

СТРУКТУРА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Р.В. Ахапкин^{1,2*}, А.З. Файзуллоев²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

THE STRUCTURE OF COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH NON-PSYCHOTIC DEPRESSIVE DISORDERS

R.V. Akhupkin^{1,2*}, A.Z. Faizulloev²

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia
²Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

E-mail: 4ahupkin@gmail.com

Аннотация

Цель исследования - изучить структуру когнитивных нарушений у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами (ДР) и выявить клинические и психодиагностические корреляты когнитивных нарушений у данной категории пациентов.

Материалы и методы. В исследование были включены 211 пациентов с ДР и 131 здоровый доброволец. У всех проведено психодиагностическое тестирование когнитивных функций на программно-аппаратном комплексе «Мультипсихометр-05», включавшее оценку памяти, внимания, скорости реакции, исполнительных функций и мышления. Оценка выраженности депрессии проводилась с помощью шкалы депрессии MADRS.

Результаты. Усредненный когнитивный профиль больных с непсихотическими ДР характеризовался снижением кратковременной памяти; замедлением сенсомоторной реакции; нарушением таких исполнительных функций, как оперативная (рабочая) память, сдерживающий (ингибирующий) контроль и когнитивная гибкость (пластичность). Нарушения внимания и мышления не были характерны для депрессивных больных. Спектр когнитивных нарушений у пациентов с ДР имел тенденцию к расширению в зависимости от целого ряда клинических и неклинических факторов. Однако нарушения сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций и способности к безошибочным действиям и антиципации в условиях эмоционального напряжения выявлялись у пациентов с ДР независимо от рассматриваемых факторов.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, когнитивные нарушения, психодиагностика.

Abstract

Purpose. To study the structure of cognitive impairments in patients with non-psychotic depressive disorders (DR) and to identify clinical and psychodiagnostic correlates of cognitive disorders in this group of patients.

Material and methods. 211 patients with DR and 131 healthy volunteers were included into the trial. The psychodiagnostic testing of their cognitive functions was performed with hardware and software complex "Multipsychometer-05". Memory, attention, reaction speed, executive functions and thinking were assessed with this complex. Depression severity was assessed with scale MADRS.

Results. The averaged cognitive profile of patients with non-psychotic DR was characterized with decreased short memory, slower sensorimotor reactions, impaired executive functions such as operative (working) memory, inhibitory control and cognitive flexibility (plasticity). Attention and thinking disorders were not typical for depressed patients. The spectrum of cognitive impairments in patients with DR tends to expand depending on the number of clinical and non-clinical factors. However, disturbance of inhibitory control in suppressing the initiated reactions, ability for error-free actions and anticipation under emotional stress were detected in patients with DR regardless the analyzed factors.

Key words: depressive disorders, cognitive impairment, psychodiagnostics

Ссылка для цитирования: Ахупкин Р.В., Файзуллоев А.З. Структура когнитивных нарушений у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 54-64.

Униполярные депрессивные расстройства (ДР) являются распространенными, нередко хроническими и инвалидизирующими психическими заболеваниями, от которых страдает порядка 350 млн человек во всем мире [1]. ДР характеризуются дли-

тельными нарушениями, затрагивающими не только когнитивную, но также мотивационную и когнитивную сферы психической деятельности, что часто коррелирует со значительным снижением качества жизни и психосоциального функциони-

рования больных [2-4]. Несмотря на определенные успехи терапии ДР, около 70% пациентов не достигают ремиссии в ходе лечения антидепрессантами [5,6]. Более того, у значительного числа больных среди успешно достигших симптоматической ремиссии не восстанавливается преморбидный уровень функционирования [7], а также сохраняются отчетливые когнитивные отклонения, ранее считавшиеся характерными исключительно для депрессивных эпизодов [8,9]. В этой связи внимание исследователей, сосредоточенное долгое время на редукции основных аффективных симптомов — гипотимии и ангедонии, в последние годы привлечено к когнитивным нарушениям при ДР и их значению для достижения функциональной ремиссии [10-12]. В результате последние версии классификаций психических расстройств DSM-5и МКБ-11 включают когнитивные нарушения в качестве одного из критериев депрессивного эпизода [13].

Стремление восстановить доболезненный уровень функционирования пациентов с ДР требует объективного мониторинга как отдельных когнитивных функций, так и комплексного когнитивного профиля, включающего множественные когнитивные домены и конструкты. Традиционные клинические шкалы, оценивающие преимущественно аффективную симптоматику, по видимому, не способны справиться с подобной задачей. В настоящее время ведется активная работа по созданию, апробации и оптимизации различных батарей тестов для оценки когнитивных нарушений при ДР [14].

Несмотря на определенные успехи, консенсус по теоретическим и практическим аспектам определения и устранения когнитивных дисфункций при ДР пока не достигнут. Дискуссионными остаются вопросы, касающиеся обоснованности или произвольности разделения психических функций и нарушений на эмоциональные и когнитивные, общности или обособленности их нейробиологических субстратов, диффузности или парциальности, специфичности или неспецифичности, а также первичности или вторичности когнитивных нарушений при ДР по отношению к аффективной симптоматике.

Цель настоящего исследования — изучение структуры когнитивных нарушений у больных с различными вариантами непсихотических ДР, а также выявление клинических и психодиагностических коррелятов когнитивных нарушений у данной категории пациентов.

Методы исследования

Исследование было выполнено в Отделе пограничной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им.

В.П. Сербского» Минздрава России на базе ГБУЗ «ПКБ им. Ю.В. Каннабиха ДЗМ» в период с 2011 по 2017г., и на базе филиала ГБУЗ «ПКБ № 4» ДЗМ «Психиатрический стационар им. В. А. Гиляровского» в период с 2017 по 2019 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦПН им. В.В. Сербского» Минздрава России. В исследование включали взрослых, трудоспособных (18–60 лет) пациентов обоего пола, находившихся на амбулаторном, полу стационарном или стационарном лечении, с первичным или рекуррентным депрессивным эпизодом без психотических симптомов или с дистимией (определяемыми на основании критериев МКБ-10), давших подписанное информированное согласие и имевших оценку по шкале депрессии MADRS не менее 15 баллов. Критериями невключения/исключения больных из исследования являлись: дебют ДР в возрасте старше 50 лет; прием психофармакологических препаратов, алкоголя или психоактивных веществ на момент обследования; наличие психотической симптоматики и признаков биполярного аффективного расстройства, а также расстройств шизофренического спектра; наличие психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ; наличие острых либо обострения хронических неврологических и соматических заболеваний; наличие инвалидности, беременности и лактации.

