

Кластерный анализ нейрокогнитивных нарушений при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра

Карякина М.В., Шмуклер А.Б.

Московский НИИ психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. Сербского» Минздрава России

Резюме. В статье представлены результаты кластерного анализа нейрокогнитивных нарушений у 85 пациентов с расстройствами шизофренического спектра. По его результатам выделены три группы пациентов, различающиеся как по общей тяжести когнитивных нарушений, так и по тяжести нарушений отдельных когнитивных функций. Между группами обнаруживаются отличия по отдельным социально-демографическим и клиническим показателям, при этом анализ чувствительности не выявляет влияния клинических симптомов на различия между группами: различия остаются достоверными при учете клинической симптоматики.

Ключевые слова: шизофрения, расстройства шизофренического спектра, когнитивный дефицит, кластерный анализ

Neurocognitive impairments in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: cluster analysis results

Karyakina M.V., Shmukler A.B.

Moscow research institute of psychiatry — the branch of the FSBI «NMRC PN named after Serbsky»

Summary. There are results of cluster analysis of neurocognitive impairments in 85 patients with schizophrenia spectrum disorders in the article. Three patient groups were discriminated based on the results. These groups differ from each other both by severity of general cognitive impairment and by severity of impairments of the specific cognitive functions. There are differences between groups by specific demographic and clinical parameters. However sensitivity analysis does not find influence of these clinical parameters on the cognitive differences between groups, which stay certain after symptoms are taken into account.

Keywords: schizophrenia, schizophrenia spectrum disorders cognitive deficit, cluster analysis

Нарушения когнитивных функций у больных шизофренией отмечались еще на заре клинической психиатрии. Результаты исследований последних десятилетий позволили рассматривать наблюдающийся у этих пациентов когнитивный дефицит как на одну из ключевых групп симптомов наряду с продуктивной и негативной симптоматикой [9], отражающих особенности поражения центральной нервной системы и указывающих на соответствующие мишени терапии [6].

Различные когнитивные нарушения выявляются у подавляющего большинства больных шизофренией [11], в том числе, и у нелеченных пациентов с первым психотическим эпизодом [8]. При этом когнитивный дефицит сохраняется и в ремиссии, существенно ограничивая возможности пациента к социальному восстановлению, и определяет характер функционального исхода заболевания даже в большей степени, чем продуктивные и негативные расстройства [14].

Пациенты с шизофренией справляются хуже здоровых испытуемых практически со всеми когнитивными тестами, однако наиболее характерными признаются нарушения вербальной и рабочей памяти, внимания, скорости обработки информации и исполнительных функций [12]. Существующая практика оценки рассматривает эти нарушения как единую совокупность симптомов, а в разнообразии результатов решающая роль от-

водится индивидуальным особенностям пациентов, а также несовершенству методов оценки и гетерогенности социально-демографических показателей выборки [11]. При этом, несмотря на все возрастающее количество исследований в данной области, многие вопросы остаются недостаточно проясненными. В частности, требует разработки индивидуализированный подход к оценке объема и выраженности когнитивных нарушений у пациентов.

Цель исследования: определение групп больных в зависимости от особенностей нейрокогнитивного дефицита.

Задачи исследования:

- изучение структуры и тяжести нейрокогнитивного дефицита в различных группах пациентов с шизофренией;
- выявление потенциальных связей психопатологической симптоматики с нарушениями когнитивных функций;
- определение устойчивости выделенных групп в зависимости от клинических и социально-демографических показателей.

Материалы и методы

Было обследовано 85 пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра

(в соответствии с МКБ-10, раздел F2) в возрасте 18 лет и старше. Пациенты проходили лечение в психиатрической больнице №1 им. Алексеева, как в круглосуточном, так и в дневном стационарах. Больные не включались в исследование при наличии у них коморбидной зависимости от психоактивных веществ, черепно-мозговых травм в анамнезе с потерей сознания не менее 10 минут и органического поражения ЦНС с выраженными изменениями личности, а также в случаях, когда русский язык не был родным.

