–21 Сильно виражені труднощі (5 балів) в двох областях а-с або сильно виражені проблеми (5 балів) в області d, що супроводжуються або не супроводжуються порушеннями в областях а-с;

20–11 Сильно виражені труднощі (5 балів) у всіх областях а-d або дуже сильно виражені проблеми (6 балів) в області d, що супроводжуються або не супроводжуються порушеннями в областях а-с. Якщо хворий реагує на зовнішні стимули, то він потрапляє у інтервал 20–16 балів, якщо ні, то – в інтервал 15–11 балів;

10–1 Аспонтанність у поєднанні з дуже тяжкими порушеннями (6 балів) поведінки без небезпеки для життя хворого (бали 6–10) або з небезпекою для життя хворого, наприклад, загроза загибелі внаслідок

голодування, зневоднення, інфекцій, нездатності оцінити небезпечну ситуацію (бали 5–1).

При виборі кінцевого балу в межах 10-бального інтервалу (наприклад, в інтервалі від 31 до 40) слід враховувати рівень порушень у інших областях, таких як: турбота про фізичний та психологічний стан; здатність підтримувати місце проживання (будинок, квартиру, кімнату) у гарному стані; участь у веденні господарства, участь у сімейному житті або у житті стаціонару; інтимні та сексуальні стосунки; турбота про дітей; соціальні зв'язки, відносини з друзями та особами, що надають допомогу хворому; дотримання правил соціуму; коло інтересів; розпорядження фінансами; користування транспортом, телефоном; здатність давати раду у критичних ситуаціях.

Пацієнти, які отримали від 91–100 балів мають високий рівень соціального функціонування. Оцінка 71–90 балів свідчить про незначні труднощі. Діапазон від 31 до 70 балів демонструє більш вагомі труднощі різного ступеня. Оцінка менше 30 балів вказує на те, що функціонування пацієнта настільки порушене, що йому потрібна стороння допомога та постійне спостереження.

2.2.4 Нейропсихологічний метод. З метою оцінки нейрокогнітивного функціонування використовувалась комп'ютеризована батарея нейропсихологічних тестів «Нейродіагностикум» (Об'єдков В. Г., Гелда А. П., Білоруський державний медичний університет, № державної реєстрації 20071850). Перевагами використання комп'ютеризованої батареї нейропсихологічних тестів є можливість створення однакових умов дослідження для усіх пацієнтів, виключенням емоційної складової впливу міжособистісних стосунків дослідника та пацієнта на результати виконання тестів, а також уникнення упередженості дослідника при оцінюванні.

Ініціативою MATRICS визначені сім доменів когнітивного функціонування як найбільш значущі при шизофренії, а саме: швидкість обробки інформації (speed of processing), увага/пильність (attention/vigilance), робоча пам'ять (working memory), слухова пам'ять та навчання (verbal learning and memory), зорова пам'ять та навчання (visual learning and memory), здатність до міркування та вирішення проблем (reasoning and problem solving), соціальні когніції (social cognition) [48, 148]. Однак, згідно із рекомендаціями ініціативи MATRICS у дослідженнях з вивчення ефективності інтервенцій, спрямованих на покращення когніцій, при включенні у дослідження слід проводити оцінку щонайменше у п'яти із семи доменів, а при подальшому спостереженні – щонайменше у чотирьох із семи [46].

При включенні у дослідження та при подальшому спостереженні нами була проведена оцінка у п'яти доменах когнітивного функціонування: швидкість обробки інформації (Тест послідовних з'єднань частина А), увага/пильність (Тест послідовних з'єднань частини А та В), робоча пам'ять (Вісконсинський тест розкладки карток, Тест послідовних з'єднань частина В), слухова пам'ять та навчання (Тест Лурія), здатність до міркування та вирішення проблем (Вісконсинський тест розкладки карток).

Визначення профілю когнітивного функціонування з метою подальшого використання цих даних при розробці комплексу заходів нейрокогнітивного відновлення цієї групи хворих, проводилось шляхом співставлення отриманих результатів нейропсихологічного тестування пацієнтів, що брали участь у дослідженні із такими психічно здорових осіб.

Тест послідовних з'єднань (Trial Making Test – TMT).

Тест послідовних з'єднань (в оригіналі Trial Making Test – TMT) складається із двох частин: частина А та частина В. Результати виконання

ТМТ дозволяють виявити порушення у декількох когнітивних доменах, зокрема ТМТ частина А – швидкості обробки інформації, ТМТ частина В – стійкості уваги, переключення уваги, а також робочої пам'яті [149]. Для виконання першої частини тесту (ТМТ частина А) пацієнту надається малюнок, на якому у довільному порядку розташовані кружечки із вписаними у них цифрами від 1 до 25. Пацієнт відмічає кружечки із цифрами у порядку зростання, починаючи з 1 і закінчуючи 25. Основний показник – час виконання. Чим швидше пройдений тест, тим краще. Для виконання другої частини тесту пацієнту надається малюнок, на якому у довільному порядку розташовані кружечки із вписаними у них цифрами від 1 до 13 та літерами алфавіту від А до М. Необхідно почергово відмічати кружечки з цифрами та літерами таким чином, щоб після кружечка з цифрою був кружечок з тією літерою, порядковий номер якої у алфавіті відповідає цій цифрі. Наприклад: «1-А, 2-Б, 3-В і т.д.». Основний показник – час виконання. Згідно із даними досліджень здорова людина виконує частину А у середньому за 30 секунд, частину В – 61–72 секунд. Про порушення середньої тяжкості свідчить виконання частини В Тесту послідовних з'єднань за 73–105 секунд. Результат більше 106 секунд указує на тяжкі порушення когнітивного функціонування [150].

Вісконсинський тест розкладки карток (Wisconsin Card Sorting Test – WCST).

Вісконсинський тест розкладки карток (в оригіналі Wisconsin Card Sorting Test – WCST) продемонстрував велику значимість при виявленні проблем, асоційованих із лобними долями головного мозку. Його легко застосовувати. Оригінальна версія потребує наявності лише набору карток, але система оцінювання є дещо складною. Однак, сучасна комп'ютеризована версія автоматично підраховує та записує оцінки. Класична версія WCST дозволяє оцінити наступні КФ [151, 152]:

- 1) здатність до виділення абстрактних категорій (forming abstract concepts);
- 2) здатність до переключення уваги при зміні категорії (shifting set);
- 3) здатність до концентрації уваги на визначеній категорії (maintaining set);
- 4) здатність до використання зворотнього зв'язку (feedback utilization).

При виконанні WCST залучаються такі КФ як робоча пам'ять, увага та зорова обробка інформації. Унікальність WCST як інструмента оцінки когнітивних функцій полягає у можливості виділити та оцінити такий важливий аспект уваги як гнучкість (flexibility) чи, іншими словами, здатність до швидкого та ефективного переключення уваги в залежності від зміни умов поточної ситуації. Також WCST дозволяє виявити труднощі у цілеспрямованій діяльності (порушення виконавчих функцій – executive dysfunction), тобто здатності планувати поточні дії у відповідності до загальної мети, змінювати реакцію в залежності від контексту, вибірково приділяти увагу непотрібним стимулам [153].

Сучасні методи функціональної нейровізуалізації (позитронно-емісійна томографія, функціональна магнітно-ядерна томографія та ін.) підтверджують критичне значення участі лобних відділів кори головного мозку у виконанні тесту, особливо дорсо-латеральної префронтальної кори правої півкулі [154]. Відмічається підвищення активності в ділянках префронтальної кори під час отримання пацієнтом негативного чи позитивного реінфорсменту, особливо в той момент, коли поточна інформація пов'язана попередніми подіями, що зберігаються у робочій пам'яті. Виявлене підвищення активності у базальних гангліях під час негативного зворотнього зв'язку при необхідності переключення рахунку [155].

Під час виконання WCST на моніторі з'являється зображення із чотирма картками зверху та однією знизу на яких зображені геометричні

фігури (рис. 2.1). Верхні картки є стимульними: на першій зображений один червоний круг, на другій – два зелених квадрата, на третій – три жовтих трикутника, на четвертій – чотири синіх зірочки. Для зображення на нижній картці використовувались ті ж самі геометричні фігури, що й на стимульних, але іншого кольору та/або в іншій кількості.

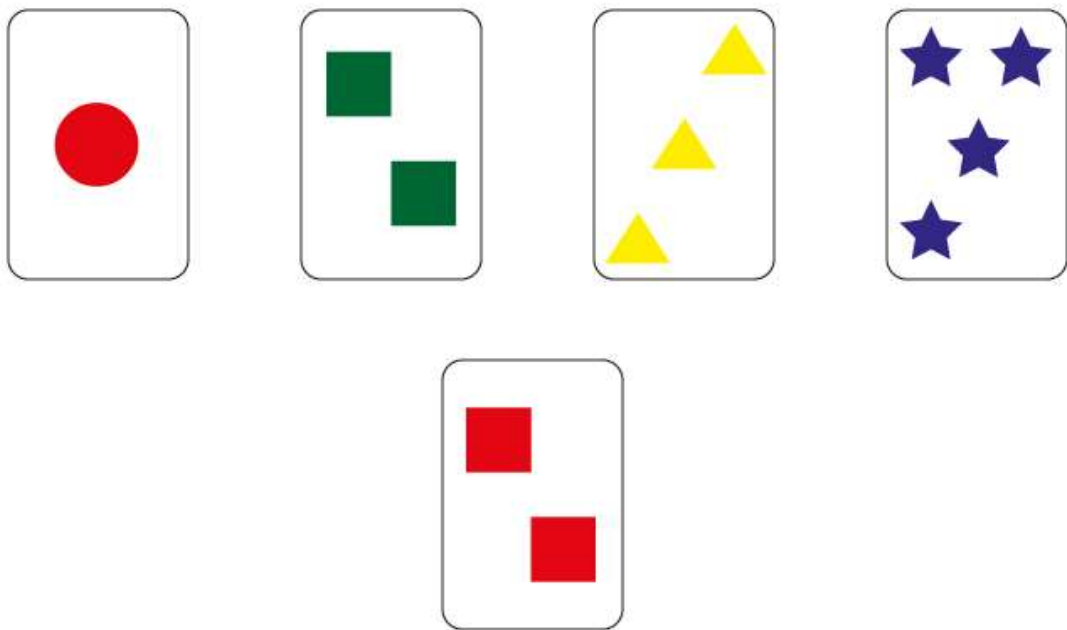


Рис. 2.1 Розташування карток при виконанні Віконсинського тесту розкладки карток

Перед пацієнтом ставиться задача визначити до якої із стимульних карток найбільш підходить нижня картка. Це зображено на рисунку 2. Отже, нижня картка із двома червоними квадратами може підходити до стимульної картки з червоним кругом (тобто сортування здійснюється за кольором) або до стимульної картки з двома зеленими квадратами (сортування здійснюється за формою або кількістю). Відповідь, яку пацієнт вважає правильною, відмічається натискуванням лівої клавіші миші на обраній стимульній картці. Після чого на моніторі з'являється повідомлення «правильно» або «неправильно» в залежності від поточної умови сортування

та змінюється нижня картка на іншу. Завдання пацієнта визначити за якою умовою відбувається сортування та слідувати їй, доки умова не зміниться. Прямої вказівки на те, що умова змінилась пацієнт не отримує. Рішення пацієнт має приймати на підставі непрямой вказівки у вигляді повідомлення «правильно» або «неправильно». Максимальна кількість пред'явлення нижніх карток становить 128. Сортування проводиться за однією із ознак: колір, форма фігур або кількість фігур. Після 10 правильних відповідей по одній із ознак (категорія) умова сортування змінюється на іншу ознаку. Тестування продовжується до проходження 6 категорій (по два рази колір, форма і кількість) або до пред'явлення усіх 128 карток. Час виконання тесту не обмежений.

Оцінка результатів виконання WCST оцінюється по наступним параметрам:

1. Загальна кількість карток, яка буда пред'явлена (Trials Administered).
2. Кількість правильних відповідей (Total Correct).
3. Кількість неправильних відповідей (Total Errors).
4. Кількість персеверативних помилок (Perseverative Errors).
5. Кількість неперсеверативних помилок (Nonperseverative Errors).
6. Нездатність доутримання рахунку (Failure to Maintain Set).
7. Кількість пройдених категорій (Categories Completed).
8. Кількість карток для проходження першої категорії (Trial to Complete first Category).

Персеверативні помилки – повторення помилки, тобто застосування того ж помилкового принципу сортування, що й при пред'явленні попередньої картки.

Неперсеверативні помилки – усі інші помилки, які не є персеверативними.

Усі помилки – сума персеверативних та неперсеверативних помилок.

Нездатність до утримання рахунку – кількість випадків, коли пацієнт давав 5 і більше послідовних правильних відповідей але надалі не міг завершити категорію (не отримано 10 послідовних правильних відповідей). Помилки утримання рахунку вказують на нездатність слідувати правильно визначеній стратегії.

Кількість пройдених категорій – кількість послідовностей із 10 правильних відповідей.

Кількість карток для проходження першої категорії – кількість пред'явлених карток до отримання перших 10 послідовних правильних відповідей.

У клінічних дослідженнях використовують наступні відносні показники:

Відсоток правильних відповідей – кількість правильних відповідей поділена на кількість пред'явлених карток і помножене на 100.

Відсоток персеверативних помилок – кількість персеверативних помилок поділена на кількість пред'явлених карток і помножене на 100.

Відсоток відповідей концептуального рівня – кількість трьох і більше послідовних правильних відповідей поділених на кількість карток і помножене на 100. Відсоток відповідей концептуального рівня вказує на рівень розуміння принципів сортування.

Серед запропонованих у різних дослідженнях багатьох параметрів тесту, відсоток персеверативних помилок та кількість пройдених категорій є найбільш клінічно значущими для оцінки виконавчих функцій та робочої пам'яті. Згідно із даними Р. Н. Lysaker та ін. у хворих на шизофренію кількість персеверативних помилок корелює із вираженістю розладів інсайту [156] та порушенням адаптації у повсякденному житті [157]. Однак, згідно із даними багатьох досліджень від 5 до 20 % здорових людей виконують WCST із великою кількістю персеверативних помилок при тому, що останні розглядаються багатьма авторами у якості маркера дисфункції лобних долей головного мозку. Кореляти порушень виконання WCST у здорових людей

вивчені недостатньо, однак встановлено, що збільшення кількості персеверативних помилок при виконанні WCST властиве для здорових родичів хворих на шизофренію [158].

Тест Лурія

1. Тест Лурія «Запам'ятовування 10 слів» – використовується для оцінки слухової пам'яті. При виконанні тесту пацієнту диктують 10 односкладних слів після чого досліджуваний записує ці слова за допомогою клавіатури у довільному порядку. Дослід повторюється 5 разів. Основний показник – середня кількість правильно відтворених слів. Також враховується найкращий результат із 5 спроб. Згідно зі результатами досліджень за участю здорових осіб середня кількість правильно відтворених слів становить 7, а через 5 повторень здорова людина відтворює 9–10 слів [159].

2.2.5 Статистичні методи. Первинна електронна база, що включала всі досліджувані параметри, сформована в таблицях Excel з дотриманням вимог до обробки персональних даних. Статистичний аналіз даних проведено з використанням ліцензійної версії програми статистичного аналізу STATA 12.1.

Для кількісних показників проведено розрахунок середніх значень з оцінкою їх варіабельності (середнє арифметичне ($\bar{X}$), середньоквадратичне відхилення (стандартне відхилення – SD), визначення статистичної значимості результатів з розрахунком середньої похибки середніх величин (m) та визначенням 95 % довірчих інтервалів). Аналіз частотних характеристик якісних параметрів (соціально-демографічних та інших) проводили з розрахунком абсолютного числа спостережень в досліджуваних групах та розподілом характеристик у %.

Порівняльний аналіз частотних характеристик (для якісних ознак) з оцінкою суттєвості різниці між порівнюваними групами проводили за критерієм χ^2 – квадрат. У випадках аналізу характеристик, що рідко

виявлялись в досліджуваних групах (число спостережень в підгрупах – 5 і менше) використовували точний критерій Фішера. На попередньому етапі аналізу визначали характер розподілу даних з оцінкою нормальності розподілу (за критерієм Шапіро-Уїлка), що було обґрунтуванням для подальшого застосування параметричних (t-тест) та непараметричних методів аналізу (критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні).

Оцінку взаємозв'язку між досліджуваними параметрами когнітивних, психодіагностичних тестів та інших характеристик хворих проводили за ранговим коефіцієнтом кореляції Спірмена і оцінкою статистичної значимості результатів ($p < 0,05$).

При плануванні дослідження прийнято граничний рівень похибки першого роду (α) не вище 5 % – ($p < 0,05$), та рівень похибки другого роду (β) не вище 20 %, що забезпечило потужність дослідження на рівні не нижче 80 %.

2.3 Соціально-демографічні характеристики пацієнтів, включених у дослідження

Критеріям включення відповідав 71 пацієнт із них 34 жінки (47,9 %) та 37 (52,1 %) чоловіків. Середній вік становив $38,8 \pm 9,5$ року: середній вік чоловіків $38,1 \pm 8,5$ року, середній вік жінок $39,4 \pm 10,3$ року. Серед обстежених хворих на ПШ кількість тих що перебуває у шлюбі становила 14 (19,7 %) чоловік, розлучених 11 (15,5 %). Решта пацієнтів – 46 (64,8 %) ніколи не були одруженими чи заміжніми. Більшість пацієнтів мали середню та середню спеціальну освіту: 23 (32,3 %) та 28 (39,4 %) відповідно. Лише 12 (16,9 %) мали вищу та 8 (11,27 %) незавершену вищу освіту. На момент обстеження 64 (90,1 %) пацієнтів не працювали. Більшість пацієнтів мали інвалідність по психічному захворюванню – 55 (77,5 %). Середня тривалість перебування на інвалідності становила $7,8 \pm 7,1$ року. По тривалості захворювання (час від встановлення діагнозу відповідно до дослідницьких

діагностичних критеріїв МКХ-10 рубрики F20.0 «параноїдна шизофренія» пацієнти розподілились наступним чином: 37 (52,1 %) мали стаж захворювання до 10 років (в середньому – $5,32 \pm 2,84$), 34 (47,9 %) – 10 і більше років (в середньому – $18,67 \pm 6,77$). Слід зазначити, що тривалість перебування під диспансерним наглядом становила $13,3 \pm 8,2$ роки, тоді як наявність у пацієнта психічного розладу, що відповідає дослідницьким діагностичним критеріям МКХ-10 рубрики F20.0 «параноїдна шизофренія» становила $11,7 \pm 8,4$ років. Обтяжена спадковість була виявлена 17 (23,9 %) пацієнтів.

При обробці медичної документації було встановлено, що у більшості пацієнтів ($n=50$; 70,4 %) було менше 10 госпіталізацій з приводу загострення психотичної симптоматики, остання госпіталізація була більше 1 року тому на момент включення у дослідження.

Усі пацієнти, які були включені у дослідження, отримували підтримуюче лікування: у більшості випадків типовими антипсихотиками – 21 (39,62 %) особа, у вигляді монотерапії атипovими антипсихотиками – 14 (26,42 %) пацієнтів, інші – 18 (33,96 %) – приймали комбінацію типових антипсихотиків з атипovими.

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Молчанова О. О. Нейрокогнітивний дефіцит і соціальне функціонування у хворих на параноїдну шизофренію. Архів психіатрії. 2017. Т. 23, № 3 (90). С. 180–185

2. Молчанова О. О. Нейрокогнітивне відновлення хворих на параноїдну шизофренію. Психосоматична медицина та загальна практика. 2017. № 2 (4): e020492. DOI 10.26766/PMGP.V2I4.92.

3. Молчанова О. О. Нейрокогнітивні порушення і соціальне функціонування у хворих на параноїдну шизофренію. Психіатрія ХХІ

століття: проблеми та інноваційні рішення: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27–29 квіт. 2017 р. Архів психіатрії. 2017. Т. 23, № 2 (89). С. 155–156.

4. Молчанова О. О. Нейрокогнітивний дефіцит і соціальне функціонування у хворих на шизофренію. Актуальні питання сучасної психіатрії, наркології та неврології: тези доп. конф. за участю міжнар. спеціалістів, 7–9 жовт. 2015 р. Харків, 2015. С. 97–98.

РОЗДІЛ 3 **ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ, СОЦІАЛЬНОГО ТА КОГНІТИВНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ**

3.1 Клініко-психопатологічна структура та соціальне функціонування обстежених пацієнтів

Загальний бал за шкалою PANSS склав $72 \pm 8,7$ бали. Композитний індекс склав $-10,7$ балів, що свідчить про переважання негативної симптоматики на позитивною у обстежених пацієнтів.

На рис. 3.1 представлені дані щодо виразності продуктивних, негативних та загальних психопатологічних симптомів у пацієнтів при включенні у дослідження ($n=71$).

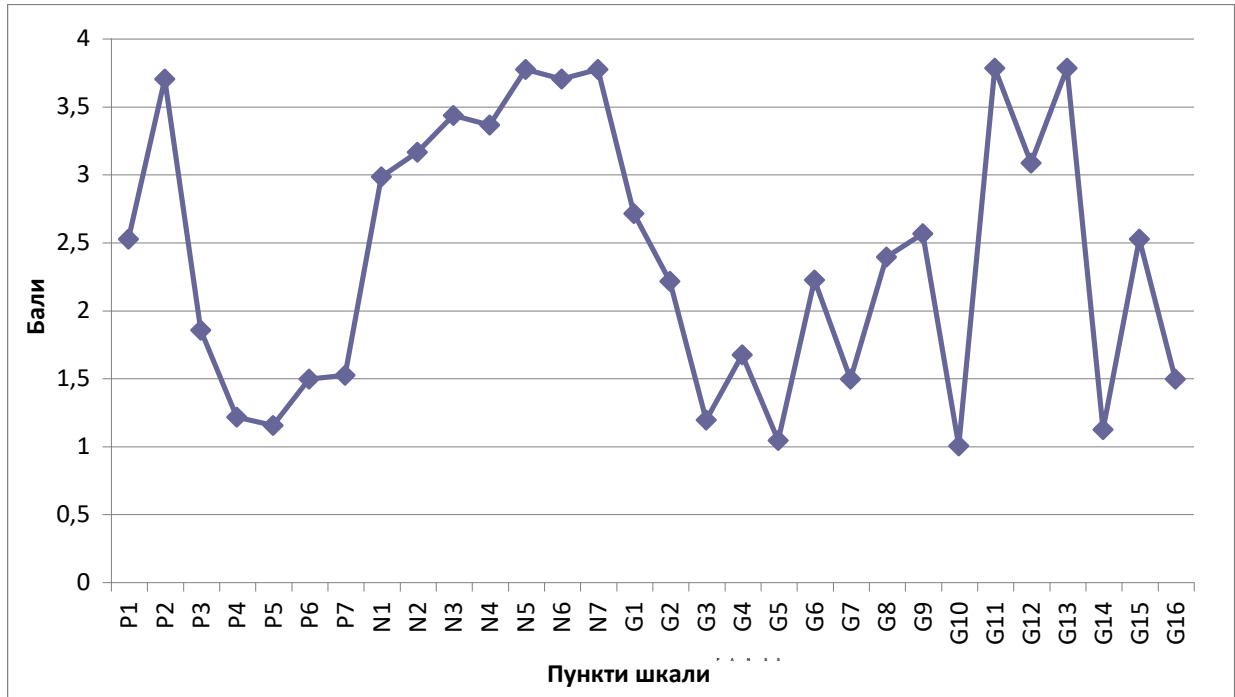


Рис. 3.1 Оцінка продуктивних, негативних та загальних психопатологічних симптомів у пацієнтів із ПШ при включенні у дослідження ($n=71$)

Найбільш виражені порушення (більше трьох балів) спостерігались у P2 (дезорганізація мислення), N2 (емоційна відгородженість), N3 (труднощі у спілкуванні), N4 (пасивно-апатична соціальна відгородженість), N5 (порушення абстрактного мислення), N6 (порушення спонтанності і плавності мислення), N7 (стереотипне мислення), G11 (порушення уваги), G12 (зниження критики до свого стану), G13 (розлади волі).