Представленные в статье данные являются результатом поперечного анализа исходных состояний пациентов с ДР, оцениваемых вскоре после включения в исследование и до начала антидепрессивной терапии.

Наряду с клинико-психопатологическим обследованием применялась психометрическая оценка выраженности депрессивной симптоматики с использованием шкалы депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) [15].

Исследование когнитивных функций у больных с ДР проводилось согласно парадигме нейрокогнитивных доменов [16-18], включающей оценку таких психических процессов, как память, внимание, психомоторная реакция и исполнительные функции. Оценка когнитивных функций пациентов с ДР осуществлялась с помощью аппаратно-программного психодиагностического комплекса «Мультипсихометр-05». Психодиагностическая батарея включала тестирование кратковременной памяти (вербальной — запоминание слов и образной — запоминание эмоционально нейтральных лиц), внимания (избирательности — корректурная проба с кольцами Ландольта и распределения — отыскивание чисел по таблице Шульге), скорости реакции (простая зрительно-моторная реакция), ис-

полнительных функций, включая оперативную память (арифметический счет), сдерживающий контроль (парадигма «go/no-go» — в тесте частичного выбора среди трех равновероятных цветовых сигналов «Функциональная подвижность нервных процессов»), парадигма «стоп-сигнал» — реакция на движущиеся объекты в тесте «Баланс нервных процессов») и когнитивную гибкость (бинарный цветовой выбор по признаку тождества/различия выборов в тесте «Динамичность нервных процессов», а также модифицированный тест Струпа), исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения в «Стресс-тесте», а также понятийно-логического мышления (исключение слова).

Математико-статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel и MedCalc. Для установления значимости различий между средними величинами использовались непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. При выявлении односторонним дисперсионным анализом Краскела–Уоллиса достоверности различий между несколькими группами, проводилось попарное сравнение групп с учетом поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считалась вероятность случайного различия между величинами менее 5% ($p < 0,05$). Разделение пациентов на группы осуществлялось с помощью иерархической кластеризации.

Контролем при оценке когнитивных функций исследуемых пациентов являлась сопоставимая по среднему возрасту и половому составу группа здоровых добровольцев в составе 131 человека, прошедшего психодиагностическое обследование. Абсолютные показатели когнитивных тестов контрольной группы были ранжированы на пять квантилей. Диапазон значений, соответствующий центральному квантилю, принимался за средний. Величины показателей, входящие в соседние со средним квантили, расценивались как значения выше или ниже среднего, а относящиеся к крайним квантилям — как низкие или высокие [19].

Результаты

В исследование было включено 211 пациентов. В выборке существенно преобладали лица женского пола — 168 женщин (79,6%) против 43 мужчин (20,4%). Средний возраст исследуемых больных составил $31,4 \pm 7,7$ года. Большинство пациентов (180 человек — 85,3%) имели высшее образование или являлись студентами высших учебных заведений. В браке состояли только 72 пациента (34,2%). На момент обращения профессионально были заняты 112 (53,1%) пациентов. В исследуемую выборку вошло 100 пациентов с первичным депрессив-

ным эпизодом, что составило 47% от общего числа больных, 72 — с диагнозом рекуррентного ДР (34%) и 39 пациентов (19%) с хроническими ДР, включая дистимию. Средний возраст дебюта аффективного заболевания составил $27 \pm 6,75$ года. Средняя длительность заболевания составила $52,4 \pm 27,5$ мес. Средний общий балл по шкале MADRS в изучаемой выборке составил $25,0 \pm 5,8$

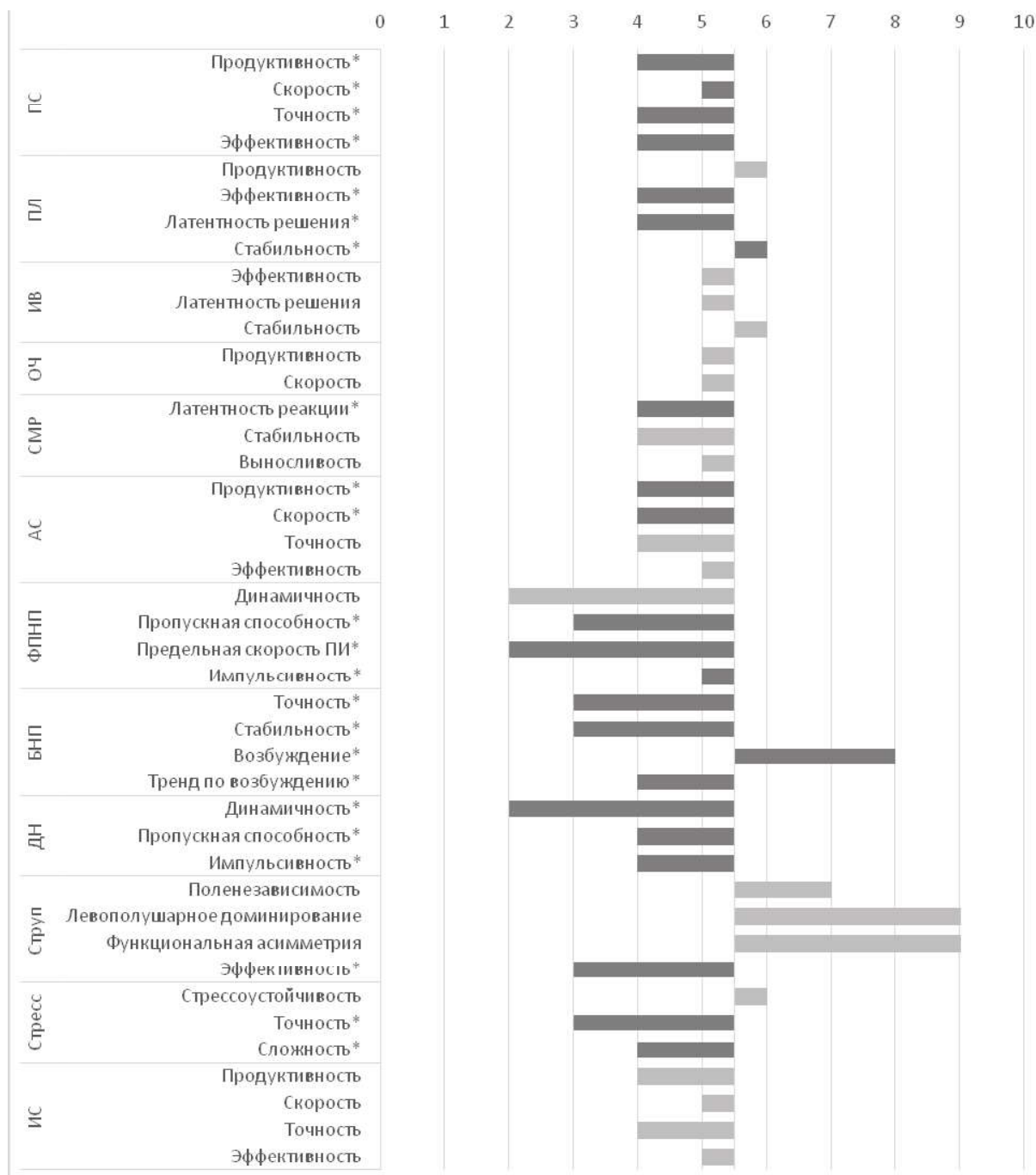
Результаты сравнения когнитивных функций у больных с ДР по сравнению со здоровыми лицами представлены на рис. 1.