Оценка клинической симптоматики пациентов проводилась подготовленным специалистом с помощью структурированного клинического интервью по Шкале позитивных и негативных симптомов (Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS) [15], Шкале патологических произвольных движений (AIMS) [13], Шкале акатизии Барнеса (BARS) [7], Шкале Симпсона-Ангуса (SAS) [17].

Нейрокогнитивные функции испытуемых оценивались с помощью батареи когнитивных тестов BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia), позволяющей оценить слухоречевую и рабочую память, моторные навыки, речевую беглость (скорость обработки информации), внимание и исполнительные функции [16]. Шкала была стандартизирована на российской выборке [3], среднее значение параметра в популяции принято за ноль со стандартным отклонением 1. В соответствии с общепринятыми положениями [10], значения параметров, лежащие выше $-0,2$ стандартного отклонения от среднего, считались нормой, значения между $-0,2$ и $-0,5$ оценивались как легкие нарушения, значения от $-0,5$ до $-0,8$ — как нарушения средней степени. В связи с большим разбросом значений, авторами также была добавлена категория — «умеренно-тяжелые нарушения»

(от $-0,8$ до -2), а значения ниже -2 отражали тяжелые нарушения когнитивных функций.

Для выявления отдельных групп пациентов на основе выполнения когнитивных тестов использовались методы кластеризации. Иерархический кластерный анализ с использованием взвешенного попарного соединения (weighted pair-group average) и квадрата евклидова расстояния применялся для построения дендрограммы и оценки количества кластеров. Кластеризация с помощью алгоритма k-средних была использована для разделения испытуемых на группы. Для попарного сравнения показателей в полученных группах использовался критерий Манна-Уитни. С помощью корреляционного анализа между клиническими симптомами и результатами когнитивных тестов выявлялись факторы, связанные с нарушениями когнитивных функций. Ковариационный анализ (ANCOVA) проводился для оценки вклада клинических симптомов в нарушения когнитивных функций. В качестве зависимой переменной использовались результаты по субтестам BACS, в качестве группирующего фактора использовался кластер, а пункты PANSS, имеющие значимые корреляции с субтестом BACS, учитывались как дополнительные независимые переменные.

Результаты

Один пациент был исключен из выборки, поскольку не справился с одним из субтестов BACS (Башня Лондона). На этапе анализа результатов иерархической кластеризации были исключены данные еще трех испытуемых, поскольку они отчетливо выбивались из общей картины. В заключительный анализ вошло 81 наблюдение, которые по результатам кластерного анализа разделились на три группы (рис. 1).

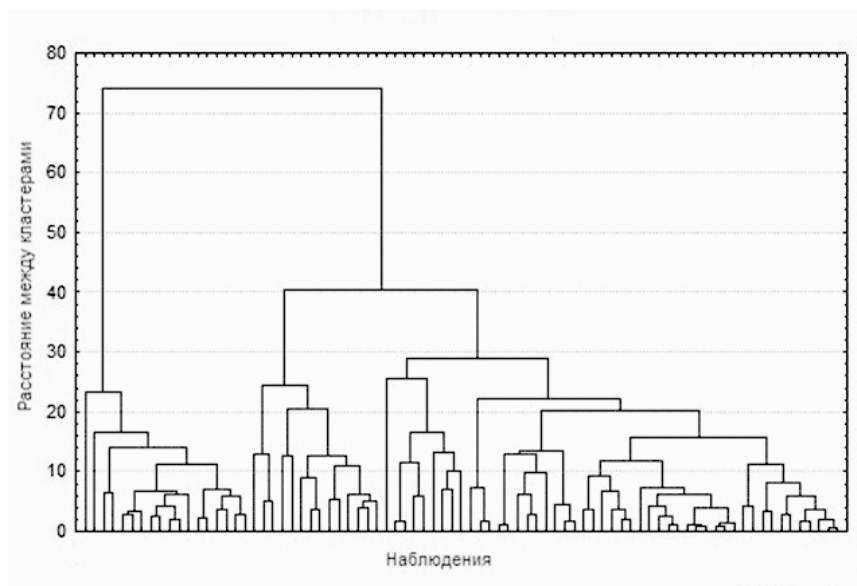


Рис. 1. Дендрограмма результатов иерархического кластерного анализа
Fig. 1. Dendrogram of hierarchy cluster analysis results