Для додаткової оцінки когнітивного профілю, а також можливості використання з метою диференціації заходів, спрямованих на когнітивне відновлення, ми також окремо винесли деякі пункти шкали PANSS, які склали групу КП відповідно до авторської класифікації В.А. Вербенко [160]: P2 (концептуальна дезорганізація мислення), N5 (порушення абстрактного мислення), N7 (стереотипність мислення), G11 (труднощі концентрації уваги), G12 (порушення розсудливості та усвідомлення власної хвороби), G13 (вольові порушення), G15 (соціальна активність).

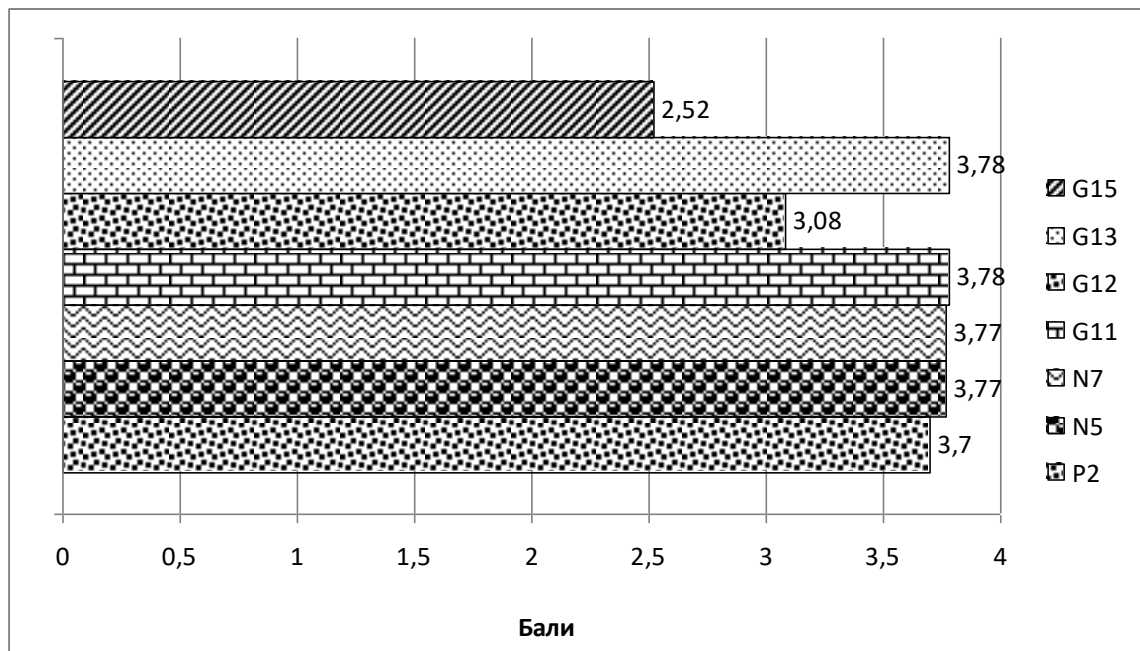


Рис. 3.2 Оцінка за пунктами шкали PANSS, які склали групу когнітивних порушень (n=71)

Як видно із рис. 3.2 порушення у всіх вищезазначених пунктах шкали PANSS були більш вираженими, ніж у інших пунктах шкали. Це вказує на актуальність пошуку методів корекції нейрокогнітивних порушень у пацієнтів із параноїдною шизофренією.

Дослідження рівня соціального функціонування проводили за допомогою шкали особистісного і соціального функціонування (PSP). Оцінку проводили по таким показникам: соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання; стосунки з близькими та інші соціальні відносини; догляд за собою (самообслуговування); порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка. Загальний середній бал за шкалою PSP склав $49,50 \pm 7,82$ балів. Це свідчить про те, що у пацієнтів спостерігались значні труднощі (4 бали – труднощі значно перешкоджають виконанню функцій у даній області; тим не менш хворий все ще здатен функціонувати без професійної або соціальної допомоги, хоча не завжди адекватно і/або епізодично; при сторонній допомозі він/вона здатен досягнути попереднього рівня функціонування) в двох або більше ніж у двох областях а-с, або сильно виражені труднощі (5 балів – труднощі роблять пацієнта нездатним виконувати будь-яку роль у цій області без професійної допомоги чи призводять до деструктивної поведінки, однак без ризику для життя) в одній із областей а-с, що супроводжуються або не супроводжуються помітними проблемами в області d. Найбільш виражені порушення у пацієнтів із ПШ були виявлені у областях «соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання» ($4,09 \pm 0,61$ бали; 95 % ДІ від 3,95 до 4,24) та «стосунки з близькими та інші соціальні відносини» ($3,26 \pm 0,71$ бали; 95 % ДІ від 3,09 до 3,43). Найменш вираженими були виявлені порушення у областях «догляд за собою (самообслуговування)» ($1,98 \pm 0,66$ бали; 95 % ДІ від 1,82 до 2,14) та «порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка» ($1,12 \pm 0,33$ бали; 95 % ДІ від 1,04 до 1,20), що обумовлено включенням у дослідження амбулаторних пацієнтів.

У таблиці 3.1 показаний розподіл пацієнтів за ступенем виразності порушень (в балах) у окремих областях соціального функціонування

Таблиця 3.1

Розподіл пацієнтів за ступенем виразності порушень у окремих областях соціального функціонування (n=71)

Область соціального функціонування	Ступінь виразності порушень (у балах)				
	1 (абс., %)	2 (абс., %)	3 (абс., %)	4 (абс., %)	5 (абс., %)
а) соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання	0	1 (1,4 %)	7 (9,9 %)	47 (66,2 %)	16 (22,5 %)
б) стосунки з близькими та інші соціальні відносини	0	11 (15,4 %)	30 (42,3 %)	30 (42,3 %)	0
с) догляд за собою (самообслуговування)	15 (21,1 %)	43 (60,6 %)	12 (16,9 %)	1 (1,4 %)	0
д) порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка	62 (87,3 %)	9 (12,7 %)	0	0	0

На рис. 3.3 представлений розподіл хворих на ПШ, що мали оцінку порушень у вищезазначених областях соціального функціонування за шкалою PSP ≥ 3 бали. Усі пацієнти 70 (98,5 %) мали помітні, значно чи сильно виражені труднощі у області «соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання». 60 (84,5 %) пацієнтів мали такий же рівень порушень у області «стосунки з близькими та інші соціальні відносини». Лише у 13 (18,3 %) пацієнтів були відмічені помітні, значно чи сильно виражені труднощі у догляді за собою (самообслуговуванні). У області «порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка» серед обстежених пацієнтів були виявлені лише слабо виражені порушення, тобто такі, що пов'язані із легкою грубістю, замкнутістю або постійними скаргами.

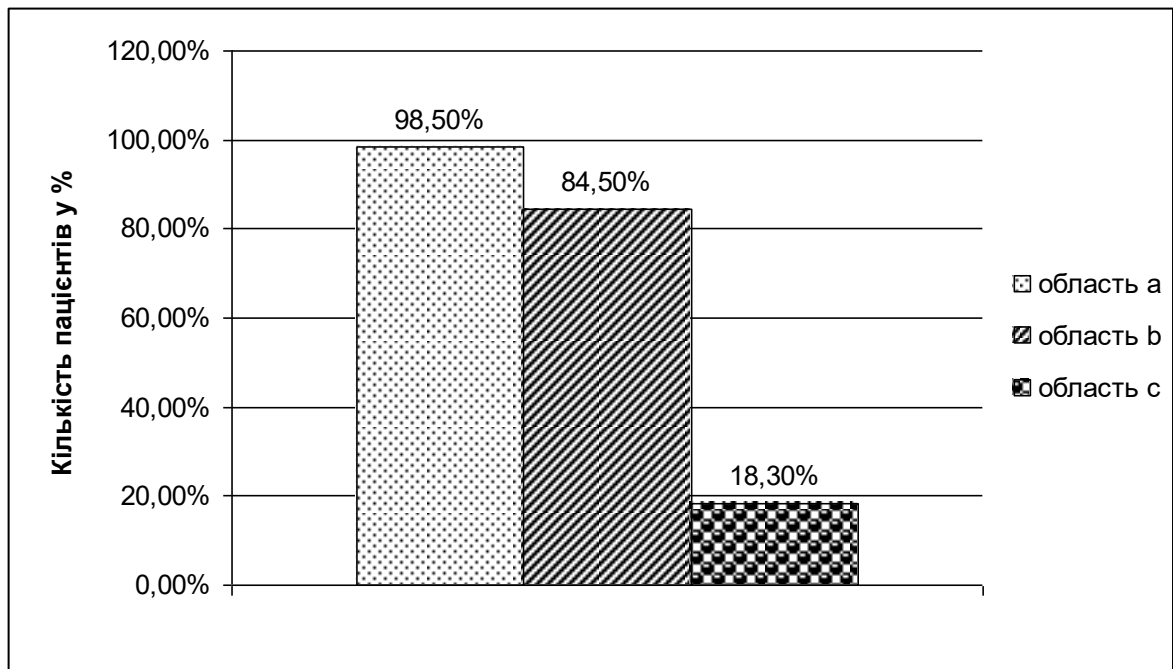


Рис. 3.3 Розподіл хворих на параноїдну шизофренію відповідно до виявлених проблем у областях соціального функціонування, що мали оцінку за шкалою PSP ≥ 3 бали

У таблиці 3.2 представлені кореляційні зв'язки між показниками виразності клінічної симптоматики по шкалі PANSS та рівнем соціального функціонування по шкалі PSP. Усі пункти шкали PANSS, які склали групу КП мали прямі кореляційні зв'язки між областю b соціального функціонування – стосунки з близькими та інші соціальні відносини. Прямий кореляційний зв'язок також був виявлений між областями соціального функціонування а – соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання, с – догляд за собою та вищезазначеними пунктами шкали PANSS окрім N5 (порушення абстрактного мислення). Найбільш виражений обернено пропорційний кореляційний зв'язок було виявлено між загальним балом PSP та усіма пунктами шкали PANSS, які склали групу КП. Таким чином, покращення когнітивного статусу сприятиме підвищенню рівня соціального функціонування.

Таблиця 3.2

Результати кореляційного аналізу виразності психопатологічної
симптоматики та рівня соціального функціонування

	PSP область а	PSP область b	PSP область c	PSP область d	Загальний бал PSP
P2	0,423*	0,475*	0,331*	0,151	-0,591*
N5	0,156	0,314*	0,117	0,125	-0,309*
N7	0,327*	0,479*	0,253*	0,142	-0,528*
G11	0,314*	0,377*	0,411*	0,231	-0,516*
G12	0,300*	0,496*	0,297*	0,371*	-0,541*
G13	0,350*	0,3*	0,421*	0,229	-0,410*
G15	0,492*	0,569*	0,416*	0,307*	-0,725*
Позитивні	0,475*	0,499*	0,230	0,300*	-0,663*
Негативні	0,451*	0,506*	0,355*	0,300*	-0,610*
Загальні психопато- логічні	0,534*	0,679*	0,385*	0,300*	-0,723*
Загальний бал PANSS	0,589*	0,719*	0,421*	0,363*	-0,828*

Примітка. * – статистично значима оцінка коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$).

3.2 Характеристика когнітивного функціонування обстежених пацієнтів

На наступному етапі роботи ми проводили нейропсихологічне дослідження хворих на ПШ ($n=71$) та здорових осіб ($n=42$).

Актуальність дослідження когнітивного функціонування визначається тим, що з'являється все більше наукових даних про те, що саме КД чинить значний негативний вплив на довготривалий прогноз та можливості

соціалізації хворих на шизофренію. Пошук можливостей відновлення когнітивного функціонування є одним із найбільш актуальних напрямків сучасних досліджень. Виявлення домінуючих порушень у когнітивній сфері дозволить прицільно планувати програму нейрокогнітивного відновлення.

З метою дослідження когнітивного функціонування ми використовували комп'ютеризовану батарею нейропсихологічних тестів «Нейродіагностикум» (Об'єдков В. Г., Гелда А. П., Білоруський державний медичний університет, № державної реєстрації 20071850). Дана батарея тестів дозволяє виявити порушення у таких доменах когнітивного функціонування як швидкість обробки інформації (speed of processing), увага/пильність (attention/ vigilance), робоча пам'ять (working memory), зорова пам'ять та навчання (visual learning and memory), слухова пам'ять та навчання (verbal learning and memory), здатність до міркування та вирішення проблем (reasoning and problem solving).

Найбільш виражені статистично достовірні ($p < 0,05$) порушення були виявлені при виконанні тесту послідовних з'єднань частин А та В (табл. 3.3), що свідчить про дефіцит робочої пам'яті, швидкості обробки інформації та уваги у пацієнтів із шизофренією. Слід зазначити, що 17 (23,95 %) обстежених із групи хворих на шизофренію не змогли завершити виконання частини В тесту послідовних з'єднань, тоді як серед здорових осіб цей показник склав 3 (7,2 %). Також при виконанні Віконсинського тесту розкладки карток спостерігалась статистично значимо більша кількість персеваритивних помилок, менша кількість пройдених категорій і разом з тим менша кількість помилок утримання рахунку. Тобто пацієнти із ПШ не лише проходили менше категорій (надавали 10 правильних відповідей підряд), а й мали меншу кількість випадків, коли пацієнт не міг завершити категорію, але надавав 5 і більше послідовних правильних відповідей.

Таблиця 3.3

Порівняльне дослідження за нейрокогнітивними тестами пацієнтів із параноїдною шизофренією та здорових осіб

Нейрокогнітивний тест		Пацієнти із ПШ (n=71)		Здорові особи (n= 42)		Різниця здорові-хворі (y %)	p
		М	SD	М	SD		
WCST	ТА	101,59	36,96	106,29	22,35	-4,42	0,648
	TCOR	57,32	21,75	77,93	9,54	-26,44	0,005*
	% TER	42,32	14,53	25,21	8,0	+67,88	0,003*
	% PER	20,6	9,6	14,2	5,42	+45,07	0,001*
	CC	2,83	1,80	5,21	1,37	-45,71	0,0002*
	FMS	0,73	0,83	1,29	1,33	-43,41	0,044*
TMT A		153,6	84,06	55,86	17,27	+175,00	0,0001*
TMT B		294,9	121,63	116,38	83,84	+153,43	0,0001*
Тест	середнє	3,76	0,98	7,0	0,68	-46,28	0,0001*
Лурія	Максимальне	5,63	1,34	9,36	0,5	-39,79	0,0001*

Примітки: WCST – Віконсинський тест розкладки карток. ТА (Trials administered) – кількість пред’явлених карток. TCOR (Total correct) – загальна кількість правильних відповідей. % TER – загальна кількість помилок у відсотках. % PER – кількість персеверативних помилок у відсотках. CC (Categories completed) – кількість пройдених категорій. FMS (failure to maintain set) – помилки утримання рахунку. * – достовірність різниці на рівні $p < 0,05$.

Як видно із рисунку 3.4 пацієнти із параноїдною шизофренією частіше ніж здорові особи не завершували виконання нейрокогнітивних тестів, що було обумовлено нездатністю продовжувати далі тест. Так, при

виконання частини В тесту послідовних з'єднань пацієнти із параноїдною шизофренією значно частіше у порівнянні із здоровими особами виявляли труднощі у згадуванні попередньої цифри для того, щоб зробити наступний крок, що свідчить про дефіцит робочої пам'яті. Виконання Віконсинського тесту розкладки карток супроводжувалось труднощами в утриманні умови сортування та зниженням мотивації до виконання завдання при появі на екрані монітора повідомлення про помилку. Отримані дані узгоджуються із сучасними уявленнями про модель формування функціонального результату, зокрема твердженням про те, що нейропсихологічний профіль розглядається як фундаментальний рівень функціонального результату.

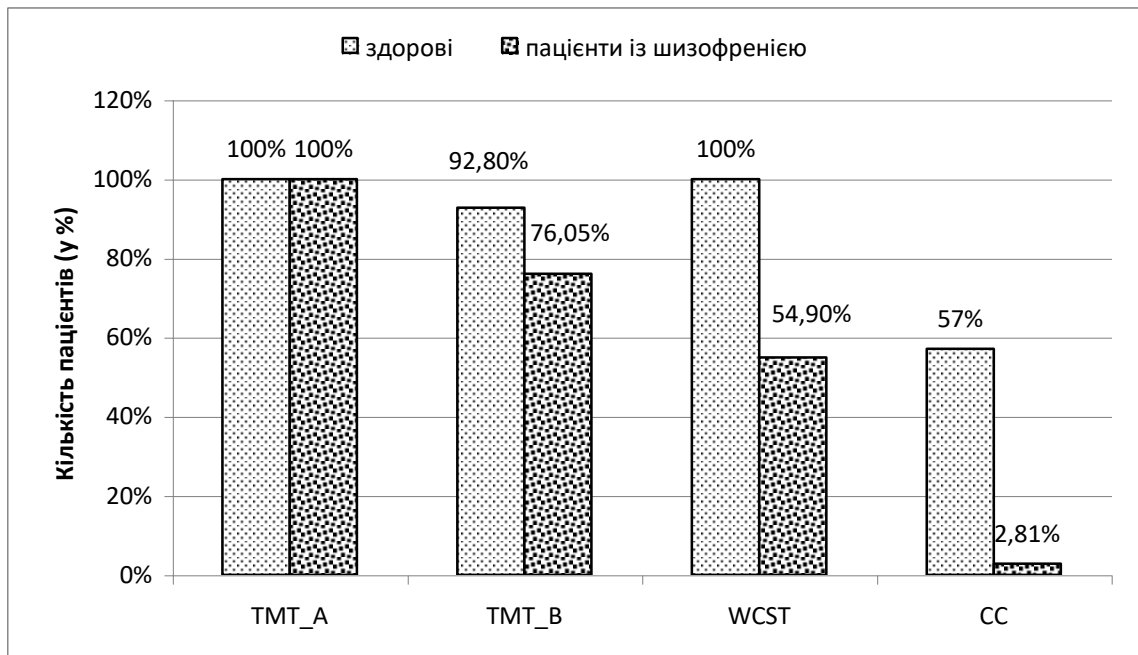


Рис. 3.4 Розподіл здорових осіб та пацієнтів із параноїдною шизофренією по завершеності виконання нейрокогнітивних тестів: ТМТ А – відсоток обстежених, які відмітили усі цифри частини А тесту послідовних з'єднань; ТМТ В – відсоток обстежених, які відмітили усі цифри та літери частини В тесту послідовних з'єднань; WCST – відсоток обстежених, які пройшли 128 карток Віконсинського тесту розкладки карток або завершили 6 категорій; CC – відсоток обстежених, які завершили 6 категорій Віконсинського тесту розкладки карток

Також проведений аналіз взаємозв'язку між рівнем соціального функціонування (оцінка по шкалі PSP) та виконанням нейрокогнітивних тестів (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Результати кореляційного аналізу оцінки за нейрокогнітивними тестами та рівня соціального функціонування

	PSP область a	PSP область b	PSP область c	PSP область d	Загальний бал PSP
ТА	-0,193	-0,138	0,073	-0,055	0,124
TCOR	-0,171	-0,210	0,104	-0,172	0,164
% TER	-0,069	0,069	0,001	0,300*	-0,046
% PER	-0,053	-0,057	-0,074	-0,082	0,045
CC	-0,086	-0,156	-0,048	-0,200	0,133
FMS	-0,212	-0,089	0,090	-0,007	0,103
TMT A	0,020	-0,083	0,097	-0,147	0,081
TMT B	0,190	0,145	0,100	0,024	-0,079
Лурія середнє	0,084	-0,071	-0,093	0,013	-0,103
Лурія максимальне	-0,027	-0,128	-0,154	-0,065	-0,009

Примітка. * – статистично значима оцінка коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$).

Прямий кореляційний зв'язок було виявлено лише між відсотком персеверативних відповідей та утрудненнями функціонування у області d (порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка). Отже, соціальне функціонування не пов'язане із виконанням окремих тестів, а обумовлене нейрокогнітивним профілем в цілому.

Таким чином, профіль когнітивного функціонування є прогностично важливим чинником соціальної адаптації хворих на ПШ, а також орієнтиром при визначенні напрямків диференційованого нейрокогнітивного відновлення таких пацієнтів. Виявлення домінуючих нейрокогнітивних порушень дозволить більш спрямовано розробляти програми нейрокогнітивного відновлення, що сприятиме підвищенню рівня повсякденного функціонування цієї групи пацієнтів.

Резюме.

У даному розділі проведено аналіз клініко-психопатологічної структури, соціального та когнітивного функціонування пацієнтів із ПШ, а також порівняння когнітивного функціонування цієї групи пацієнтів із здоровими особами. На основі аналізу і узагальнення отриманих даних було встановлено, що оцінка у пунктах шкали PANS, які склали групу КП (P2 (концептуальна дезорганізація мислення), N5 (порушення абстрактного мислення), N7 (стереотипність мислення), G11 (труднощі концентрації уваги), G12 (порушення розсудливості та усвідомлення власної хвороби), G13 (вольові порушення), G15 (соціальна активність) була більш високою, ніж у інших пунктах шкали. Це вказує на актуальність пошуку методів корекції КП у пацієнтів із ПШ.

