

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии  
имени В.П. Сербского»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Ахапкин Роман Витальевич**

**КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ  
ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ (СИСТЕМНЫЙ КЛИНИКО-  
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ)**

14.01.06 – Психиатрия

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**

член-корреспондент РАН, доктор  
медицинских наук, профессор

**Александровский Юрий Анатольевич**

Москва – 2021

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. Современные представления о когнитивных нарушениях при депрессивных расстройствах и оценка их значения для диагностики и терапии (обзор литературы).....	17
ГЛАВА 2. Характеристика материала и методы исследования.....	53
ГЛАВА 3. Клинико-психопатологическая оценка когнитивных нарушений у больных с депрессивными расстройствами .....	77
ГЛАВА 4. Психодиагностическая оценка когнитивных нарушений у больных с депрессивными расстройствами.....	98
ГЛАВА 5. Динамика когнитивных нарушений у больных с депрессивными расстройствами в процессе терапии.....	195
ГЛАВА 6. Особенности социального познания у больных с депрессивными расстройствами.....	263
ГЛАВА 7. Взаимосвязь когнитивных нарушений и социального функционирования у больных с депрессивными расстройствами .....	296
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	317
ВЫВОДЫ .....	338
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	343
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	345
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	347
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Клиническая иллюстрация №1 .....	372
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Клиническая иллюстрация №2.....	376
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Клиническая иллюстрация №3.....	380
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Клиническая иллюстрация №4.....	384
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Клиническая иллюстрация №5.....	387

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

В настоящее время все большую актуальность приобретают исследования, направленные на выявление у пациентов, страдающих униполярным депрессивным расстройством (ДР), разного рода когнитивных нарушений, вплоть до когнитивного дефицита (Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Краснов В.Н. и соавт., 2013; Шмуклер А.Б., 2016; Knight M.J., Baune V.T., 2018; Pan Z. et al., 2019; Semkowska M. et al., 2019; Oyesanya M., Harmer C.J., Young A.H., 2020). Неуклонно растущий интерес к изучению когнитивных дисфункций при ДР, судя по ежегодно увеличивающемуся числу публикаций, обусловлен рядом факторов.

В эпидемиологических исследованиях регистрируется рост распространенности депрессий среди населения (Wittchen H.U. et al., 2011; WHO, 2017; Lim G.Y. et al., 2018), происходящий преимущественно за счет повышения удельного веса непсихотических форм (Александровский Ю.А., 2000; Смулевич А.Б., 2007; Rihmer Z., Angst J., 2005).

Когнитивные нарушения у больных с депрессивными расстройствами причастны к социально-дезадаптивным моделям поведения и затруднениям в повседневной деятельности (McIntyre R.S. et al., 2013; Knight M.J., Baune V.T., 2017; Fiorillo A. et al., 2018), а также к худшему ответу на терапию антидепрессантами вне зависимости от тяжести симптомов депрессии (Potter G.G. et al., 2004; Groves S.J., Douglas K.M., Porter R.J., 2018).

Отмечаемый в последние годы «ренессанс» информационной теории в психиатрии (Симонов П.В., 1981; Ashby W.R., 1968; Wang Y., 2011), обусловленный новейшими открытиями в системной биологии (Alon U., 2007), нейробиологии (Foland-Ross L.C. et al., 2013; Palmer S.M., Crewther S.G., Carey L.M., 2015; Park C. et al., 2019) и нейропсихологии (Clark L. et al., 2009; Gotlib I.H., Joormann J., 2010) претендует на то, чтобы связать в единое целое структурные и функциональные изменения при аффективной патологии.

Новые подходы к фармакологической коррекции когнитивных нарушений могут внести существенный вклад в комплексную терапию аффективных

расстройств (Барденштейн Л.М. и соавт., 2018; Millan M.J. et al., 2012; Moylan S. et al., 2013; Perini G. et al., 2019).

Когнитивные нарушения включены как один из критериев депрессивного эпизода в последние версии классификаций психических расстройств DSM-5 и МКБ-11. Согласно DSM-5 в качестве когнитивных симптомов большого депрессивного расстройства перечислены нарушения принятия решений, управления вниманием и удержания информации в оперативной памяти (APA, 2013). Планируется, что критерии депрессивного эпизода по МКБ-11 будут содержать отдельный когнитивно-поведенческий кластер, в который войдут такие симптомы, как снижение способности концентрировать и удерживать внимание, а также заметная нерешительность (Chakrabarti S., 2018). Нейропсихологический подход, концептуализирующий процессы познания в парадигме когнитивных доменов и поддоменов (Harvey P.D., 2019), нашел отражение в RDoC – экспериментальной типологии психических расстройств, отдельно выделяющей когнитивную систему, включающую ряд конструктов, аналогичных нейропсихологическим когнитивным доменам (Insel T.R., 2014).

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что внимание исследователей, сосредоточенное долгое время на редукции основных аффективных симптомов – гипотимии и ангедонии, в последние годы переориентировалось на когнитивные нарушения при ДР и их значение для достижения не только симптоматической, но и функциональной ремиссии (Kupferberg A., Bicks L., Hasler G., 2016; Knight M.J., Vaune B.T., 2017; Fiorillo A. et al., 2018). Поскольку когнитивная дисфункция во многих случаях является одним из частых остаточных симптомов ДР, ухудшающих качество жизни пациентов, и поскольку накопленные данные свидетельствуют о том, что стойкие когнитивные нарушения препятствуют полному выздоровлению даже после разрешения основной аффективной симптоматики, некоторые авторы выступают за определение новой цели для антидепрессивной терапии – достижение «когнитивной ремиссии» (McIntyre R.S. et al., 2013; Trivedi M.H., Greer T.L., 2014; Bortolato B. et al., 2016).

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 поддомены (конструкты). Традиционные клинические шкалы, оценивающие преимущественно аффективную симптоматику, по всей видимости, не способны справиться с подобной задачей.

На сегодняшний день очевидно, что исследование когнитивных нарушений при ДР должно быть мультидисциплинарным, направленным на формирование интегративного подхода для объяснения эмоционально-когнитивной дисрегуляции. В то же время существует ряд объективных теоретических и практических сложностей такого системного анализа.

Первый круг проблем касается предмета исследований, то есть когнитивных нарушений. Несмотря на отсутствие каких-либо расхождений между психиатрами, психологами, психофизиологами и другими заинтересованными специалистами в понимании термина «когнитивные функции», многомерность и многоэлементность этого понятия (Ashcraft M.H., Radvansky G.A., 2014; Смулевич А.Б., 2011), включающего большую часть всей совокупности психических процессов (восприятие, распознавание образов, внимание, память, воображение, речь, мышление, интеллектуальное развитие, принятие решений) подразумевает априорную невозможность их одномоментного целостного изучения. Неопределенным остается единый критерий, характеризующий когнитивное функционирование в целом. Множество методик и тестов, разработанных для оценки отдельных компонентов когнитивного функционирования, иногда затрудняет сопоставление результатов разных исследований. В этой связи наибольший интерес для исследования представляют интегративные параметры когнитивной сферы, выполняющие организующую (регуляторную) функцию по отношению к поведению и участвующие в реализации большинства этапов целенаправленного поведенческого акта. К таким параметрам, прежде всего, относятся исполнительные функции.

Второй круг проблем имеет отношение к объекту исследований, а именно к ДР. Современная формализованная диагностика аффективных расстройств, основанная на критериях МКБ-10 или DSM-5, позволяет объединять под одним диагнозом нозологически гетерогенные состояния, что обуславливает клиническую вариабельность исследуемых больных, значительно осложняющую анализ аффективно-когнитивных взаимосвязей. Для преодоления этих проблем требуется, по всей видимости, анализ когнитивных нарушений в разных нозологических и синдромальных группах больных с ДР.

Следующий круг проблем затрагивает субъектов исследования, в качестве которого выступают изучаемые пациенты. Когнитивные способности человека на популяционном уровне характеризуются большой вариабельностью, а на индивидуальном – зависят от множества биологических (в том числе соматогенных), личностно-психологических, экзогенных и социогенных факторов, а также имеют определенную возрастную динамику (Akhtar-Danesh N., Landeen J., 2007). Множество таких переменных может являться источником значительных отклонений, однако исключение их из анализа не позволит построить достаточно полную многомерную модель, в которой можно было бы выделить специфические для ДР когнитивные нарушения.

В настоящее время не существует одобренных методов лечения когнитивной дисфункции при ДР (Keefe R.S. et al., 2014). Тем не менее в ряде исследований целенаправленно изучалось влияние стандартных способов антидепрессивной терапии на когнитивные нарушения. Они показывают, что назначение антидепрессантов в большинстве случаев приводит к улучшению когнитивных функций. Однако доказательства этого ограничены небольшим количеством исследований, небольшими размерами выборок и отсутствием рандомизированных плацебо-контролируемых протоколов (Chakrabarty T., Hadjipavlou G., Lam R.W., 2016; Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R.S., 2016).

Вопрос об активной коррекции когнитивных нарушений при ДР остается открытым. На сегодняшний день предлагаются разные методы лечения, включающие антидепрессанты с мультимодальным действием, психостимуляторы,

нейромодуляторы и нейропротекторы, когнитивно-бихевиоральная психотерапия (Бобров А.Е. и соавт., 2014; Roiser J.P. et al., 2012). Однако сравнительных исследований эффективности подобной терапии проведено недостаточно. Незавершенными остаются и дифференциальные показания для их применения.

Представленные данные свидетельствуют о том, что изучение когнитивных нарушений при ДР является актуальной междисциплинарной проблемой, исследование которой способно расширить представления о нейробиологических и нейропсихологических механизмах, лежащих в основе когнитивной дисфункции при аффективных заболеваниях. Кроме того, разработка инструментов для более объективного измерения когнитивного дефицита может улучшить диагностику ДР и позволить усовершенствовать классификационные подходы к оценке психических расстройств. Это может позволить выявить паттерны когнитивного дефицита, более чувствительные к определенным методам лечения или имеющие прогностическую ценность для антидепрессивной терапии.

### **Степень разработанности темы исследования**

За последние десятилетия было предпринято множество попыток охарактеризовать клеточные и общемозговые механизмы, лежащие в основе формирования когнитивных функций, определить природу, а также выявить причины когнитивных нарушений при ДР и разработать методы их диагностики и коррекции. Несмотря на определенные успехи в данной области, консенсус по теоретическим и практическим аспектам определения и устранения когнитивных дисфункций при депрессиях пока еще 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.

Данные преимущественно зарубежных исследований свидетельствуют о том, что когнитивные нарушения часто встречаются при ДР, имеют тенденцию

сохраняться в период ремиссии и связаны с клиническими и функциональными исходами (Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2015; Knight M.J., Vaune V.T., 2018; Oyesanya M., Harmer C.J., Young A.H., 2020). Количество оригинальных отечественных исследований, посвященных проблеме когнитивных нарушений при ДР, в настоящее время относительно невелико (Бобров А.Е., Царенко Д.М., 2012; Вассерман Л.И. и соавт., 2015; Алфимова М.В. и соавт., 2017; Янушко М.Г., Шаманина М.В., Иванов М.В., 2017; Гвоздецкий А.Н., Петрова Н.Н., Акулин И.М.; 2019). Кроме того, отсутствие «золотого стандарта» для оценки когнитивных функций при ДР и разнообразие нейропсихологических тестов, используемых в различных исследованиях, затрудняют сопоставление получаемых результатов.

Несмотря на растущее признание клинической важности когнитивного дефицита при ДР, отсутствие консенсуса в отношении стратегий клинического мониторинга остается препятствием для клиницистов. Клинически доступные когнитивные батареи находятся в стадии разработки и апробации (Янушко М.Г. и соавт., 2015; Kingslake J. et al., 2017), поэтому клиницисты вынуждены полагаться на методы рутинной оценки субъективного когнитивного функционирования пациентов.

В целом данные показывают, что большинство стандартных методов терапии депрессии приводит к улучшению когнитивных функций (Vaune V.T., Renger L., 2014; Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R.S., 2016; Vaune V.T., Brignone M., Larsen K.G., 2018). Однако доказательства по-прежнему ограничены небольшим количеством исследований и небольшими размерами выборки. Кроме того, еще предстоит определить масштабы воздействия различных методов лечения на когнитивные нарушения и степень их влияния на социальное функционирование.

Поскольку факторы, опосредующие когнитивные функции и когнитивную дисфункцию, многочисленны и сложны, лечение такого дефицита, скорее всего, должно быть комплексным, однако в существующих клинических рекомендациях оно не рассматривается.



## **Цель и задачи исследования**

Целью исследования являлось установление структуры, терапевтической динамики и прогностической значимости когнитивных нарушений у больных с непсихотическими ДР для обоснования практических рекомендаций по совершенствованию их диагностики и терапии.

Задачи исследования состояли в следующем:

1. Оценить частоту и клинические варианты когнитивных нарушений у больных с непсихотическими ДР.
2. На основании комплексного психодиагностического анализа провести типологическое описание и сопоставление когнитивных нарушений в разных группах больных непсихотическими ДР.
3. Выявить клинико-психопатологические, биологические и социально-демографические особенности больных с непсихотическими ДР (предикторы), влияющие на формирование когнитивных нарушений.
4. Оценить динамику когнитивных нарушений больных с непсихотическими ДР в процессе применения различных видов психофармакотерапии.
5. Выявить клинико-психопатологические, биологические и социально-демографические особенности больных с непсихотическими ДР (предикторы), влияющие на динамику когнитивных нарушений в ходе антидепрессивной терапии.
6. Определить особенности переработки эмоциональной информации в контексте социального познания у пациентов с непсихотическими ДР.
7. Оценить социальное функционирование у больных с непсихотическими ДР и определить его связь с когнитивными нарушениями.
8. Обосновать с учетом выявляемых когнитивных нарушений практические рекомендации по совершенствованию диагностики и терапии непсихотических ДР.

## Научная новизна

В отличие от исследований когнитивных нарушений у пациентов с непсихотическими ДР, в которых рассматривались отдельные аспекты проблемы: нейропсихологические параметры и их нейробиологические корреляты (Park C. et al., 2019), динамика познавательных процессов в результате терапии антидепрессантами (Vaune B.T., Brignone M., Larsen K.G., 2018; Zuckerman H. et al., 2018) и ее предикторы (Groves S.J., Douglas K.M., Porter R.J., 2018; Park C. et al., 2018), влияние когнитивных отклонений на социальное функционирование (Knight M.J., Lyrtzis E., Vaune B.T., 2020), настоящая работа представляет собой системный анализ клинических, психодиагностических, психофизиологических и психосоциальных аспектов когнитивных нарушений и их динамики в процессе проведения антидепрессивной терапии, выполненный на репрезентативной выборке больных. Полученные данные сравнивались с сопоставимыми по возрасту и полу группами здоровых добровольцев.