	Вся выборка	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Количество	81	21	37	23
Возраст (лет)	29,57±8,63	27±8,92	30,75±8,59	30,09±8,27
Мужчины	31 (38%)	6 (29%)	15 (41%)	10 (43%)
Возраст появления продромальной симптоматики (лет)	19,25±6,29	15,79±4,79	20,13±6,23	20,65±6,64
Возраст манифеста заболевания (лет)	24,2±6,14	20,18±4,6	24,65±5,62	26,17±6,64
Общий балл PANSS	100,38±23,04	96,48±18,02	94,24±22,13	112,17±24,59
Субшкала позитивной симптоматики	21,78±8,9	19,2±7,68	20,43±8,88	25,43±8,99
Субшкала негативной симптоматики	26,97±7,98	26,47±7,16	24,56±6,8	30,43±9
Субшкала общей психопатологической симптоматики	51,02±12,92	50,8±8,64	48,2±12,94	55,11±15,25

Субтест	Вся выборка	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Вербальная память (ВП)	-0,54±1,6	0,49±1,16	-0,43±1,42	-1,68±1,54
Последовательность чисел (ПЧ)	-0,48±1,25	0,76±0,73	-0,55±0,99	-1,52±0,99
Тест на моторику (ТМ)	-0,71±1,38	0,37±1,24	-1,02±1,24	-1,21±1,2
Речевая беглость (РБ)	-0,51±1,17	0,31±1,01	-0,39±0,61	-1,47±1,34
Кодирование символов (КС)	-1,29±1,41	0,41±1,02	-1,84±0,99	-1,95±1,16
Башня Лондона (БЛ)	-0,54±1,8	0,29±0,78	0,36±0,92	-2,75±1,65
Общая оценка когниций	-1,16±1,69	0,73±0,86	-1,05±0,72	-3,06±1,28

Демографические и клинические характеристики общей выборки и отдельных групп представлены в таблице 1.

Между группами не было статистически значимых различий по возрасту (между первой и второй группами различия регистрировались на уровне тенденции, $p=0,052$). Можно предполагать, что при увеличении числа испытуемых, первая группа окажется моложе остальных. Количество мужчин в первой группе несколько ниже, чем в двух других и в целом по выборке. В первой группе отмечается более раннее, по сравнению с двумя другими, появление продромальной симптоматики и манифеста заболевания ($p<0,05$ для всех случаев), однако по длительности заболевания группы между собой не различались.

Первая и вторая группа между собой не различались ни по одному из пунктов шкалы PANSS, однако третья группа обнаруживала ряд существенных отличий от первых двух групп. По общей тяжести психопатологической симптоматики различия были выявлены между второй и третьей группами ($p<0,05$). Пациенты из третьей группы демонстрировали большую выраженность позитивных симптомов по сравнению с пациентами первой группы ($p<0,05$) и большую выраженность

негативных симптомов по сравнению с пациентами второй группы ($p<0,05$). Третья группа также отличалась от других групп по отдельным пунктам шкалы ($p<0,05$ для всех случаев): от первой группы выявлены различия по пунктам P2 (концептуальная дезорганизация), G8 (некооперативность) и G12 (отсутствие критики), от второй — P2 (дезорганизация мышления), P6 (подозрительность), P7 (враждебность), N3 (недостаточное взаимопонимание), N5 (нарушение абстрактного мышления), N6 (нарушение спонтанности и плавности речи), N7 (стереотипность мышления), G8 (негативизм), G13 (волевые нарушения) и G16 (активное избегание социальных контактов). Во всех случаях выраженность расстройств была больше в третьей группе.

Выделенные три группы пациентов различались по тяжести когнитивных нарушений, стандартизированные результаты тестов представлены в таблице 2.