При оцінці соціального функціонування за шкалою PSP найбільш виражені порушення у більшій частини пацієнтів були виявлені у областях «соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання» та «стосунки з близькими та інші соціальні відносини». Найменш вираженими були виявлені порушення у областях «догляд за собою (самообслуговування)» та «порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка», що обумовлено включенням у дослідження амбулаторних пацієнтів. Було виявлено, що майже усі пацієнти 70 (98,5 %) мали помітні, значно чи сильно виражені труднощі у області «соціально корисна діяльність, включаючи роботу та

навчання». 60 (84,5 %) пацієнтів мали такий же рівень порушень у області «стосунки з близькими та інші соціальні відносини». Лише у 13 (18,3 %) пацієнтів були відмічені помітні, значно чи сильно виражені труднощі у догляді за собою (самообслуговуванні).

Усі пункти шкали PANSS, які склали групу КП мали прямі кореляційні зв'язки між областю b соціального функціонування – стосунки з близькими та інші соціальні відносини. Прямий кореляційний зв'язок також був виявлений між областями соціального функціонування а – «соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання»,с – «догляд за собою» та вищезазначеними пунктами шкали PANSS, окрім N5 (порушення абстрактного мислення). Найбільш виражений обернено пропорційний кореляційний зв'язок було виявлено між загальним балом PSP та усіма пунктами шкали PANSS, які склали групу КП. Таким чином, покращення когнітивного статусу сприятиме підвищенню рівня соціального функціонування.

За даними дослідження когнітивного функціонування найбільш виражені статистично достовірні ($p < 0,05$) порушення були виявлені при виконанні тесту послідовних з'єднань частин А та В, що свідчить про дефіцит робочої пам'яті, швидкості обробки інформації та уваги у пацієнтів із шизофренією.

Слід звернути увагу, що 17 (23,95 %) обстежених із групи хворих на шизофренію не змогли завершити виконання частини В тесту послідовних з'єднань, тоді як серед здорових осіб цей показник склав 3 (7,2 %). Так, при виконання частини В тесту послідовних з'єднань пацієнти із параноїдною шизофренією значно частіше у порівнянні із здоровими особами виявляли труднощі у згадуванні попередньої цифри для того, щоб зробити наступний крок, що свідчить про дефіцит робочої пам'яті.

Виконання Віконсинського тесту розкладки карток супроводжувалось труднощами в утриманні умови сортування та зниженням мотивації до виконання завдання при появі на екрані монітора повідомлення

про помилку. Отримані дані узгоджуються із сучасними уявленнями про модель формування функціонального результату, зокрема твердженням про те, що нейропсихологічний профіль розглядається як фундаментальний рівень функціонального результату. Також при виконанні Вісконсинського тесту розкладки карток спостерігалась статистично значимо більша кількість персеверативних помилок, менша кількість пройдених категорій і разом з тим менша кількість помилок утримання рахунку. Тобто пацієнти із ПШ не лише проходили менше категорій (надавали 10 правильних відповідей підряд), а й мали меншу кількість випадків, коли пацієнт не міг завершити категорію, але надавав 5 і більше послідовних правильних відповідей.

Разом з тим при оцінці кореляційного зв'язку між результатами нейрокогнітивних тестів і областями соціального функціонування прямий кореляційний зв'язок було виявлено лише між відсотком персеверативних відповідей та утрудненнями функціонування у області d (порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка). Отже, соціальне функціонування не пов'язане із виконанням окремих тестів, а обумовлене нейрокогнітивним профілем в цілому.

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Молчанова О. О. Нейрокогнітивний дефіцит і соціальне функціонування у хворих на параноїдну шизофренію. Архів психіатрії. 2017. Т. 23, № 3 (90). С. 180–185.
2. Молчанова О. О. Нейрокогнітивний дефіцит і соціальне функціонування у хворих на шизофренію. Актуальні питання сучасної психіатрії, наркології та неврології: тези доп. конф. за участю міжнар. спеціалістів, 7–9 жовт. 2015 р. Харків, 2015. С. 97–98.
3. Молчанова О. О., Дзеружинська Н. О. Нейрокогнітивний дефіцит і соціальне функціонування хворих на шизофренію. Психічне здоров'я. 2017. № 2 (51). С. 120–121.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ, СОЦІАЛЬНОГО ТА КОГНІТИВНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ З РІЗНОЮ ТРИВАЛІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ

4.1 Клініко-психопатологічні особливості та соціальне функціонування хворих на параноїдну шизофренію з різною тривалістю захворювання

Протягом останніх десятиліть активно вивчається когнітивне функціонування у пацієнтів із шизофренією. Однак даних щодо впливу тривалості захворювання на когнітивний профіль є недостатньо. Даний напрямок досліджень є актуальним у аспекті розробки і впровадження програм нейрокогнітивного відновлення. Нами була проведена оцінка нейрокогнітивного профілю пацієнтів із параноїдною шизофренією із тривалістю захворювання до 10 років та 10 і більше років. Усі пацієнти, які були включені у дослідження ($n=71$) були розділені на дві групи. Першу групу склали ті пацієнти, тривалість захворювання яких становила до 10 років ($n=37$), другу – 10 і більше років ($n=34$).

Дані рисунку 4.1 свідчать про те, що за результатами оцінювання по шкалі PANSS хворих на ПШ із тривалістю захворювання до 10-ти років та 10 і більше років були виявлені статистично значимі відмінності за такими пунктами шкали PANSS як P2 концептуальна дезорганізація мислення $3,51 \pm 0,73$ та $3,91 \pm 0,45$ відповідно, ($p=0,008$), G11 труднощі концентрації уваги $3,67 \pm 0,47$ та $3,91 \pm 0,37$ відповідно ($p=0,024$), G12 порушення розсудливості та усвідомлення власної хвороби $2,89 \pm 0,77$ та $3,29 \pm 0,71$ відповідно ($p=0,026$), G13 вольові порушення $3,67 \pm 0,47$ та $3,91 \pm 0,51$ відповідно ($p=0,048$), що може обумовлено прогресивним перебігом захворювання. Разом з тим загальна оцінка за шкалами позитивних, негативних та загальних психопатологічних симптомів статистично значимо

не відрізнялась (табл. 4.1). Композитний індекс склав -10,86 та -10,62 в першій та другій підгрупах відповідно, що свідчить про переважання негативної симптоматики над позитивною у обох досліджуваних групах.

Таблиця 4.1

Порівняння психопатологічної симптоматики за результатами оцінювання по шкалі PANSS хворих на параноїдну шизофренію із тривалістю захворювання до 10-ти років та 10 і більше років при включенні у дослідження (n=71)

	тривалість захворювання до 10-ти років (n=37)		тривалість захворювання 10 і більше років (n=34)		p
	М	SD	М	SD	
Загальний бал	71,27	10,01	72,79	7,10	0,465
Шкала позитивних симптомів	13,35	3,11	13,58	2,01	0,707
Шкала негативних симптомів	24,21	2,73	24,20	1,98	0,985
Загальна психопатологічна шкала	33,70	6,00	35,00	4,69	0,316

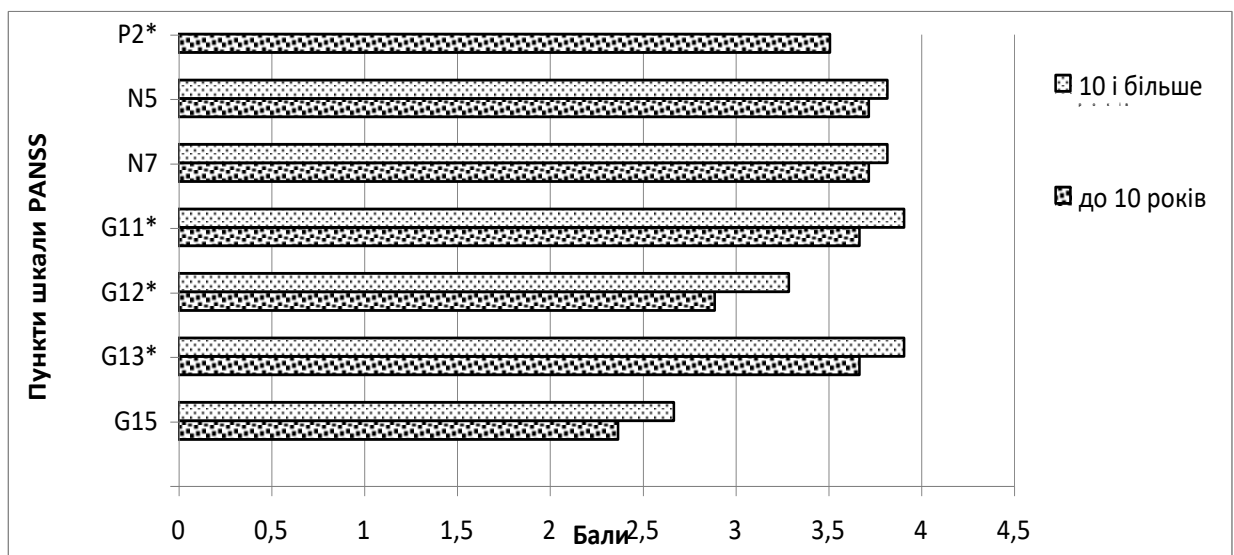


Рис. 4.1 Порівняння оцінки за пунктами шкали PANSS, які входять до групи когнітивних порушень, хворих на ПШ із тривалістю захворювання до 10-ти років та 10 і більше років: * – достовірність різниці на рівні $p < 0,05$

При оцінці соціального функціонування за шкалою PSP не було виявлено статистично значимої різниці між пацієнтами із тривалістю захворювання до 10-ти років та 10 і більше років, що може бути обумовлено значним зниженням рівня соціального функціонування вже після першого психотичного епізоду та ранньою інвалідизацією таких хворих (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Порівняння оцінки хворих на ПШ по шкалі особистісного та соціального функціонування (PSP) із тривалістю захворювання до 10-ти років та 10 і більше років при включенні у дослідження

	Тривалість захворювання до 10 років (n=37)		Тривалість захворювання 10 і більше років (n=34)		p
	M	SD	M	SD	
а) соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання	4,02	0,68	4,17	0,52	0,308
б) стосунки з близькими та інші соціальні відносини	3,18	0,73	3,35	0,69	0,339
с) догляд за собою (самообслуговування)	1,91	0,72	2,05	0,60	0,379
д) порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка	1,13	0,34	1,11	0,32	0,827
Загальний бал	50,27	8,95	48,67	6,40	0,395

Також ми проаналізували розподіл пацієнтів із параноїдною шизофренією із різною тривалістю захворювання в залежності від оцінки рівня соціального функціонування за шкалою PSP (рис. 4.2). Серед пацієнтів, що мали високий бал за шкалою PSP (помітні, але не досягаючи значного рівня труднощі в одній або більше областях а-с або незначні проблеми в області d) більшість склали ті, хто хворіє менше 10 років. Тобто лише у 2,9 % пацієнтів із тривалістю захворювання 10 і більше років труднощі в областях

а-с були легко помітні але суттєво не впливали на здатність пацієнта виконувати свою роль у даній області із урахуванням його соціокультурного статусу, статі, віку та рівня освіти, тоді як серед пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років цей показник склав 16,2 %.

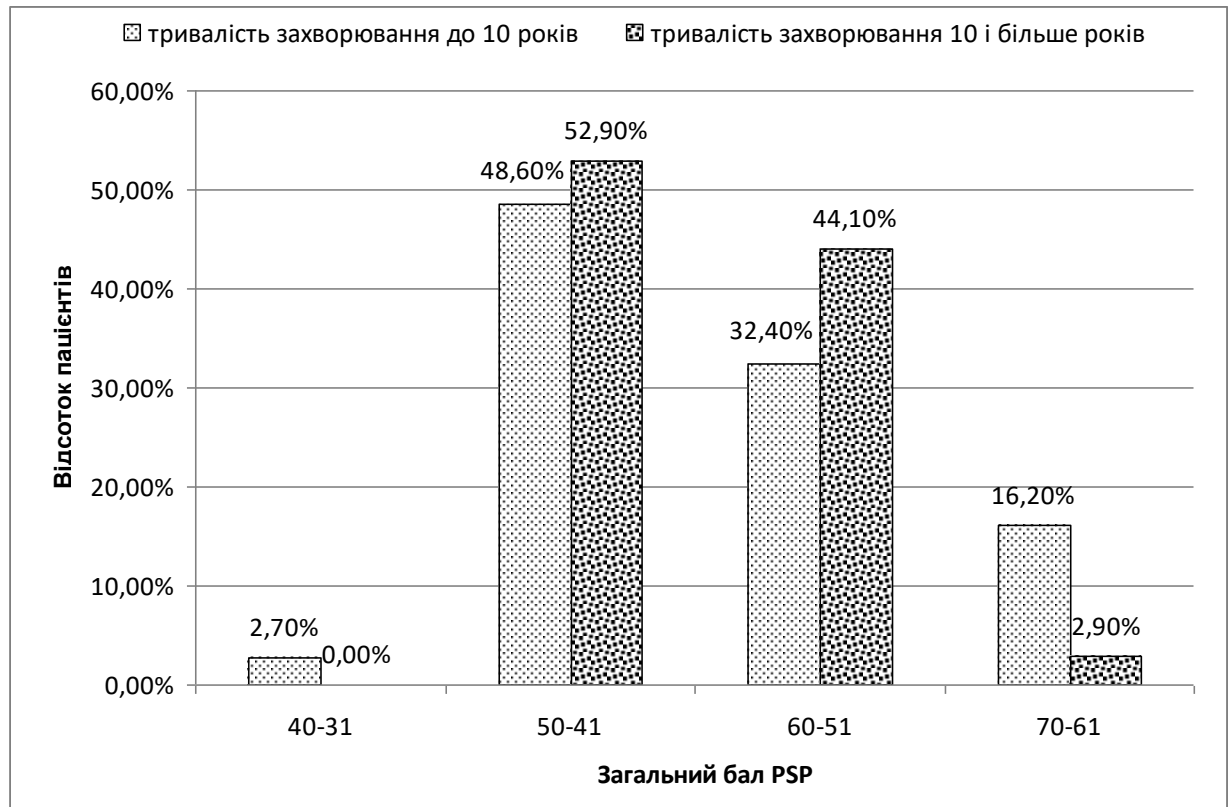


Рис. 4.2 Розподіл обстежених пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років та 10 і більше років за рівнем соціального функціонування

При оцінці частоти порушень у вищезазначених областях особистісного і соціального функціонування, що була оцінена більше 3 балів у хворих на ПШ із тривалістю захворювання до 10-ти років та більше 10-ти років (рис. 4.3) було виявлено, що у області «соціально-корисна діяльність» помітно виражені (3 бали), значно виражені (4 бали) або сильно виражені (5 балів) порушення частіше спостерігались у пацієнтів, що хворіють 10 і більше років. У решті областей соціального функціонування за шкалою PSP вищезазначений рівень порушень спостерігався з однаковою частотою у обох підгрупах.

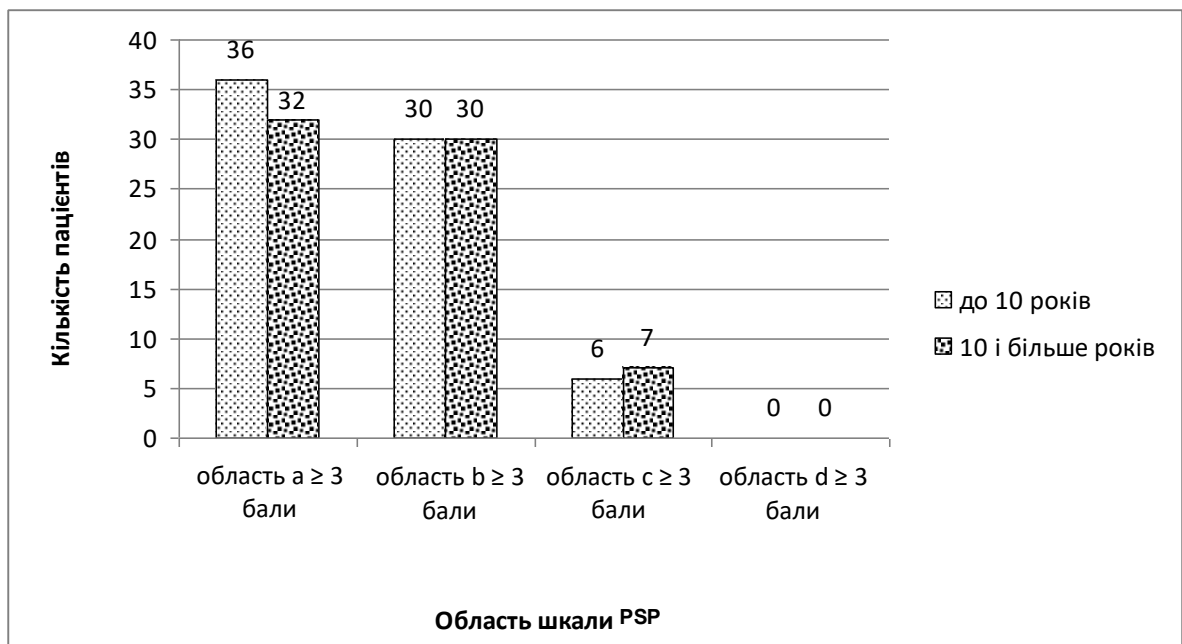


Рис. 4.3 Розподіл хворих на ПШ із різною тривалістю захворювання відповідно до виявлених проблем у областях соціального функціонування, що мали оцінку за шкалою PSP ≥ 3 бали

4.2 Когнітивне функціонування хворих на ПШ з різною тривалістю захворювання

При порівнянні результатів виконання Вісконсинського тесту розкладки карток пацієнтами із тривалістю захворювання до 10 років та 10 і більше років із здоровими особами не було виявлено різниці лише за кількістю пройдених карток. Наявність статистично значущої різниці у кількості правильних відповідей ($p=0,0001$), відсотку загальних ($p=0,0001$) та персеверативних ($p=0,0003$) помилок, помилок утримання рахунку ($p=0,007$) та пройдених категорій ($p=0,0001$) свідчить про значні порушення робочої пам'яті та виконавчих функцій як у пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років, так і 10 і більше років. Статистично значуща різниця результатів Тесту послідовних з'єднань частини А вказує на порушення швидкості обробки інформації, частини В – уваги, робочої пам'яті (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Порівняння оцінки за нейрокогнітивними тестами хворих на ПШ із тривалістю захворювання до 10 років, 10 і більше років та здорових осіб при включенні у дослідження

Показ- ник	Здорові особи (n=42)		Тривалість захворювання до 10 років (n=37)		p*	Тривалість захворювання 10 і більше років (n=34)		p**	p***
	М	SD	М	SD		М	SD		
ТА	106,29	21,80	107,76	28,25	0,795	101,32	40,11	0,494	0,953
TCOR	77,93	9,30	64,22	16,15	0,001	53,15	22,81	0,001	0,121
% TER	25,21	7,80	38,71	15,46	0,001	46,51	12,49	0,001	0,01
% PER	14,20	5,29	19,93	7,92	0,003	21,42	11,31	0,004	0,057
CC	5,21	1,34	3,22	1,69	0,001	2,59	1,74	0,001	0,278
FMS	1,29	1,29	0,59	0,83	0,007	0,82	0,83	0,056	0,377
TMT A	55,86	16,84	155,35	79,67	0,001	153,68	90,75	0,001	0,994
TMT B	116,38	81,60	295,72	127,05	0,001	293,82	117,02	0,001	0,961
Лурія серед- нє	7,00	0,66	3,81	0,91	0,001	3,71	1,06	0,001	0,654
Лурія макси- мальне	9,36	0,48	5,86	1,42	0,001	5,38	1,23	0,001	0,131

Примітки: p* – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні здорових осіб та пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років; p** – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні здорових осіб та пацієнтів із тривалістю захворювання 10 і більше років; p*** – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 та 10 і більше років.

При порівнянні нейрокогнітивного профілю пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років та 10 і більше років за результатами виконання Вісконсинського тесту розкладки карток нами не було виявлено статично значущих відмінностей у кількості пройдених карток ($p=0,953$), правильних відповідей ($p=0,121$), пройдених категорій ($p=0,278$) та помилок утримання рахунку ($p=0,377$). Однак пацієнти із тривалістю захворювання до 10 років мали статистично значимо меншу кількість загальних помилок ($p=0,018$). Результати виконання Тесту послідовних з'єднань частин А та В та тесту Лурія не відрізнялись у пацієнтів із різною тривалістю захворювання (табл. 4.3).

Найбільш виражене відхилення показників відносно здорових осіб як у пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років, так і 10 і більше років спостерігалось у оцінці виконання Тесту послідовних з'єднань частин А та В, а також відсотку персеверативних відповідей Вісконсинського тесту розкладки карток (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Порівняльне дослідження за нейрокогнітивними тестами пацієнтів із параноїдною шизофренією з різною тривалістю захворювання та здорових осіб

Показник	Різниця здорові-хворі на ПШ до 10 років (абс)	Різниця здорові-хворі на ПШ до 10 років (у %)	р	Різниця здорові-хворі на ПШ 10 і більше років (абс)	Різниця здорові-хворі на ПШ 10 і більше років (у %)	р
1	2	3	4	5	6	7
ТА	-4,45	-4,18	0,656	-4,96	-4,67	0,666
TCOR	-16,77	-21,52	0,005	-24,78	-31,80	0,0003
% TER	13,26	+52,60	0,003	21,30	+84,51	0,0001
% PER	2,30	+16,22	0,423	7,22	+50,82	0,028
CC	-2,16	-41,43	0,0002	-2,63	-50,36	0,0001

Продовження табл. 4.4

1	2	3	4	5	6	7
FMS	-0,64	-49,55	0,044	-0,46	-35,95	0,152
TMT A	97,68	+174,88	0,0001	97,82	+175,12	0,0002
TMT_B	179,34	+154,09	0,0001	177,44	+152,46	0,0001
Лурія середнє	-3,19	-45,56	0,0001	-3,29	-47,06	0,0001
Лурія максимальне	-3,49	-37,32	0,0001	-3,97	-42,48	0,0001

Таким чином, отримані дані свідчать про співставимий профіль когнітивного функціонування серед пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років та 10 і більше років у таких доменах як швидкість обробки інформації, увага/пильність, слухова пам'ять та навчання, робоча пам'ять, що має відображення у порушенні соціального функціонування цієї групи хворих.

Резюме.

У даному розділі було проведено аналіз клініко-психопатологічної структури, соціального та когнітивного функціонування хворих на ПШ з різною тривалістю захворювання. За результатами оцінювання по шкалі PANSS хворих на ПШ із тривалістю захворювання до 10-ти років та 10 і більше років були виявлені статистично значимі відмінності за такими пунктами шкали PANSS як концептуальна дезорганізація мислення ($p=0,008$), труднощі концентрації уваги ($p=0,024$), порушення розсудливості та усвідомлення власної хвороби ($0,026$), вольові порушення ($p=0,048$), що може обумовлено прогресивним перебігом захворювання. Разом з тим загальна оцінка за шкалами позитивних, негативних та загальних психопатологічних симптомів статистично значимо не відрізнялась.