Впервые предложена модель взаимосвязей когнитивных нарушений, основанная на представлении об иерархической организации когнитивных функций, в которой установлено, что дисфункции познавательных процессов высокого уровня организации (мышление, сложная операторская деятельность) зависят от отклонений когнитивных процессов среднего (оперативная память, сдерживающий контроль, когнитивная гибкость) и базового (кратковременная память, внимание, скорость сенсомоторной реакции) уровня.

Впервые выделены различные типы профилей когнитивных нарушений у больных с непсихотическими ДР, имеющие разное соотношение когнитивных нарушений, значимое для прогностической оценки их динамики в ответ на антидепрессивную терапию.

Впервые разработана концептуальная нейробиологическая модель когнитивных нарушений при ДР, обосновывающая зависимость выраженности когнитивного дефицита от совокупности нейробиологических отклонений,

обусловленных эндогенной предрасположенностью, экзогенными провокациями и патофизиологией аффективного расстройства.

Мультидисциплинарный подход к изучению особенностей переработки эмоциональной информации в контексте социального познания у пациентов с непсихотическими ДР позволил получить новые сведения о замедлении у них идентификации радостных лиц, сопровождавшимся снижением BOLD-сигнала в префронтальной коре, косвенно подтверждающим ослабление нейронных связей между корой и другими областями головного мозга, а также восстановлении выявленных нейропсихологических и психофизиологических отклонений в результате антидепрессивной терапии.

Сравнительный анализ влияния разных видов антидепрессивной терапии (комбинированной и монофармакотерапии) и отдельных тимоаналептиков на когнитивные функции у пациентов с непсихотическими ДР позволил получить новые данные об отличительных особенностях их действия. Показана переоцененность ожиданий выраженного терапевтического эффекта при назначении нейрометаболических/нейропротекторных препаратов в сочетании с антидепрессантами для коррекции когнитивного дефицита. Установлено отсутствие отрицательного влияния транквилизаторов и гипнотиков на когнитивные функции депрессивных больных при их непродолжительном сочетании с тимоаналептиками.

В результате системного многофакторного анализа получены новые данные о группах предикторов, предрасполагающих к ухудшению или улучшению когнитивных функций при депрессии, а также способствующих их последующей коррекции в результате терапии антидепрессантами. Выявлена важная роль когнитивной гибкости (пластичности) в качестве основного когнитивного предиктора эффективности антидепрессивного лечения и восстановления социального функционирования.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость исследования заключается в решении задач по определению специфики и разработке типологии когнитивных нарушений у пациентов с непсихотическими ДР, позволяющих расширить представления о взаимоотношении аффективных и когнитивных нарушений.

Разработанные модели взаимосвязей когнитивных нарушений уточняют представления об иерархической организации познавательных процессов и дают основание для создания нейробиологической концепции когнитивных дисфункций и новых подходов к пониманию патогенеза ДР.

Широкий спектр выявленных предикторов позволяет обосновать гетерогенность когнитивных нарушений у больных с непсихотическими ДР.

Практическая значимость работы состоит в разработанных методических подходах к комплексному изучению когнитивных функций у пациентов с непсихотическими депрессиями, позволяющих усовершенствовать методы диагностики и терапии ДР.

Выявление когнитивных нарушений у пациентов с ДР вносит существенный вклад в решение значимой проблемы предикции эффективности антидепрессивной терапии. Полученные результаты сопоставления отдельных антидепрессантов по степени их влияния на когнитивные нарушения у пациентов с ДР могут использоваться при разработке практических рекомендаций по оптимизации антидепрессивной терапии, в том числе улучшению социального функционирования и качества жизни.

## **Методология и методы исследования**

К общенаучным методам исследования относились постановка проблемы, определение предмета и объекта исследования, постановка цели и задач исследования, интерпретация полученных результатов и построение теоретических концепций.

В работе был применен системный подход, объединяющий несколько специальных методов исследования с целью многостороннего исследования проблемы когнитивных нарушений у пациентов с непсихотическими ДР.

Монографический метод был применен при составлении обзора литературы для всестороннего, полного и детализированного изучения степени разработанности проблемы когнитивных нарушений при ДР.

Основным специализированным методом исследования являлся клинико-психопатологический метод, включающий изучение анамнеза жизни и ДР, наследственной отягощенности и оценку психического, соматического и неврологического статуса больных. Клинико-психопатологический метод был дополнен психометрическим, психодиагностическим и нейровизуализационным методами исследования.

Клиническая верификация диагнозов проводилась в соответствии с рекомендациями МКБ-10.

Достоверность полученных научных результатов проверялась математико-статистическим методом.

Исследование по своему дизайну являлось открытым нерандомизированным проспективным наблюдением. После завершения набора клинического материала проводился *post hoc* анализ полученных результатов исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Когнитивные нарушения у больных с непсихотическими ДР, находящихся в состоянии депрессии, характеризуются частой встречаемостью, гетерогенностью клинических проявлений и во многом определяются ведущими клиническими особенностями депрессивного синдрома.
2. Разработанная система комплексного психодиагностического обследования позволяет выявить характерные для пациентов с ДР когнитивные дисфункции, а именно нарушения исполнительных функций (в особенности параметры когнитивной гибкости, сдерживающего контроля и оперативной памяти), скорости сенсомоторной реакции и кратковременной памяти.

3. Когнитивные нарушения у пациентов с ДР имеют иерархическую структуру, при которой дисфункции когнитивных процессов на базовом уровне организации приводят к отклонениям более высокоорганизованных функций.
4. Выделены 4 типа профиля когнитивных нарушений у пациентов с непсихотическими ДР, отличающиеся по частоте и имеющие разное соотношение когнитивных нарушений, значимое для прогностической оценки их динамики в процессе антидепрессивной терапии.
5. Предикторы когнитивных нарушений у больных с непсихотическими ДР подразделяются на две группы: 1) клинические факторы, связанные с ДР, к которым относятся диагноз, общая продолжительность и возраст начала ДР, число депрессивных эпизодов в анамнезе и их длительность, синдромальный вариант депрессии, ее тяжесть, а также выраженность отдельных симптомов, в частности, гипотимии, нарушения концентрации внимания и снижения аппетита, что свидетельствует о ведущей роли депрессии в возникновении когнитивного дефицита; 2) другие факторы, не относящиеся напрямую к ДР, однако имеющие преимущественно биологическую природу либо оказывающие значительное влияние на нее и включающие пол, возраст, наличие соматической отягощенности и экзогенных вредностей, в особенности курения и употребления алкоголя.
6. Применение антидепрессантов оказывает терапевтическое действие на большинство когнитивных нарушений, кроме латентности психомоторных реакций. Динамика когнитивных функций зависит от выраженности исходных отклонений когнитивных параметров и от назначаемых препаратов, которые по-разному влияют на когнитивные нарушения у пациентов с ДР.
7. Исходные уровни параметров исполнительных функций, а именно когнитивной гибкости (пластичности) и сдерживающего контроля имеют достоверное прогностическое значение для степени редукции депрессивной симптоматики в ответ на терапию антидепрессантами у пациентов с ДР.
8. У пациентов с непсихотическими ДР, при достаточной в целом способности обрабатывать эмоциональную информацию в контексте социального познания,

замедлена идентификация радостных лиц, сопровождающаяся снижением BOLD-сигнала в префронтальной коре, косвенно подтверждающим ослабление нейронных связей между корой и другими областями головного мозга. Антидепрессивная терапия приводит к исчезновению зон деактивации и усилению активации нейронов при демонстрации радостных лиц в области левой лобной доли, а также достоверному увеличению скорости идентификации положительных эмоций.

9. В результате терапии антидепрессантами субъективная удовлетворенность своим социальным функционированием у больных с непсихотическими ДР растет достоверно быстрее и полнее, нежели изменение их объективного социального статуса. Среди когнитивных предикторов восстановления социального функционирования у пациентов с непсихотическими ДР наибольшее значение имеют высокие показатели когнитивной гибкости.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности исследования обеспечивалась проведенным лично автором тщательным изучением репрезентативного клинического материала (211 пациентов с ДР, составивших клиническую выборку, 131 человек, включенный в группу контроля когнитивных функций и 72 участника контрольной группы социального функционирования).

Сравнение выборки исследования с общей популяцией Российской Федерации осуществлялось при помощи данных Росстата, (электронный ресурс), доступен по адресу - <https://www.gks.ru/folder/12781>. Для оценки репрезентативности выборки депрессивных больных относительно всего массива пациентов с депрессиями были использованы данные мета-анализа G. Lim и соавторов (2018), в котором обобщены результаты 90 эпидемиологических исследований депрессивных больных с 1994 по 2014 года.

Степень достоверности полученных в исследовании результатов оценивалась статистическими критериями. При этом уровень значимости критерия оценивался по вероятности ошибки первого рода и соответствовал 0,05, а уровень мощности

критерия как 1 – вероятность ошибки второго рода, соответствующий значению не менее 0,8.

Результаты исследования и основные положения, представленные в диссертационной работе, докладывались на следующих научных мероприятиях: XVI Съезде психиатров России (Казань, сентябрь 2015 г.); XV Международном форуме по аффективным и тревожным расстройствам (Прага, декабрь 2015 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург, май 2017 г.); I Западно-Сибирском психиатрическом форуме (Омск, март 2018 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Р.Я. Вовина (Санкт-Петербург, май 2018 г.); Научно-практической конференции «Психиатрия и психоневрология» (Москва, апрель 2019 г.); Проблемном совете по социальной, клинической психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, май 2019 г.); Международной научно-практической конференции «Мультидисциплинарные аспекты персонифицированного подхода к проблемам психического здоровья» (Москва, сентябрь 2019 г.); Научно-практической конференции «Психиатрия двух столиц» (Москва, ноябрь 2020 г.); Научно-практической онлайн конференции «Подходы к терапии психических расстройств у взрослых пациентов и детей: современное состояние проблемы» (Москва, декабрь 2020 г.); XVII Съезде психиатров России (Санкт-Петербург, май 2021 г.).



## **ГЛАВА 1. Современные представления о когнитивных нарушениях при депрессивных расстройствах и оценка их значения для диагностики и терапии (обзор литературы)**

Согласно статистике ВОЗ, депрессия является одной из самых часто наблюдаемых форм психической патологии (Wittchen H.U. et al., 2011; WHO, 2017). Распространенность униполярных депрессивных расстройств (ДР) составляет от 3,1% до 20% среди взрослого населения и их значительный рост, отмечаемый в последнее время, во многом обусловлен увеличением удельного веса непсихотических форм депрессий (Александровский Ю.А., 2000; Rihmer Z., Angst J., 2005). Для ДР характерна высокая степень коморбидности с другими соматическими и психическими заболеваниями, наиболее часто – с тревожными расстройствами, а также с кардиологическими болезнями (Смулевич А.Б., 2003; Carney R., Freedland K., 2009).

Важно отметить, что депрессивное расстройство характеризуется особо высокой частотой рецидивирования. Как показали исследования, более чем у 75% пациентов депрессивный эпизод был не единственным в жизни, а рецидивы возникали в течение двух лет с момента разрешения первого эпизода (Boland R.J., Keller M.V., 2009). Исследование ВОЗ определило депрессию как наиболее обременительное заболевание по числу лет, утраченных в силу нетрудоспособности лицами среднего возраста (Friedrich M.J., 2017).

Значимость проблемы ДР обусловлена не только их широкой распространенностью, но и существенным влиянием на качество жизни и социальное функционирование пациентов, часто приводящим к таким негативным социально-значимым последствиям, как совершение самоубийства, возникновение случаев нетрудоспособности и наступление инвалидности, распад семейных отношений и злоупотребление психоактивными веществами (Fergusson D.M., Woodward L.J., 2002; Stotland N.L., 2012; McIntyre R.S. et al., 2013; Knight M.J., Baune V.T., 2017; Fiorillo A. et al., 2018).

Столь высокий риск формирования повторных эпизодов депрессии и социально-дезадаптивных моделей поведения при ДР определяет необходимость

поиска опосредующих их факторов, среди которых особого внимания заслуживают нарушения когнитивного функционирования.

Интерес к когнитивным нарушениям при ДР также поддерживается результатами нейробиологических и нейровизуализационных исследований. Согласно полученным за последние годы данным, при ДР выявляются структурно-функциональные изменения в гиппокампе, миндалевидном теле (амигдале), передней части поясной извилины, префронтальной коре – областях, ответственных в том числе и за когнитивное функционирование (Koolschijn P.C. et al., 2009; McKinnon M.C. et al., 2009; Foland-Ross L.C. et al., 2013; Korgaonkar M.S. et al., 2013; Roiser J.P., Sahakian B.J., 2013; Palmer S.M., Crewther S.G., Carey L.M., 2015; Park C. et al., 2019). Общность нейробиологических путей развития эмоциональных и когнитивных нарушений, включающих генетические, метаболические, нейромедиторные, нейромодуляторные, гормональные, иммунные, трофические и нейропластические звенья патогенеза, обсуждается во многих работах (Disner S.G., 2011; Moylan S. et al., 2013; Okon-Singer H. et al., 2015; Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016).

Клинико-психометрические свидетельства взаимосвязи когнитивных и эмоциональных нарушений при ДР с одной стороны, подтверждают зависимость степени выраженности когнитивной дисфункции от длительности ДР и числа эпизодов (Gorwood P. et al., 2008), а с другой – обнаруживают в межприступный период достаточно отчетливые когнитивные отклонения, ранее считавшиеся характерными исключительно для депрессивных эпизодов (Paradiso S. et al., 1997; Kessing L.V., 1998; Weiland-Fiedler P. et al., 2004; Paelecke-Habermann Y. et al., 2005; Preiss M. et al., 2009; Bora E. et al., 2013; Aker M. et al., 2016; Peters A.T. et al., 2017).