Первая группа в среднем со всеми когнитивными тестами справилась на уровне нормы (рис. 2). Результаты второй группы неоднородны: с тестом «Башня Лондона» пациенты в среднем справились без нарушений, результаты тестов на вербальную память и речевую беглость в среднем ле-

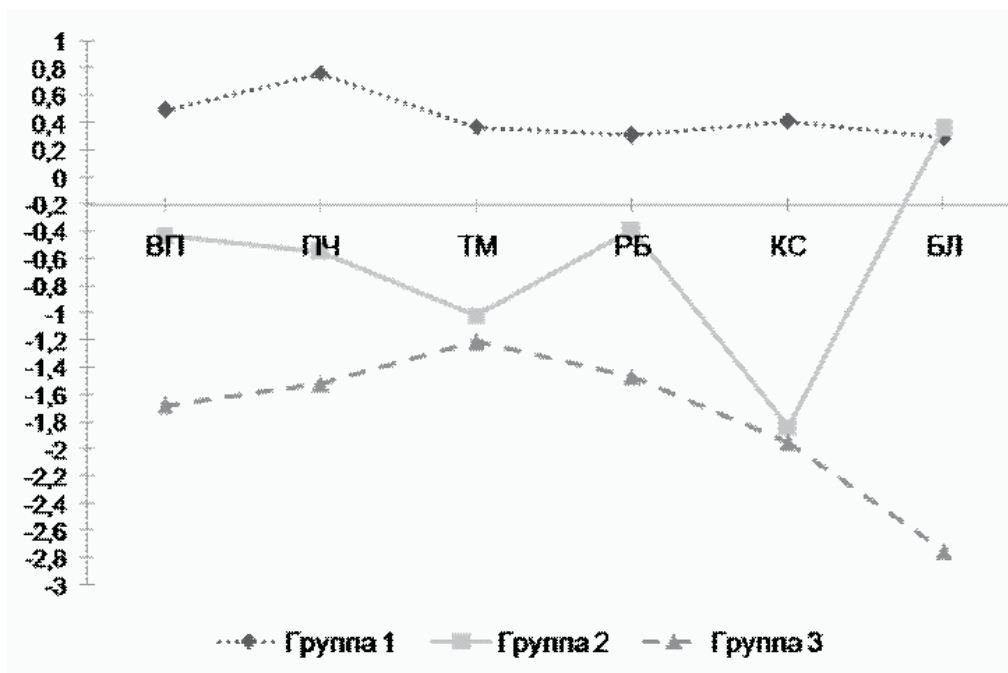


Рис. 2. Когнитивные профили трех групп пациентов
Fig. 2. Cognitive profiles of the three patient groups

жат в пределах легких нарушений, результаты теста «Последовательность чисел» — средних, а нарушения в тестах на моторику и «Кодирование символов» — умеренно тяжелых. Пациенты третьей группы со всеми тестами в среднем справились с умеренно-тяжелыми нарушениями, кроме теста «Башня Лондона», нарушения в котором были тяжелыми.

Для выявления параметров, которые могут быть связанными с когнитивными нарушениями, был проведен корреляционный анализ на данных по всей выборке. Значимые корреляции ($p < 0,05$) представлены в таблице 3.

Между собой группы различались по большинству когнитивных тестов с нарастанием тяжести нарушений от первой к третьей группе. Между первой и второй группами не выявлено статистических различий только по результатам субтеста «Башня Лондона». Выполнение остальных субтестов различается при статистической значимости $p < 0,05$ (тест на вербальную память), $p < 0,01$ (речевая беглость) и при $p < 0,001$ («Последовательности чисел», тест на моторику и «Кодирование символов»). Между первой и третьей группами различия выявляются по всем субтестам (при $p < 0,001$). Между второй и третьей группами отсутствуют различия результатов субтестов на моторику и «Кодирование символов». Выполнение субтеста на вербальную память различается при статистической значимости $p < 0,05$, на речевую беглость при $p < 0,01$, а выполнение субтестов «Последовательность чисел» и «Башня Лондона» — при $p < 0,001$. Анализ чувствительности показал, что различия между группами сохраняются при учете тяжести психопатологической симптоматики.