При оцінці соціального функціонування за шкалою PSP не було виявлено статистично значимої різниці між пацієнтами із тривалістю захворювання до 10-ти років та 10 і більше років, що може бути обумовлено значним зниженням рівня соціального функціонування вже після першого психотичного епізоду та ранньою інвалідизацією таких хворих.

Однак серед пацієнтів, що мали високий бал за шкалою PSP, більшість склали ті, хто хворіє менше 10 років. У області соціально-корисна діяльність помітно виражені (3 бали), значно виражені (4 бали) або сильно виражені (5 балів) порушення частіше спостерігались у пацієнтів, що хворіють 10 і більше років. У решті областей соціального функціонування за шкалою PSP вищезазначений рівень порушень спостерігався з однаковою частотою у обох підгрупах.

Отримані результати виконання нейрокогнітивних тестів свідчать про співставимий профіль когнітивного функціонування у таких доменах як швидкість обробки інформації, увага/пильність, слухова пам'ять та навчання, робоча пам'ять серед пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років та 10 і більше років, що узгоджується із поглядами на нейрокогнітивні порушення у пацієнтів і шизофренію як на фундаментальну ознаку, якій властиві стабільність та персистування незалежно від фази захворювання та інших симптомів.

Результати, викладені в даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Молчанова О. О. Нейрокогнітивне відновлення хворих на параноїдну шизофренію. Психосоматична медицина та загальна практика. 2017. № 2 (4): є020492. DOI 10.26766/PMGP.V2I4.92.
2. Молчанова О. О. Нейрокогнітивні порушення і соціальне функціонування у хворих на параноїдну шизофренію. Психіатрія XXI століття: проблеми та інноваційні рішення: тези доп. наук.-практ. конф. з

міжнар. участю, 27–29 квіт. 2017 р. Київ: Архів психіатрії, 2017. Т. 23, № 2 (89). С. 155–156.

3. Молчанова О. О. Нейрокогнітивний дефіцит і соціальне функціонування у хворих на параноїдну шизофренію з різною тривалістю захворювання. Актуальні питання психіатричної і наркологічної допомоги в Україні та світі. Особистісно-орієнтована психотерапія: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 жовт. 2017 р. Київ, 2017. С.17.

РОЗДІЛ 5

НЕЙРОКОГНІТИВНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ

5.1 Передумови для розробки комплексу заходів, спрямованих на нейрокогнітивне відновлення хворих на ПШ

Порушення когнітивних функцій (робочої пам'яті, уваги, проблемно-вирішувальної поведінки) спостерігаються у 98 % хворих на шизофренію незалежно від виразності позитивних та негативних симптомів захворювання. У багатьох дослідженнях було показано, що КД в більшій мірі ніж інші прояви шизофренії обмежує соціальне функціонування цієї групи пацієнтів. На сьогодні показаний позитивний вплив деяких атипичних антипсихотиків на когнітивне функціонування у пацієнтів із шизофренією. Декілька молекул з прокогнітивною дією знаходяться на різних стадіях клінічних досліджень (інгібітор зворотнього захоплення гліцину, агоніст гліцинового сайту NMDA-рецепторів, частковий агоніст альфа-7 нікотинічних рецепторів). Одночасно із пошуком фармакологічних засобів вивчається вплив нейрокогнітивних тренувань на динаміку когнітивних функцій. Згідно із даними літератури невирішеними питаннями у цьому напрямку залишаються можливості персоналізації заходів, спрямованих на когнітивне відновлення, та дослідження впливу тривалості захворювання на ефективність нейрокогнітивних тренувань.

Також слід зазначити, що нейрокогнітивні порушення, соціальне функціонування та їх динаміка в ході лікувально-реабілітаційного процесу вивчалися за участю як амбулаторних, так і стаціонарних пацієнтів, ступінь соціальної залученості яких може суттєво відрізнятися, що ускладнює узагальнення результатів та формування висновків відносно користі та економічної обґрунтованості нейрокогнітивних тренувань.

Отримані нами дані, викладені у главі III свідчать, що при плануванні лікувальних заходів у хворих на ПШ слід враховувати не лише позитивні та

негативні симптоми захворювання, а й порушення когнітивного функціонування та проводити диференційовані заходи спрямовані на покращення когніцій.

На сьогодні інтенсивно розвивається новий напрямок у лікуванні пацієнтів із даною психопатологією – «нейрокогнітивна терапія» (нейрокогнітивні тренування) хворих на шизофренію. Когнітивна відновна терапія (англ. Cognitive Remediation Therapy) спочатку отримала статус програми реабілітації при шизофренії. Вважали, що покращення базових когнітивних функцій сприятливо впливає на соціальний інтелект, когнітивну гнучкість, проблемно вирішувальній поведінці, але не на симптоми захворювання. Разом з тим ряд учених, що представляють даний напрямок, стосовно даного методу наполягають на концепті «терапія», а не реабілітація. Так, у передмові до відомої книги англійського професора Т. Wikes «Cognitive Remediation Therapy for Schizophrenia» автор аргументує концепт «лікування» впливом нейрокогнітивних тренувань на симптоми захворювання [117].

5.2 Диференційована програма когнітивного відновлення хворих на параноїдну шизофренію

За результатами власних досліджень нами запропонована і апробована диференційована програма когнітивного відновлення, в якій відповідно до дизайну нашого дослідження прийняли участь 40 пацієнтів із ПШ, що знаходяться на амбулаторному лікуванні. Групу порівняння склали 31 пацієнт із загальної дослідженої групи, які отримували стандартне лікування у відповідності до діючих медико-технологічних документів. Розподіл пацієнтів у основну групу та групу порівняння здійснювався випадковим методом після оцінки за шкалою позитивних та негативних симптомів (PANSS), шкалою персонального і соціального функціонування (PSP), а також нейропсихологічних методик. По гендерним, віковим характеристикам, рівню освіти, клініко-соціальним характеристикам,

виразності психопатологічної симптоматики за шкалою PANSS і виразністю КП достовірних значущих відмінностей між основною і контрольною групами не спостерігалось.

Спираючись на дані, що викладені у попередньому розділі, можливо стверджувати, що більшість пацієнтів демонструють поєднання порушень уваги, робочої пам'яті, слухової пам'яті, здатності до міркування та вирішення проблем, швидкості обробки інформації, що свідчить про дифузний характер когнітивних порушень. Однак найбільш вираженими порушеннями у цієї групи пацієнтів є швидкість обробки інформації та робоча пам'ять. Диференційований підхід при виборі основних задач нейрокогнітивного відновлення визначався найбільш ураженим доменом когнітивного функціонування із залученням найбільш збережених когнітивних функцій. Програма нейрокогнітивного відновлення включала заходи, спрямовані на створення атмосфери довірчих відносин між пацієнтом і терапевтом, виконання вправ, спрямованих на покращення когнітивного функціонування, та планування повсякденних задач, які пацієнт мав прагнути виконати вдома до наступного заняття. Для виконання вправ, спрямованих на покращення когнітивного функціонування, використовувалась комп'ютеризована програма «Камертон», яка розроблена для пацієнтів із тяжкою психічною патологією та була максимально адаптована до цієї групи хворих (О. А. Скугаревський, В. Г. Об'єдков, А. П. Гелда; УО «Білоруський державний медичний університет», ГУ «РНПЦ психічного здоров'я», реєстраційний № 124–1109). Структура пакету програм складається із чотирьох блоків: «Увага» (нейрокогнітивне тренування уваги), «Пам'ять» (нейрокогнітивне тренування базових складових мнестичної функції), «Мислення» (нейрокогнітивне тренування мислення та виконавчої функції) та «Реакція» (нейрокогнітивне тренування сенсомоторики та моторних навичок). Кожен блок включає у себе інструменти для тренування окремих параметрів психічних процесів, що оцінюються. Завдання розроблені на основі нейродіагностичних методик із

урахуванням специфічних базових дефіцитів при шизофренії та призначені для їх корекції. Основний принцип завдань для тренувань когнітивних функцій полягає у їх поступовому ускладненні, тобто «від простого до складного». До кожного завдання терапевт надає інструктивну вказівку, яка дублюється на дисплеї монітора (ДОДАТОК Б).

Блок тренування «Увага».

1. Вправа «Матриці». Інструкція: «Зараз ви побачите таблицю із числами. Відмітьте числа у порядку їх зростання наведенням курсору і натисненням лівої клавіші миші так швидко, як тільки це вам можливо». У правому нижньому куті екрану є підказка – панель, що інформує пацієнта про те, яке число активується наступним. Умова виконання тренувальної вправи – пройти чотири рівня складності: перший – три таблиці 2x2 і відповідно числа від 1 до 4, другий – три таблиці 3x3 і відповідно числа від 1 до 9, третій – три таблиці 4x4 і відповідно числа від 1 до 16, четвертий – три таблиці 5x5 і відповідно числа від 1 до 25. При виконанні завдання заданого рівня відбувається автоматичний перехід на наступний рівень із більш складним завданням. Якісним індикатором виконання тренувальної вправи є час. Нормативний час складає не більше 486 секунд. Умови для переходу до виконання наступної вправи: набір нормативного часу; не набір нормативного часу при трикратному виконанні вправи.

2. Вправа «Рядковий біг». Інструкція: «Зараз ви побачите таблицю із літерами. Користуючись клавішою [→] переміщуйте курсор зліва на право і відмічайте клавішою [Enter ←] літеру/літери, які указані в правому нижньому куті. Виконуйте завдання так швидко, як тільки це вам можливо». Умова виконання тренувальної вправи: пройти чотири рівня складності: перший – лише одна літера для пошуку; другий – дві літери для пошуку; третій – три літери для пошуку; четвертий – чотири літери для пошуку. Кожен рівень складності включає три тренувальні таблиці у яких

літера/літери для пошуку не повторюються. Час виконання завдання обмежений: на пошук двох-трьох літер надається 60 сек, чотирьох – 120 сек. Перехід на наступний рівень тренування здійснюється автоматично після плин timer нормативного часу, що надається для пошуку заданої літери/літер. Оцінка результатів здійснюється у балах.

3. Вправа «Переоблік». Інструкція: «Зараз ви побачите таблицю та колонку праворуч із числами. Відмітьте числа у таблиці у порядку їх зростання наведенням курсору і натисненням лівої клавіші миші так швидко, як тільки це вам можливо. Числа, які відсутні у таблиці відмічайте у колонці що праворуч». При правильній відповіді праворуч на екрані з'являється зелений круг, при неправильній – червоний. Умова виконання тренувальної вправи: пройти три рівня складності: перший – таблиця 3x3, другий – таблиця 4x4, третій – таблиця 5x5. Оцінка результатів тренування у балах – співвідношення помилкових та безпомилкових відповідей. При двократному виконанні тренувальної вправи – перехід до наступної вправи даного блоку тренувань.

Блок тренувань «Пам'ять».

1. Вправа «Смак». Інструкція: «Зараз ви побачите малюнок із зображенням продуктів харчування та переліком смакових якостей (солодке, кисле, солоне, гірке). Відмітьте ту смакову якість, яка властива зображеному продукту харчування наведенням курсору і натисненням лівої клавіші миші». При правильній відповіді на екрані монітора з'явиться наступний малюнок, при неправильному – заміна малюнка не відбудеться, завдання виконується до вибору правильної відповіді. Умова виконання тренувальної вправи: пройти десять рівнів тренування. Кожен рівень є рівнозначним за складністю завданням. Час виконання завдання не регламентований. Оцінка результатів у балах (1 бал – 1 правильна відповідь). Нормативний бал – 10 і більше балів.

Умови переходу до виконання іншої вправи блоку тренувань: набір нормативного балу; отримання меншого балу ніж нормативний при трикратному виконанні вправи.

2. Вправа «Подвійний рахунок». Інструкція: «Зараз ви побачите таблицю із числами червоного та чорного кольорів. Відмітьте по чергово червоні і чорні числа наведенням курсору і натисненням лівої клавіші миші, при чому червоні у порядку зростання, а чорні – у спадаючому. Наприклад: червона цифра 1 → чорна цифра 4 → червона цифра 2 → чорна цифра 3 і так далі». На екрані є декілька підказок: у правому нижньому куті – панель, що інформує пацієнта про наступний крок, указуючи не тільки числове значення, а й колір; зліва бокс, у якому з'являються вже відмічені числа червоного кольору; справа – бокс у якому з'являються вже відмічені числа чорного кольору. Умова виконання тренувальної вправи – пройти два рівня складності: перший – із повним комплектом підказок, другий – без підказок. Кожен рівень тренування виконується 2 рази. Оцінка результатів тренування у балах, що є умовною і не детермінує перехід до виконання наступної вправи. Також можливо проконтролювати час виконання тренувальної вправи, але час не входить у систему обмеження у зв'язку із складністю тренувального матеріалу.

3. Вправа «Масив цифр». Інструкція: «Протягом 20 секунд ви побачите таблицю яка містить 12 чисел діапазону від 1 до 99. За цей час вам потрібно запам'ятати ці числа. Після плин timer зазначеного часу таблиця заміниться на порожні клітинки. Заповніть їх числами, які ви запам'ятали. Для цього за допомогою клавіатури наберіть потрібне число у активному полі та натисніть клавішу «пробіл». Умова виконання тренувальної вправи: виконання вправи три рази із різними наборами чисел у таблиці. Оцінка результатів тренування у балах. При наборі менше 300 балів – повтор тренувальної вправи, але не більше двох разів підряд із наступним переходом до виконання наступної вправи блоку тренувань.

4. Вправа «Масив слів». Інструкція: «Зараз на екрані монітора вам почергово буде пред'явлено 10 надрукованих слів. Вам необхідно запам'ятати ці слова. Після пред'явлення останнього слова на моніторі залишаться порожні клітинки. Заповніть їх словами, які ви запам'ятали. Для цього за допомогою клавіатури наберіть потрібне слово у активному полі та натисніть клавішу «пробіл». Після набору усіх слів, які ви запам'ятали, натисніть клавішу «Стоп». Умова виконання тренувальної вправи: виконання вправи чотири рази із різними наборами слів. Оцінка результатів тренування у балах. При наборі менше 150 балів – повтор тренувальної вправи, але не більше двох разів підряд із наступним переходом до виконання наступної вправи.

5. Вправа «Вгадай». Інструкція: «Протягом 10 секунд ви побачите таблицю, яка містить зображення 9 символів. За цей час вам необхідно запам'ятати ці зображення. Після плин timer зазначеного часу таблиця заміниться на іншу, що містить 25 символів із яких 9 ви мали запам'ятати. Відмітьте ті символи, які ви запам'ятали наведенням курсору і натисненням лівої клавіші миші. Після того як ви відмітили усі зображення які запам'ятали, натисніть клавішу «Стоп». Умова виконання тренувальної вправи: виконання вправи чотири рази із різними наборами символів, що демонструються. Оцінка результатів тренування у балах. При наборі менше 150 балів – повтор тренувальної вправи, але не більше двох разів підряд із наступним переходом до виконання наступної вправи блоку тренувань.

Блок тренувань «Мислення».

1. Вправа «Палітра». Інструкція: «На екрані монітора ви побачите поле з чотирма вікнами. У лівому верхньому вікні написано слово кольоровим шрифтом, у правому верхньому – назва кольору із знаком запитання. Два нижніх вікна містять слова «ТАК» і «НІ». Відмітьте чи відповідає назва кольору у правому верхньому вікні кольору слова у лівому верхньому вікні натисненням лівої клавіші миші на «ТАК» або «НІ». Умова

виконання тренувальної вправи: виконання вправи тричі. Оцінювання здійснюється із урахуванням правильних відповідей та допущених помилок. При високому рівні допущення помилок (на розсуд терапевта) повторюється виконання тренувальної вправи.

2. Вправа «Асоціація». Інструкція: «Зараз на екрані монітора ви по чергово побачите 15 пар слів. Вам необхідно їх запам'ятати. Після пред'явлення останньої пари слів на моніторі з'явиться одне слово із пари, а друге вам потрібно згадати і записати за допомогою клавіатури у вільному вікні праворуч та натиснути клавішу «підтвердити». Ви можете завчасно припинити виконання вправи натиснувши клавішу «Стоп». Умова виконання тренувальної вправи: виконання вправи тричі. Кожна нова вправа – інша комбінація слів. Оцінка виконання вправи у балах залежить від кількості допущених помилок.

Блок тренувань «Реакція».

1. Вправа «Акустик». Інструкція: «Зараз ви побачите зображення динаміка та вертикальну шкалу праворуч від нього. Як тільки ви почуєте звуковий сигнал натисніть лівою клавішею миші на зображенні динаміка так швидко, як тільки вам це можливо. По мірі виконання завдання шкала що праворуч буде заповнюватись кольором у напрямку знизу до верху». Умова виконання тренувальної вправи: виконання вправи двічі. Оцінка результатів тренування у мілісекундах. Якісним індикатором виконання тренувальної вправи є середній час реакції на один звуковий сигнал. Нормативний час не більше 700 мілісекунд.

2. Вправа «ВТМ». Інструкція: «Зараз ви побачите квадрат по чергово у різних ділянках екрану. Натисніть на квадраті лівою клавішею миші так швидко як тільки це вам можливо». Вправа триває 30 секунд, кількість пред'явлених квадратів залежить від швидкості реакції пацієнта. Умова виконання тренувальної вправи: виконання вправи двічі. Оцінка результатів тренування у абсолютних одиницях (умовно у балах). Якісним індикатором

виконання тренувальної вправи є абсолютна одиниця (бал). У 100 балів оцінюється натиснення лівою клавішею миші на одному квадраті. Нормативна сума балів на одну вправу – не менше 2000. Виконання тренувальної вправи повторюється при отриманні меншої суми балів, ніж нормативна, але не більше 5 разів з наступним переходом до виконання іншої вправи блоку тренувань.

3. Вправа «Зайвий». Інструкція: «Протягом 15 секунд ви побачите квадрат по чергово у різних ділянках екрану. Запам'ятовуйте положення усіх продемонстрованих квадратів. Після цього на екрані по чергово будуть з'являтися по два квадрати один із яких матиме таке положення як і при першій демонстрації. Відмітьте натисненням лівої клавіші миші той квадрат, який знаходиться у тому самому положенні, що й при першій демонстрації». При правильній відповіді у квадраті з'являється знак $\sqrt{}$ зеленого кольору, при неправильній – $\sqrt{}$ червоного кольору. Умова виконання тренувальної вправи: виконання вправи двічі. Оцінка результатів тренування у абсолютних одиницях (умовно у балах). Якісним індикатором виконання тренувальної вправи є абсолютна одиниця (бал). У 100 балів оцінюється натиснення лівою клавішею миші на одному квадраті. Нормативна сума балів на одну вправу – не менше 300. Виконання тренувальної вправи повторюється при отриманні меншої суми балів, ніж нормативна, але не більше 5 разів з наступним переходом до виконання іншої вправи блоку тренувань.

Формування диференційованої програми нейрокогнітивних тренувань базувалось на даних про завершеність виконання тестових завдань пацієнтом, час виконання Тесту послідовних з'єднань частини А та В, а також кількість пройдених категорій WCST. При отриманні результату виконання Тесту послідовних з'єднань частини А більше ніж на два стандартних відхилення у порівнянні із здоровими особами у програму нейрокогнітивного відновлення включались вправи із блоків «Увага» та «Реакція». При отриманні результату виконання Тесту послідовних з'єднань частини В та кількості завершених категорій Вісконсинського тесту

розкладки карток більше ніж на два стандартних відхилення у порівнянні із здоровими особами у програму нейрокогнітивного відновлення включались вправи із блоків «Пам'ять» та «Мислення». Якщо пацієнт не завершував виконання будь-якого тестового завдання у програму нейрокогнітивного відновлення включались вправи із усіх блоків.

Основними точками впливу програми когнітивного відновлення були швидкість обробки інформації, увага, робоча пам'ять, слухова пам'ять. НКТ проводились у відповідності до індивідуально розробленої програми з урахуванням когнітивного профілю пацієнта із частотою три заняття на тиждень тривалістю по 40 хвилин протягом одного місяця. Заняття були індивідуальними, оскільки виконання нейроконітивних тренувань потребує індивідуального роз'яснення задач заняття та модерації виконання завдань.

Регламент часу проведення заняття: час ввідної співбесіди (10 хв); час інструктивних вказівок та пояснень (5 хв); час виконання завдань (20 хв); час підсумкової співбесіди у кінці заняття (5 хв).

Під час ввідної співбесіди проводились заходи спрямовані на створення атмосфери довірчих відносин між пацієнтом і терапевтом, формування мотивації до співпраці. Для вирішення цієї задачі бесіда проходила у форматі «запитання-відповідь», при чому запитання ставив пацієнт. Якщо для відповіді на запитання терапевт потребував більше часу ніж встановлено регламентом, то пацієнту пропонувалось продовжити розбір цього питання під час наступного візиту. Найбільш часто пацієнти ставили запитання щодо причини виникнення шизофренії, відмінностей мозку хворих від мозку здорових осіб, існування аналізів для підтвердження діагнозу. Дещо рідше виникали запитання, які стосуються можливостей уникнення госпіталізацій, необхідності прийому підтримуючого лікування. Зі сторони терапевта фокус уваги був спрямований на нівелювання уявлень про руйнівну дію ліків на головний мозок та підвищення рівня комплаєнсу, а також на вироблення стратегій вирішення конфліктних ситуацій.

Під час інструктивних вказівок терапевт з'ясовував рівень умінь користування комп'ютером, надавав інструкції щодо виконання тренувального завдання, надавав необхідні роз'яснення. Більшість пацієнтів (85,3 %) уміли користуватись мишкою комп'ютера та клавіатурою. Решта пацієнтів незважаючи на відсутність навичок роботи із комп'ютером швидко опановували навичку користування мишею та клавіатурою на тому рівні, який необхідний для виконання тренувальних завдань.

Під час виконання тренувальних завдань пацієнт самостійно виконував вправи за допомогою комп'ютеризованої програми. Програма тренувань складалась індивідуально відповідно до профілю когнітивного функціонування кожного пацієнта. З метою підвищення мотивації тренування починали з виконання вправ того блоку, у якому очікувалось отримання більш високих результатів.

Під час підсумкової співбесіди терапевт з'ясовував, які виникли питання або труднощі під час виконання тренувальних завдань, обговорював можливості їх подолання, а також разом із пацієнтом здійснював планування повсякденних задач, які останній прагнув виконати вдома до наступного заняття.

З метою підвищення комплаєнсу для кожного пацієнта було розроблене «Керівництво по індивідуальному застосуванню програми нейрокогнітивного відновлення», де у доступній формі для пацієнта викладені ключові аспекти занять (ДОДАТОК В).

5.3 Результати проведення диференційованої програми когнітивного відновлення хворих на параноїдну шизофренію

Усі пацієнти, які були включені у дослідження, випадковим методом були розділені на дві групи. Основна група, в якій проводились запропоновані диференційовані відновні заходи, спрямовані на покращення

нейрокогнітивного функціонування, включала 40 пацієнтів. Групу порівняння склали 31 хворий, які отримували лише медикаментозне лікування.