По данным клинических исследований, выраженное когнитивное снижение выступает в качестве предиктора худшего ответа на терапию антидепрессантами вне зависимости от тяжести собственно симптомов депрессии (Potter G.G. et al., 2004; Groves S.J., Douglas K.M., Porter R.J., 2018). И наоборот, коррекция когнитивных нарушений представляется новым и перспективным подходом

повышения эффективности антидепрессивной терапии (Millan M.J., 2006; Millan M.J. et al., 2012; Moylan S. et al., 2013; Perini G. et al., 2019).

Совокупность современных представлений об эмоционально-когнитивных взаимоотношениях в норме и при аффективной патологии с большой уверенностью указывает на то, что когнитивные нарушения при ДР не могут рассматриваться исключительно в качестве эпифеномена, вторичного по отношению к аффективным симптомам, а представляют собой одну из ключевых составляющих депрессии, заслуживающих самостоятельной оценки (Краснов В.Н. и соавт., 2013; Rock P.L. et al., 2014; McIntyre R.S. et al., 2015). На этом основании когнитивные симптомы были выделены в отдельный критерий депрессивного эпизода в последних версиях классификаций психических расстройств DSM-5 и МКБ-11. Согласно DSM-5 среди когнитивных симптомов большого депрессивного расстройства упомянуты нарушения принятия решений, управления вниманием и удержания информации в оперативной памяти (APA, 2013). Планируется, что критерии депрессивного эпизода по МКБ-11 будут содержать отдельный когнитивно-поведенческий кластер, в который войдут такие симптомы, как снижение способности концентрировать и удерживать внимание, а также заметная нерешительность (Chakrabarti S., 2018). Нейропсихологический подход, концептуализирующий процессы познания в парадигме когнитивных доменов и поддоменов (Harvey P.D., 2019), нашел отражение в RDoC – экспериментальной типологии психических расстройств, отдельно выделяющей когнитивную систему, включающую ряд конструктов, аналогичных нейропсихологическим когнитивным доменам (Insel T.R., 2014).

Для обоснования особой роли когнитивных нарушений в формировании, течении и редукции ДР требуется охарактеризовать клеточные и общемозговые механизмы, лежащие в основе формирования когнитивных функций, определить причины, а также выявить структуру когнитивных нарушений при ДР и разработать методы их коррективки. Несмотря на определенные успехи в данной области, консенсус по теоретическим и практическим аспектам определения и устранения когнитивных дисфункций при депрессиях пока еще 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.

### **1.1. Когнитивные функции и эмоции: соотношение понятий**

Исторически психические процессы обычно относят к одной из трех обширных категорий: 1) когнитивной или познавательной (то, как мы познаем мир); 2) аффективной или эмоциональной (то, как мы ощущаем его); 3) волевой (то, как мы управляем своим поведением).

Термин «когнитивные функции»<sup>1</sup> (лат. *cognitio* – познание) имеет множество близких по смыслу и структуре определений (Таблица 1.1). Наиболее часто дефиниции либо включают перечень психических процессов, связанных с восприятием, обработкой, запоминанием и использованием информации, либо обозначают способность к умственному восприятию и переработке внешней информации. Вместе с тем в большинстве определений не содержится четких критериев, отделяющих когнитивные функции от других психических процессов, а некоторые руководства по психофизиологии и когнитивной психологии избегают давать определение когнитивным функциям, сосредотачиваясь на описаниях отдельных психических процессов.

Еще более затруднительной задачей представляется определение термина «эмоции». Большинство авторов придерживаются традиционной точки зрения, согласно которой эмоции вовлечены в сознательную (бессознательную) субъективную оценку событий (Arnold M.V., 1969). Некоторые исследователи используют дефиницию, объединяющую концепции побуждения и мотивации. По

---

<sup>1</sup> Несмотря на то, что наиболее подходящим переводом распространенного в англоязычной литературе термина «*cognition*» является слово «познание», в настоящей работе оно используется только в словосочетаниях «аффективное познание» (англ. *affective cognition*) и «социальное познание» (англ. *social cognition*) как наиболее подходящее. Во всех остальных случаях используется прилагательное «когнитивный, -ое, -ые» (например, «когнитивные функции»), чтобы избежать разночтений с философским, научным, художественным и другими смыслами понятия «познание».

их мнению, эмоции – это состояния, вызванные либо поощрением, либо наказанием (Rolls E.T., 2016). Трактовка эмоций может быть в рамках узкого подхода, когда рассматриваются только базовые состояния, например страх или гнев (Ekman P., 1992), а может быть более широкой и включать также эмоции, связанные с моралью и нравственностью, например, гордость или зависть (Moll J. et al., 2005). Телесные, физиологические, мимические и поведенческие проявления эмоций еще больше расширяют границы определения понятия (Rainville P. et al., 2006; Nummenmaa L. et al., 2014).

Таблица 1.1 – Некоторые определения термина «когнитивные функции»

Области науки	Определение
Психология	Обобщенное название для всех процессов, посредством которых сенсорная информация трансформируется, редуцируется, усиливается, сохраняется, извлекается и используется (Neisser U., 1967).
Психиатрия	Совокупность психических функций (восприятие, распознавание образов, внимание, память, воображение, речь, мышление, интеллектуальное развитие, принятие решений) и познавательных процессов, позволяющих осуществлять анализ и синтез информации (Смулевич А.Б., 2011).
Неврология	Наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним: восприятие информации; обработка и анализ информации; запоминание и хранение информации; обмен информацией, построение и осуществление программы действий (Захаров В.В., Яхно Н.Н., 2005).

Со времен античной философии (Аристотель, 2007) считалось, что аффективные и когнитивные процессы в корне отличаются или даже противостоят друг другу при функционировании человеческой психики. Несмотря на то, что классическая концепция локационизма (Broca P., 1861; Brodmann K., 1909) подверглась существенной критике и пересмотру, и никто из исследователей не станет всерьез утверждать о единственных мозговых центрах каких-либо психических функций, понятия «эмоциональный мозг» и «когнитивный мозг» встречаются и по сей день, как и убежденность в существовании между ними своего рода фундаментальных и, что особенно важно, материальных отличий (Pessoa L., 2008). При этом исследователям, придерживающимся такой позиции, приходится руководствоваться синтетическим подходом, утверждая, что

аффективные и когнитивные функции взаимодействуют друг с другом (Storbeck J., Clore G. L., 2007). Когнитивные процессы могут оказывать влияние на аффективное состояние или способствовать выработке определенного поведения, а изменения настроения, в свою очередь, модулируют когнитивные функции. Другие авторы утверждают, что аффективная составляющая является неотъемлемой составляющей восприятия и переработки информации даже в том случае, если сами люди этого не осознают, поэтому невозможно существование ничего подобного тому, что традиционно описывалось как «мысль, лишённая аффекта» (Duncan S., Barrett L.F., 2007). Тем самым их позиция ближе к холистическому подходу, рассматривающему психические функции как проявления системной активности не только целого мозга, но и организма в целом.

Вопрос, в какой мере границы между аффективными и когнитивными функциями являются онтологическими, а в какой – феноменологическими, то есть возникшими в процессе трактовки исследователями своих наблюдений, активно обсуждается. Не отрицая педагогической и пропедевтической ценности классификации психических процессов, сторонники как интегративного, так и холистического подходов приводят в пользу своих точек зрения все больше данных нейронаук.

Одним из способов определить, насколько аффективные и когнитивные процессы можно отделить друг от друга, является оценка того, как ответственные за их формирование структуры распределены в пределах человеческого мозга. Традиционная точка зрения в этом вопросе опирается как на первоначальные работы J.W. Papez (1937) и P.D. MacLean (1949), закрепившие концепцию «лимбической системы», так и на последующие данные (LeDoux J., 1996). Изложенная в них позиция состоит в том, что аффективные процессы формируются в тех частях мозга, которые никак не пересекаются с зонами когнитивного контроля и находятся в подкорковых областях. В упрощенном виде подобные воззрения можно описать так: положительный и отрицательный аффект формируются в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*) и амигдале соответственно, обе эти подкорковые структуры получают сенсорную информацию из таламических ядер

и сенсорной коры, а сами, в свою очередь, иннервируют ствол мозга. В рамках такого взгляда считалось, что когнитивные функции обладают способностью действовать на аффект лишь постфактум, посредством ингибирующих проекций из префронтальной коры на упомянутые выше подкорковые структуры. Нетрудно убедиться, что при таком подходе когнитивные и аффективные функции оказываются разделенными даже с морфологической точки зрения.

Несмотря на то, что термин «лимбическая система» продолжает широко использоваться по настоящее время, он не в состоянии представить точное описание структур мозга, связанных с формированием эмоций. Первоначальная система отделов, предложенная P.D. MacLean (1949), включала множество областей, которые больше не рассматриваются как напрямую связанные с аффектом, например, гиппокамп<sup>2</sup>. Наоборот, большинство отделов, которые не были первоначально включены в лимбическую систему, в настоящее время принято считать важными для аффективных функций. Например, префронтальная кора (ПФК), традиционно рассматриваемая в когнитивном аспекте, на самом деле не является гомогенной структурой и может быть разделена на несколько участков в зависимости от их функциональной специализации, цитоархитектоники и взаимосвязей (Cohen J.D., 2005). Более того, основные отделы ПФК вовлечены в формирование эмоций: передняя часть поясной извилины (ППИ), особенно ее передняя и субгегуальная области; орбитофронтальная кора (ОФК); вентромедиальная ПФК (ВМПФК) и нижняя лобная извилина, примыкающая к передней островковой доле (Pessoa L., 2008). Следовательно, аффективные переживания формируются за счет активности как типично «аффективных» подкорковых зон мозга, так и передних корковых областей, ранее относящихся исключительно к «когнитивным», которые принимают в этом процессе непосредственное участие, а не только модулируют аффект уже после того, как тот сформировался. Аналогичным образом отделы мозга, традиционно считавшиеся

---

<sup>2</sup> Подтверждения такого рода связей были продемонстрированы при изучении пациентов с изолированными поражениями определенных участков мозга, например, болезни Урбаха – Вите (Feinstein J.S. et al., 2011), случаев Финеаса Гейджа (Harlow J. M., 1848; Van Horn J.D. et al., 2012) и Клайва Уэринга (Baars B.J., Gage N.M., 2010).

«аффективными» (амигдала и ствол мозга), также участвуют в формировании когнитивных функций, таких как обработка сенсорной информации и поддержание уровня сознания.

Таким образом, имеющиеся данные об организации работы головного мозга демонстрируют признаки как структурно-функциональной специализации отдельных областей, так и целостности мозга как диссипативной самоорганизующейся системы. С одной стороны, имеются мозговые структуры, в большей степени связанные с аффективными (например, амигдала) или когнитивными (например, гиппокамп) процессами. С другой – высшие психические функции всегда являются результатом системной работы целого мозга, заключающейся в саморегуляции и самоорганизации последовательных и параллельных взаимодействий между специализированными модулями (Kandel E.R. et al., 2012). Интерпретируя одни и те же данные нейробиологических, нейровизуализационных и нейропсихологических исследований, сторонники синтетического подхода говорят о такой степени интеграции эмоциональных и когнитивных процессов, при которой граница между ними практически стирается (Pessoa L., 2008), а приверженцы холистического подхода признают лишь феноменологическое разделение аффективных и когнитивных функций, отрицая наличие какой-либо онтологической разницы между ними (Duncan S., Barrett L.F., 2007).

## **1.2. Когнитивные нарушения у пациентов с депрессивными расстройствами**

Несмотря на формальное отсутствие расхождений между психологами, психиатрами и неврологами в определении термина «когнитивные функции» (Таблица 1.1), подходы к дефиниции и пониманию когнитивных нарушений существенно отличаются в разных научных дисциплинах, прежде всего за счет разницы объектов, предметов и методов исследования. Представление о когнитивных нарушениях, как об отклонениях любого из когнитивных процессов от нормы приемлемо в когнитивной психологии (Величковский Б.М., 2006), но затруднительно в психиатрии, где нарушения восприятия, мышления, интеллекта,



речи, памяти, сознания и поведения рассматриваются как отдельные симптомы и синдромы психических расстройств, а не как частные проявления когнитивных нарушений. Когнитивные нарушения в психиатрии изучались преимущественно в рамках деменции, в связи с чем под ними понимают прежде всего нарушения «ряда высших корковых функций, включая память, мышление, ориентировку, понимание, счет, способность к обучению, язык и суждения» (МКБ-10, 1994; Захаров В.В., 2015).

Вместе с тем рассмотрение когнитивных нарушений в связи с эмоциональными расстройствами имеет давнюю историю. В частности, многие из известных с древних времен до нового времени описаний меланхолии упоминали симптомы, касающиеся когнитивных процессов в их современном понимании (например, Burton R. (1621) *The Anatomy of Melancholy* (Radden J., 2000)). Клинико-психопатологическая структуризация депрессивного синдрома, представленная в классических психиатрических работах (Каннабих Ю.В., 1914; Kraepelin E., 1912), подразумевает выделение идеаторного компонента депрессивной триады, включающего прежде всего заторможенность мышления (*Gedankenhemmung*). При этом в них подчеркивается тесная связь идеаторных симптомов с депрессивным аффектом. Дальнейшая систематизация нарушений идеаторной сферы при депрессиях позволила выделить две группы симптомов. В первую входят так называемые нарушения мышления по форме, проявляющиеся замедлением мыслительного процесса, во вторую – расстройства мышления по содержанию, включающие различные депрессивные идеи, способные при развитии и утяжелении депрессивного состояния достигать уровня бреда (Таблица 1.2). Традиционные представления клиницистов базировались на тезисе, согласно которому депрессии, в особенности непсихотического уровня, не вызывают стойких и выраженных интеллектуально-мнестических нарушений, подобных наблюдаемым при шизофрении или деменции, следовательно, выявляемые идеаторные симптомы полностью зависят от аффекта и являются обратимыми и вторичными (Вертоградова О.П., Целищев О.В., 2011).