Выводы и обсуждение

Результаты текущего исследования позволяют разделить исследуемую выборку пациентов в зависимости от выраженности когнитивных нарушений на 3 кластера, которые, как показал проведенный анализ, обнаруживают различия как по суммарной оценке по BACS, так и почти по каждому из 6 входящих в данную батарею субтестов. При этом группа с наименее выраженными когнитивными нарушениями отличается от других по возрасту и полу (меньшее количество мужчин), а также возрасту первого появления психопатологической симптоматики. По всем субтестам выявлены достигающие уровня статистической значимости корреляции с отдельными пунктами шкалы PANSS; по тесту «Речевая беглость» — корреляция с субшкалой негативной симптоматики, по тесту «Башня Лондона» — с баллом общей тяжести клинической симптоматики, по тесту «Кодирование символов» — с возрастом пациента, по тесту «Последовательность чисел» — с возрастом появления продромальной симптоматики. Анализ чувствительности не выявил изменений в различиях между группами с учетом указанных показателей.

Ограничением данного исследования является относительно небольшое число больных в каждой из выделенных групп: при увеличении их числа можно рассчитывать, что ряд выявленных тенденций достигнет уровня статистической значимости.

Полученные результаты свидетельствуют о гетерогенности когнитивного дефицита, что подтверждается и в других исследованиях. Снижение хотя бы по одному когнитивному тесту обна-

Таблица 3. Значимые корреляция когнитивных тестов с другими параметрами в общей выборке
Table 3. Significant correlations of cognitive tests with other parameters in the whole sample

Когнитивные тесты	Другие параметры	r
Вербальная память	N5	-0,28
	G2	0,26
	G6	0,32
Последовательность чисел	Возраст появления продромальной симптоматики	-0,3
	P2	-0,27
	G2	0,38
	G3	0,25
	G6	0,3
	G12	-0,26
Тест на моторику	N2	-0,26
	N3	-0,27
Вербальная беглость	P2	-0,26
	N1	-0,35
	N2	-0,41
	N3	-0,29
	N4	-0,36
	N5	-0,43
	N6	-0,29
	G2	0,3
	G6	0,32
	G13	-0,26
	G16	-0,35
	N	-0,43
	Кодирование	Возраст
G2		0,28
G6		0,26
Башня Лондона	P2	-0,28
	P6	-0,41
	N2	-0,26
	N5	-0,34
	N6	-0,26
	N7	-0,34
	G8	-0,32
	G9	-0,3
	G12	-0,26
	G13	-0,38
	P	-0,27
	N	-0,32
	Общий балл PANSS	-0,34

руживается у 98% пациентов, однако только 19% пациентов выполнили все задания хуже здоровых испытуемых [4]. В другой статье дан обзор исследований когнитивных нарушений при различных психозах, и отмечается, что, при том, что пациенты с когнитивными тестами справляются достоверно хуже, чем здоровые испытуемые, далеко не во всех случаях удавалось различить группы больных аффективными психозами и шизофренией [5]. В мета-анализе зарубежных исследований когнитивных нарушений при шизофрении [11] также отмечается высокая гетерогенность результатов, что существенно затрудняет обобщение данных о характере и природе когнитивных нарушений.

В большинстве исследований когнитивный дефицит рассматривается как единая совокупность отдельных симптомов, оцененных в общей выборке больных шизофренией. Например, при расчетах выраженности нарушений по тестам BACS, наряду с показателями по отдельным субтестам,

используется составной показатель когнитивных функций в целом. С другой стороны, данные, ранее полученные в Московском НИИ психиатрии [1, 2], показывают, что выраженность когнитивных нарушений различается при различных вариантах течения болезни у отдельных групп пациентов с одной стороны, и может изменяться в зависимости от этапа заболевания у одного и того же больного, с другой. Результаты проведенной кластеризации также свидетельствуют, что когнитивные нарушения могут иметь различную структуру и выраженность в разных группах пациентов, что следует учитывать при осуществлении диагностики и разработке индивидуализированных тренинговых программ.