Оценка кратковременной зрительной памяти показала снижение числа правильных ответов и производных от него показателей (точности и эффективности) при запоминании слов, а также повышение задержки (латентности) и связанное с этим снижение эффективности при запоминании и распознавании лиц не менее чем у половины изучаемых больных с непсихотическими ДР. С учетом повышенной латентности, относительно более низкую вариативность ответов, выявляемую при депрессии, следует расценивать как стабильно более медленное по сравнению с контролем распознавание лиц.

Несмотря на то, что среди пациентов с депрессией достаточно распространены жалобы на трудности сосредоточения, объективная оценка перцептивного внимания в отношении эмоционально нейтральных визуальных стимулов не выявила нарушений у большинства больных, в результате различия между исследовательской и контрольной группами оказались статистически незначимыми. Дефицит показателей внимания выявлялся не более чем у 40% депрессивных пациентов. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых сопоставление нелеченых больных со здоровыми лицами также не выявило достоверных различий между ними при оценке избирательности внимания [20].

Анализ сенсомоторной реакции у больных с ДР выявил ее достоверное замедление по сравнению со здоровыми лицами. Увеличение латентности реакции во многих случаях сопровождалось также снижением стабильности и/или выносливости при выполнении задания, однако не настолько часто, чтобы средние значения этих качеств достоверно отличались от средних нормальных величин.

При выполнении арифметических действий пациентами с ДР было выявлено достоверное снижение количества правильных ответов и скорости выполнения заданий по сравнению с контрольной группой, что однозначно свидетельствует о дефиците оперативной памяти, связанном с депрессией.



Примечание. Нормированные значения показателей с обратной зависимостью выраженности качества от его числовой величины были инвертированы на графике с целью удобства восприятия информации; * достоверность различий по сравнению с контрольной группой по U- критерию Манна-Уитни на уровне $<0,05$; ПС - память на слова, ПЛ - память на лица, ИВ - избирательность внимания, ОЧ - отыскивание чисел, СМР - сенсомоторная реакция, АС - арифметический счет, ФПНП - функциональная подвижность нервных процессов, ДН - динамичность, БНП - баланс нервных процессов, Струп - тест Струпа, Стресс - стресс-тест, ИС - исключение слова.

Рис. 1. Нормированный усредненный когнитивный профиль больных с ДР.

Анализ результатов нейродинамических тестов в группе больных с ДР показал достоверное снижение практически всех средних показателей тестов ФПНП и БНП у больных с ДР по сравнению с контролем, что свидетельствует о нарушении сдерживающего контроля, характерном для депрессии.

Анализ когнитивной гибкости у пациентов с ДР выявил достоверные снижения скорости фор-

мирования нового навыка, другими словами — возможности нервной системы к обучению, а также способности переключаться между основными и интерферирующими стимулами в сложном перцептивно-когнитивном задании, что свидетельствует о нарушении когнитивной гибкости при депрессии.

Качественные нарушения мышления, такие

как снижения уровня и содержательные искажения процессов обобщения, обычно не характерны для депрессивных расстройств непсихотического уровня, не отягощенных эндогенными и/или органическими психическими расстройствами. Результаты исследования подтвердили данное предположение, не выявив значимых различий между контрольной и исследовательской группами.

Характеристика общей частоты встречаемости когнитивных нарушений у больных с ДР во многом зависела от методики подсчета таких показателей и от той меры отклонения параметров от контрольных значений, которая могла быть расценена как нарушение. Если в качестве когнитивных нарушений рассматривались любые отклонения в худшую сторону какого-либо из индексов от интервалов средних значений контрольной группы, то доля таких пациентов в некоторых тестах приближалась или даже достигала 100%. Другими словами, в изучаемой выборке не было ни одного пациента, у кого бы не выявлялись какие-либо отклоняющиеся от контрольных значений показатели когнитивных функций. В то же время не было и пациентов, у которых были нарушены в той или иной степени все измеряемые когнитивные параметры. В связи с этим было решено учитывать только значительные отклонения показателей от границ средних рангов, соответствующие двум крайним квантилям контрольной группы (т. н. «низкие» или для биполярных показателей — «низкие» и «высокие»). Таким образом, если выявлялся хотя бы один «низкий» показатель при выполнении теста, случай снижения когнитивных функций засчитывался.