Таблица 1.2 – Основные систематизации когнитивных нарушений при депрессии

Традиционный клинико-психопатологический подход	Традиционный психологический подход	Современный нейropsychологический подход
<p>Идеаторный компонент депрессивной триады Крепелина:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• изменение скорости течения ассоциаций (формальные нарушения мышления);</li> <li>• изменение содержания мышления (депрессивные идеи, по О.П. Вертоградовой (1980), суицидальные идеи, депрессивный бред).</li> </ul>	<p>«Горячая/холодная» когниция по R.P. Abelson (1963):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• «холодная когниция» - без участия эмоциональных влияний;</li> <li>• «горячая когниция» - эмоционально обусловленная.</li> </ul> <p>Когнитивная триада, по А.Т. Веck (1976):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• негативная оценка себя;</li> <li>• негативная оценка опыта;</li> <li>• негативная оценка будущего.</li> </ul>	<p>Когнитивные искажения/дефициты (Murrrough J.W. et al., 2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• когнитивные негативные искажения;</li> <li>• когнитивные дефициты (внимания, памяти, исполнительных функций).</li> </ul>

Данные о распространенности когнитивной дисфункции при ДР весьма неоднородные, по-видимому, из-за отсутствия единообразия среди исследуемых групп пациентов (по тяжести депрессии, клиническим вариантам депрессивного симптома, коморбидности) и используемых когнитивных тестов (Bortolato V., Carvalho A.F., McIntyre R.S., 2014). Большинство исследователей сходятся во мнении, что объективные когнитивные нарушения присутствуют при эпизодах ДР и сохраняются в периоды ремиссии (McIntyre R.S. et al., 2013; Aker M. et al., 2016; Peters A.T. et al., 2017; Semkovska M. et al., 2019). У пожилых пациентов обычно наблюдается более выраженный когнитивный дефицит, однако и у пациентов среднего возраста нередко встречается объективное снижение исполнительных функций, внимания и скорости обработки информации при острой депрессии, а также легкое или умеренное снижение когнитивных функций при эутипии (Hasselbalch B.J., Knorr U., Kessing L.V., 2011; Bora E. et al., 2013; Rock P.L. et al., 2014). Кроме того, некоторая часть взрослых пациентов может проявлять когнитивные отклонения в пределах двух стандартных отклонений от нормативного среднего, соответствующего возрасту и полу. В исследовании 285

пациентов с ДР у 38% были выявлены нарушения в одном из когнитивных доменов, а у 20% – двух или более доменах на основе этих критериев (Gualtieri C.T., Morgan D.W., 2008).

Субъективные когнитивные жалобы также широко распространены при ДР. Около 90% пациентов с острой депрессией испытывают трудности с концентрацией и вниманием, о которых они сообщают сами (Hollon S.D. et al., 2006; Gaynes B.N. et al., 2007), а в период ремиссии пациенты испытывают постоянные проблемы с плохой концентрацией в 44% случаев (Conradi H.J., Ormel J., de Jonge P., 2011).

Развитие психологических наук в особенности когнитивной и нейропсихологии открыли новые подходы к изучению когнитивных нарушений при ДР. Благодаря более чем тридцатилетней истории когнитивистских исследований, стало возможным понять очень многое из того, что характеризует когнитивное функционирование депрессивных больных. Разработка и внедрение в практику психодиагностических и нейропсихологических методов исследования, соответствующих парадигме нейрокогнитивных доменов, позволили оценивать такие когнитивные процессы как память, внимание, психомоторную реакцию, исполнительные функции и социальное познание (Лурия А.Р., 2013; Хомская Е.Д., 2011; Lezak M.D. et al., 2012; Sachdev P.S. et al., 2014; Harvey P.D., 2019).

В результате все большее распространение приобретает концептуальный взгляд на депрессию как на расстройство «аффективного познания», при котором происходит искажение процессов восприятия, обработки и синтеза аффективной информации, в результате чего затрудняется взаимодействие человека с окружающим миром (Балашова М. В. и соавт., 2018). Под аффективным познанием исследователи понимают взаимодействие между когнитивными функциями и эмоциями, включающее в себя обработку эмоционально значимой информации в контекстах, требующих когнитивной оценки для выработки соответствующего ответа (Elliott R. et al., 2011).

Изучение особенностей аффективного познания, в том числе при депрессивных расстройствах, проводится методами, направленными на выявление

так называемых «горячих» когнитивных процессов (Захаров В.В., Вахнина Н.В., 2015). Несмотря на спорную теоретическую значимость (Gladwin T. E., Figner В., 2014)<sup>3</sup>, деление когнитивных функций на «горячие» и «холодные» может иметь важное прикладное значение в том случае, если речь идет не столько об особых когнитивных феноменах, сколько об определенных условиях и методах их экспериментального изучения. Принято считать, что задания, в которых стимулы формально являются эмоционально нейтральными, а исход теста мотивационно иррелевантен, оценивают так называемые «холодные» когнитивные функции. Напротив, методики, в которых ожидаются прямые или косвенные реакции испытуемых на предъявляемые эмоционально значимые раздражители (например, изображения или слова), выявляют «горячие» когнитивные функции. Следует заметить, что практически любой «холодный» тест можно легко превратить в «горячий» путем введения какого-либо мотивационного влияния (подкрепления) (Roiser J.P., Sahakian B.J., 2013).

В настоящее время идет активный поиск оптимальной экспериментальной модели выявления когнитивных нарушений при депрессивных расстройствах, при котором апробируются как «холодные», так и «горячие» методы исследования. Относительная жесткость и воспроизводимость условий проведения когнитивных тестов, в случае выявления характерных или даже специфических для депрессивных расстройств отклонений, позволили бы использовать тестирование для выявления диагностических маркеров (Clark L. et al, 2009), а также определения целей и предикторов для психологических и фармакологических методов лечения (Roiser J.P. et al., 2012; Bortolato В. et al., 2016). Кроме того,

---

<sup>3</sup> Температурные метафоры «горячее» и «холодное» широко используются в психологической науке. Изначально термин «горячие» когнитивные функции относился к процессам, заряженным аффектом, в противоположность «холодным» когнитивным функциям – свободным от эмоций (Abelson R.P. 1963). Между тем, понятие «горячие» когнитивные функции используется как для обозначения самих аффективных процессов (таких как эмоции или чувства), так и таких явлений, как эмоциональная оценка, которые скорее следует рассматривать как когнитивный процесс (хотя и критически важный для аффекта и эмоций). Таким образом, противопоставления между «горячими» и «холодным» когнитивными функциями, с одной стороны, и между эмоциями и когнитивными функциями, с другой, – далеко не однозначны. Очевидно, что когнитивные процессы могут оказывать влияние на аффективное состояние или способствовать выработке определенного поведения, а изменения настроения, в свою очередь, модулируют когнитивные функции. Аффективная составляющая влияет на восприятие информации и ее переработку даже в том случае, если человек этого не осознает, поэтому невозможно существование ничего подобного тому, что традиционно описывалось как «мысль, лишённая аффекта» (Duncan S., Barrett L.F., 2007).

рассогласованность когнитивно-эмоционального взаимодействия, выявляемое у пациентов в периоды ремиссии депрессивных расстройств, а также у их ближайших родственников, могут стать диагностически значимыми предрасполагающими факторами, позволяющими выявлять людей с высоким риском развития депрессии (Hasler G. et al., 2004).

Многие исследования показывают, что депрессия и подавленное настроение связаны с искажениями процессов внимания и восприятия, изучаемых в «горячих» методиках. Например, при использовании эмоциональной версии теста Струпа было подтверждено, что депрессивные больные обращают больше внимания на негативное содержание слов, чем на нейтральное или позитивное, в то время как люди, не находящиеся в депрессии, больше проявляют внимания к позитивному контенту (Epp A.M. et al., 2012). Также было обнаружено, что пациенты с депрессией испытывают трудности с распознаванием эмоциональных выражений лиц (Михайлова Е.С., Цуцельковская М.Я., И.В. Олейчик И.В., 2000; Suslow T. et al., 2001).

Следует отметить, что выявляемые особенности не всегда подтверждаются, а иногда даже входят в противоречие с результатами других исследований. В частности было установлено, что людям в целом свойственно быстрее распознавать грустные лица, чем радостные, среди множества нейтральных лиц (Suslow T. et al., 2001).

Также было высказано мнение, что нарушения эмоционального познания при депрессии могут быть связаны не с повышенной восприимчивостью к негативной информации, а со снижением или искажением процессов распознавания позитивной информации (Gotlib I.H., Joormann J., 2010).

Что касается внимания, сведения о его изменениях при ДР достаточно противоречивы. Так, в одних исследованиях были показаны нарушения внимания (Cohen R. et al., 2001). Другие исследователи сообщают, что больные с ДР в большей степени испытывают трудности с направленным вниманием (избирательным, а также касающимся речевой функции), в то время как произвольное внимание остается интактным (Hammag A. et al., 2003). В третью

группу можно отнести исследования, в которых не было выявлено достоверных различий между пациентами с депрессией и здоровыми участниками в оценках внимания (Olivet D.M., Klein D.N., Hajcak G., 2010; Ladouceur C.D. et al., 2012; Keller A.S. et al., 2019; Keller A.S. et al., 2020)

Дефицит функции памяти также был выявлен в достаточном количестве исследований. В первую очередь были описаны такие проявления, как замедление вербальной памяти (Vythilingam M. et al., 2004), затем зрительно-пространственной (Porter R.J. et al., 2003), оперативной вербальной и долговременной памяти (Landro N.I. et al., 2001), наконец оперативной памяти как таковой (Tavares T.J.V. et al., 2007). Так как для перечисленных исследований были характерны существенные методологические отличия, например, по возрасту испытуемых, длительности заболевания, количеству депрессивных эпизодов в анамнезе, наличию коморбидных расстройств и т. д., а в некоторых исследованиях наличие дефицита памяти не подтвердилось (Wang P.S. et al., 2004), можно предположить, что когнитивный дефицит в домене памяти может наблюдаться лишь у определенной когорты больных с ДР.

Весьма часто сообщается о когнитивных нарушениях при ДР, касающихся исполнительных функций (Castaneda A.E. et al., 2008). Дефицит был выявлен при выполнении тестов на сдерживание (ингибирование) иррелевантных стимулов (Gohier V. et al., 2009), решение проблем и планирование (Naismith S.L. et al., 2003), когнитивную гибкость (Airaksinen E. et al., 2004), беглость речи и принятие решений (Reischies F.M., Neu P., 2000). В целом же нарушение когнитивной гибкости среди прочих когнитивных дисфункций оказалось наиболее распространенным у больных с ДР (Austin M.P. et al., 2001).

До сих пор неясно, являются ли когнитивные нарушения фактором, влияющим на ключевые проявления депрессии, или же он представляет собой отдельную дименсию, характеризующуюся самостоятельным патогенезом, прогнозом и влиянием на функциональное состояние пациента (Шмуклер А.Б., 2016). Определить, какой из вариантов является верным, не представляется возможным во время острой фазы депрессии, поскольку в таком случае

аффективные и когнитивные нарушения переплетаются. Тем не менее в нескольких лонгитудинальных исследованиях, проведенных в течение последних десятилетий, было показано, что существуют больные с ДР, характеризующиеся когнитивными нарушениями, особенно часто проявляющимся в области внимания, вербального научения, памяти и исполнительных функций, которые сохраняются и после разрешения собственно аффективной фазы (Majer M. et al., 2004; Paelecke-Habermann Y. et al., 2005; Fava M. et al., 2006). Эти данные имеют большое значение для разработки новых терапевтических стратегий, так как персистирующий когнитивный дефицит у депрессивных больных связан с худшим психосоциальным прогнозом.

Свидетельства взаимосвязи когнитивных и эмоциональных нарушений при ДР, с одной стороны, подтверждают зависимость степени выраженности когнитивной дисфункции от тяжести, числа эпизодов и длительности ДР (Gorwood P. et al., 2008), а с другой – выявляют в межприступный период достаточно отчетливые когнитивные отклонения, ранее считавшиеся характерными исключительно для депрессивных эпизодов (Rock P.L. et al., 2014). Данные современных нейropsychологических исследований дополняют классическую когнитивную теорию депрессии, согласно которой депрессии мысли, поведение и привычки людей, а также то, как они интерпретируют события окружающего мира и оценивают свое прошлое, могут не только искажаться вслед за эмоциональными нарушениями, но и являться предпосылкой для развития, как первого эпизода депрессии, так и рецидива депрессивного заболевания (Beck A.T., 1976).

Краеугольным камнем стал вопрос о соотношении когнитивных искажений и когнитивного дефицита при ДР. Так, для пациентов с депрессиями весьма характерны общие трудности, связанные с концентрацией внимания и памятью (Burt D.V. et al., 1995). Однако вопреки упомянутым выше расстройствам, депрессивные пациенты легко фиксируются на негативных мыслях, касающихся их жизни, и без затруднений воспроизводят конгруэнтные аффекту (то есть негативные) воспоминания (Mathews A., MacLeod C., 2005). По всей видимости, представление об общем дефиците когнитивного функционирования, связанном с

депрессией и проявляющимся трудностями концентрации, отвлекаемостью и нарушениями памяти, сформировалось в результате исследований, проводимых без учета негативного эмоционально-значимого контекста.

Согласно гипотезе распределения ресурсов, общий когнитивный резерв является ограниченным, и в случае депрессии часть его занята, либо блокируется процессами, связанными с негативными эмоциональными переживаниями, а не направляется на решение заданных когнитивных задач. В итоге когнитивный дефицит становится особенно очевидным в случае задач, требующих концентрации усилий. Когнитивный дефицит памяти должен определяться в задачах, требующих воспроизведения большого количества воспоминаний, но не в заданиях, которые требуют автоматизированного вспоминания (Gotlib I.H., Joormann J., 2010).

Гипотеза аффективного вмешательства постулирует, что, так как пациенты с депрессией фиксированы на переработке негативного эмоционально значимого материала, они способны без проблем выполнять задания, в которых требуется переработка эмоционально значимого материала, в то время как дефицит будет в полной мере очевиден, когда требуется решать задания, для успешной реализации которых необходимо игнорировать эмоциональные импульсы (Siegle G.J. et al., 2002). Например, в том случае если пациентам в состоянии депрессии необходимо определить аффективную значимость того или иного слова, их избыточная склонность перерабатывать эмоциональное содержание будет помогать им. В обратной ситуации, когда необходимо отстраниться от эмоционального значения слова и сосредоточиться лишь на его семантике, фиксация на переработке эмоционального содержания будет лишь мешать выполнять это задание, за счет чего результаты будут ниже, чем в норме.