Исследование выполнено в рамках проекта «Молекулярные и нейрофизиологические маркеры эндогенных психозов человека» при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 17-29-02164 офи_м).

Литература / References

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Динамика нейрокогнитивного функционирования больных на начальных этапах развития шизофрении и расстройств шизофренического спектра, Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112(8):7-14. [Gurovich IYa, Shmukler AB, Zaytseva YuS. Dynamics of neurocognitive functioning in patients in early stages of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders // Jurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2012; 112(8):7-14. (In Rus.)]
2. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Траектория когнитивных нарушений у больных шизофренией. В кн.: Психосоциальная и когнитивная терапия и реабилитация психически больных. Практическое руководство: коллективная монография. Под ред. И.Я. Гуровича, А.Б. Шмуклера. М.: ИД «Медпрактика-М». 2015: 94-112. [Gurovich IYa, Shmukler AB, Zaytseva YuS. Cognitive impairment path in patients with schizophrenia. V kn.: Psikhosotsialnaya i kognitivnaya rehabilitatsiya psikhicheski bolnykh. Prakticheskoe rukovodstvo: kollektivnaya monografiya. Pod red. I.Ya.Gurovicha, A.B. Shmuklera. M.: ID «Medpraktika-M». 2015: 94-112. (In Rus.)]
3. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS). Социальная и клиническая психиатрия. 2010; 20(3):13-19. [Sarkisyan GR, Gurovich IYa, Keefe RS. Normative data for the Russian population and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) scale. Socialnaya i klinicheskaya psikiatriya. 2010; 20(3):13-19. (In Rus.)]
4. Семенкова Е.А. Нейрокогнитивный дефицит у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра вне обострения: возрастной аспект. Социальная и клиническая психиатрия. 2014; 24(2):18-23. [Semenkova EA. Neurocognitive deficit in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in non-acute condition: the effect of age. Socialnaya i klinicheskaya psikiatriya. 2014; 24(2):18-23. (In Rus.)]
5. Янушко М.Г., Иванов М.В., Сорокина А.В. Когнитивные нарушения при эндогенных психозах: современные представления в свете дименсионального подхода. Социальная и клиническая психиатрия. 2014; 24(1):90-95. [Yanushko MG, Ivanov MV, Sorokina AV. Cognitive disorders in endogenous psychoses: contemporary perspective in the light of dimensional approach. Socialnaya i klinicheskaya psikiatriya. 2014; 24(1):90-95. (In Rus.)]
6. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. Schizophr. Res. 2014; 70:117-145.
7. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. Br. J. Psychiatry. 1989; 14:672-676.
8. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. Schizophr. Bull. 2015; 41:1095-1104.
9. Castelnovo A, Ferrarelli F, D'Agostino A. Schizophrenia: from neurophysiological abnormalities to clinical symptoms. Front Psychol. 2015; 6:478. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00478. eCollection 2015.
10. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers. 1988.
11. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. BMC Psychiatry. 2012; 12:64. doi: 10.1186/1471-244X-12-64.

12. Gold JM, Robinson B, Leonard CJ, Hahn B, Chen S, McMahon RP, Luck SJ. Selective Attention, Working Memory, and Executive Function as Potential Independent Sources of Cognitive Dysfunction in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2018; 44:1227-1234. doi: 10.1093/schbul/sbx155
13. Guy W. ECDEU Assessment for Psychopharmacology, Revised Edition. Rockville, MD: NIMH Publication. 1976.
14. Høe M, Nakagami E, Green MF, Brekke JS. The causal relationships between neurocognition, social cognition and functional outcome over time in schizophrenia: a latent difference score approach. *Psychol. Med.* 2012; 42:2287-2299.
15. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987; 13:261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
16. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res.* 2004; 68:283-297.
17. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand.* 1970; 212(Suppl):11-19.

Сведения об авторах

Карякина Мария Владимировна — научный сотрудник отделения клинко-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России. E-mail: karyakina.m@serbsky.ru

Шмуклер Александр Борисович — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России. E-mail: shmukler.a@serbsky.ru