Только у одного пациента (0,5%) из всей выборки не было ни единого «низкого» показателя когнитивных функций. Случаи единственных выраженных отклонений были выявлены у 3 больных (1,4%), причем все эти эпизоды нарушений касались исключительно когнитивной гибкости (тест Струпа и «Динамичность»). У пациентов с числом нарушенных функций от двух до пяти отмечалась тенденция к расширению спектра отклонений исполнительных функций, к которым присоединялись замедления сенсомоторной реакции, снижения образной кратковременной памяти, избирательности внимания и оперативной памяти. Чаще других встречались пациенты с «низкими» показателями одновременно в шести (36 наблюдений — 17,1%) семи (38 наблюдений — 18%) и восьми (39 наблюдений — 18,5%) тестовых методиках, составившие вместе более половины больных с ДР. Дальнейшее расширение спектра когнитивных нарушений встречалось реже — доля пациентов с более чем девятью «низкими» показателями не превышала 5% от всей выборки, и ни у одного из боль-

ных не были выявлены нарушения во всех двенадцати тестах.

Что касается отдельных когнитивных функций, то наибольшее число случаев их нарушений было установлено при оценке сдерживающего контроля (81,5% наблюдений в тесте БНП и 65,9% наблюдений в тесте ФПНП) и когнитивной гибкости (74,9% наблюдений в тесте «Динамичность» и 70,1% наблюдений в тесте Струпа). Реже других функций страдали показатели внимания (18,5% наблюдений в тесте «Отыскивание чисел» и 36,0% наблюдений в тесте «Избирательность внимания»), распределение величин которых не отличалось от контрольной группы. Нарушения кратковременной вербальной памяти также были в числе более редких когнитивных дисфункций (30,8% наблюдений в тесте «Память на слова»), однако достоверно отличавшихся у пациентов с ДР от контроля (см. рис. 1).

Следующим этапом изучения особенностей когнитивных нарушений у больных с ДР стал сравнительный анализ познавательных функций в разных группах пациентов, отличающихся по полу, возрасту, диагнозу депрессивного расстройства, числу перенесенных эпизодов, длительности и возрасту начала заболевания и степени выраженности депрессии.

Сравнение когнитивных профилей у лиц разного пола, страдающих депрессией, показало, что у женщин средние величины 22 показателей (52,4% от 43 индексов) достоверно отличались от параметров контрольной группы, причем только один — стабильность в тесте «Память на лица» — в лучшую сторону. Для женщин с ДР в целом было характерно значимое снижение кратковременной вербальной («Память на слова») и образной («Память на лица») памяти, увеличение латентности сенсомоторной реакции, сокращение оперативной памяти («Арифметический счет»), нарушения сдерживающего контроля (ФПНП и БНП) и когнитивной гибкости (тест «Динамичность»), а также ухудшение исполнительных функций в условиях стресса.

У мужчин, страдающих депрессией, было выявлено только 6 индексов (14,3% от 43 показателей), средние значения которых были достоверно хуже, чем в контрольной группе. При этом пять из них, а именно показатели продуктивности, скорости и эффективности кратковременной вербальной памяти, возбуждения в тесте БНП и динамичности в одноименном тесте, совпадали с когнитивными отклонениями, установленными у женщин, а один — скорость вспоминания слов — был достоверно ниже не только по сравнению с контрольной группой, но и с женской выборкой, в которой этот параметр не отличался от контроля. По трем пока-

зателям, значимо сниженным у женщин, мужчины в среднем были достоверно успешнее, в результате индексы стабильности теста БНП, а также точности и сложности «Стресс-теста» при выполнении мужчинами не отличались от контроля. Недостоверность отклонения у мужчин других показателей когнитивных функций, которые статистически значимо были хуже у женщин по сравнению с контрольными испытуемыми, не свидетельствует о том, что мужчинам с ДР однозначно не свойственны подобные нарушения. Многие из этих параметров у мужчин имели тенденции к нарушениям подобно тем, что были выявлены у женщин, однако они не достигли уровня статистической значимости.

Еще одним различающимся между полами когнитивным свойством в изучаемой выборке стал индекс левополушарного доминирования, отражающий эффективность обработки семантической информации в тесте Струпа. Этот показатель не был значимо отклонен ни в одной из групп пациентов разного пола, однако у женщин он был достоверно выше, чем у мужчин. Данный факт находит подтверждение и объяснение в литературе, изучающей сравнительную асимметрию структурной и функциональной организации мозга мужчин и женщин [21, 22]. Для сравнения когнитивных профилей у больных с ДР разного возраста путем расчета квантилей (тертилей) пациенты были разделены на три сопоставимые по численности группы. В первую группу вошли больные в возрасте от 18 до 26 лет (74 человека), во вторую — от 27 до 35 лет (68 человек) и в третью — от 36 лет и старше (69 человек).

Статистически значимые различия между возрастными группами были установлены для 13 когнитивных показателей из большинства познавательных тестов, за исключением кратковременной вербальной памяти («Память на слова»), внимания («Избирательность внимания» и «Отыскивание чисел»), сенсомоторной реакции и «Стресс-теста».

В младшей возрастной группе было выявлено 9 показателей, средние величины которых достоверно отличались от контрольных значений, причем 8 из них — в худшую сторону. У депрессивных пациентов более молодого возраста обнаружены статистически значимые снижения средних индексов кратковременной вербальной памяти («Память на слова»), точности сдерживающего контроля при подавлении иницированной реакции (БНП), скорости формирования новых навыков («Динамичность»), а также вероятности безошибочных действий в условиях стресса («Стресс-тест»).

В средней возрастной группе количество низких средних показателей составило 15 из 16 достоверно отличающихся от контроля. В отли-

чие от пациентов более молодого возраста снижение средних индексов кратковременной вербальной памяти («Память на слова») в средней возрастной группе было недостоверным, однако статистически значимыми стали ухудшения ряда параметров кратковременной образной памяти («Память на лица»), оперативной памяти («Арифметический счет»), пропускной способности ФПНП и даже понятийно-логического мышления («Исключение слова»). Как и для пациентов более молодой группы, больным средней возрастной группы были свойственны снижения точности сдерживающего контроля при подавлении иницированной реакции (БНП), скорости формирования новых навыков («Динамичность») и вероятности безошибочных действий в условиях стресса («Стресс-тест»).