По гендерним, віковим та іншим соціально-демографічним характеристикам статистично достовірних відмінностей між основною та контрольною групами не спостерігалось (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Соціально-демографічні характеристики пацієнтів основної
і контрольної груп

Характеристики	Основна група		Контрольна група		p
	M	SD	M	SD	
Вік	39,2	10,04	38,2	8,9	0,64
Тривалість захворювання	11,5	7,1	12	9,9	0,78
Тривалість інвалідності	7,1	6,01	8,7	8,4	0,35
Тривалість перебування на диспансерному обліку	13,6	7,09	13,0	9,5	0,76
Кількість госпіталізації	7,1	5,6	7,3	7,6	0,89

Примітка. p – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні соціально-демографічних характеристик пацієнтів основної і контрольної груп.

Після проведення нейрокогнітивних тренувань (через один місяць спостереження) нами була оцінена динаміка стану хворих на ПШ. Контроль ефективності запропонованого комплексу проводився за допомогою оцінки виразності психопатологічної симптоматики (по PANSS), рівня особистісного і соціального функціонування (по PSP) та нейрокогнітивного функціонування (Тест послідовних з'єднань частини А та В, Вісконсинський тест розкладки карток, тест Лурія).

Отримані дані оцінювання запропонованого диференційованого комплексу когнітивного відновлення розглядались із позиції впливу на

персональне та соціальне функціонування у основних областях: соціально-корисна діяльність, включаючи роботу та навчання, стосунки із рідними та інші соціальні відносини, догляд за собою (самообслуговування), порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка.

Оцінка ефективності проводилась одразу після завершення комплексу нейрокогнітивних тренувань та через шість місяців. Даний період був обраний як достатній для можливості зафіксувати зміни у всіх вищезазначених областях соціального функціонування. Доступними для повторного дослідження виявились 37 пацієнтів основної групи та 28 групи порівняння. Ці втрати були обумовлені відсутністю пацієнтів за місцем проживання через один та шість місяців спостереження, один пацієнт помер.

У результаті проведення лікування у пацієнтів обох груп спостерігалась позитивна динаміка, однак у пацієнтів основної групи відмічалась більш виражена позитивна динаміка негативних симптомів, нейрокогнітивного та соціального функціонування.

При включенні у дослідження між групами не було виявлено статистичної різниці за шкалою PANSS (ДОДАТОК А). Загальний бал в основній групі склав $70,95 \pm 7,81$, у контрольній – $73,35 \pm 9,73$ ($p=0,251$). Через один місяць спостереження позитивна динаміка спостерігалась в обох групах, однак у контрольній групі різниця показників за шкалою PANSS на початку дослідження та через один місяць не була статистично значимою ($p=0,074$). Через один місяць спостереження загальний бал за шкалою PANSS в основній групі склав $62,05 \pm 9,16$, у контрольній – $69,03 \pm 8,97$ ($p=0,002$). Таким чином динаміка за загальним балом PANSS в основній групі склала $-12,54\%$, тоді як у контрольній групі цей показник становив $-5,88\%$. Схематичне порівняння показників за шкалою PANSS основної і контрольної груп через один місяць спостереження демонструє позитивну динаміку у пацієнтів основної групи (рис. 5.1).



Рис. 5.1 Порівняння показників шкали PANSS в основній та контрольній через один місяць спостереження: * – достовірність різниці на рівні $p < 0,05$

При оцінці внутрішньогрупової динаміки показників за шкалою PANSS було встановлено, що динаміка за загальним балом PANSS в основній групі склала -12,54 % ($p=0,001$), тоді як у контрольній групі цей показник становив -5,88 % ($p=0,074$). При порівнянні динаміки показників шкали PANSS, які склали групу КП було встановлено, що найбільш вираженою в основній групі була динаміка за пунктами P2 (концептуальна дезорганізація мислення) -20,27 % ($p=0,001$), N7 (стереотипність мислення) -17,24 % ($p=0,001$), G11 (труднощі концентрації уваги) -19,09 % ($p=0,001$), G12 (порушення розсудливості та усвідомлення власної хвороби) -14,42 % ($p=0,015$), G13 (вольові порушення) -15,40 % ($p=0,001$), тоді як у контрольній групі ці показники склали -9,45 % ($p=0,452$), -5,3 % ($p=0,106$), -5,0 % ($p=0,147$), -6,27 % ($p=0,244$) та -8,20 % ($p=0,024$) відповідно (рис. 5.2).

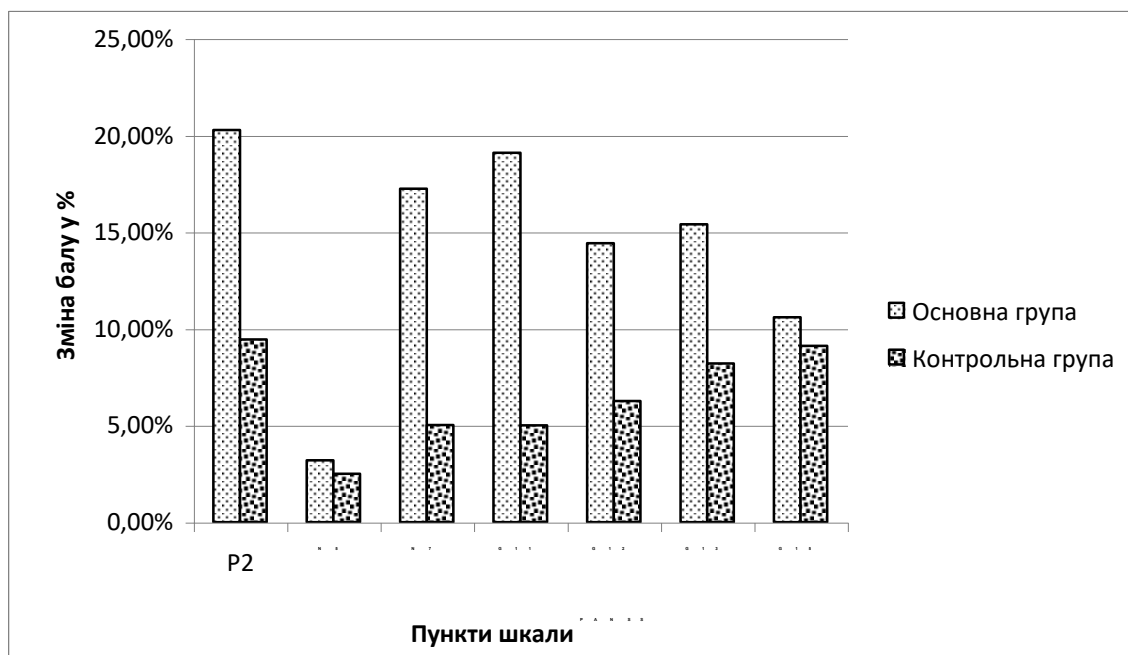


Рис. 5.2 Порівняння динаміки показників шкали PANSS, які склали групу когнітивних порушень, основної і контрольної груп через один місяць спостереження

Через шість місяців спостереження між групами зберігається достовірна різниця як за загальним балом PANSS ($p=0,0009$), так і за іншими пунктами шкали, що демонструє позитивні результати запропонованого комплексу нейрокогнітивного відновлення та збереження позитивної динаміки психічного стану (ДОДАТОК А). Слід зазначити, що через 6 місяців в обох групах відмічено деяке погіршення оцінки за шкалою PANSS, однак у контрольній групі негативна динаміка була більш виражена ніж у основній (рис. 5.3).

При порівнянні змін психопатологічної симптоматики за пунктами шкали PANSS, які склали групу КП через один та шість місяців спостереження у основній групі виявлено статистично значиме зменшення балу за всіма показниками групи КП, окрім N5 (порушення абстрактного мислення) та G12 (порушення розсудливості та усвідомлення власної хвороби), що може бути обумовлено не стільки власне порушенням дискретних нейрокогнітивних функцій у певних доменах, а скільки

індивідуальними особливостями типу мислення, що властиві при даній психопатології.

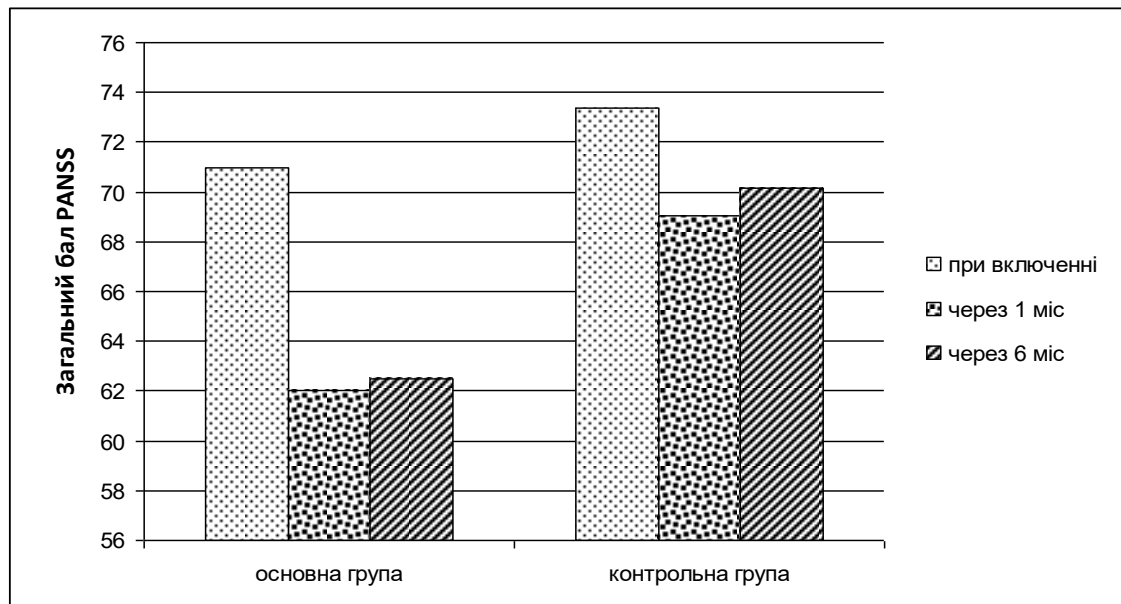


Рис. 5.3 Порівняння змін загального балу PANSS в основній та контрольній групах через один та шість місяців

Отримані дані свідчать про позитивні результати проведення заходів, спрямованих на нейрокогнітивне відновлення (рис. 5.4).

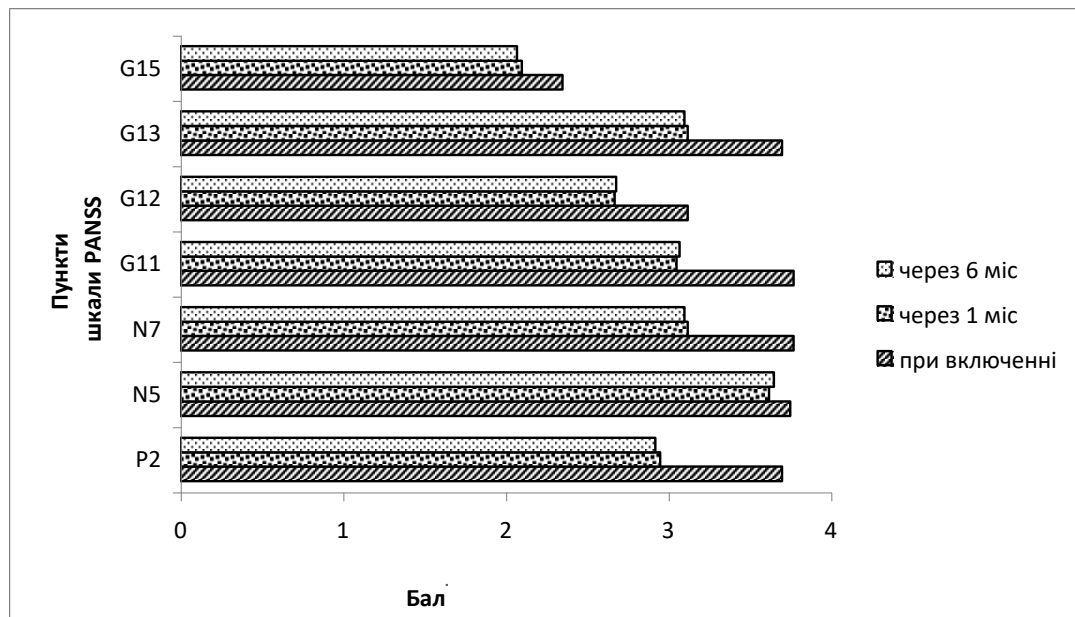


Рис. 5.4 Зміни психопатологічної симптоматики за пунктами шкали PANSS, які склали групу когнітивних порушень через один та шість місяців спостереження у основній групі

Позитивна динаміка спостерігалась і у пацієнтів контрольної групи, але статистичної значущості досягла лише у областях P2 та G13 шкали PANSS (рис. 5.4, рис. 5.5).

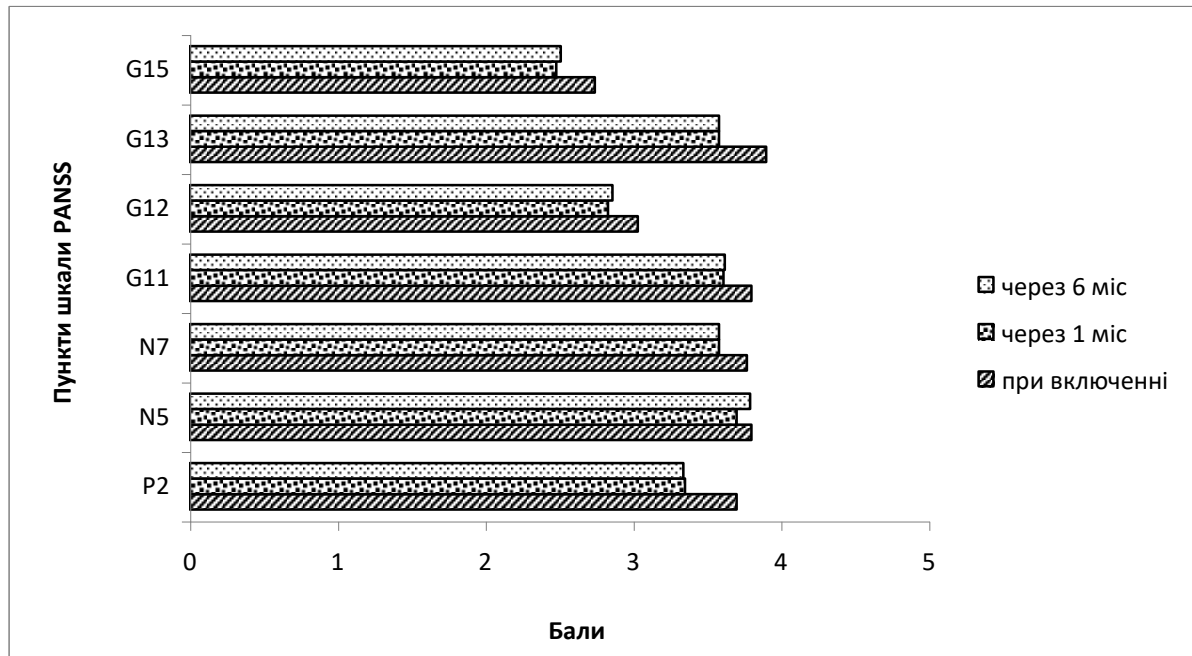


Рис. 5.5 Зміни психопатологічної симптоматики за пунктами шкали PANSS, які склали групу КП через один та шість місяців спостереження у контрольній групі

Таким чином, застосування нейрокогнітивних тренувань статистично достовірно сприяє покращенню когнітивного функціонування у пацієнтів із ПШ.

Далі ми провели аналіз динаміки показників за шкалою PSP основної та контрольної груп з метою оцінки впливу нейрокогнітивних тренувань на соціальне функціонування (рис. 5.6).

Через один місяць спостереження загальний бал за шкалою PSP статистично достовірно підвищився у основній групі і змінився з інтервалу 41–50 до 51–60 ($p=0,0001$) (табл. 5.2) що свідчить про наявність значно виражених порушень лише в одній із областей а-с, тоді як бал у інтервалі 41–50 свідчить про наявність значно виражених порушень у двох і більше

областей. Таким чином, у пацієнтів основної групи стали менш виразними утруднення у щонайменше в одній із областей а-с. Динаміка загального балу за шкалою PSP в основній групі через один місяць склала 14,88 %, тоді як у контрольній групі цей показник склав 1,38 %. Найбільш виражені зміни спостерігались у областях стосунки з близькими та інші соціальні відносини та догляд за собою (-15,52 % та -15,22 % відповідно). Через шість місяців спостереження позитивна динаміка зберігалась.

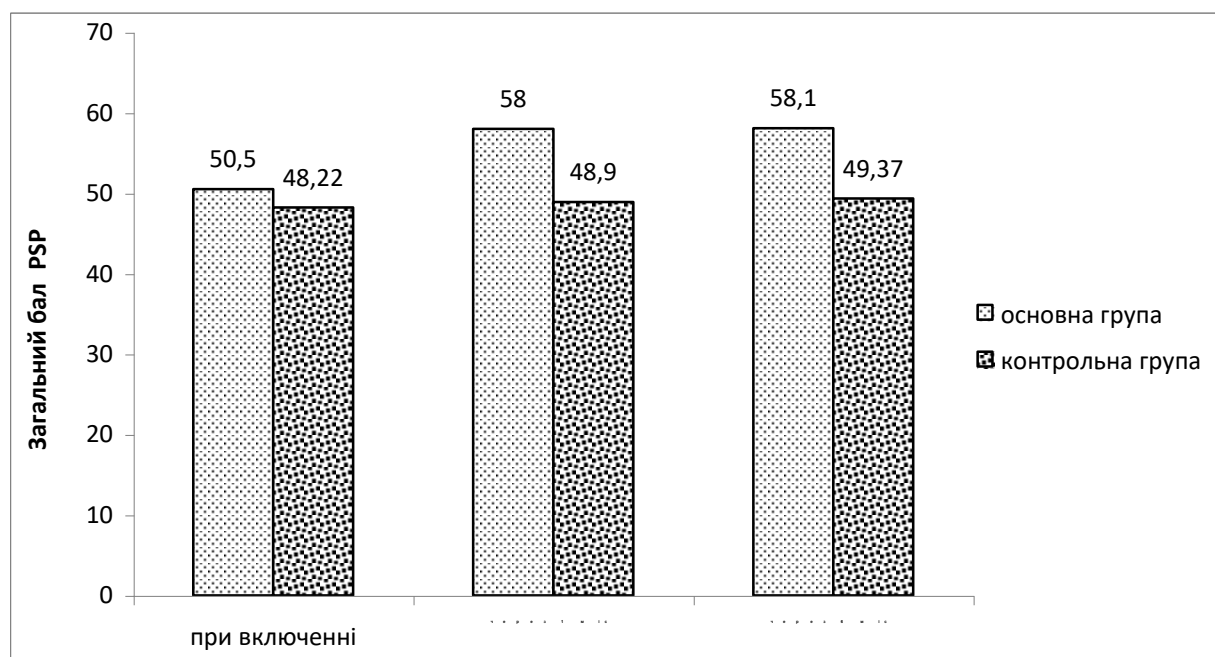


Рис. 5.6 Динаміка загального балу за шкалою PSP в основній та контрольній групах

Таблиця 5.2

Порівняння оцінок за шкалою PSP основної та контрольної груп при включенні та через один місяць спостереження

	Основна група (n=40)				Контрольна група (n=31)				p*	p**
	При включенні		Через один місяць		При включенні		Через один місяць			
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD		
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>	<i>11</i>
Область а	3,95	0,63	3,57	0,63	4,29	0,52	4,16	0,45	0,01	0,306
Область b	3,22	0,76	2,72	0,67	3,32	0,65	3,12	0,71	0,002	0,271

Продовження табл. 5.2

<i>l</i>	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Область с	1,97	0,69	1,67	0,57	2,0	0,63	1,93	0,57	0,038	0,675
Область d	1,17	0,38	1,12	0,33	1,06	0,24	1,03	0,17	0,537	0,561
Загальний бал PSP	50,5	8,28	58,0	8,16	48,22	7,11	48,9	6,91	0,0001	0,705

Примітки: p^* – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні оцінки за шкалою PSP основної групи при включенні у дослідження та через один місяць спостереження; p^{**} – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні оцінки за шкалою PSP контрольної групи при включенні у дослідження та через один місяць спостереження.

При порівнянні змін за нейрокогнітивними тестами (табл. 5.3) у основній групі спостерігалась позитивна динаміка у всіх доменах когнітивного функціонування після проведення нейрокогнітивних тренувань. Через один місяць спостереження статистично значимо зменшився відсоток неправильних відповідей ($p=0,0001$), персеверативних помилок ($p=0,042$), збільшилась кількість помилок утримання рахунку (тобто пацієнти частіше надавали 5 і більше послідовних правильних відповідей) ($p=0,001$) та кількість пройдених категорій ($p=0,002$). Також спостерігалась позитивна динаміка у виконанні тесту послідовних з'єднань частини А та частини В. Через шість місяців спостереження відмічалось збереження позитивної динаміки.

Таблиця 5.3

Динаміка змін оцінки за нейрокогнітивними тестами у основній групі

Показник/ ознака	При включенні		Через один місяць		p^*	Через шість місяців		p^{**}
	M1	SD	M2	SD		M3	SD	
<i>l</i>	2	3	4	5	6	7	8	9
ТА	105,57	37,86	116,2	24,66	0,141	110,65	24,33	0,477
TCOR	58,5	23,29	81,45	21,56	0,001	74,65	21,07	0,001
% TER	44,33	14,35	30,37	10,03	0,001	33,03	10,49	0,001

Продовження табл. 5.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
% PER	20,23	10,64	16,15	6,56	0,042	18,16	7,09	0,053
CC	2,92	1,4	3,92	1,20	0,002	3,6	1,10	0,018
FMS	0,87	0,88	2,22	0,99	0,001	1,85	1,00	0,001
TMT A	151,17	91,67	111,37	48,84	0,017	121,07	47,43	0,068
TMT B	296,12	82,42	266,7	92,76	0,008	268,20	88,70	0,004
Лурія середнє	3,9	0,81	4,3	0,85	0,034	4,12	0,82	0,221
Лурія максимальне	5,87	1,32	6,0	1,17	0,656	5,72	1,01	0,570

Примітки: p^* – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні оцінки за нейрокогнітивними тестами основної групи при включенні у дослідження та через один місяць спостереження; p^{**} – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні оцінки за нейрокогнітивними тестами основної групи при включенні у дослідження та через шість місяців спостереження.