В целом на большом материале было показано, что депрессия связана с патологией памяти в следующих аспектах: а) когда внимание не связывается условиями задания (Hertel P.T., Rude S.S., 1991); б) требуются выраженные когнитивные усилия (Hartlage S. et al., 1993); в) и когда внимание легко отвлекается на личностные проблемы и другие вопросы, не имеющие отношения собственно к



задаче теста (Ellis H.C., Ashbrook P.W., 1988). В этом отношении важно, что депрессивные нарушения когнитивного функционирования можно редуцировать, фиксируя участников исследования на выполнении задания и давая им инструкции, исключающие появление нежелательных и не относящихся к делу мыслей (Hertel P.T., Rude S.S., 1991). Эти результаты свидетельствуют о том, что по меньшей мере в отношении дефицита памяти пациенты в состоянии депрессии могут справляться с тестами на уровне лиц без депрессии, если им дать структурированные задания, однако у них появляются трудности, когда они вынуждены выполнять неструктурированные задания (Hertel P.T., 2004). Более того, на основании данных исследований можно предположить, что при условиях, ограничивающих депрессивных пациентов в их склонности к руминациям, у них значительно улучшается способность выполнять тесты на память. И наоборот – показатели памяти депрессивных больных снижаются в условиях заданий, подразумевающих свободное и нерегламентированное выполнение. Задания со свободными условиями требуют когнитивной гибкости, а также когнитивного контроля в первую очередь в форме фокального внимания, позволяющего выделять релевантные стимулы и отклонять нерелевантные (Hertel P.T., 2004). Таким образом, дефицит памяти у части депрессивных пациентов, по-видимому, отражает не реальное снижение ресурсов памяти, а депрессивно-опосредованные трудности ингибирования нерелевантной информации.

Важно также отметить, что было получено, на удивление, мало сведений в пользу выраженного когнитивного дефицита у больных с депрессией. Когнитивный дефицит вполне может быть характерен для пожилых пациентов с депрессиями или же для более тяжелых депрессивных больных, особенно с психотическими симптомами (Вассерман Л.И. и соавт., 2013; Grant M.M. et al., 2001). Немаловажно помнить и о том, что в исследованиях часто затруднительно отличить истинные когнитивные расстройства от снижения мотивации, которое часто наблюдается у пациентов в состоянии депрессии (Scheurich A. et al., 2008). В любом случае большое число исследований указывает скорее на нарушение внимания у пациентов с депрессией, нежели на реальное снижение общего

когнитивного функционирования. Когда внимание депрессивного больного находится под твердым контролем условий теста и нет возможностей для руминативного мышления, депрессивного дефицита практически не обнаруживается. Таким образом, данные исследований свидетельствуют о верности гипотезы аффективного вмешательства и предположения, что депрессивные пациенты в большей степени страдают от сниженного когнитивного контроля, чем от когнитивного дефицита.

Когнитивные нарушения при ДР не связаны со всеми аспектами обработки информации, как это предполагалось ранее (Mathews A., MacLeod C., 2005), однако когнитивное функционирование при депрессии имеет специфические и тонкие отличия по сравнению с таковым у здоровых людей.

Основными нарушениями процессов обработки информации, тесно связанными с эмоциональной дисрегуляцией при депрессии, по всей видимости, являются: 1) искажение сдерживающих (ингибирующих) процессов и дефицит оперативной памяти (Joormann J., Gotlib I.H., 2010); 2) руминативный ответ на негативные эмоциональные состояния и неблагоприятные жизненные обстоятельства (Nolen-Hoeksema S., 2000); 3) неспособность использовать положительные подкрепляющие стимулы для регуляции патологически сниженного настроения (Joormann J. et al., 2007). Показано, что депрессивные пациенты не ориентируются автоматически на негативную информацию в окружающей среде, но обратив внимание на негативный стимул, они испытывают значительные трудности в избавлении от него, а ингибирование его обработки происходит значительно медленнее, чем у здорового человека (Алфимова М.В., Мельникова Т.С., 2012). Эта специфическая трудность, по всей вероятности, играет большое значение в поддержании патологически сниженного настроения и является связкой, соединяющей когнитивные функции и эмоциональное состояние при данном расстройстве.

### **1.3. Нейробиологические обоснования когнитивных нарушений у пациентов с депрессивными расстройствами**

Достижения в области методов нейровизуализации стали причиной вновь возросшего интереса к выявлению структурно-функциональных нарушений в работе головного мозга у лиц, страдающих ДР (Шамрей В. К. и соавт., 2013; Graham J. et al., 2013). Эти достижения обеспечивают перспективные возможности для понимания основных патофизиологических процессов при ДР и поиска новых терапевтических мишеней как для традиционной биологической терапии, так и инновационных технологий (Ильин С. А. и соавт., 2012; Chen C. H. et al., 2007).

В последнее время стремительно растет число функциональных нейровизуализационных исследований, в частности с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), в которых выявляются различия между нейрональной активностью в различных регионах головного мозга у пациентов с ДР и здоровых добровольцев (Palmer S.M. et al., 2015). Полученные данные в целом согласуются с гипотезой о том, что униполярная депрессия характеризуется нарушениями деятельности множества участков мозга, вовлеченных в процессы формирования и контроля эмоций (Cooney R.E. et al., 2007; Gotlib I.H., Hamilton J.P., 2008; Ochsner K., Gross J., 2008). Дискуссионным остается вопрос о конкретных областях, задействованных в этом процессе (Price J. L., Drevets W. C., 2010). За последнее десятилетие были описаны, по меньшей мере, три нейробиологические модели ДР: лимбико-кортикальная, кортико-стриарная и сеть пассивного режима работы мозга<sup>4</sup>.

Первой была обоснована лимбико-кортикальную модель, которая предполагает, что депрессия связана с чрезмерной активностью в традиционно связываемых с формированием эмоций лимбических структурах, вызванной недостаточностью ингибирующего влияния префронтальной коры. Эта модель

---

<sup>4</sup> Сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ, также нейронная сеть оперативного покоя, англ. default mode network, DMN) — нейронная сеть взаимодействующих участков головного мозга, активная в состоянии, когда человек не занят выполнением какой-либо задачи, связанной с внешним миром, а, напротив, бездействует, отдыхает, грезит наяву или погружён в себя. В состав сети включаются несколько анатомически разрозненных, но функционально связанных между собой областей головного мозга: вентромедиальная префронтальная кора, дорсомедиальная префронтальная кора, латеральная теменная кора и кора задней части поясной извилины вместе с прилежащими частями предклинья. Часто в состав СПРРМ также включают энторинальную кору (цит. по Википедия – свободная энциклопедия (Электронный ресурс) - <http://wikipedia.org>).

включает латеральную и медиальную префронтальную кору, орбитофронтальную кору, переднюю поясную кору, гиппокамп, таламус и миндалину (амигдалу) (Mayberg H. S., 1997).

Позднее сформировавшаяся кортико-стриарная модель подчеркивает роль подкорковых структур кортико-стриарно-паллидо-таламической петли в обработке информации, акцентируя внимание на дисфункции полосатого тела (стриатума), приводящей к таким симптомам, как психомоторная заторможенность (Bora E. et al., 2012).

Связь доминирования сети пассивного режима работы мозга с симптомами депрессии была обнаружена относительно недавно (Sheline Y. I. et al., 2009; Hamilton J. P. et al., 2011). По мнению авторов, она выявляется у пациентов с депрессивными руминациями и непродуктивной пессимистически окрашенной рефлексией.

Представленные модели и их скорее взаимодополняющие, чем взаимоисключающие, принципы обусловлены, в том числе, методологическими подходами к функциональным томографическим исследованиям нейрональной активности у пациентов с ДР, которые в зависимости от условий эксперимента можно классифицировать по трем группам. К первой группе относятся исследования, в которых испытуемым предъявляют эмоционально заряженные («горячие») задания, требующие от субъекта прямых или косвенных реакций на эмоциональные раздражители (например, лица или слова), представленные визуально или в устной форме, при невысоком уровне когнитивных требований. Во второй группе работ применяются более сложные, но эмоционально нейтральные («холодные») когнитивные тесты с участием кратковременной, долговременной или рабочей памяти (например, арифметический счет). Третья группа исследований оценивает активность областей головного мозга у пациентов, находящихся в покое.

Кроме того, исходя из целей, функциональные нейровизуализационные исследования могут проводиться как в состоянии клинически выраженной депрессии, так и в период ремиссии/интермиссии, а также на фоне проводимой

терапии или без нее. В любом случае наибольшую научно-исследовательскую ценность представляют те исследования, в которых полученные результаты сопоставлялись с показателями контрольной группы здоровых лиц.

Структуры и области мозга, отличающиеся по своей активности у больных, страдающих ДР, по сравнению со здоровыми лицами, могут существенно варьировать в зависимости от методики и условий проведения нейровизуализации (Palmer S.M. et al., 2015).

Недавно проведенный мета-анализ томографических исследований, использующих эмоционально значимые («горячие») стимульные методики, показал повышение активности преимущественно слева в областях таламуса, парагиппокампальной коры, амигдалы и бледного шара, и относительное снижение справа в зонах передней поясной коры, скорлупы, и амигдалы у лиц с ДР по сравнению с контрольной группой (Palmer S.M. et al., 2015). Активность правого островка также отличалась. Полученные данные подчеркивают заинтересованность как лимбических, так и стриарных структур в патофизиологии депрессии, объединяя, таким образом, лимбико-кортикальную и кортико-стриарную модели. Вовлеченность правой передней части поясной извилины (ПБ 25), скорлупы и левой амигдалы согласуются с результатами ранее проведенного мета-анализа нейровизуализационных исследований при выполнении «горячих» методик пациентами с ДР (Fitzgerald P. V. et al., 2008). Те же области головного мозга отличались по своей активности у депрессивных больных, по данным систематического обзора томографических исследований с использованием фотографий людей с различными выражениями лица. Авторы сообщают о гиперактивации в ответ на эмоционально негативные стимулы и гипоактивации – на позитивные, особенно в амигдале, парагиппокампальной и веретенообразной извилинах, скорлупе и островке (Stuhrmann A. et al., 2011). Интенсификация сигнала в левой амигдале и снижение в правой могут быть объяснены дифференциацией реакций на положительные и отрицательные эмоциональные стимулы, а также полушарной специализацией, в соответствии с данными о том, что стимуляция правой амигдалы вызывает отрицательные эмоции, а левой –

может индуцировать и положительные, и отрицательные переживания (Lanteaume L. et al., 2007). Методом воксельной морфометрии<sup>5</sup> были показаны снижение объема правой дорсальной передней островковой коры у пациентов с текущей депрессией и снижение объема левой дорсальной передней островковой коры как во время эпизода, так и в период ремиссии, что указывает на вероятную вовлеченность островка в патофизиологию депрессивного расстройства (Liu С.-Н., et al., 2014).

Как показали многочисленные мета-анализы нейровизуализационных исследований, сопровождавшихся выполнением «холодных» когнитивных тестов, у пациентов с ДР при этом наибольшие отклонения возникали в лобных участках коры головного мозга (Palmer S.M. et al., 2015). Вовлеченность лобных структур при депрессии не удивительна, потому что многие из этих областей, например, верхние, нижние и медиальные лобные извилины, как известно, участвует в комплексной когнитивной обработке информации и у здоровых лиц (Egner T., 2009). Ряд заданий, проводимых в исследованиях (например, тест Башня Лондона), требовали участия сложных когнитивных процессов, таких как оперативная память, антиципация и исполнительные функции. В результате у пациентов с депрессией было выявлено повышение «ответа» в средних и медиальных областях лобной коры, в то время как для нижней зоны лобной коры было характерно относительное уменьшение активации. Р. В. Fitzgerald и соавт. (2008) предположили, что больным депрессией требуется интенсификация активности префронтальной коры для выполнения когнитивных задач. Гиперактивация определенных участков лобной коры по сравнению с исследованиями в контрольной группе, например, левой медиальной лобной (ПБ 32) и правой средней лобной (ПБ 10), свидетельствует в поддержку, так называемой, гипотезы «нейронной эффективности», согласно которой успешное решение тестовых заданий происходит за счет локальной активации специализированных нейронных

---

<sup>5</sup> Метод воксельной морфометрии (voxel-based morphometry, VBM) позволяет проводить высокоточный математический анализ результатов анатомической МРТ и выявлять минимальные снижения объема серого вещества в корковых и подкорковых структурах (цит. по Шамрей В.К. и соавт., 2013).

сетей. Уменьшение «ответа» правой нижней лобной области согласуется с пониженным корковым торможением, описанным в лимбико-кортикальной модели (Aron A. R. et al., 2008). Стриатуму и таламусу также уделяется внимание в мета-анализах исследований когнитивных функций, в связи с участием этих регионов в лимбико-кортикальной и кортико-стриарной моделях депрессии (Palmer S.M. et al., 2015). Для этих регионов были характерны как увеличение активации (левая скорлупа, правый таламус), так и ее снижение (левый таламус). Несмотря на то, что при выполнении когнитивных заданий чаще обращают внимание на активность корковых зон, двусторонняя вовлеченность таламуса, выявляемая у пациентов с депрессией, согласуется с его ролью важнейшего компонента кортико-стриарно-таламической цепи. Эта цепь обеспечивает процессы мотивации, планирования и когнитивного анализа при формировании и осуществлении целенаправленного поведения (Haber S. N., Calzavara R., 2009). Чрезмерная активность в левой скорлупе и правом таламусе соответствует роли лимбических структур в лимбико-кортикальной модели депрессии.

Новые данные о связи между депрессией и когнитивным функционированием могут дать генетические исследования, если ответят на вопрос, как связаны гены, ответственные за развитие депрессии и за когнитивные функции. В нескольких исследованиях была показана роль полиморфизма короткой аллели функционального промотора гена транспортера серотонина (5-HTTLPR) в развитии депрессий, особенно в контексте стрессовых событий (Uher R., McGuffin P., 2008; Risch N. et al., 2009; Lau J.Y.F., Eley T.C., 2010). Исследователи уже начали изучать связь 5-HTTLPR с когнитивными нарушениями при депрессии. С.G. Beevers и соавт. (2007), например, показали связь между 5-HTTLPR и систематическими ошибками внимания на выборке стационарированных пациентов психиатрических больниц. E. Hayden и соавт. (2008) также показали связь между 5-HTTLPR и систематическими ошибками воспоминаний на выборке девушек, находящихся в группе риска развития депрессии. Подобные исследования позволяют интегрировать данные о паттернах нейрональной активации, генетике и когнитивных процессах, что в перспективе может дать

комплексное понимание того, как психологические и биологические факторы, взаимодействуя, порождают депрессию, способствуют ее поддержанию и определяют течение.