В старшей возрастной группе было достоверно снижено по сравнению с контролем наибольшее число когнитивных параметров — 19 из 20 статистически значимых. Для пациентов третьей группы были характерны все свойственные больным первых двух групп когнитивные нарушения, кроме снижения оперативной памяти («Арифметический счет»). Отличительными особенностями когнитивного функционирования у больных с ДР старше 35 лет стали замедление сенсомоторной реакции (СМР) и снижение когнитивной гибкости (тест Струпа).

Сравнительный анализ когнитивных профилей у пациентов с различными диагнозами ДР показал, что средние значения трех параметров — продуктивности в задании «Память на лица», стабильности в методике БНП и пропускной способности в тесте «Динамичность» статистически значимо отличались у больных с впервые возникшим депрессивным эпизодом (100 человек), рекуррентным депрессивным эпизодом (72 человека) и хронически протекающим депрессивным расстройством (39 человек). По всем трем индексам, достоверно различающимся между диагностическими группами, худшие значения отмечались у пациентов с рекуррентным депрессивным эпизодом.

Кроме того, у пациентов с рекуррентной депрессией было больше всего средних показателей (17 индексов), достоверно отличающихся от контрольных значений в худшую сторону. В группе больных с таким диагнозом были значимо хуже параметры кратковременной вербальной и образной памяти, оперативной памяти, сдерживающего контроля, когнитивной гибкости и исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения.

В группе пациентов с впервые возникшим депрессивным эпизодом выявлены статистически значимые отклонения от средней нормы в тех же

когнитивных пробах, что и у больных с рекуррентной депрессией, за исключением кратковременной вербальной памяти («Память на слова»), однако общее число достоверно сниженных показателей было меньшим — 10 индексов.

У пациентов с хроническими депрессивными расстройствами, в том числе дистимией, статистически значимые нарушения когнитивных функций выявлялись в среднем только по 6 индексам, относящимся к трем когнитивным методикам оценки исполнительных функций: сдерживающего контроля при подавлении инициированной реакции в тесте «БНП», числа пропусков значимых сигналов в пробе «Динамичность» и вероятности безошибочных действий в «Стресс-тесте».

Сравнение когнитивных профилей у больных с разным возрастом начала ДР проводилось на основании расчета квантилей (тертилей), распределившего пациентов на три сопоставимые по численности группы. В первую группу вошли больные с возрастом дебюта ДР не старше 22 лет (74 человека), во вторую — от 27 до 35 лет (68 человек) и в третью — от 36 лет и старше (69 человек).

Статистически значимые различия между группами были установлены для 8 когнитивных показателей, относящихся к методикам оценки кратковременной образной памяти («Память на лица»), избирательности внимания, сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций (БНП), темпа формирования простых новых навыков («Динамичность») и понятийно-логического мышления («Исключение слова»). При этом, несмотря на достоверные различия между группами, ни один из средних индексов продуктивности при запоминании лиц пациентами с разным возрастом начала ДР значимо не отличался от аналогичного параметра контрольной группы, как и средние индексы стабильности внимания и продуктивности понятийно-логического мышления.

В группе больных с ДР, дебютировавшими не позднее 22 летнего возраста, всего 9 показателей достоверно отличались от контрольной группы, из которых средние индексы тестов БНП, «Динамичность» и «Стресс-теста», т.е. исполнительных функций, — в худшую сторону, а стабильность памяти на лица и скорость понятийно-логического мышления — в лучшую.

Для пациентов, у которых ДР начались в возрасте от 23 до 30 лет, было характерным достоверное отличие от контрольных значений уже 16 когнитивных показателей. Наряду с когнитивными нарушениями, описанными для группы с более ранним дебютом ДР, больным со средним возрастом начала заболевания были свойственны ухудшения параметров кратковременной вербальной и

образной памяти, а также снижение средней пропускной способности и замедление предельной скорости переработки информации в тесте ФПНП.

Наибольшее число достоверно отличающихся от контроля показателей (18 индексов) было выявлено в группе пациентов с началом ДР после 31 года. Нарушения кратковременной вербальной памяти в целом не были характерны для больных этой группы, однако у них выявлялись замедления сенсорной реакции, снижение оперативной памяти («Арифметический счет») и падение эффективности переключения между разными условиями задания (тест Струпа).

Следующим фактором, по которому происходило сравнение когнитивных функций у пациентов с ДР, стала общая длительность заболевания со времени его начала до момента проведения исследования, измеренная в месяцах. Разделение больных на сопоставимые по численности группы с разной длительностью ДР производилось опять же методом расчета квантилей (тертилей). В результате в первую группу, численностью 77 человек, вошли пациенты с продолжительностью ДР не более 7 мес, во вторую, включавшую 73 человека, — от 8 до 48 мес, и в третью, состоящую из 61 человека, — от 5 лет и более. Следует отметить, что параметр длительности заболевания положительно коррелировал с диагнозом ДР (коэффициент ранговой корреляции Спирмена 0,77, $p < 0,0001$), так как среди пациентов со сроком расстройства чуть более полугода закономерно были только случаи впервые возникшего депрессивного эпизода, а среди больных, страдающих депрессиями не менее 5 лет, более половины были с дистимиями и затяжными рекуррентными депрессиями. В то же время вторая по длительности ДР группа (от 8 до 48 мес) включала все возможные диагнозы. В результате усредненный профиль когнитивных функций у пациентов со сроком ДР не более 7 мес практически полностью совпадал со средними показателями больных с первым депрессивным эпизодом и характеризовался наименьшим среди сравниваемых групп числом параметров (11 индексов), достоверно отличавшихся от контрольных. Когнитивные нарушения в первой группе относились к образной кратковременной памяти («Память на лица») и ко всем исполнительным функциям, за исключением сдерживающего контроля в условиях методики «go/no-go» (ФПНП).

С увеличением продолжительности ДР количество когнитивных показателей, достоверно отклоняющихся от контрольных значений в худшую сторону, заметно увеличивалось. Так, у пациентов со средним сроком ДР таких параметров было выявлено 13, а у больных с многолетней историей бо-

лезни – 17. Расширение спектра когнитивных нарушений происходило за счет снижения показателей кратковременной вербальной памяти («Память на слова»), замедления психомоторики (СМР) и нарастания дефицита сдерживающего контроля (ФПНП).