У контрольній групі через один місяць спостереження статистично значимо змінились лише кількість пройдених карток Віконсинського тесту розкладки карток ($55,8 \pm 19,85$ проти $67,22 \pm 19,56$, $p=0,026$) та помилок утримання рахунку ($0,54 \pm 0,72$ проти $0,96 \pm 0,6$, $p=0,016$). Не спостерігалось статистично значущої різниці у кількості пройдених карток Віконсинського тесту розкладки карток ($96,45 \pm 35,71$ проти $105,38 \pm 24,4$, $p=0,254$), відсотку загальних помилок ($39,7 \pm 14,56$ проти $35,34 \pm 14,95$, $p=0,249$), відсотку персеверативних помилок ($21,16 \pm 8,33$ проти $20,48 \pm 8,87$, $p=0,758$), кількості пройдених категорій ($2,7 \pm 1,71$ проти $2,77 \pm 1,17$, $p=0,863$), часу виконання Тесту послідовних з'єднань частини А та В ($156,74 \pm 74,45$ проти $126,48 \pm 49,35$, $p=0,064$ та $403,78 \pm 186,08$ проти $384,87 \pm 183,19$, $p=0,727$ відповідно), середньої та максимальної кількості відтворених слів тесту Лурія ($3,58 \pm 1,14$ проти $3,7 \pm 0,64$, $p=0,587$ та $5,32 \pm 0,23$ проти $5,45 \pm 0,17$, $p=0,666$ відповідно).

У основній групі спостерігалось збільшення кількості пацієнтів, які завершили виконання тестового завдання. Через один місяць спостереження кількість пацієнтів основної групи, які завершили виконання частини В тесту послідовних з'єднань становила 75 %, Віконсинського тесту розкладки карток 65 %, тоді як у контрольній групі ці показники склали 64,5 % та 41,9 % відповідно, що свідчить про позитивний вплив нейрокогнітивних тренувань на робочу пам'ять (рис. 5.20).

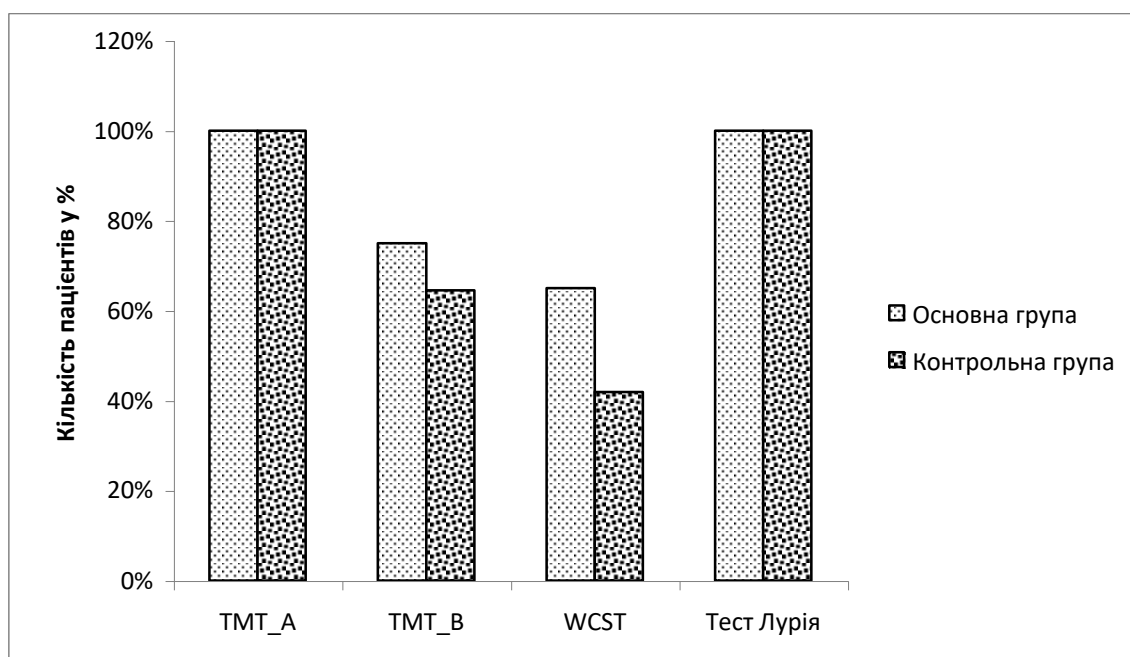


Рис. 5.20 Розподіл пацієнтів основної і контрольної груп по завершеності виконання нейрокогнітивних тестів через один місяць спостереження: TMT_A – відсоток обстежених, які відмітили усі цифри частини А тесту послідовних з'єднань; TMT_B – відсоток обстежених, які відмітили усі цифри та літери частини В тесту послідовних з'єднань; WCST – відсоток обстежених, які пройшли 128 карток Віконсинського тесту розкладки карток або завершили 6 категорій. Тест Лурія – відсоток обстежених, які п'ять разів прослухали та виконали п'ять спроб відтворити слова

5.4 Оцінка впливу тривалості захворювання на ефективність нейрокогнітивних тренувань

На останньому етапі дослідження з метою вивчення впливу тривалості захворювання на ефективність нейрокогнітивних тренувань був проведений аналіз отриманих даних у підгрупах основної групи ($n=40$): перша підгрупа – пацієнти із тривалістю захворювання до 10 років ($n=19$), друга – пацієнти із тривалістю захворювання 10 і більше років ($n=21$).

При включенні у дослідження була виявлена статистично значуща різниця між пацієнтами із тривалістю захворювання до 10 років та 10 і більше років у пунктах шкали PANSS, що склали групу КП: P2 концептуальна дезорганізація мислення ($p=0,006$), G11 труднощі концентрації уваги ($p=0,03$), G12 порушення розсудливості та усвідомлення власної хвороби ($p=0,036$), тоді як за пунктами N5 порушення абстрактного мислення ($p=0,63$), N7 стереотипність мислення ($p=0,2$), G13 вольові порушення ($p=0,161$) та G15 соціальна активність ($p=0,08$) статистично значущої різниці не було виявлено. Після проведення нейрокогнітивних тренувань не спостерігалось статистично значущої відмінності за всіма пунктами, що склали групу КП між пацієнтами обох підгруп, що свідчить про позитивний вплив нейрокогнітивних тренувань на когнітивне функціонування як у пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років, так і 10 і більше років. Через шість місяців спостереження статистично значуща різниця між пацієнтами із тривалістю захворювання до 10 років та 10 і більше років спостерігалась за пунктами P2 ($p=0,02$), N7 ($p=0,03$), G11 ($p=0,006$), G15 ($p=0,037$), що свідчить про збереження позитивної динаміки через 6 місяців після проведення нейрокогнітивних тренувань у пацієнтів з меншою тривалістю захворювання і втрату позитивної динаміки пацієнтами, що хворіють 10 і більше років.

Загальний бал за шкалою PSP при включенні у дослідження становив $52,94 \pm 9,3$ у пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років та $48,28 \pm 6,7$ у пацієнтів, що хворіють 10 і більше років ($p=0,075$). При оцінці відмінностей

оцінки за шкалою PSP у окремих областях соціального функціонування було виявлено, що оцінка відносин з близькими ($p=0,354$), догляду за собою ($p=0,110$) та конфліктної поведінки ($p=0,793$) статистично значимо не відрізнялась у пацієнтів обох підгруп. Статистично значимо нижчий бал у області «соціально корисна діяльність» мали пацієнти, що хворіють до 10 років ($3,73 \pm 0,6$ проти $4,14 \pm 0,5$; $p=0,043$). Після проведення нейрокогнітивних тренувань не спостерігалось статистично значущої різниці між пацієнтами обох підгруп за загальним балом PSP ($59,78 \pm 9,1$ проти $56,38 \pm 7,0$; $p=0,191$), у областях «соціально корисна діяльність» ($3,36 \pm 0,59$ проти $3,76 \pm 0,62$; $p=0,05$), «стосунки з близькими та інші соціальні відносини» ($2,63 \pm 0,76$ проти $2,8 \pm 0,6$; $p=0,414$), «порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка» ($1,21 \pm 0,41$ проти $1,04 \pm 0,21$; $p=0,126$), що свідчить про позитивну динаміку рівня соціального функціонування у пацієнтів із більш тривалим терміном захворювання. Однак слід зазначити, що ці зміни не були збережені через 6 місяців спостереження: загальний бал у пацієнтів, що хворіють до 10 років склав $61,33 \pm 7,3$ бали, тоді як у тих, що хворіють 10 і більше років цей показник склав $55,3 \pm 6,4$ бали ($p=0,01$). Отримані результати можуть свідчити про необхідність частішого проведення нейрокогнітивних тренувань у пацієнтів із більш тривалим терміном захворювання.

При включенні у дослідження не було виявлено статистично значущої різниці результатів при виконанні нейрокогнітивних тестів між пацієнтами основної групи що хворіють до 10 років та 10 і більше років. Після завершення нейрокогнітивних тренувань результати виконання нейрокогнітивних тестів пацієнтів, що хворіють до 10 років також не відрізнялись від таких, що хворіють 10 і більше років (табл. 5.4). Тобто динаміка нейрокогнітивного функціонування була співставною у пацієнтів обох підгруп, що узгоджується із даними інших досліджень щодо ефективності нейрокогнітивного відновлення у пацієнтів із великим стажем захворювання.

Таблиця 5.4

Оцінка за нейрокогнітивними тестами пацієнтів основної групи із різною тривалістю захворювання після завершення нейрокогнітивних тренувань

Показник/ ознака	Тривалість захворювання до 10 років (n=19)		Тривалість захворювання 10 і більше років (n=21)		p
	M	SD	M	SD	
ТА	121,0	17,66	111,85	29,38	0,246
TCOR	87,36	18,72	76,09	22,98	0,099
% TER	28,05	10,51	32,46	9,33	0,168
% PER	15,12	5,68	17,09	7,28	0,351
CC	4	1,10	3,85	1,31	0,713
FMS	2,36	0,95	2,09	1,04	0,395
TMT A	111,26	46,74	111,47	51,81	0,989
TMT B	253,94	88,32	285,83	99,82	0,365
Лурія середнє	4,42	0,90	4,19	0,81	0,400
Лурія максимальне	6,63	1,01	5,42	1,02	0,006

Через шість місяців спостереження у пацієнтів обох підгруп зберігалась позитивна динаміка виконання нейрокогнітивних тестів (табл. 5.5). Отримані результати свідчать про ефективність та перспективність використання запропонованої програми нейрокогнітивного відновлення у пацієнтів, що мають більш тривалий термін захворювання та необхідність повторних проведеннь нейрокогнітивних тренувань у цієї групи хворих. Впровадження методів когнітивного відновлення на амбулаторному етапі лікуванні пацієнтів із параноїдною шизофренією дозволить підвищити результативність лікувальних заходів із забезпеченням етапності допомоги цій групі пацієнтів.

Таблиця 5.5

Оцінка за нейрокогнітивними тестами пацієнтів основної групи із різною тривалістю захворювання через шість місяців спостереження

Показник/ ознака	Тривалість захворювання до 10-ти років (n=19)		Тривалість захворювання 10 і більше років (n=21)		p
	M	SD	M	SD	
ТА	115,05	4,09	106,66	6,29	0,282
TCOR	79,89	3,77	69,90	5,21	0,136
% TER	30,52	2,28	35,31	2,33	0,151
% PER	17,28	1,62	18,97	1,57	0,458
CC	3,68	0,21	3,52	0,27	0,652
FMS	1,73	0,25	1,95	0,20	0,503
TMT A	117,57	10,81	124,23	10,61	0,663
TMT B	246,88	17,54	298,41	29,87	0,125
Лурія середнє	4,26	0,21	4	0,15	0,318
Лурія максимальне	6,15	0,19	5,33	0,22	0,008

Результати, викладені у даному розділі, опубліковані в наступних наукових працях:

1. Молчанова О. О. Нейрокогнітивне відновлення хворих на параноїдну шизофренію. Психосоматична медицина та загальна практика. 2017. № 2 (4): е020492. DOI 10.26766/PMGP.V2I4.92.

2. Молчанова О. О. Нейрокогнітивні порушення і соціальне функціонування у хворих на параноїдну шизофренію. Психіатрія XXI століття: проблеми та інноваційні рішення: тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27–29 квіт. 2017 р. Київ: Архів психіатрії, 2017. Т. 23, № 2 (89). С. 155–156.

3. Молчанова О. О. Вплив комп'ютеризованих нейрокогнітивних тренувань на рівень соціального функціонування хворих на параноїдну

шизофренію. IV наук. конф. «Фундаментальні та прикладні дослідження у сучасній науці» : зб. наук. пр. Харків: Технологічний центр, 2016. С. 26.

4. Молчанова О. О., Дзеружинська Н. О. Соціальне та когнітивне функціонування хворих на параноїдну шизофренію з різною тривалістю захворювання. Міжнародний психіатричний, психотерапевтичний та психоаналітичний журнал. 2017. Т. 10, № 3, 4 (37–38). С. 23–30.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

На сучасному етапі розвитку суспільства шизофренія є однією з десяти найбільш розповсюджених причин, що призводять до стійкої втрати працездатності у популяції осіб молодого віку.

Було проведене комплексне соціально-демографічне, клініко-анамнестичне, клініко-психопатологічне, психодіагностичне та нейропсихологічне дослідження та отримані дані про особливості соціального і когнітивного функціонування пацієнтів із параноїдною шизофренією з різною тривалістю захворювання.

У дослідження було включено 71 хворого на ПШ. Вивчено психопатологічну структуру захворювання та соціально-демографічні характеристики пацієнтів. Усі пацієнти були оцінені за допомогою шкали оцінки позитивних та негативних симптомів (PANSS), шкали персонального та соціального функціонування (PSP), а також нейропсихологічних методик (Тест послідовних з'єднань частини А та В, Віконсинський тест розкладки карток, Тест Лурія) для виявлення особливостей когнітивного функціонування з метою подальшого використання цих даних при обґрунтуванні та розробці диференційованого комплексу заходів нейрокогнітивного відновлення цієї групи хворих. Також за нейропсихологічними методиками нами були оцінені включені у дослідження здорові особи з метою порівняння нейрокогнітивного профілю та встановлення доменів когнітивного функціонування у яких пацієнти із ПШ мають найбільш виражені труднощі. З метою дослідження когнітивного функціонування ми використовували комп'ютеризовану батарею нейропсихологічних тестів «Нейродіагностикум» (Об'єдков В. Г., Гелда А.П., Білоруський державний медичний університет, № державної реєстрації 20071850). Дана батарея тестів дозволяє виявити порушення у таких доменах когнітивного функціонування як швидкість обробки інформації (speed of processing), увага/пильність (attention/vigilance), робоча

пам'ять (working memory), зорова пам'ять та навчання (visual learning and memory), слухова пам'ять та навчання (verbal learning and memory), здатність до міркування та вирішення проблем (reasoning and problem solving).

Згідно із результатами дослідження найбільш виражені порушення за шкалою PANSS (більше трьох балів) спостерігались у пунктах P2 (дезорганізація мислення), N2 (емоційна відгородженість), N3 (труднощі у спілкуванні), N4 (пасивно-апатична соціальна відгородженість), N5 (порушення абстрактного мислення), N6 (порушення спонтанності і плавності мислення), N7 (стереотипне мислення), G11 (порушення уваги), G12 (зниження критики до свого стану), G13 (розлади волі). Загальний середній бал за шкалою PSP склав $49,50 \pm 7,82$ балів. Найбільш виражені порушення соціального функціонування за шкалою PSP у більшій частині пацієнтів були виявлені у областях «соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання» та «стосунки з близькими та інші соціальні відносини». Найменш вираженими були виявлені порушення у областях «догляд за собою (самообслуговування)» та «порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка», що обумовлено включенням у дослідження амбулаторних пацієнтів. Усі пункти шкали PANSS, які склали групу КП мали прямі кореляційні зв'язки між областю b соціального функціонування – «стосунки з близькими та інші соціальні відносини». Прямий кореляційний зв'язок також був виявлений між областями соціального функціонування a – «соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання», c – «догляд за собою» та вищезазначеними пунктами шкали PANSS, окрім N5 (порушення абстрактного мислення). Найбільш виражений обернено пропорційний кореляційний зв'язок було виявлено між загальним балом PSP та усіма пунктами шкали PANSS, які склали групу КП. Таким чином, покращення когнітивного статусу сприятиме підвищенню рівня соціального функціонування.

Порівняння когнітивного функціонування пацієнтів із параноїдною шизофренією та здорових осіб виявило, що найбільш виражені статистично

достовірні ($p < 0,05$) порушення були виявлені при виконанні Тесту послідовних з'єднань частин А та В, що свідчить про дефіцит робочої пам'яті, швидкості обробки інформації та уваги у пацієнтів із шизофренією. Пацієнти із параноїдною шизофренією частіше ніж здорові особи не завершували виконання нейрокогнітивних тестів, що було обумовлено нездатністю продовжувати далі тест. Так, при виконання частини В тесту послідовних з'єднань пацієнти із параноїдною шизофренією значно частіше у порівнянні із здоровими особами виявляли труднощі у згадуванні попередньої цифри для того, щоб зробити наступний крок, що свідчить про дефіцит робочої пам'яті. Виконання Віконсинського тесту розкладки карток супроводжувалось труднощами в утриманні умови сортування та зниженням мотивації до виконання завдання при появі на екрані монітора повідомлення про помилку. Отримані дані узгоджуються із сучасними уявленнями про модель формування функціонального результату, зокрема твердженням про те, що нейропсихологічний профіль розглядається як фундаментальний рівень функціонального результату.

За результатами оцінювання по шкалі PANSS хворих на ПШ із тривалістю захворювання до 10-ти років та 10 і більше років було виявлено, що вираженість позитивних, негативних та зальних психопатологічних симптомів статистично значимо не відрізнялась. Разом з тим були виявлені статистично значимі відмінності за такими пунктами шкали PANSS як концептуальна дезорганізація мислення ($p = 0,008$), труднощі концентрації уваги ($p = 0,024$), порушення розсудливості та усвідомлення власної хвороби ($0,026$), вольові порушення ($p = 0,048$), що може обумовлено прогресивним перебігом захворювання.

При оцінці соціального функціонування за шкалою PSP не було виявлено статистично значимої різниці між пацієнтами із тривалістю захворювання до 10-ти років та 10 і більше років, що може бути обумовлено значним зниженням рівня соціального функціонування вже після першого психотичного епізоду та ранньою інвалідизацією таких хворих.

За результатами власних досліджень нами запропонована і апробована диференційована програма когнітивного відновлення, в якій відповідно до дизайну нашого дослідження прийняли участь 40 пацієнтів із ПШ, що знаходяться на амбулаторному лікуванні. Групу порівняння склали 31 пацієнт із загальної дослідженої групи, які отримували стандартне лікування. Спираючись на дані, що викладені у розділі 3 можливо стверджувати, що більшість пацієнтів демонструють поєднання порушень уваги, робочої пам'яті, слухової пам'яті, здатності до міркування та вирішення проблем, швидкості обробки інформації, що свідчить про дифузний характер нейрокогнітивних порушень. Однак найбільш вираженими порушеннями у цієї групи пацієнтів є швидкість обробки інформації та робоча пам'ять. Диференційований підхід при виборі основних задач нейрокогнітивного відновлення визначався найбільш ураженим доменом когнітивного функціонування із залученням найбільш збережених когнітивних функцій. Основними точками впливу програми когнітивного відновлення були швидкість обробки інформації, увага, робоча пам'ять, слухова пам'ять.

Програма нейрокогнітивного відновлення включала заходи, спрямовані на створення атмосфери довірчих відносин між пацієнтом і терапевтом, виконання вправ, спрямованих на покращення когнітивного функціонування, та планування повсякденних задач, які пацієнт мав прагнути виконати вдома до наступного заняття. Для виконання вправ, спрямованих на покращення когнітивного функціонування, використовувалась комп'ютеризована програма «Камертон», яка розроблена для пацієнтів із тяжкою психічною патологією та була максимально адаптована до цієї групи хворих (О. А. Скугаревський, В. Г. Об'єдков, А. П. Гелда; УО «Білоруський державний медичний університет», ГУ «РНПЦ психічного здоров'я», реєстраційний № 124–1109). З метою підвищення комплаєнсу для кожного пацієнта було розроблене «Керівництво по індивідуальному застосуванню програми нейрокогнітивного відновлення»,

де у доступній формі для пацієнта викладені ключові аспекти занять. Формування диференційованої програми нейрокогнітивних тренувань базувалось на даних про завершеність виконання тестових завдань пацієнтом, час виконання Тесту послідовних з'єднань частини А та В, а також кількість пройдених категорій WCST. Основними точками впливу програми когнітивного відновлення були швидкість обробки інформації, увага, робоча пам'ять, слухова пам'ять. Нейрокогнітивні тренування проводились у відповідності до розробленої персоніфікованої програми із частотою три індивідуальних заняття на тиждень тривалістю по 40 хвилин протягом одного місяця.

Отримані дані оцінювання запропонованого диференційованої програми когнітивного відновлення розглядались із позиції їх впливу на персональне та соціальне функціонування у основних областях: соціально-корисна діяльність, включаючи роботу та навчання, стосунки із рідними та інші соціальні відносини, догляд за собою (самообслуговування), порушуюча спокій оточуючих та агресивна поведінка.

Оцінка ефективності програми нейрокогнітивного відновлення проводилась одразу після завершення комплексу нейрокогнітивних тренувань (через один місяць спостереження) та через шість місяців.

Через один місяць спостереження загальний бал за шкалою PSP статистично достовірно підвищився у основній групі і змінився з інтервалу 41–50 до 51–60 ($p=0,0001$). При порівнянні змін за нейрокогнітивними тестами у основній групі через 1 місяць спостереження статистично значимо зменшився відсоток неправильних відповідей ($p=0,0001$), персеверативних помилок ($p=0,042$), та збільшилась кількість помилок утримання рахунку ($p=0,001$) та пройдених категорій ($p=0,002$). Також спостерігалась позитивна динаміка у виконанні тесту послідовних з'єднань частини А та частини В. Через шість місяців спостереження відмічалось збереження позитивної динаміки. Отримані дані свідчать про позитивний вплив нейрокогнітивних тренувань на КФ у пацієнтів із ПШ.

На останньому етапі дослідження з метою вивчення впливу тривалості захворювання на ефективність нейрокогнітивних тренувань був проведений аналіз отриманих даних у підгрупах основної групи: перша підгрупа – пацієнти із тривалістю захворювання до 10 років, друга – пацієнти із тривалістю захворювання 10 і більше років.