#### **1.4. Факторы, влияющие на когнитивные функции у пациентов с депрессивными расстройствами**

Проявления когнитивных нарушений у пациентов с ДР варьируют в зависимости не только от клинических характеристик аффективного заболевания, но от разнообразных индивидуальных факторов, включая биологические, личностно-психологические, экзогенные и социальные причины (Fournier J.C. et al., 2017; Zuckerman H. et al., 2018).

В числе вероятных предикторов когнитивного дефицита, связанных с ДР, можно назвать возраст начала заболевания и его общая продолжительность, число, частота и длительность перенесенных эпизодов, тяжесть и клинические особенности депрессии. Например, было показано, что выраженность когнитивного дефицита пропорциональна частоте депрессивных эпизодов и продолжительности заболевания (Gorwood P. et al., 2008; McIntyre R.S. et al., 2013). Пациенты с большей степенью выраженности депрессивных симптомов чаще имели когнитивные нарушения по сравнению с больными с более легкой степенью тяжести заболевания (McIntyre R.S. et al., 2013). Систематический обзор, оценивавший клиническое прогрессирование аффективных расстройств, включая ДР, показал, что когнитивные функции связаны с продолжительностью и количеством предшествующих эпизодов (Kessing L.V., Andersen P.K., 2017). В исследованиях была показана значимость для когнитивного функционирования пациентов с ДР таких факторов как возраст начала заболевания (Herrmann L.L., Le Masurier M., Ebmeier K.P., 2007), а также клинический тип депрессии (Withall A., Harris L.M., Cumming S.R., 2010). Кроме того, в когортном лонгитудинальном исследовании, оценивавшим динамику депрессивных симптомов у участников с рождения, было установлено, что депрессия связана с нарушениями развития нервной системы, приводящими также с когнитивными отклонениями (Simons C.J.P. et al., 2009).



Наличие коморбидных соматических и/или психических расстройств может оказывать непосредственное влияние на когнитивные функции (Cserjesi R. et al., 2009; Larochette A.-C. et al., 2011). Метаболические сопутствующие заболевания, такие как ожирение, связаны с когнитивными нарушениями и нередко наблюдаются у больных депрессией (Mansur R.V. et al., 2014). В частности, исследования показали, что ожирение связано со значительным дефицитом исполнительных функций, таких как рабочая память, планирование и исполнительный контроль (Cserjesi R. et al., 2009).

Когнитивные способности человека на популяционном уровне характеризуются значительной изменчивостью, а на индивидуальном – имеют определенную возрастную динамику. Согласно концепции R.V. Cattell (1971), интеллект можно условно разделить на «подвижный» (англ. *fluid intelligence, Gf*) – способность мыслить логически, анализировать и решать задачи независимо от предыдущего опыта, и «кристаллизовавшийся» (англ. *crystallized intelligence, Gc*) – накопленный опыт и способность использовать усвоенные знания и навыки. Подвижный интеллект включает в себя способность к обучению, индуктивному, дедуктивному и абстрактному мышлению, распознаванию связей и закономерностей. Подвижный интеллект использует оперативную память и часто его уровень у человека тесно связывают с ее размером. Подвижный интеллект человека возрастает примерно до 30–40 лет, после чего начинается его снижение. Кристаллизовавшийся интеллект отвечает за извлечение знаний и навыков из долговременной памяти и применение их в привычных условиях, где не требуется включения подвижного интеллекта. Кристаллизовавшийся интеллект определяется объемом и глубиной накопленных знаний, словарным запасом, он включает в себя вербальные способности и часто измеряется именно по уровню вербальных способностей. Обычно уровень кристаллизовавшегося интеллекта человека в различных жизненных областях разный. Кристаллизовавшийся интеллект человека возрастает до наступления старости, после чего обычно начинается его снижение.

Сопоставление динамики когнитивного развития с динамикой ДР показывает, что оба процесса оказывают взаимопроникающее влияние. При этом

имеются данные, говорящие как в пользу увеличения риска развития депрессии позднего возраста при нарастающем дефиците исполнительных функций (Marazziti D. et al., 2010), так и наоборот – депрессия часто указывается среди значимых прогностически неблагоприятных факторов развития деменции (Weisenbach S.L. et al., 2012). В этой связи проведение проспективных сравнительных исследований в сопоставимых по социально-демографическим показателям выборках могло бы продемонстрировать отличительный вклад ДР в зависимости от их тяжести и длительности течения в развитие когнитивных нарушений с возрастом по сравнению с естественной динамикой. В настоящее время таких исследований недостаточно.

Если в систему взаимоотношений познавательных функций и депрессии помимо возраста вносится дополнительный фактор риска или коморбидное состояние в виде органического психического или соматического заболевания, дифференциальный анализ причинности выявляемых когнитивных нарушений становится еще более затруднительным.

По мнению некоторых авторов, также существует разница, связанная с полом, поскольку женщины в состоянии депрессии, по-видимому, значительно хуже справляются с тестами когнитивного порога и тестами на зрительную память по сравнению с депрессивными мужчинами (Sbrosi et al., 2008).

Таким образом, даже в пределах одной средневозрастной группы когнитивный профиль пациентов с непсихотическими ДР (с относительно стабильными интеллектуально-мнестическими способностями) может существенно различаться, что подтвердилось в исследовании, включавшем кластерный анализ параметров памяти, внимания, нейродинамической координации, исполнительных функций и вегетативного тонуса у депрессивных больных (Файзуллоев А.З., Ахапкин Р.В., 2012).

### **1.5. Социальное познание и социальное функционирование у пациентов с депрессивными расстройствами**

Многие исследователи рассматривают когнитивные функции как предиктор социального функционирования больных с психическими расстройствами.

Например, при шизофрении когнитивная дисфункция является более значимым фактором для социальной адаптации, чем продуктивная и негативная симптоматика (Гурович И.Я. и соавт., 2012; Velligan D.I., Miller A.L., 1999). Эти данные позволяют предположить, что при депрессивных расстройствах возможна близкая картина, и когнитивные нарушения, даже при малой их выраженности, способны препятствовать нормальному социальному функционированию.

Показатели социального функционирования наряду с клиническими данными рассматриваются в качестве диагностических критериев и мер эффективности терапии ДР (Александровский Ю.А., 2000; Краснов В.Н., 2011; Nealy D., McMonagle T., 1997). В диагностических руководствах (МКБ-10 и DSM-5) предлагается учитывать степень затруднения социального функционирования при определении тяжести депрессивного эпизода. В DSM впервые рекомендована оценка функциональных показателей для расстройств V - оси в 1980 г. (APA, 1980), а затем добавлена специальная Шкала глобального функционирования (GAF) в 1994 г. (APA, 1994).

Значительное число больных с ДР, успешно достигших симптоматической ремиссии, не возвращается к преморбидному уровню функционированию (Stotland N.L., 2012). В литературе все чаще используются понятия «функциональное восстановление», «функциональная ремиссия», определяемые как восстановление доболезненного уровня функционирования в различных социальных сферах (например, восстановление независимого проживания, профессионального статуса и др.) (Аведисова А.С., 2008; Мосолов С.Н. и соавт., 2011; Марута Н.А., 2013). Некоторые шкалы для оценки выраженности депрессии содержат пункты, характеризующие социальную активность пациентов. К ним относится широко используемая шкала депрессии Гамильтона (HDRS или HAM-D) (Hamilton M., 1960).

В то же время стандарты оценки социального функционирования при ДР остаются не разработанными (ВОЗ, 2006). Отсутствие унифицированного метода определения степени нарушения социальных функций у пациентов с ДР объясняется многомерностью и многокомпонентностью явления.

Наиболее часто используемые для оценки социального функционирования инструменты позволяют оценить либо объективный социальный статус больного на момент обследования (наличие семьи, работы, социальных контактов и т. д.), либо его субъективную удовлетворенность своим социальным статусом и/или функционированием. Последнее во многом пересекается с оценкой качества жизни. К объективным шкалам относятся GAF (APA, 1994), SPS (Mauzer K.T. et al. 1990), SOFAS (Morosini P.L. et al., 2000) и другие опросники, заполняемые исследователем. К субъективным методикам относятся SASS (Bech P., Lunde M., Undén M., 2002), SF-36 (Ware J., 2000), Q-LES-Q (Endikott et al., 1993) и другие самоопросники.

Как показывают исследования, пациенты с депрессией отличаются существенной вариабельностью показателей социального функционирования (Kupferberg A., Bicks L., Hasler G., 2016). Очевидно, что наличие депрессивной симптоматики в остром периоде аффективного расстройства резко снижает социальное функционирование, и его уровень соразмерен степени тяжести депрессивного эпизода (Tse W.S., Bond A.J., 2004; Dunn T. W., 2012; Sumiyoshi T. et al., 2019). Однако имеющиеся многочисленные сведения о сохраняющихся и нарастающих нарушениях социализации в межприступном периоде на фоне стойкой или частичной ремиссии не позволяют считать депрессивную симптоматику единственной причиной затруднения социального функционирования у пациентов с ДР (Kennedy N. et al., 2007; Godard J. et al., 2012; Ishak W.W. et al., 2013).

Наличие остаточной депрессивной симптоматики и степень ее выраженности, как считают исследователи, оказывает наибольшее влияние на социальное функционирование в период ремиссии (Федоров Н. В., 2011; Wingo A.P. et al., 2010). С отсутствием восстановления доболезненного уровня функционирования связано наличие даже умеренно выраженных депрессивных симптомов (7–14 баллов по шкале MADRS) (Wingo A.P., 2010).

Однако имеются указания на отсутствие полного соответствия между выраженностью симптомов в структуре ремиссии и уровнем функционирования

пациентов. В проведенном М. Zimmerman и соавт. исследовании (2012), с одной стороны пациенты без остаточной симптоматики редко сообщали о нарушениях социального функционирования, а с другой – у четверти пациентов из группы с остаточной депрессивной симптоматикой также наблюдался хороший уровень социального функционирования. Причем, несмотря на наличие симптоматики, половина из этих больных рассматривали себя как вылечившихся от депрессии.

В данном контексте особого внимания заслуживают другие факторы, опосредующие нарушение социального функционирования при ДР, в особенности это касается когнитивного дефицита (Jaeger J. et al., 2006; Gonda X. et al., 2015; Knight M.J., Air T., Baune V.T., 2018; Sumiyoshi T. et al., 2019; Knight, Lyrtzis E., Baune V.T., 2020). Влияние когнитивных нарушений на социальное функционирование некоторые исследователи связывают с выраженной неспособностью пациентов решать ежедневные проблемы (Naismith S.L. et al., 2007), что, вероятно, обусловлено нарушениями исполнительных функций, отвечающих за процессы постановки целей, планирования, антиципации, торможения и контроля поведения, гибкой смены когнитивных установок, поддержания деятельности, подавления влияния интерферирующих воздействий, коррекции ошибок, распределения ресурсов внимания (Snyder H.R., 2013). Сохранность исполнительных функций позволяет человеку вести независимую и продуктивную жизнь, а их нарушение повышает риск развития дезадаптивного поведения (Coulacoglou C., Saklofske D.H., 2017).

Поэтому все большее распространение получает несколько иной подход к изучению социального функционирования у пациентов с ДР, основывающийся на оценке социальной приспособляемости (англ. social adaptability) – способности, тесно связанной с такими понятиями как социальный интеллект, эмоциональный интеллект и упоминавшееся выше эмоциональное (аффективное) познание (Tse W.S., Bond A.J., 2004; Billeke P., Boardman S., Doraiswamy P.M., 2013; Knight M.J., Baune V.T., 2017).

Социальное познание относится к восприятию, идентификации и интерпретации социальной информации при межличностном взаимодействии

(Weightman M.J., Air T.M., Baune V.T., 2014). Поддержание функции в этой области включает в себя включение информации из ряда социальных сигналов, включая просодию, выражение лица, язык тела, вербальное содержание и теорию разума. Исследования показали, что у людей с депрессией может быть нарушено социальное познание, хотя социальный когнитивный дефицит менее серьезен, чем при других психических заболеваниях (например, шизофрении) (Kandalaf M.R. et al., 2012; Holdnack J., Goldstein G., Drozdick L., 2011). Однако не следует упускать из виду дефицит социального познания при депрессии, поскольку проблемы социального взаимодействия связаны с суицидальностью (Szanto K. et al., 2012) и тяжестью симптомов депрессии (Lee L. et al., 2005).

Учитывая сложность социальных взаимодействий, логично предположить, что когнитивные функции (например, внимание, скорость обработки информации) имеют решающее значение для поддержания гибкости адаптивных социальных способностей. Нарушение распознавания эмоций может вызвать неправильную или предвзятую оценку социального взаимодействия, что способно усугубить депрессивное настроение и привести к дальнейшим негативным социальным последствиям (Weightman M.J., Air T.M., Baune V.T., 2014). В свою очередь, негативный социальный опыт может привести к последующему избеганию межличностных взаимодействий, еще больше усиливая чувство изоляции и ухудшенное настроение. Социальное познание обычно оценивается по способности распознавать эмоции на лице (Demenescu L.R. et al., 2010). У людей в состоянии депрессии часто нарушается распознавание выражений лиц, отчасти из-за тенденции отрицательно интерпретировать лицевые эмоции (Bourke C., Douglas K., Porter R., 2010). Поскольку использование только синтаксической или только визуальной информации недостаточно для выявления нюансов социальных взаимодействий (например, сарказма), социальное познание также можно измерять с помощью просодических заданий, в которых несколько синтаксически идентичных предложений представлены с разными эмоциональными интонациями (Knight M.J., Baune V.T., 2017).

Одной из важнейших целей исследований также является определение возможности прямого воздействия антидепрессивной терапии на механизмы, обеспечивающие социальное функционирование, или косвенного – через клиническое улучшение симптомов депрессии. К настоящему времени точно известно только отрицательное влияние трициклических антидепрессантов, что было связано с антигистаминным, антихолинергическим и антиадренергическим механизмом действия данной группы препаратов. В отличие от них селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН) улучшали социальное функционирование, что связано, по-видимому, с их активирующим влиянием на норадренергическую нейротрансмиссию (Briley M., Moret C., 2010).