Единственным показателем, достоверно отличающимся между группами больных с разной продолжительностью ДР, стала стабильность сдерживающего контроля в методике «стоп-сигнал» (БНП), вариативность которой росла с увеличением сроков ДР.

Еще одним важным фактором, связанным с ДР и предположительно влияющим на когнитивные функции больных, является число перенесенных депрессивных эпизодов. Более чем у половины включенных в исследование больных (130 наблюдений – 61,6%) текущий депрессивный эпизод был единственным в анамнезе, поэтому закономерно, что профиль их средних когнитивных показателей во многом соответствовал группам пациентов с диагнозом первого депрессивного эпизода и с длительностью ДР, не превышающей 7 мес. Два депрессивных эпизода вместе с текущим выявлялось у 46 больных (21,8%), а три и более – у 35 пациентов (16,6%).

У пациентов с первым депрессивным эпизодом обнаруживалось 15 показателей, достоверно отличающихся от соответствующих параметров контрольной группы. Нарушения когнитивных функций затрагивали кратковременную образную память («Память на лица»), оперативную память («Арифметический счет»), исполнительные функции (ФПНП, БНП, «Динамичность», тест Струпа и «Стресс-тест»).

У больных со вторым эпизодом депрессии установлено 13 достоверно сниженных когнитивных показателей. У пациентов этой группы в среднем не страдали индексы оперативной памяти, однако проявились нарушения кратковременной вербальной памяти («Память на слова») и сенсомоторной реакции.

Наибольшее число достоверно отклоняющихся показателей было выявлено при наличии у пациентов не менее трех вместе с текущим депрессивных эпизодов (20 индексов). Когнитивные нарушения выявлялись во всех методиках, кроме тестов на внимание («Избирательность внимания», «Отыскивание чисел») и понятийно-логическое мышление («Исключение слова»).

Между выделенными по числу депрессивных эпизодов группами больных статистически значимые различия определялись по индексам тестов «Память на слова» (продуктивность), сенсомоторной реакции (стабильность), БНП (тренд по возбуждению).

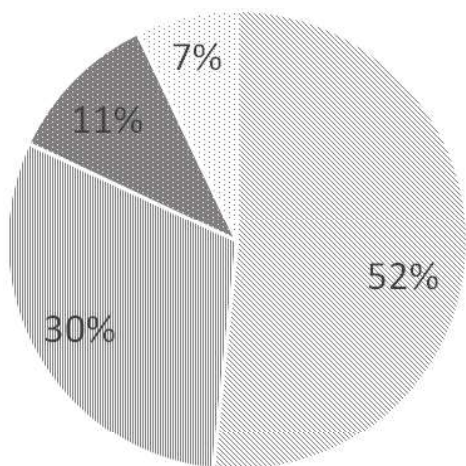
Для сравнения когнитивных профилей у больных с различной степенью тяжести депрессии пациенты были разделены на три сопоставимые по численности группы с помощью расчета квантилей (тертилей) по величине общего балла шкалы MADRS. В первую группу вошли больные с суммарным показателем MADRS не более 22 баллов (81 человек), во вторую – от 23 до 27 баллов (64 человек) и в третью – не менее 28 баллов (66 человек).

Статистически значимые различия между группами больных с разной степенью выраженности депрессивной симптоматики были обнаружены в отношении показателя продуктивности кратковременной образной памяти («Память на лица») и обоих индексов распределения внимания («Отыскивание чисел»). При этом средние величины параметров распределения внимания во всех трех группах пациентов с ДР достоверно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы.

В то же время наибольшее число (20 индексов) достоверно сниженных средних когнитивных показателей отмечалось у пациентов с тяжестью депрессии, не превышающей 22 балла по шкале MADRS, 11 параметров было значимо хуже по сравнению с контролем у пациентов со средним уровнем депрессии от 23 до 27 баллов по шкале MADRS, и только 9 показателей достоверно отличались в худшую сторону у больных с депрессией, выраженной не менее чем на 28 баллов по шкале MADRS.

К особенностям профиля когнитивных функций, свойственным группе пациентов с более легкой депрессией, относились достоверные нарушения кратковременной вербальной памяти («Память на слова»), замедление сенсомоторной реакции и снижение эффективности выполнения теста Струпа. Статистически значимые отклонения показателей когнитивных методик в группе больных со средней выраженностью депрессии не имели каких-либо очевидных особенностей, встречаясь также и в первой группе. Когнитивный профиль пациентов с более тяжелой депрессией отличался достоверным снижением продуктивности и скорости оперативной памяти («Арифметический счет») – нарушением, не характерным для двух других групп.

С целью выявления среди изучаемых депрессивных больных групп пациентов с различными особенностями когнитивных нарушений был предпринят кластерный анализ, который позволил выделить четыре кластера пациентов с различными когнитивными профилями. Распределение пациентов по кластерам показано на рис.2.