При включенні у дослідження була виявлена статистично значуща різниця між пацієнтами із тривалістю захворювання до 10 років та 10 і більше років у пунктах шкали PANSS, що склали групу КП Р2 концептуальна дезорганізація мислення ($p=0,006$), G11 труднощі концентрації уваги ($p=0,03$), G12 порушення розсудливості та усвідомлення власної хвороби ($p=0,036$), тоді як за пунктами N5 порушення абстрактного мислення ($p=0,63$), N7 стереотипність мислення ($p=0,2$), G13 вольові порушення ($p=0,161$) та G15 соціальна активність ($p=0,08$) статистично значущої різниці не було виявлено. Після проведення нейрокогнітивних тренувань не спостерігалось статистично значущої відмінності за всіма пунктами, що склали групу КП між пацієнтами обох підгруп, що свідчить про позитивний вплив нейрокогнітивних тренувань на когнітивне функціонування у пацієнтів із різною тривалістю захворювання.

Загальний бал за шкалою PSP при включенні у дослідження становив $52,94 \pm 9,3$ у пацієнтів із тривалістю захворювання до 10 років та $48,28 \pm 6,7$ у пацієнтів, що хворіють 10 і більше років ($p=0,075$). При оцінці відмінностей оцінки за шкалою PSP у окремих областях соціального функціонування було виявлено, що оцінка відносин з близькими ($p=0,354$), догляду за собою ($p=0,110$) та конфліктної поведінки ($p=0,793$) статистично значимо не відрізнялась у пацієнтів обох підгруп. Статистично значимо нижчий бал у області «соціально корисна діяльність» мали пацієнти, що хворіють до 10 років ($3,73 \pm 0,6$ проти $4,14 \pm 0,5$; $p=0,043$). Після проведення нейрокогнітивних тренувань не спостерігалось статистично значущої різниці між пацієнтами обох підгруп за загальним балом PSP ($59,78 \pm 9,1$ проти $56,38 \pm 7,0$; $p=0,191$), що свідчить про позитивну динаміку рівня соціального

функціонування у пацієнтів із більш тривалим терміном захворювання. Однак слід зазначити, що ці зміни не були збережені через шість місяців спостереження: загальний бал у пацієнтів, що хворіють до 10 років склав $61,33 \pm 7,3$ бали, тоді як у тих, що хворіють 10 і більше років цей показник склав $55,3 \pm 6,4$ бали ($p=0,01$). Отримані результати можуть свідчити про необхідність частішого проведення нейрокогнітивних тренувань у пацієнтів із більш тривалим терміном захворювання.

Після завершення нейрокогнітивних тренувань результати виконання нейрокогнітивних тестів пацієнтів, що хворіють до 10 років не відрізнялись від таких, що хворіють 10 і більше років. Тобто динаміка нейрокогнітивного функціонування була співставимою у пацієнтів обох підгруп, що узгоджується із даними інших досліджень щодо ефективності нейрокогнітивного відновлення у пацієнтів із великим стажем захворювання.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі на підставі дослідження соціального та когнітивного функціонування хворих на ПШ з різною тривалістю захворювання здійснено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної науково-практичної задачі: удосконалення амбулаторної психіатричної допомоги шляхом розробки диференційованої програми нейрокогнітивного відновлення для даної категорії пацієнтів.

2. Встановлено, що найбільш вираженими клініко-психопатологічними проявами у амбулаторних хворих на ПШ були негативні (емоційна відгородженість, труднощі у спілкуванні, пасивно-апатична соціальна відгородженість, порушення абстрактного мислення, стереотипне мислення) та ознаки КП (пункти шкали PANSS за класифікацією В. А. Вербенко: дезорганізація мислення, порушення уваги, розлади волі та зниження критики до свого стану). Соціальне функціонування хворих (за шкалою особистісного і соціального функціонування PSP) характеризувалась значними та сильно вираженими труднощами, особливо у областях «соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання» ($4,09 \pm 0,61$) та «стосунки з близькими та інші соціальні відносини» ($3,26 \pm 0,71$). У досліджуваній групі пацієнтів виявлено статистично достовірні ($p < 0,05$) порушення в нейрокогнітивному профілі у вигляді дефіциту робочої пам'яті, швидкості обробки інформації та уваги (за результатами Тесту послідовних з'єднань частин А та В, WCST).

3. За результатами кореляційного аналізу виявлено сильний обернений кореляційний взаємозв'язок між загальним балом за шкалою PANSS та загальним балом рівня соціального функціонування за шкалою PSP ($r = -0,828$, $p = 0,001$), а також середній позитивний взаємозв'язок між усіма пунктами, що склали групу КП шкали PANSS та основними областями персонального та соціального функціонування,

4. У пацієнтів із ПШ з різною тривалістю захворювання встановлено статистично значимі відмінності за когнітивними ознаками шкали PANSS такими, як концептуальна дезорганізація мислення ($p=0,008$), труднощі концентрації уваги ($p=0,024$), порушення розсудливості та усвідомлення власної хвороби ($p=0,026$), вольові порушення ($p=0,048$), хоча статистично значимих розбіжностей у виразності позитивних, негативних та загальних психопатологічних симптомів не спостерігалось.

Пацієнти з тривалістю захворювання 10 і більше років частіше демонстрували нижчий рівень у всіх областях соціального функціонування, особливо у області «соціально-корисна діяльність».

5. Науково обґрунтована, розроблена і впроваджена диференційована програма когнітивного відновлення хворих на ПШ. Оцінка її ефективності дозволила встановити достовірні ($p<0,01$) позитивні зміни в клінічній картині захворювання, рівнях когнітивного та соціального функціонування цих хворих як після завершення проведення програми, так і збереження динаміки через шість місяців катamnестичного спостереження. Це свідчить про ефективність реабілітації пацієнтів із великим стажем захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization. The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope; Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001. 178 p.
2. Jaaskelainen E., Juola P., Hirvonen N. [at al.]. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013 Nov. Vol. 39, N 6. P. 1296–1306. doi: 10.1093/schbul/sbs130. Epub 2012 Nov 20.
3. Haro J. M., Novick D., Perrin E. [at al.]. Symptomatic remission and patient quality of life in an observational study of schizophrenia: is there a relationship? *Psychiatry Res.* 2014 Dec 15. Vol. 220, N 1–2. P. 163–169. doi: 10.1016/j.psychres.2014.07.034.
4. Harvey P. D., Sabbag S., Prestia D. [at al.]. Functional milestones and clinician ratings of everyday functioning in people with schizophrenia: overlap between milestones and specificity of ratings. *J Psychiatr Res.* 2012 Dec. Vol. 46, N 12. P. 1546–1552. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.08.018.
5. Tandon R., Nasrallah H. A., Keshavan M. S. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res.* 2009 May. Vol. 110, N 1–3. P. 1–23. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.005.
6. Rosenheck R., Leslie D., Keefe R. [at al.]. CATIE Study Investigators Group. Barriers to employment for people with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2006 Mar. Vol. 163, N 3. P. 411–417.
7. Folsom D. P., Hawthorne W., Lindamer L. [at al.]. Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness in a large public mental health system. *Am J Psychiatry.* 2005 Feb. Vol. 162, N 2. P. 370–376.
8. Heinrichs R. W., Miles A. A., Ammari N., Muharib E. Cognition as a central illness feature of schizophrenia. Cognitive impairment in schizophrenia. Characteristics, Assessment, and treatment. [Harvey P. D., ed.]. Cambridge: Cambridge University Press, 2013. P. 1–23.

9. Preda A., Bota R., Harvey P. Neurocognitive Deficits, Negative Symptoms, and Insight in Schizophrenia. Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume II. Phenotypic and Endophenotypic Presentations. [Ritsner M. S., ed.]. Springer, 2011. P. 33–74.
10. Zdoryk I. F. Kohnityvni porushennia u zhinok, yaki strazhdaiut na depresyvni rozlady, poiednani iz hipertonichnoiu khvoroboiu [Cognitive impairment in women with depressive disorders, comorbid with arterial hypertension]. Arkhiv Psykhatrii. 2013. Vol. 19, N 1. P. 66–69. [Ukrainian].
11. Levada O. A., Troyan A. S. Insulin-like growth factor-1: a possible marker for emotional and cognitive disturbances, and treatment effectiveness in major depressive disorder. Ann Gen Psychiatry. 2017. Vol. 16. P. 38. doi: 10.1186/s12991-017-0161-3
12. Maruta N. A., Verbenko V. A., Verbenko G. N. The neurocognitive dysfunction in adult patients with bipolar disorder I type. Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2013. Vol. 3, N 1–2. P. 21–23.
13. Pinchuk I. Ya. Rasprostranennost psikhicheskikh rasstroystv v Ukraine [Prevalence of mental disorders in Ukraine]. Zhurnal AMN Ukrainy. 2010. Vol. 16, N 1. P. 168–176. [Russian].
14. Levada O. A., Troyan A. S. Kognitivnyye narusheniya u patsientov s bolshim depressivnym rasstroystvom: sovremennyye podkhody k diagnostike i novyye vozmozhnosti lecheniya [Cognitive impairment in patients with major depressive disorder: current approaches to diagnosis and new opportunities in treatment]. NeyroNews. 2016. N 1. P. 9–12. [Russian].
15. Khobzey M. K., Voloshyn P. V., Maruta N. O. Sotsialno-orientovana psykhiatrychna dopomoha v Ukraini: problemy ta rishennia [Community-based mental health care in Ukraine: problems and decisions]. Ukrainskii Visnyk Psykhonevrolohii. 2010. Vol. 18, N 3. P. 10–14. [Ukrainian].
16. Talreja B. T., Shah S., Kataria L. Cognitive function in schizophrenia and its association with socio-demographics factors. Ind Psychiatry J. 2013. Vol. 22, N 1. P. 47–53. doi: 10.4103/0972-6748.123619.

17. Keefe R. S., Eesley C. E., Poe M. P. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2005. Vol. 57, N 6. P. 688–691.
18. Wang J., Hu M. R., Guo X. F. [at al.]. Cognitive effects of atypical antipsychotic drugs in first-episode drug-naïve schizophrenic patients. *Neural Regen Res*. 2013. Vol. 8, N 3. P. 277–286.
19. Yoshiteru Takekita, Yosuke Koshikawa, Chiara Fabbri [at al.]. Cognitive function and risperidone longacting injection vs. paliperidone palmitate in schizophrenia: a 6-month, open-label, randomized, pilot trial. *BMC Psychiatry*. 2016. Vol. 16. P. 172 . doi: 10.1186/s12888-016-0883-9
20. Keefe R. S., Haig G. M., Marder S. R. [at al.]. Report on ISCTM Consensus Meeting on Clinical Assessment of Response to Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2016. Vol. 42, N 1. P. 19–33.
21. Wykes T., Huddy V., Cellard C. [at al.]. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry*. 2011. Vol. 168, N 5. P. 472–85. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060855.
22. Gurevich G. L., Rychkova O. V. Neyropsikhologicheskaya korrektsiya kognitivnikh narushenii kak chast psikhoterapii pri shizofrenii [Neuropsychological correction of cognitive disorders as part of psychotherapy at schizophrenia]. *Nevrologicheskiy vestnik*. 2012. Vol. 44, N 1. P. 68–75. [Russian].
23. Moskowitz A., Heim G. Eugen Bleuler's Dementia praecox or the group of schizophrenias (1911): a centenary appreciation and reconsideration. *Schizophr Bull*. 2011. Vol. 37, N 3. P. 471–479. doi: 10.1093/schbul/sbr016.
24. Wykes T., Reeder C. Cognitive Remediation Therapy for Schizophrenia. Theory and Practice. London, New-York: Routledge, 2005. Chapter 2. An overview of cognitive function in schizophrenia. P. 19–42.
25. Broen W. E., Storms L. H. Lawful disorganization: the process underlying a schizophrenic syndrome. *Psychol Rev*. 1966. Vol. 73, N 4. P. 265–279.

26. Kern R. S., Gold J. M., Dickinson D. [at al.]. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: results from the MATRICS psychometric and standardization study. *Schizophr Res.* 2011. Vol. 126, N 1–3. P. 124–131.
27. Bilder R. M., Goldman R. S., Robinson D. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry.* 2000. Vol. 157, N 4. P. 549–559.
28. Keefe R. S. E., Fox K. H., Harvey P. D. [at al.]. Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophr Res.* 2011. Vol. 125, N 2–3. P. 161–168. doi: 10.1016/j.schres.2010.09.015.
29. Ekerholm M., Waltersson S. F., Fagerberg T. [at al.]. Neurocognitive function in long-term treated schizophrenia: A five-year follow-up study. *Psychiatry Research.* 2012. Vol. 200, N 2–3. P. 144–152.
30. Kalkstein S., Hurford I., Gur R. C. Neurocognition in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci.* 2010. Vol. 4. P. 373–390.
31. Palmer B. W., Heaton R. K., Paulsen J. S. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology.* 1997. Vol. 11, N 3. P. 437–446.
32. Wexler B. E., Zhu H., Bell M. D. [at al.]. Neuropsychological near normality and brain structure abnormality in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2009. Vol. 166, N 2. P. 189–195.
33. Heinrichs R. W., Pinnock F., Muharib E. [at al.]. Neurocognitive normality in schizophrenia revisited. *Schizophr Res Cogn.* 2015. Vol. 2(4). P. 227–232.
34. Heinrichs R. W., Pinnock F., Parlar M. [at al.]. Cortical Thinning in Network-Associated Regions in Cognitively Normal and Below-Normal Range Schizophrenia. *Schizophr Res Treatment.* 2017. URL: <https://doi.org/10.1155/2017/976090>

35. Harvey P. D., ed. Cognitive impairment in schizophrenia. Characteristics, Assessment, and treatment. Cambridge: Cambridge University Press, 2013. 324 p.
36. Keefe R. S. E. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry*. 2008. Vol. 7, N 1. P. 22–28.
37. Goldberg T. E., Goldman R. S., Burdick K. E. [at al.]. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry*. 2007. Vol. 64, N 10. P. 1115–1122.
38. Keefe R. S., Bilder R. M., Davis S. M. [at al.]. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007. Vol. 64, N 6. P. 633–647.
39. Mishara A. L., Goldberg T. E. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*. 2004. Vol. 55, N 10. P. 1013–1022.
40. Knowles E. E., David A. S., Reichenberg A. Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. *Am J Psychiatry*. 2010. Vol. 167, N 7. P. 828–835.
41. Mesholam-Gately R. I., Giuliano A. J., Goff K. P. [at al.]. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2009. Vol. 23, N 3. P. 315–336.
42. Seidman L. J., Giuliano A. J., Meyer E. C. [at al.]. Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2010. Vol. 67, N 6. P. 578–588.
43. Meier M. H., Caspi A., Reichenberg A. [at al.]. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *Am J Psychiatry*. 2014. Vol. 171, N 1. P. 91–101. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12111438.

44. Fusar-Poli P., Perez J., Broome M. [et al.]. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007. Vol. 31, N 4. P. 465–484.
45. Kern R., Green M. F., Nuechterlein K. H., Deng B. H. NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004 Dec 15. Vol. 72, N 1. P. 11–19.
46. Green M. F., Harris J. G., Nuechterlein K. H. The MATRICS consensus cognitive battery: what we know 6 years later. *Am J Psychiatry.* 2014. Vol. 171, N 11. P. 1151–1154. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14070936.
47. Green M. F., Horan W. P., Mathis K. I., Wynn J. K. Neurocognition and functional outcome in schizophrenia: filling in the gaps. In: Harvey P. D., ed. *Cognitive impairment in schizophrenia. Characteristics, Assessment, and treatment.* Cambridge: Cambridge University Press, 2013. P. 85–97.
48. Aquila R., Citrome L. Cognitive impairment in schizophrenia: the great unmet need. *CNS Spectr.* 2015. Vol. 20, Suppl. 1. P. 35–39. doi: 10.1017/S109285291500070X.
49. Green M. F., Llerena K., Kern R. S. The “right Stuff” revisited: What Have We Learned about the determinants of daily Functioning in Schizophrenia? *Schizophr Bull.* 2015. Vol. 41, N 4. P. 781–785.
50. Sumiyoshi C., Sumiyoshi T. Functional outcome in patients with schizophrenia: the concept and measurement. *Activitas Nervosa Superior.* 2015. Vol. 57, N 1. P. 1–11.
51. Keefe R. S. E., Fenton W. S. How Should DSM-V Criteria for Schizophrenia Include Cognitive Impairment? *Schizophr Bull.* 2007. Vol. 33, N 4. P. 912–920.
52. Green M. F., Schooler N. R., Kern R. S. [et al.]. Evaluation of Functionally Meaningful Measures for Clinical Trials of Cognition Enhancement in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2011. Vol. 168, N 4. P. 400–407. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10030414.

53. Sumiyoshi C. Functional outcome in schizophrenia: Relation to the MATRICS consensus cognitive battery. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2011. Vol. 31, N 5–6. P. 251–257.
54. Fanning J. R., Bell M. D., Fiszdon J. M. Is it possible to have impaired neurocognition but good social cognition in schizophrenia? *Schizophr Res*. 2012. Vol. 135, N 1–3. P. 68–71.
55. Vauth R., Corrigan P. W., Clauss M. [at al.]. Cognitive strategies versus self-management skills as adjunct to vocational rehabilitation. *Schizophr Bull*. 2005. Vol. 31, N 1. P. 55–66.
56. Schmidt S. J., Mueller D. R., Roder V. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr Bull*. 2011. Vol. 37, Suppl. 2. P. S41–54. doi: 10.1093/schbul/sbr079.
57. Green M. F., Helleman G., Horan W. P. [at al.]. From perception to functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Arch Gen Psychiatry*. 2012. Vol. 69, N 12. P. 1216–1224. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.652.
58. Cuthbert B. N. Struktura RDoC: oblegchenie perekhoda ot MKB/DSM k dimensionalnym podhodam, integriruyushim neyronauki i psikhopatologiyu [The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology]. *World Psychiatry*. 2014. Vol. 13, N 1. P. 28–35. [Russian].
59. Cuthbert B. N. Research Domain Criteria: toward future psychiatric nosologies. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015. Vol. 17, N 1. P. 89–97.
60. The neurobiology of schizophrenia [ed.: Abel T., Nickl-Jockschat T.]. Elsevier, 2016. 448 p.
61. Allen A. J., Griss M. E., Folley B. S. [at al.]. Endophenotypes in Schizophrenia: A Selective Review. *Schizophr Res*. 2009. Vol. 109, N 1–3. P. 24–37. doi: 10.1016/j.schres.2009.01.016.

62. Lett T. A., Voineskos A. N., Kennedy J. L. [at al.]. Treating working memory deficits in schizophrenia: a review of the neurobiology. *Biol Psychiatry*. 2014. Vol. 75, N 5. P. 361–370. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.07.026.
63. Baddeley A. Vasha pamyat. Rukovodstvo po trenirovke i razvitiyu [Your memory. Guidance to training and development]. Mogilevskiy S. L., translator. Moscow: EKSMO-PRESS, 2001. P. 60. [Russian].
64. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*. 2000. Vol. 4, N 11. P. 417–423.
65. Goldman-Rakic P. S. The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1999. Vol. 46, N 5. P. 650–661.
66. Lee J., Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*. 2005. Vol. 114, N 4. P. 599–611.
67. Kremen W. S., Seidman L. J., Pepple J. [at al.]. Neuropsychological risk indicators for schizophrenia – a review of family studies. *Schizophrenia Bulletin*. 1994. Vol. 20. P. 103–119.
68. Mao-Lin Hu, Xiao-Fen Zong, J. John Mann [at al.]. A Review of the Functional and Anatomical Default Mode Network in Schizophrenia. *Neurosci. Bull*. February. 2017. Vol. 33, N 1. P. 73–84. doi: 10.1007/s12264-016-0090-1
69. Park S., Gooding D. C. Working memory impairment as an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. *Schizophr Res Cogn*. 2014. Vol. 1, N 3. P. 127–136. doi: 10.1016/j.scog.2014.09.005
70. Green M. F., Kern R. S., Braff D. L., Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr Bull*. 2000. Vol. 26. P. 119–136.
71. Bryson G. Initial and final work performance in schizophrenia: cognitive and symptom predictors. *J Nerv Ment Dis*. 2003. Vol. 191. P. 87–92.
72. Harvey P. D. [at al.]. Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *Am J Psychiatry*. 1998. Vol. 155. P. 1080–1086.

73. Merlotti E., Piegari G., Galderisi S. Cognitive impairment as a core feature of schizophrenia. *Minerva Psichiatrica*. 2005. Vol. 46, N 2. P. 67–78.
74. Lewis R. Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci* 2004. Vol. 29, N 2. P. 102–113.
75. Davidson M. Reflections on the inclusion of cognitive impairment in the diagnostic criteria for schizophrenia. *World Psychiatry*. 2008. Vol. 7, N 1. P. 33–34.
76. Kurtz M. M., Wexler B. E., Fujimoto M. [at al.]. Symptoms versus neurocognition as predictors of change in life skills in schizophrenia after outpatient rehabilitation. *Schizophr Res*. 2008. Vol. 102, N 1–3. P. 303–311.
77. Niekawa N., Sakuraba Y., Uto H. [at al.]. Relationship between financial competence and cognitive function in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007. Vol. 61, N 5. P. 455–461.
78. McGurk S. R., Mueser K. T. Cognitive functioning, symptoms, and work in supported employment: a review and heuristic model. *Schizophr Res*. 2004. Vol. 70, N 2–3. P. 147–173.
79. Schutt R. K., Seidman L. J., Caplan B. [at al.]. The Role of Neurocognition and Social Context in Predicting Community Functioning Among Formerly Homeless Seriously Mentally Ill Persons. *Schizophr Bull*. 2007. Vol. 33, N 6. P. 1388–1396.
80. Barch D. M., Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci*. 2012. Vol. 16, N 1. P. 27–34.
81. Bowie C. R., Reichenberg A., Patterson T. L. [at al.]. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry*. 2006. Vol. 163, N 3. P. 418–425.
82. Salkever D. S., Karakus M. C., Slade E. P. [at al.]. Measures and predictors of community-based employment and earnings of persons with schizophrenia in a multi-site study. *Psychiatr Serv*. 2007. Vol. 58, N 3. P. 315–324.

83. Hans S. L., Marcus J., Henson L. [at al.]. Interpersonal behavior of children at risk for schizophrenia. *Psychiatry*. 1992. Vol. 55, N 4. P. 314–335.
84. Bell M. D., Bryson G. Work rehabilitation in schizophrenia: does cognitive impairment limit improvement? *Schizophr Bull*. 2001. Vol. 27, N 2. P. 269–279.
85. Evans J. D., Bond G. R., Meyer P. S. [at al.]. Cognitive and clinical predictors of success in vocational rehabilitation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004. Vol. 70, N 2–3. P. 331–342.
86. McGurk S. R., Mueser K. T., Xie H. [at al.]. Cognitive enhancement treatment for people with mental illness who do not respond to supported employment: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2015. Vol. 172, N 9. P. 852–861.
87. Bell M. D., Zito W., Greig T., Wexler B. E. Neurocognitive enhancement therapy with vocational services: work outcomes at two-years follow-up. *Schizophrenia Research*. 2008. Vol. 105, N 1–3. P. 18–29.
88. Greig T. C., Zito W., Wexler B. E. [at al.]. Improved cognitive function in schizophrenia remediation after one year of cognitive training and vocational services. *Schizophr Res*. 2007. Vol. 96, N 1–3. P. 156–161.
89. Lindenmayer J. P., McGurk S. R., Mueser K. T. [at al.]. A randomized controlled trial of cognitive remediation among inpatients with persistent mental illness. *Psychiatr Serv*. 2008. Vol. 59, N 3. P. 241–247.
90. McGurk S. R., Mueser K. T., DeRosa T. J., Wolfe R. Work, recovery, and comorbidity in schizophrenia: a randomized controlled trial of cognitive remediation. *Schizophr Bull*. 2009. Vol. 35, N 2. P. 319–335.
91. Wexler B. E., Bell M. D. Cognitive remediation and vocational rehabilitation for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2005. Vol. 31, N 4. P. 931–941.
92. Chan J. Y., Hirai H. W., Tsoi K. K. Can computer-assisted cognitive remediation improve employment and productivity outcomes of patients with severe mental illness? A meta-analysis of prospective controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2015. Vol. 68. P. 293–300.