В целом ряде исследований показана эффективность психотерапевтических методов, использовавшихся для улучшения психосоциального функционирования (Mottet J.N. et al., 2016 Knight M.J., Vaune B.T., 2017; Hofmann S. G. et al., 2017).

#### **1.6. Влияние антидепрессивной терапии на когнитивные функции у пациентов с депрессивными расстройствами**

В поддержку точки зрения о различности нейробиологических субстратов, лежащих в основе когнитивных и аффективных процессов, говорит способность некоторых препаратов проявлять в их отношении избирательные эффекты. Так, антидепрессанты, селективно повышающие уровень серотонина (СИОЗС), слабо влияют на показатели познавательных функций (Millan M.J., 2006), а центральные холиномиметики (ингибиторы холинэстеразы) преимущественно активны в отношении когнитивных параметров (Repantis D. et al., 2010). В то же время наличие опосредованных через рецепторы взаимовлияний между основными нейромодуляторными системами (серотонина, норадреналина, дофамина и ацетилхолина), распространяющимися на все основные структуры мозга, предполагает, что вещество, влияющее на активность одного нейромодулятора, опосредованно воздействует и на другие системы, проявляя, таким образом, широкий спектр психофармакологических эффектов, неизбежно затрагивающий и когнитивные, и аффективные сферы (Pérez-Edgar K. et al., 2010; Picciotto M.R. et al., 2012).

Принимая во внимание, что проблемы нейробиологического обоснования высших психических функций далеки от окончательного решения, все же можно констатировать, что потенциальные биологические мишени для воздействия на когнитивные процессы у пациентов с депрессиями существуют (Мосолов С.Н., 2012).

Еще одним важным вопросом является влияние антидепрессивной психофармакотерапии как наиболее доступного и распространенного метода лечения аффективной патологии на когнитивные нарушения при ДР. В настоящее время при лечении депрессий широко используются несколько классов антидепрессантов: классические трициклические антидепрессанты (ТЦА), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и ряд других препаратов. Предварительный анализ клинических исследований выявил противоречие в оценках влияния тимоаналептиков на когнитивные функции больных с непсихотическими ДР. По данным одних авторов, несмотря на высокую эффективность и в целом хорошую переносимость, спектр фармакологической активности антидепрессантов включает эффекты, проявляющиеся замедлением психомоторных реакций, нарушением когнитивных функций (Goldstein B.J., Goodnick P.J., 1998). Другие авторы приводят свидетельства отсутствия значимого влияния тимоаналептиков на когнитивные дисфункции (Hyttel J., 1994; Montgomery S.A., Kasper S., 1995).

Существует и противоположная точка зрения, что под влиянием терапии антидепрессантами происходит редукция депрессивных расстройств и наблюдается «вторичное» улучшение памяти, внимания, моторных реакций (Аведисова А.С., Спасова С.А., 2000; Biringier E. et al., 2005). Активно исследуется наличие у некоторых антидепрессантов (например, обладающих норадренергическим действием или сродством к серотониновым рецепторам) не только опосредованного, но и прямого влияния на биологические механизмы, участвующие в когнитивном функционировании (Millan M.J. et al., 2012). Вместе с тем многие исследователи подчеркивают, что улучшение когнитивных функций на



фоне антидепрессивной терапии часто имеет неполный характер, даже у пациентов, достигших ремиссии после депрессивного эпизода (Rock P.L. et al., 2014).

Очевидно, что клинические эффекты препаратов предопределяются в первую очередь их фармакологическим профилем действия. В связи с этим можно предположить, что негативное влияние тимоаналептиков на когнитивные функции будет зависеть от их антихолинергических, антигистаминергических и антиадренергических воздействий (Мосолов С.Н., 1995, 2005; Amado-Voccaro I., Danion J.M., 1994), так как холинергическая система участвует в механизмах формирования памяти, а гистаминергическая и адренергическая – поддержания уровня бодрствования. Наибольшее внимание при этом придается функциональной активности холинергических структур лимбической системы, обеспечивающих пластичность информационной составляющей процесса обучения и определяющих воспроизведение и формирование следов памяти (Кругликов Р.И., 1981).

Данный тезис находит подтверждение в том, что многие ТЦА, характеризующиеся блокирующим действием на гистаминовые, ацетилхолиновые и адренергические рецепторы, проявляют наибольшее отрицательное влияние на когнитивные функции по сравнению с другими классами антидепрессантов (Краснов В.Н., 2002; Allain H. et al., 1992).

В отличие от ТЦА СИОЗС демонстрируют более щадящее влияние на параметры внимания, памяти и обучения. Так, результаты исследований показали, что, например, циталопрам (Fairweather D.V. et al., 1997) и флувоксамин (Fairweather D.V. et al., 1996) вне зависимости от применяемых доз не оказывали отрицательного действия на психомоторные и когнитивные функции в отличие от дотиепина. Более того, имеются публикации, в которых описано улучшение памяти и внимания у депрессивных пациентов, принимавших такие СИОЗС, как флуоксетин или пароксетин (Cassano G.V. et al., 2002). В исследовании I. Herrera-Guzmán и соавт. (2008) утверждается, что антидепрессант бупропион, усиливающий норадренергическую и дофаминергическую нейротрансмиссию, улучшает память и скорость обработки информации у пациентов с ДР.

Проведенные исследования показывают, что влияние антидепрессантов разных классов на когнитивные функции у больных с непсихотическими ДР соотносится как с различиями в механизмах фармакологической активности, так и с особенностями исходного когнитивного состояний больных (Файзуллоев А.З., Ахапкин Р.В., 2012; Cullen K.R., 2016).

Сопоставление влияния различных антидепрессантов на когнитивные функции у пациентов с ДР имеет ряд методологических проблем, связанных с трудностями анализа действия большого числа препаратов на значительное число когнитивных параметров. Чаще всего исследователи выбирают один из двух путей решения проблемы – либо парные сравнения антидепрессантов между собой или с плацебо по степени воздействия на широкий спектр когнитивных функций (McIntyre R.S. et al., 2016; Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R.S., 2016), либо множественное сравнение эффектов различных тимоаналептиков в одном, максимум двух когнитивном тестах (Vaune B.T., Brignone M., Larsen K.G., 2018).

Результаты последних мета-анализов подтверждают, что многие антидепрессанты улучшают когнитивные функции у пациентов с ДР, однако некоторые тимоаналептики могут оказывать меньшее влияние на познавательные функции, чем плацебо (Vaune B.T., Renger L., 2014; Keefe R.S. et al., 2014; McIntyre R.S. et al., 2016; Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R.S., 2016; Vaune B.T., Brignone M., Larsen K.G., 2018).

Выделение когнитивных нарушений как отдельной дименсии, не всегда напрямую связанной с аффектом, заставляет также задуматься и о специфических терапевтических стратегиях, направленных на коррекцию когнитивного дефицита.

Существует два способа прицельного воздействия на когнитивные функции. Во-первых, можно скорректировать патологические процессы, являющиеся причиной когнитивного дефицита. Во-вторых, можно использовать прокогнитивные механизмы, независимые от этиологии заболевания, вызвавшего дефицит<sup>6</sup>.

---

<sup>6</sup> Вследствие существенного взаимодействия между нейромедиаторными/нейромодуляторными системами, участвующими в патогенезе эмоциональных и когнитивных нарушений при ДР, возможно сочетание

Несмотря на концептуальную привлекательность, патофизиологически обоснованные подходы имеют свои ограничения. Данная стратегия применима лишь к тем категориям расстройств или популяциям больных, для которых ясны молекулярные субстраты, обуславливающие развитие когнитивной дисфункции. Кроме того, неизвестно, в какой мере можно повлиять на патологические когнитивные процессы, сформировавшиеся на этапах раннего развития, так как синаптическая архитектура и нейрональные сети закладываются еще в детстве.

Существующие стратегии симптоматической терапии, по-видимому, неспособны скорректировать глубокие нарушения, однако они могут способствовать активизации параллельных компенсаторных прокогнитивных функций. Так, не существует экспериментальных подтверждений гиперфункции серотониновых рецепторов шестого типа или гистаминовых рецепторов третьего типа при ДР, однако их антагонисты демонстрируют многообещающие эффекты в отношении коррекции когнитивного дефицита в том числе и при депрессии (Raddatz R. et al., 2010; Codony X. et al., 2011). Механизмы, не связанные напрямую с развитием заболевания, скорее всего имеют более широкий спектр применения. Наконец, некоторые из таких лекарств могут не только улучшать когнитивную функцию, но и воздействовать на другие симптомы заболевания.

Еще одним важным вопросом является специфичность коррекции когнитивных функций, то есть как препарат действует на разные когнитивные домены – одновременно на все или лишь на один определенный. Логично, что ответ на этот вопрос напрямую связан с механизмом действия каждого конкретного препарата. От патогенетической терапии следует ожидать кардинального улучшения если не во всех, то во многих когнитивных доменах. Однако в случае полиэтиологических, гетерогенных расстройств, примером которых являются ДР, одномоментная нормализация всех когнитивных функций у всех без исключения пациентов является маловероятной.

---

патогенетического и симптоматического механизмов при воздействии на один нейробиологический субстрат. Например, усиление дофаминергических влияний способствует как антидепрессивному, так и прокогнитивному эффекту (Nieoullon A., Coquerel A., 2003).

Тем не менее разрабатываются определенные способы нормализации деятельности отдельных когнитивных доменов, эффективные при разных заболеваниях. Например, агонисты окситоцина теоретически способны улучшать социальные когниции в разных ситуациях (Meyer-Lindenberg A. et al., 2011), а агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов таким же образом улучшают внимание и оперативную память (Sarter M. et al., 2009). Хотя появление психофармакологических средств, улучшающих все когнитивные функции, является маловероятным, мультимодальные препараты, оказывающие влияние на множественные медиаторные пути, могут обладать более оптимальным профилем действия.

В заключении обзора литературных источников, посвященных изучению когнитивных нарушений при ДР стоит отметить, что несмотря на целый ряд представленных выше теоретических и практических сложностей, существующие на сегодняшний день исследования убедительно показывают, что когнитивные симптомы выявляются у большого числа пациентов с униполярной депрессией. К наиболее характерным из них относят нарушения скорости психомоторных реакций, исполнительных функций и оперативной памяти. Указанные симптомы присутствуют уже на ранних стадиях заболевания и даже могут предшествовать его дебюту. Некоторые антидепрессанты, особенно обладающие мультимодальным действием, способны улучшить когнитивные функции у больных с ДР. Тем не менее определенные нарушения являются, по-видимому, достаточно стойкими и могут сохраняться даже после достижения симптоматической ремиссии. В результате когнитивные симптомы существенно влияют на функциональное восстановление, требуя внедрения более совершенных, направленных на преодоление когнитивных затруднений способов лечения.

## ГЛАВА 2. Характеристика материала и методы исследования

### 2.1. Описание дизайна и методов 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 2017 год и на базе ГБУЗ «ПКБ № 4 им. П. Б. Ганнушкина ДЗМ» в период с 2017 по 2019 год.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. П. Сербского» Минздрава России.

В исследование включались взрослые трудоспособные пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет, находившиеся на амбулаторном, полу-стационарном или стационарном лечении, с первичным (F32.0 - F32.2) или рекуррентным (F33.0 - F33.2) депрессивными эпизодами без психотических симптомов или с дистимией (F34.1), определяемыми на основании критериев МКБ-10, давшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения/исключения больных являлись:

- возникновение депрессивного состояния впервые в возрасте старше 50 лет;
- активно проводимая психофармакотерапия на момент скрининга;
- прием нормотимических и/или антипсихотических препаратов после включения в исследование;
- наличие гипоманиакальных или маниакальных симптомов, отвечающих критериям маниакального, гипоманиакального или смешанного эпизода;
- наличие психотических симптомов;
- наличие органических, включая симптоматические, психических расстройств;
- наличие умственной отсталости и нарушений психологического развития;
- наличие шизофрении, шизотипических и бредовых расстройств;
- наличие психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ;

- отзыв информированного согласия.

По своему дизайну исследование являлось открытым нерандомизированным проспективным наблюдением. Включенные в исследование пациенты проходили обследование согласно схеме, представленной в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Схема обследования больных в процессе исследования

Методы исследования	Визиты				
	до начала терапии	1-2 недели терапии	3-4 недели терапии	6-8 недель терапии	10-12 недель терапии
Клинико-психопатологическое обследование	+	+	+	+	+
Клинико-психометрическая оценка (MADRS)	+	+	+	+	+
Оценка социального функционирования (шкалы PSP, Q-LES-Q-SF)	+		+		+
Психодиагностическое обследование	+		+		+
фМРТ*	+				+

Примечание - \* участие в исследовании фМРТ согласовывалось дополнительно

После получения согласия на участие в исследовании и скрининга все пациенты проходили предусмотренное протоколом обследование до начала лечения, после чего им назначалась монотерапия антидепрессантами. Выбор антидепрессантов, доз препаратов и сроков лечения осуществлялся лечащим врачом-психиатром или психотерапевтом, исходя из клинической целесообразности и в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями и стандартами терапии. Помимо применения антидепрессантов, в случае клинической потребности, допускалось назначение нейрометаболических/нейропротекторных препаратов (фенотропил, пирацетам, фенибут, пантокальцин, мексидол) или транквилизаторов/гипнотиков (бензодиазепины, z-гипнотики, антагонисты H1-гистаминовых рецепторов). В случае назначения нормотимических препаратов и/или антипсихотиков участие пациентов в исследовании прекращалось. Завершение или отказ от участия в исследовании не означало окончание терапии для пациентов. Контроль терапии в исследовании осуществлялся на 2-й, 4-й, 8-й и 12-й неделях. Оценка социального функционирования и психодиагностические обследования проводились на 4-й и

12-й неделях. фМРТ проводилась у пациентов, которые дали дополнительное согласие на обследование в начале и конце исследования.

Методы исследования включали:

1. *Клинико-психопатологический метод*, включающий изучение анамнеза жизни и депрессивного расстройства, наследственной отягощенности и оценке психического, соматического и неврологического статуса больных.