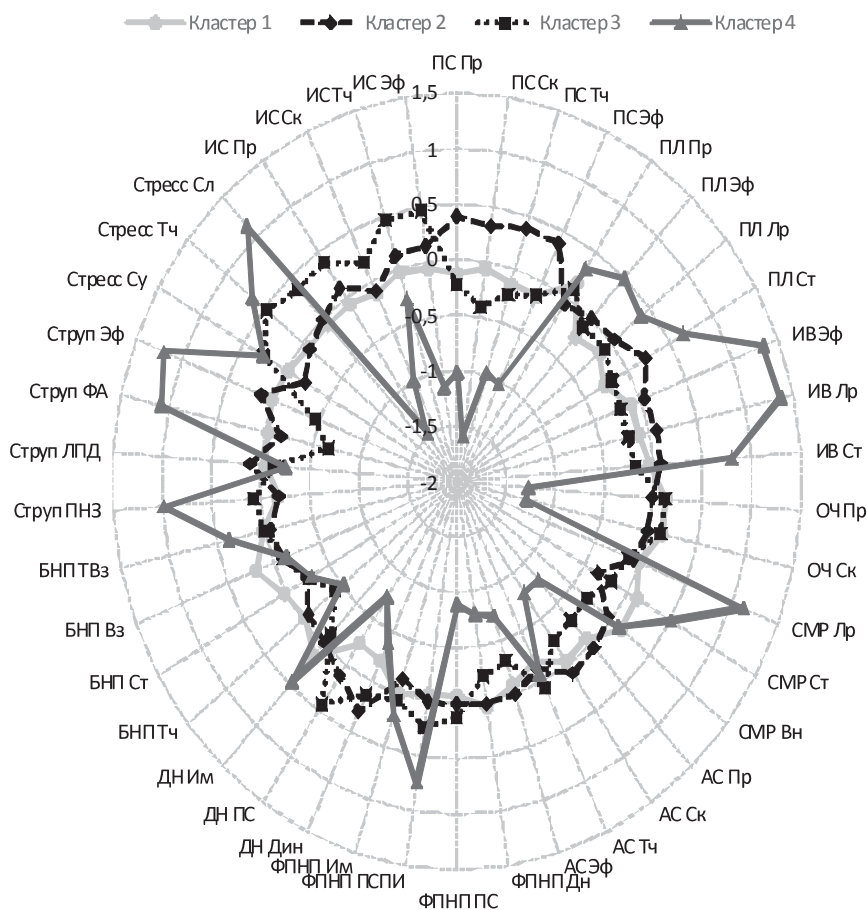
■ Кластер 1 ■ Кластер 2 ■ Кластер 3 ■ Кластер 4

Рис. 2. Распределение пациентов с ДР по кластерам когнитивных профилей.

Первый кластер, в который вошли 109 пациентов (51,7%), был самым многочисленным. Боль-

ные этой группы отличались сочетанием замедления сенсомоторной реакции с нарушениями психодинамических исполнительных функций – сдерживающего контроля (тесты ФПНП и БНП) и когнитивной гибкости (тесты Струпа и «Динамичность»). Нарушения оперативной памяти выявлялись в половине наблюдений. Внимание практически не страдало у пациентов этой группы, а нарушения кратковременной памяти, как вербальной, так и образной, выявлялись у трети больных (см. рис. 3).

Второй по величине кластер включал 64 пациента (30,3%). Больным этой группы также были свойственны преимущественно нарушения психодинамических исполнительных функций, но в отличие от пациентов первого кластера для них не было характерно замедление сенсомоторной реакции. Оперативная память была снижена у трети пациентов. Кроме того, у них больше страдала образная кратковременная память, чем вербальная. Нарушения внимания отмечались несколько чаще у пациентов второй группы, однако они также не до-



Примечание. ПС - память на слова, ПЛ - память на лица, ИВ - избирательность внимания, ОЧ - отыскивание чисел, СМР - сенсомоторная реакция, АС - арифметический счет, ФПНП - функциональная подвижность нервных процессов, ДН - динамичность, БНП - баланс нервных процессов, Струп - тест Струпа, Стресс - стресс-тест, ИС - исключение слова.

Рис. 3. Стандартизированные когнитивные профили пациентов с ДР, относящихся к разным кластерам.

минировали по встречаемости. В целом когнитивный профиль больных второго кластера был более благоприятным, чем первого.

Особенностью 23 (10,9%) пациентов третьего кластера, являлась редкая встречаемость нарушений психодинамических исполнительных функций, за исключением скорости выработки новых навыков в тесте «Динамичность». Вместе с тем для них было весьма характерно снижение кратковременной образной и оперативной памяти. Внимание было затронуто меньше, чем у четверти больных третьей группы.

Самым неблагоприятным в отношении когнитивных функций стал четвертый кластер. Он был самым малочисленным (15 наблюдений, 7,1%) по сравнению с другими тремя группами больных. Пациенты четвертого кластера характеризовались наличием дефицита во всех когнитивных доменах, кроме кратковременной образной памяти. Многие когнитивные показатели, в особенности относящиеся к исполнительным функциям, оперативной памяти и сенсомоторной реакции, были у них худшими, по сравнению с аналогичными показателями у больных трех других кластеров.

Обсуждение и выводы

Обобщение всех исходных средних показателей когнитивных функций позволило построить усредненный когнитивный профиль больных с непсихотическими ДР, который характеризовался следующими особенностями по сравнению с контрольной группой: снижением кратковременной памяти, как вербальной, так и образной; сходным уровнем внимания; замедлением сенсомоторной реакции; нарушением таких исполнительных функций, как оперативная (рабочая) память, сдерживающий (ингибирующий) контроль и когнитивная гибкость (пластичность). В эмоционально-стрессовых условиях исполнительные функции пациентов с ДР значительно отличались более низкими показателями, в то время как качественные нарушения мыслительных процессов не были характерны для этой категории больных.

Сопоставление когнитивного функционирования у мужчин и женщин, страдающих ДР, показало, что выявленные отклонения, а именно снижение кратковременной вербальной памяти, преобладание опережающих действий при подавлении инициированных реакций, ведущее к большому истощению, а также замедление скорости обучения новому навыку, достоверно не зависели от пола. Основные различия между полами заключались в большей стабильности сдерживающего контроля при подавлении уже инициированной реакции, а также способности к более точному выпол-

нению более сложных заданий в условиях стресса у мужчин и лучшей переработке семантической информации у женщин.

Спектр когнитивных нарушений у пациентов с ДР имел тенденцию к расширению в зависимости от целого ряда факторов, а именно: с увеличением возраста больных, в зависимости от диагноза ДР (расширение в ряду: дистимия – первый депрессивный эпизод – рекуррентное ДР), по мере увеличения возраста начала и продолжительности заболевания, а также роста числа эпизодов ДР. Таким образом, усредненный когнитивный профиль депрессивных больных зависел от факторов, как непосредственно связанных с ДР, так и не относящихся напрямую к заболеванию. Вместе с тем нарушения сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций испоспособности к безошибочным действиям и антиципации в условиях эмоционального напряжения выявлялись у пациентов с ДР независимо от всех вышеперечисленных факторов, что свидетельствует об их наибольшей чувствительности к отклонениям при депрессиях.