93. Dominguez M. de G., Viechtbauer W., Simons C. J. [et al.]. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol Bull.* 2009. Vol. 135, N 1. P. 157–171. doi: 10.1037/a0014415.
94. Russo M., Murray R., Reichenberg A. Cognitive impairment and symptom dimensions in psychosis. In: Harvey P. D., ed. *Cognitive impairment in schizophrenia. Characteristics, Assessment, and treatment.* Cambridge: Cambridge University Press, 2013. P. 69–80.
95. Holthausen E. A., Wiersma D., Sitskoorn M. M. [et al.]. Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Research.* 2002. Vol. 112, N 1. P. 1–11.
96. Goldstein G., Shemansky W. J., Allen D. N. Cognitive function in schizoaffective disorder and clinical subtypes of schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005. Vol. 20, N 2. P. 153–159.
97. McDermid Vaz. S. A., Heinrichs R. W. Schizophrenia and memory impairment: evidence for a neurocognitive subtype. *Psychiatry Res.* 2002. Vol. 113, N 1–2. P. 93–105.
98. Ammari N., Heinrichs R. W., Miles A. A. An investigation of 3 neurocognitive subtypes in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010. Vol. 121, N 1–3. P. 32–38.
99. Frith C. The neural basis of hallucinations and delusions. *C R Biol.* 2005 Feb. Vol. 328, N 2. P. 169–175.
100. Gray J. A., Feldon J., Rawlins J. N. P., Hemsley D. R. The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences.* 1991. Vol. 14, N 1. P. 1–20.
101. Hemsley D. R. The development of a cognitive model of schizophrenia: placing it in context. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005. Vol. 29, N 6. P. 977–988.

102. Mehl S., Rief W., Lüllmann E. [at al.]. Are theory of mind deficits in understanding intentions of others associated with persecutory delusions? *J Nerv Ment Dis.* 2010. Vol. 198, N 7. P. 516–519.
103. Elvevag B., Goldberg T. E. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol.* 2000. Vol. 14, N 1. P. 1–21.
104. So S. H., Garety P. A., Peters E. R., Kapur S. Do antipsychotics improve reasoning biases? A review. *Psychosom Med.* 2010. Vol. 72, N 7. P. 681–693.
105. Helldin L., Kane J. M., Karilampi U. [at al.]. Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2006. Vol. 40, N 8. P. 738–745.
106. Kopelowicz A., Liberman R. P., Ventura J. [at al.]. Neurocognitive correlates of recovery from schizophrenia. *Psychol Med.* 2005. Vol. 35, N 8. P. 1165–1173.
107. Krishnadas R., Moore B. P., Nayak A., Patel R. R. Relationship of cognitive function in patients with schizophrenia in remission to disability: a cross-sectional study in an Indian sample. *Ann Gen Psychiatry.* 2007. Vol. 6. P. 19.
108. Citrome L. Unmet needs in the treatment of schizophrenia: new targets to help different symptom domains. *J Clin Psychiatry.* 2014. Vol. 75, Suppl. 1. P. 21–26. doi: 10.4088/JCP.13049su1c.04.
109. Coyle J. T., Balu D., Benneyworth M. [at al.]. Beyond the dopamine receptor: novel therapeutic targets for treating schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010. Vol. 12, N 3. P. 359–382.
110. Nielsen R. E., Levander S., Kjaersdam Telleus G. [at al.]. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia – a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand.* 2015. Vol. 131, N 3. P. 185–196.
111. Carruthers S. P., Gurvich C. T., Rossell S. L. The muscarinic system, cognition and schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015. Vol. 55. P. 393–402.

112. Howes O., McCutcheon R., Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol.* 2015. Vol. 29, N 2. P. 97–115.

113. Kapur S. The future of non-dopaminergic treatments-part 2 of 2 [Internet]. URL: [http://schizophrenia.elsevierresource.com/videos/future of non-dopaminergic treatments-part-2-2](http://schizophrenia.elsevierresource.com/videos/future%20of%20non-dopaminergic%20treatments-part-2-2).

114. Iwata Y., Nakajima S., Suzuki T. [et al.]. Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry.* 2015. Vol. 20, N 10. P. 1151–1160. doi: 10.1038/mp.2015.68.

115. Yang Yang, Constantinos D. Paspalas, Lu E. Jin, Marina R. Picciotto [et al.]. Nicotinic $\alpha 7$ receptors enhance NMDA cognitive circuits in dorsolateral prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013. Vol. 110, N 29. P. 12078–12083.

116. Thomsen M. S., Hansen H. H., Timmerman D. B., Mikkelsen J. D. Cognitive improvement by activation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors: from animal models to human pathophysiology. *Curr Pharm Des.* 2010. Vol. 16, N 3. P. 323–343.

117. Wykes T., Reeder C. Cognitive Remediation Therapy for Schizophrenia. Theory and Practice. London, New-York: Routledge, 2005. 314 p.

118. Medalia A., Saperstein A. M. Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? *Curr Opin Psychiatry.* 2013. Vol. 26, N 2. P. 151–157. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835dcbd4.

119. Kern R. S., Glynn S. M., Horan W. P., Marder S. R. Psychosocial Treatments to Promote Functional Recovery in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2009. Vol. 35, N 2. P. 347–361. doi:10.1093/schbul/sbn177

120. d'Amato T., Bation R., Cochet A. [et al.]. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011. Vol. 125, N 2–3. P. 284–290. doi: 10.1016/j.schres.2010.10.023.

121. Fisher M., Herman A., Stephens D. B., Vinogradov S. Neuroscience-informed computer-assisted cognitive training in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 2016. Vol. 1366, N 1. P. 90–114. doi: 10.1111/nyas.13042.
122. Kaneko Y., Keshavan M. Cognitive remediation in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2012. Vol. 10, N 3. P. 125–135.
123. Fisher M., Holland C., Subramaniam K., Vinogradov S. Neuroplasticity-based cognitive training in schizophrenia: an interim report on the effects 6 months later. *Schizophr Bull.* 2010. Vol. 36, N 4. P. 869–879. doi: 10.1093/schbul/sbn170.
124. Vinogradov S., Fisher M., de Villers-Sidani E. Cognitive training for impaired neural systems in neuropsychiatric illness. *Neuropsychopharmacology.* 2012. Vol. 37, N 1. P. 43–76. doi: 10.1038/npp.2011.251.
125. Goff D. C., Hill M., Barch D. The treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011. Vol. 99, N 2. P. 245–253.
126. Fuchs E., Flugge G. Adult neuroplasticity: more than 40 years of research. *Neural Plast.* 2014. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/54187>
127. Thorsen A. L., Johansson K., Loberg E. M. Neurobiology of cognitive remediation therapy for schizophrenia: a systematic review. *Front Psychiatry.* 2014. Vol. 5. P. 103.
128. Twamley E. W., Jeste D. V., Bellack A. S. A review of cognitive training in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2003. Vol. 29, N 2. P. 359–382.
129. Green M. F. New Possibilities in Cognition Enhancement for Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2009. Vol. 166, N 7. P. 749–752.
130. Wykes T., Reeder C., Corner J. [at al.]. The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1999. Vol. 25, N 2. P. 291–307.
131. Hogarty G. E., Flesher S., Ulrich R. [at al.]. Cognitive Enhancement Therapy for Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2004. Vol. 61, N 9. P. 866–876.

132. Roder V., Mueller D. R., Mueser K. T., Brenner H. D. Integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia: is it effective? *Schizophr Bull.* 2006. Vol. 32, Suppl. 1. P. S81–S93.
133. Terrance H. S. Errorless transfer of a discrimination across two continua. *J Exp Anal Behav.* 1963. Vol. 6, N 2. P. 223–232.
134. Velligan D. I., Kern R. S., Gold J. M. Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia and the Putative Role of Motivation and Expectancies. *Schizophr Bull.* 2006. Vol. 32, N 3. P. 474–485.
135. Pope J. W., Kern R. S. An "errorful" learning deficit in schizophrenia? *J Clin Exp Neuropsychol.* 2006. Vol. 28, N 1. P. 101–110.
136. Kern R. S., Green M. F., Mintz J., Liberman R. P. Does 'errorless learning' compensate for neurocognitive impairments in the work rehabilitation of persons with schizophrenia? *Psychol Med.* 2003. Vol. 33, N 3. P. 433–442.
137. Velligan D. I., Mahurin R. K., True J. E. [et al.]. Preliminary evaluation of cognitive adaptation training to compensate for cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 1996. Vol. 47, N 4. P. 415–417.
138. Rass O., Forsyth J. K., Bolbecker A. R. [et al.]. Computer-Assisted Cognitive Remediation for Schizophrenia: A Randomized Single-Blind Pilot Study. *Schizophr Res.* 2012. Vol. 139, N 1–3. P. 92–98. doi: 10.1016/j.schres.2012.05.016
139. Obyedkov V. G., Gelda A. P., Trushkevich D. V. Korrektsiya ustoychivosti vnimaniya pri shizofrenii v rezultate neyrokognitivnogo treninga [Correction of attention stability in schizophrenia as a result of neurocognitive training]. *Psykhoterapiya i Klinicheskaya Psikhologiya.* 2010. Vol. 1. P. 99–103. [Russian].
140. Mathalon D. H., Sullivan E. V., Lim K. O., Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 2001. Vol. 58, N 2. P. 148–157.

141. Wykes T., Reeder C., Landau S. [at al.]. Does age matter? Effects of cognitive rehabilitation across the life span. *Schizophr Res.* 2009. Vol. 113. P. 252–258.
142. McGurk S. R., Mueser K. T. Response to cognitive rehabilitation in older versus younger persons with severe mental illness. *Am J Psychiatr Rehabil.* 2008. Vol. 11. P. 90–105.
143. Bowie C. R., Grossman M., Gupta M. [at al.]. Cognitive remediation for schizophrenia: efficacy and effectiveness in with early vs. long-term course of illness. *Early Interv Psychiatry.* 2014. Vol. 8. P. 32–38.
144. Bell M., Bryson G., Greig T. [at al.]. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy: productivity outcomes at 6 and 12 month follow-ups. *J Rehabil Res Dev.* 2005. Vol. 42. P. 673–682.
145. Gurovich I. Ya., Papsuev O. O. Differentiatsiya podkhodov k izucheniyu sotsialnogo funktsionirovaniya u bolnykh shizofreniey i rasstroystvami shizofrenicheskogo spectra i instrumentariy dlya yego otsenki [Differentiation of approaches towards evaluation of impaired social functioning in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders, and the appropriate instruments]. *Sotsialnaya i Klinicheskaya Psikhiatriya.* 2015. Vol. 25, N 2. P. 9–18. [Russian].
146. Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 1987. Vol. 13, № 2. P. 261–276.
147. Nafees B., van Hanswijck de Jonge P. [et al.]. Reliability and validity of the Personal and Social Performance scale in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012. Vol. 140, N 1–3. P. 71–76.
148. Keefe R. S. E., Harvey P. D. Cognitive Impairment in Schizophrenia. In: Geyer M. A. and Gross G., editors. *Novel Antischizophrenia Treatments, Handbook of Experimental Pharmacology.* Vol. 213. Berlin: Springer-Verlag, Heidelberg, 2012. P. 11–37. DOI 10.1007/978-3-642-25758-2_2

149. Sanchez-Cubillo I., Perianez J. A., Adrover-Roig D. [et al.]. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009. Vol. 15, N 3. P. 438–450.
150. Mitrushina M., Boone K. B., Razani J., D'Elia L. F. *Handbook of normative data for neuropsychological assessment.* 2nd ed. New York: Oxford University Press, Inc., 2005. 1056 p.
151. Strauss E., Spreen O. *A Compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary.* 3d ed. New York: Oxford University Press, 2006. 1240 p.
152. Polunina A. G., Davydov D. M. Viskonsinskiy test sortirovki kartochek kak instrument otsenki kognitivnykh funktsiy [Wisconsin Card Sorting Test as a tool for assessment of cognitive functions]. In: Dmitrieva TB, editor. *Sotsialnaya Psikhatriya.* Moscow: Izdatelstvo GNTs SSP im. V. P. Serbskogo, 2004. P. 217–236. [Russian].
153. Strauss E., Sherman E. M. S., Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary.* 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006. 1240 p.
154. Lombardi W. J., Andreason P. J., Sirocco K. Y. [et al.]. Wisconsin Card Sorting Test performance following head injury: dorsolateral fronto-striatal circuit activity predicts perseveration. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1999. Vol. 21, N 1. P. 2–16.
155. Monchi O., Petrides M., Petre V. [et al.]. Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 2001. Vol. 21, N 19. P. 7733–7741.
156. Lysaker P. H., Bell M. D., Bryson G., Kaplan E. Neurocognitive function and insight in schizophrenia: support for an association with impairments in executive function but not with impairments in global function. *Acta Psychiatr Scand.* 1998. Vol. 97, N 4. P. 297–301.

157. Wong A. H., Voruganti L. N., Heslegrave R. J., Awad A. G. Neurocognitive deficits and neurological signs in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997. Vol. 23, N 2. P. 139–146.
158. Wolf L. E., Cornblatt B. A., Roberts S. A. [et al.]. Wisconsin Card Sorting deficits in the offspring of schizophrenics in the New York High-Risk Project. *Schizophr Res.* 2002. Vol. 57, N 2–3. P. 173.
159. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. 4-е изд., стер. Москва: Изд. центр «Академия», 2006. 384 с.
160. Verbenko V. A. Neyrokognitivnyye rasstroystva pri shizofrenii [Neurocognitive disorders in schizophrenia]. Simferopol: OOO DIAYPI, 2007. 307 p. [Russian].

ДОДАТОК А

Кількісні характеристики динаміки показників за шкалою PANSS у пацієнтів основної та контрольної груп

Показник/ознака	Основна група						Контрольна група						p*	p**	p***
	При включенні		Через один місяць		Через шість місяців		При включенні		Через один місяць		Через шість місяців				
	M ₁	SD	M ₂	SD	M ₃	SD	M ₁	SD	M ₂	SD	M ₃	SD			
Загальний бал	70,95	7,81	62,05	9,16	62,5	8,18	73,35	9,73	69,03	8,97	70,13	9,74	0,251	0,002	0,009
P2	3,7	0,75	2,95	0,59	2,92	0,53	3,70	0,46	3,35	0,55	3,34	0,48	0,950	0,004	0,001
N5	3,75	0,80	3,62	0,80	3,65	0,74	3,80	0,47	3,70	0,52	3,79	0,49	0,731	0,614	0,4
N7	3,77	0,42	3,12	0,51	3,10	0,45	3,77	0,42	3,58	0,50	3,58	0,50	0,993	0,001	0,001
G11	3,77	0,42	3,05	0,59	3,07	0,53	3,80	0,47	3,61	0,55	3,62	0,49	0,769	0,001	0,001
G12	3,12	0,82	2,67	0,79	2,68	0,70	3,80	0,47	3,61	0,55	2,86	0,58	0,618	0,339	0,272
G13	3,7	0,51	3,12	0,56	3,10	0,50	3,90	0,47	3,58	0,62	3,58	0,62	0,092	0,001	0,001
G15	2,35	0,66	2,1	0,59	2,07	0,53	2,74	0,89	2,48	0,76	2,51	0,82	0,037	0,02	0,011

Примітки: SD – стандартне відхилення; p* – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні основної та контрольної груп при включенні у дослідження; p** – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні основної та контрольної груп через 1 місяць; p*** – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні основної та контрольної груп через 6 місяців спостереження.

Кількісні характеристики внутрішньогрупової динаміки показників за шкалою PANSS у пацієнтів основної та контрольної груп

Показник/ознака	Основна група								Контрольна група							
	При включенні		Через один місяць		p*	Через шість місяців		p**	При включенні		Через один місяць		p***	Через шість місяців		p#
	M ₁	SD	M ₂	SD		M ₃	SD		M ₁	SD	M ₂	SD		M ₃	SD	
Загальний бал	70,95	7,81	62,05	9,16	0,001	62,5	8,18	0,001	73,35	9,73	69,03	8,97	0,074	70,13	9,74	0,206
P2	3,7	0,75	2,95	0,59	0,001	2,92	0,53	0,001	3,70	0,46	3,35	0,55	0,007	3,34	0,48	0,004
N5	3,75	0,80	3,62	0,80	0,490	3,65	0,74	0,603	3,80	0,47	3,70	0,52	0,452	3,79	0,49	0,915
N7	3,77	0,42	3,12	0,51	0,001	3,10	0,45	0,001	3,77	0,42	3,58	0,50	0,106	3,58	0,50	0,121
G11	3,77	0,42	3,05	0,59	0,001	3,07	0,53	0,001	3,80	0,47	3,61	0,55	0,147	3,62	0,49	0,143
G12	3,12	0,82	2,67	0,79	0,015	2,68	0,70	0,013	3,80	0,47	3,61	0,55	0,244	2,86	0,58	0,314
G13	3,7	0,51	3,12	0,56	0,001	3,10	0,50	0,001	3,90	0,47	3,58	0,62	0,024	3,58	0,62	0,030
G15	2,35	0,66	2,1	0,59	0,078	2,07	0,53	0,051	2,74	0,89	2,48	0,76	0,227	2,51	0,82	0,317

Примітки: SD – стандартне відхилення; p* – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні основної групи при включенні у дослідження та через 1 місяць спостереження; p** – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні основної групи при включенні у дослідження та через 6 місяців; p*** – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні контрольної групи при включенні у дослідження та через 1 місяць спостереження; p# – рівень статистичної значущості розбіжностей при порівнянні контрольної групи при включенні у дослідження та через 6 місяців.

ДОДАТОК Б

Блок тренування «Увага»		
Вправа «Матриці»	Вправа «Рядковий біг»	Вправа «Переоблік»

Блок тренувань «Пам'ять»		
Вправа «Смак»	Вправа «Подвійний рахунок»	Вправа «Масив цифр»

Вправа «Масив слів»	Вправа «Вгадай»

Блок тренувань «Мислення»	
Вправа «Палітра»	Вправа «Асоціація»

Блок тренувань «Реакція»		
Вправа «Акустик»	Вправа «ВТМ»	Вправа «Зайвий»

ДОДАТОК В

Пацієнт: _____

Номер карти: _____

КЕРІВНИЦТВО по індивідуальному застосуванню програми нейрокогнітивного відновлення

Тестування проведено: _____

Участь у програмі нейрокогнітивного відновлення допоможе вам ефективно планувати свій день, сприймати нову інформацію, утримувати увагу на актуальному у певний час завданні, завершувати розпочаті справи.

Що таке програма когнітивного відновлення?

На основі даних Вашого тестування буде виявлено ті області когнітивного функціонування, у яких є найбільш виражені труднощі, та складено індивідуальний план занять. Кожне заняття складається із ввідної співбесіди (10 хв), інструктивних вказівок та пояснень (5 хв), виконання завдань (20 хв) та підсумкової співбесіди у кінці заняття – планування повсякденних задач, які Ви будете прагнути виконати вдома до наступного заняття (5 хв). Під час ввідної співбесіди Ви можете задавати терапевту будь-які запитання, що стосуються Вашого захворювання. Завдання будуть

виконуватись за допомогою комп'ютеризованої програми «Камертон», яка складається із чотирьох блоків: «Увага», «Пам'ять», «Мислення» та «Реакція». Вправи підібрані у відповідності із результатами Вашого нейрокогнітивного тестування. Можливо з першого разу Ви не виконаєте завдання на сто відсотків – не засмучуйтесь, це нормально. З кожним наступним заняттям Ви будете більше часу утримувати увагу на виконанні завдання та прагнути досягнути мети.

Яким чином покращення когнітивного функціонування впливає на ефективність повсякденного функціонування?

Області когнітивного функціонування	Повсякденне функціонування
Швидкість обробки інформації	швидко реагувати на прості завдання
Увага/пильність	залишатись зосередженим на актуальному завданні, не відволікатися на інші стимули
Робоча пам'ять	утримувати та використовувати інформацію протягом коротких проміжків часу для виконання поточного завдання
Слухова пам'ять і навчання	запам'ятовувати інформацію, яку говорять інші
Зорова пам'ять і навчання	запам'ятовувати інформацію, яку Ви побачили
Здатність до міркування та вирішення проблем	досягати поставлених задач
Соціальні когніції	розпізнавати вирази обличчя та розуміти їх значення

План Ваших занять

№ заняття	Блок	Вправа	Ваші досягнення
1	«Увага»	«Матриці»	
	«Реакція»	«Акустик»	
	«Пам'ять»	«Смак»	
	«Мислення»	«Палітра»	
2	«Увага»	«Рядковий біг»	
	«Реакція»	«ВТМ»	
	«Пам'ять»	«Масив цифр»	
	«Мислення»	«Асоціація»	
3	«Увага»	«Переоблік»	
	«Реакція»	«Акустик»	
	«Пам'ять»	«Масив слів»	
	«Мислення»	«Палітра»	

№ заняття	Блок	Вправа	Ваші досягнення
4	«Увага»	Будь-яка на вибір пацієнта	
	«Реакція»	«ВТМ»	
	«Пам'ять»	«Подвійний рахунок»	
	«Мислення»	«Асоціація»	
5	«Увага»	«Рядковий біг»	
	«Реакція»	Будь-яка на вибір пацієнта	
	«Пам'ять»	«Вгадай»	
	«Мислення»	«Палітра»	
6	«Увага»	«Переоблік»	
	«Реакція»	«ВТМ»	
	«Пам'ять»	«Зайвий»	
	«Мислення»	Будь-яка на вибір пацієнта	
7	«Увага»	«Матриці»	
	«Реакція»	«Акустик»	
	«Пам'ять»	«Подвійний рахунок»	
	«Мислення»	Будь-яка на вибір пацієнта	
8	«Увага»	«Рядковий біг»	
	«Реакція»	«ВТМ»	
	«Пам'ять»	Будь-яка на вибір пацієнта	
	«Мислення»	Будь-яка на вибір пацієнта	