В то же время анализ когнитивных функций у больных с различной степенью тяжести депрессии не обнаружил прямой зависимости между выраженностью депрессивной симптоматики, оцениваемой по общему баллу шкалы MADRS, и количеством сниженных когнитивных показателей.

Данный факт свидетельствует о слабой чувствительности психометрических инструментов, применяемых для оценки выраженности и динамики клинических симптомов, к выявлению когнитивных нарушений при ДР. Комплексное нейропсихологическое психодиагностическое тестирование способно справиться с данной задачей, а также с выявлением как индивидуальных, так и групповых особенностей когнитивных нарушений у депрессивных пациентов, наличие которых подтверждает кластерный анализ. Выделение среди пациентов с ДР разных подгрупп с отличающимися когнитивными профилями может быть целесообразным для последующего дифференцированного подхода к лечению как ДР, так и сопровождающих их когнитивных нарушений.

Литература

1. World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Краснов В.Н. и соавт. Взаимосвязи когнитивных и эмоциональных нарушений при депрессиях (обзор литературы) // *Доктор.Ру*. – 2013. – № 5 (83). – С. 1–6. [Krasnov V.N. et al. The relationship between cognitive and emotional impairments in depression (literature review) // *Doktor.Ru*. – 2013. – No. 5 (83). – P. 1–6.]
3. Carvalho A.F. et al. *Cognitive dysfunction in depression – pathophysiology and novel targets* // *CNS Neurol Disord. Drug Targets*.

- 2014. – 13. – P. 1819-1835. doi: 10.2174/1871527313666141130203627.
4. Knight M.J., Lyrtzis E., Baune B.T. The association of cognitive deficits with mental and physical Quality of Life in Major Depressive Disorder // *Compr Psychiatry*. – 2020. – 152147. doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152147.
5. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов // *Русский медицинский журнал*. – 2005. – Т. 13, № 12. – С. 852–857. [Mosolov S.N. Clinical use of modern antidepressants // *Russian medical journal*. – 2005. – Т. 13, No. 12. – P. 852–857.] Trivedi M.H. et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR D: Implications for Clinical Practice // *Am J Psychiatry*. – 2006. – 163. – P. 28-40. doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.28.
6. Stotland N.L. Recovery from depression // *Psychiatric Clin North Am*. – 2012. – 35. – P. 37-49. doi: 10.1016/j.psc.2011.11.007.
7. Шмуклер А.Б. Значение когнитивных нарушений для оценки патогенеза, клинической картины и лечения депрессии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 72-76. [Shmukler A.B. The value of cognitive impairment for assessing the pathogenesis, clinical picture and treatment of depression // *Social and Clinical Psychiatry*. – 2016. – Т. 26, No. 4. – P. 72-76.]
8. Bora E. et al. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis // *Psychol Med*. – 2013. – 43(10). – P. 2017–2026. doi: 10.1017/S0033291712002085
9. Емелин К.Э. Социальное функционирование как критерий эффективности терапии больных с депрессивными расстройствами: литературный обзор // *Российский психиатрический журнал*. – 2016. – № 3. – С. 59-67. [Emelin K.E. Social functioning as a criterion for the effectiveness of therapy in patients with depressive disorders: a literary review // *Russian Psychiatric Journal*. – 2016. – No. 3. – P. 59-67.]
10. McIntyre R.S. et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions // *Depress Anxiety*. – 2013. – 30. – P. 515-527. doi: 10.1002/da.22063.
11. Gonda X. et al. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression // *Anna Gener Psychiatry*. – 2015 – 14. – P. 27. doi: 10.1186/s12991-015-0068-9.
12. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. – 5th edition, 2013.
13. Янушко М.Г., Шаманина М.В., Иванов М.В. Показатели когнитивного функционирования у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2017. – №3. – С. 26-31. [Yanushko M.G., Shamanina M.V., Ivanov M.V. Indicators of cognitive functioning in patients with recurrent depressive disorder // *Social and Clinical Psychiatry*. – 2017. – No. 3. – P. 26-31.]
14. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 1979, 134: 382- 389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382.
15. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии: учеб. пособие для студ. учреждений высш. проф. образования, 8-е изд. – М.: Издательский центр «Академия», 2013. – 384 с. [Luria A.R. Fundamentals of neuropsychology: textbook. manual for stud. institutions of higher. prof. Education, 8th ed. – М.: Publishing Center «Academy», 2013. – 384 p.]
16. Хомская Е.Д. Нейропсихология: Хрестоматия. 3-е изд. / Под ред. Е. Д. Хомской – СПб.: Питер, 2011. – 992 с. [Khomskaia E. D. Neuropsychology: Reader. 3rd ed. / Ed. E. D. Chomskoy - SPb.: Peter, 2011. - 992 p.]
17. Sachdev P.S. et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach // *Nat. Rev. Neurol*. – 2014. – Vol. 10, N11. – P. 634-642. doi: 10.1038/nrneurol.2014.181/
18. Бодалев А.А., Столин В.В., Аванесов В.С. Общая психодиагностика. – СПб.: Изд-во «Речь», 2000. – 440 с. [Bodalev A.A., Stolin V.V., Avanesov V.S. General psychodiagnostics. - SPb.: Publishing house «Rech», 2000. - 440 p.]
19. Keller A.S. et al. Paying attention to attention in depression // *Transl Psychiatry*. – 2019. – 9(1). – P. 279. doi:10.1038/s41398-019-0616-1.
20. Амуни В.В. К вопросу об асимметрии структурной организации мозга мужчин и женщин. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия / Ред. Н.Н. Боголепов, В.Ф. Фокин. – М.: Научный мир, 2004. – С. 214-219. [Amunts V.V. On the question of the asymmetry of the structural organization of the brain of men and women. Functional interhemispheric asymmetry. Reader / Ed. N.N. Bogolepov, V.F. Fokin. - М.: Scientific world, 2004. - P. 214-219.]
21. Ильин Е.П. Дифференциальная психофизиология мужчины и женщины. – СПб.: Питер, 2007. – 544 с. [Ilyin E.P. Differential psychophysiology of men and women. - SPb.: Peter, 2007. - 544 p.]