Данные, полученные с помощью клинико-психопатологического метода, регистрировались в первичной медицинской документации, а также в индивидуальной регистрационной карте в закодированном виде. В соответствии с целями и задачами исследования кодировались следующие социо-демографические и клинико-анамнестические показатели пациентов с ДР: пол, возраст, уровень образования, семейное положение, трудовая занятость, наличие соматических заболеваний и экзогенных вредностей у родителей, в особенности у матери в период беременности, соматические заболевания и экзогенные вредности в детском и подростковом возрасте, соматические заболевания и экзогенные вредности во взрослом возрасте (отдельно – курение и употребление алкоголя), наследственная отягощенность психическими заболеваниями, суициды у родственников, успеваемость в школе, нарушения психического развития, нарушения поведения в детском и подростковом возрасте (ранний секс, курение, злоупотребление алкоголем, уходы из дома, агрессивность, самоповреждения), диагностированные психические расстройства в детском и подростковом возрасте, диагноз ДР, возраст начала ДР, общая продолжительность ДР (в месяцах), число депрессивных эпизодов, длительность текущего депрессивного состояния (в месяцах), клинический вариант депрессивного синдрома.

2. *Клинико-психометрический метод*, включающий

2.1. Шкалу депрессии Монтгомери-Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) (Montgomery S.A., Asberg M., 1979). MADRS состоит из 10 вопросов, 9 из которых оценивались исходя из ответов пациента, а один – из наблюдения исследователя во время рейтингового интервью. Пункты MADRS оценивались в баллах от 0 до 6. Чем тяжелее состояние больного, тем больший балл

ему присваивался. Шкала не градуирована, оценивался только общий балл, который варьирует от 0 до 60 и снижается в процессе облегчения состояния. Согласно одним исследованиям и руководствам предлагается разграничивать тяжесть депрессивного состояния таким образом, что балл от 0 до 6 соответствует отсутствию депрессии, от 7 до 19 – легкой степени, от 20 до 34 – умеренной степени, от 35 до 60 – тяжелой степени депрессии (Snaith R.P. et al., 1986; McDowell I., 2006). Другие авторы предлагают расценивать легкую степень депрессии от 12 баллов, среднюю – от 24 баллов и тяжелую – от 35 баллов (Wilkin D., Hallam L., Doggett M.A., 1992). Реакция на лечение обычно определяется как улучшение общего показателя на 50% и более, тогда как ремиссия обычно определяется как итоговая оценка конечной точки меньше 7, 10 или 12 баллов в зависимости от жесткости критериев (Hawley C.J., Gale T.M., Sivakumaran T., 2002; Zimmerman M., Posternak M.A., Chelminski I., 2004). Так как в исследование включались больные не только с депрессивным эпизодом, но и с дистимией, критерием достижения симптоматической ремиссии был выбран самый низкий порог – оценка MADRS менее 7 баллов.

2.2. Сокращенный вариант шкалы удовлетворенности жизнью (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short-Form, Q-LES-Q-SF) (Endikott J. et al., 1993) состоящий из 15 пунктов: «физическое здоровье», «настроение», «работа», «работа по хозяйству», «отношения с окружающими людьми», «семейные отношения», «занятия в свободное время», «способность справляться с повседневной жизнью», «сексуальное влечение», «финансовое положение», «жилищная ситуация», «способность передвигаться без головокружения и неустойчивости», «зрение в плане способности работать и заниматься любимыми делами», «общее ощущение благополучия» и «удовлетворенность своей жизнью в целом». Пациентам предлагалось субъективно оценить степень удовлетворенности по каждой из упомянутых категорий в баллах от 1 до 5, где 1 – очень низкая, 2 – низкая, 3 – умеренная, 4 – высокая, 5 – очень высокая степень. Общий балл подсчитывался как сумма первых 14 пунктов.



2.3. Шкалу социально-ориентированного и социального функционирования (Personal and Social Performance Scale, PSP) (Mauzer K.T. et al. 1990), позволяющую объективно оценить уровень социального функционирования и способность к самообслуживанию пациентов с психическими расстройствами. С помощью шкалы PSP оценивалась степень затруднений в 4-х основных областях социального функционирования: социально полезная деятельность, отношения с близкими и прочие социальные отношения, самообслуживание, беспокоящее (то есть нарушающее спокойствие окружающих) и агрессивное поведение. По каждому из пунктов выставлялись баллы от 1 (отсутствие нарушений) до 6 (очень сильно выраженные нарушения). В зависимости от степени выявленных болезненных проявлений выставлялся также общий балл по шкале от 1 до 100, разделенной на 10 равных интервалов, где каждый интервал соответствовал определенной степени затруднений в социальном функционировании.

### 3. *Психодиагностический метод.*

Психодиагностическое исследование когнитивных функций у больных с ДР проводилось с помощью аппаратно-программного психодиагностического комплекса «Мультипсихометр-05» (Методическое руководство, 2007) согласно парадигме нейрокогнитивных доменов (Лурия А.Р., 2013; Хомская Е.Д., 2011; Lezak M.D. et al., 2012; Sachdev P.S. et al., 2014; Harvey P.D., 2019) и включало оценку таких психических процессов как память, внимание, психомоторная реакция, исполнительные функции и социальное познание.

Свойства памяти оценивались с помощью двух тестовых методик – запоминания слов и запоминания эмоционально нейтральных лиц. Оба теста были направлены на исследование кратковременной зрительной памяти. В случае запоминания слов оценивалась вербальная память, а в случае запоминания лиц – образная.

3.1. В тесте «Память на слова» оценивались объем и устойчивость кратковременной памяти на вербальный материал. Сущность методики состояла в узнавании среди последовательно предъявляемых для опознания наборов слов целевого (то есть относящегося к ранее представленному для запоминания

подмножеству) слова и указании его порядкового номера. Испытуемому на 1 минуту представлялся для запоминания набор из 30 различных слов. По истечении времени, отведенного на запоминание, на экране последовательно предъявлялись пронумерованные комбинации из 5 слов. Испытуемому необходимо было опознать в каждой из них то слово, которое представлялось ранее для запоминания, и указать его нажатием соответствующей цифровой клавиши спецклавиатуры. В каждой предъявляемой комбинации слов могло быть только одно слово из тех, которые предъявлялись для запоминания. На выполнение методики отводилось 4 минуты.

3.2. Методика «Память на лица» была направлена на оценивание такой специфической разновидности кратковременной зрительной образной памяти, как память на человеческие лица. В качестве материала для запоминания и узнавания использовались изображения лиц, отличающиеся относительно высокой однородностью – фотографии одинакового цифрового качества, уравненные по размерам, сделанные примерно в одном ракурсе, относящиеся к узкому возрастному диапазону (18 - 21 год), одного пола (мужчины), без ярко выраженных особых примет (дефектов внешности, растительности на лице и т.п.). В фазу запоминания (ФЗ) испытуемому последовательно по одному предъявлялись на 1,5 сек лица (в первом интервале - 10), которые необходимо запомнить. В фазу узнавания (ФУ) предъявлялись группы из нескольких лиц (в первом интервале - четырех), которые в половине случаев включали только те лица, которые ранее предъявлялись для запоминания; вместе с тем, в половине групп присутствовало одно лицо, которое ранее не предъявлялось. Локализация нового лица варьировала от пробы к пробе. Задача испытуемого была изучить каждую группу лиц и указать, содержит она «незнакомое» лицо или нет. Фазы запоминания и узнавания чередовались, причем длина каждой отдельной фазы (начиная со второй пары) и количество одномоментно предъявляемых лиц в фазе узнавания определялись успешностью выполнения предыдущих фаз узнавания. После успешно выполненной ФУ (не менее 83% правильных ответов) количество предъявляемых для запоминания лиц в очередной ФЗ увеличивалось (на 2–3 лица); на одно лицо возрастало количество лиц, одномоментно предъявляемых в ФУ. При менее

успешном выполнении ФУ сложность очередной фазы могла остаться либо такой же, либо снизиться. Количество пар ФЗ-ФУ в данной версии теста было установлено равным 5. В каждой паре ФЗ-ФУ использовался свой набор лиц. Если испытуемый успешно выполнял все ФУ, он мог достичь в пятой паре 20 лиц в ФЗ и 16 групп по 8 лиц в ФУ.

Особенности внимания у пациентов с ДР исследовались с помощью классических визуальных эмоционально нейтральных («холодных») сигналов – колец Ландольта и таблицы Шульте, позволяющих оценивать внешнее, то есть перцептивное внимание.

3.3. В тесте «Избирательность внимания» в качестве мультиплицируемых элементов стимульного поля использовались кольца Ландольта, целевой сигнал являлся фиксированным и имел высокую степень сходства с дистракторами. Сенсорное поле было заполнено равномерно распределенными элементами, имеющими высокую степень сходства; кроме того, оно было разделено вертикальной осью на 2 равных по площади и количеству элементов полуполя, так что поиск целевого сигнала предполагал зрительное сканирование обоих полей.

3.4. Методика «Отыскивание чисел» была предназначена для исследования избирательности и способности к распределению внимания. Стимульное поле представляло собой квадратную таблицу, разделенную на 49 клеток (7 x 7). Каждая клетка содержала 2 числа: в центре было расположено уникальное (неповторяющееся) число (могло принимать значения от 11 до 59), изображенное более крупным зеленым шрифтом, а в левом верхнем углу – черная цифра (контрольный индекс), изображенная более мелким шрифтом, которая могла принимать значения от 1 до 9. Задача испытуемого состояла в том, чтобы последовательно отыскивать числа, написанные зеленым шрифтом, в порядке их возрастания, начиная с «11», и указывать соответствующий ей контрольный индекс нажатием на одноименную цифровую клавишу. Во избежание путаницы, над таблицей отображалось текущее (подлежащее отысканию) число. Успешность выполнения теста зависела от широты зоны восприятия, то есть способности к распределению зрительного внимания одновременно на несколько объектов и от

скорости сканирования (перемещения фокуса внимания) зрительного поля. На выполнение теста отводилось 3 минуты.

3.5. Исходя из понимания психомоторных функций как относительно устойчивых индивидуальных особенностей выполнения движений, проявляющихся в характеристиках точности, скорости (частоты), силы, координации и т.п. (Озеров В.П., 2002), в качестве изучаемого фактора психомоторики была выбрана простая зрительно-моторная реакция, характеризующиеся возможно быстрым ответом, заранее известным простым одиночным движением на внезапно появляющийся, но тоже заранее известный визуальный сигнал (Ильин Е.П., Умнов В.П., 1976). Оценка времени реакции при помощи простого зрительно-моторного теста широко используется для оценки психомоторных функций у пациентов с ДР и входит в состав многих тестовых батарей (Buyukdura J.S., McClintock S.M., Croarkina P.E., 2011). Суть задания состояла в том, чтобы единственным заранее известным способом как можно быстрее реагировать на однотипные визуальные сигналы. Реализация методики предусматривала последовательное предъявление в фиксированной позиции в центре экрана 24 сигналов красного цвета продолжительностью 1 сек каждый, разделенных во времени псевдослучайно варьируемыми (от 1,0 до 4,5 сек) паузами. Задача испытуемого состояла в том, чтобы реагировать на появление каждого сигнала как можно более быстрым нажатием на правую ответную клавишу спецклавиатуры (на левую, если испытуемый левша) указательным пальцем соответствующей руки. Продолжительность задания составляла около двух минут.

Группа тестовых заданий для оценки исполнительных функций включала арифметический счет, нейродинамические тесты («Функциональная подвижность нервных процессов» (ФПНП), «Баланс нервных процессов» (БНП), «Динамичность») тест Струпа и «Стресс-тест».

3.6. Методика «Арифметический счет» предназначалась для исследования прежде всего оперативной (рабочей) памяти, как одного из важных поддоменов исполнительных функций, обеспечивающего возможность хранения и временного использования информации (Baddeley A. D., Hitch G., 1974; McCabe D.P. et al., 2010;

Eriksson J. et al., 2015). Последовательное устное выполнение арифметических действий представляет собой тест типа непрерывной (последовательной) исполнительской задачи (англ. continuous performance task, CPT), сочетающей составляющую на хранение информации с параллельной задачей ее обработки (Carlisle N.B., 2019). Суть методики заключалась в устном выполнении арифметических действий (сложения, вычитания, умножения и деления) с целыми числами в пределах от 1 до 100. В каждом задании требовалось последовательно выполнить четыре арифметических действия. Арифметические действия выполняются в том порядке, в каком они записаны, то есть слева направо; правило: «в первую очередь выполняется умножение и деление» здесь не соблюдалось. В каждом задании предлагалось на выбор 5 готовых ответов, среди которых лишь один являлся верным; задача испытуемого была найти правильный вариант ответа и указать его нажатием на соответствующую клавишу. Тест выполнялся в условиях ограничения времени (5 минут).

Еще одним важным конструктом исполнительных функций является система сдерживающего контроля (англ. inhibitory control), то есть произвольного контролирования или подавления стимулов, не имеющих отношения к цели (Palmwood E.N., Krompinger J.W., Simons R.F., 2017; Tiego J., 2018). Данный поддомен чаще всего оценивают с помощью нейродинамических методик, построенных на парадигмах либо «go/no-go», либо «стоп-сигнал» (Aker M. et al., 2016).

3.7. Методика ФПНП соответствовала широко используемой в исследованиях сдерживающего контроля парадигме «go/no-go», которая требует от испытуемого реакции на одни сигналы и игнорирования других (Georgiadi E. et al., 2011; Nixon N. et al., 2013; Aker M. et al., 2016). Она предусматривала выполнение несложного в содержательном смысле частичного бинарного выбора среди позиционно-цветовых сигналов в адаптивном темпе. На экране отображалось стилизованное изображение светофора, в котором поочередно в случайном порядке засвечивались красный, зеленый или желтый фонари. Задача испытуемого состояла в том, чтобы в ответ на появление красного сигнала реагировать нажатием

правой клавиши, на появление зеленого – левой, а на появление желтого – воздерживаться от какого-либо ответа (пропускать).

3.8. Функция сдерживающего контроля у больных с ДР также оценивались с помощью теста БНП, соответствующего широко используемой парадигме «стоп-сигнал» (англ. stop signal test, stop signal reaction time, SSRT), в которой происходит подавление уже инициированного отклика, то есть определяется способность останавливаться (Logan G.D., Cowan W.B., 1984; Verbruggen F., Logan G.D., 2009). Суть задания состояла в том, что в каждой отдельной пробе испытуемому предъявлялись два сигнала - динамический (цель) и статический (маркер), причем последний обозначал локальную область в пространстве, при достижении которой динамическим сигналом испытуемый должен был отреагировать своевременным дискретным воздействием на датчик. В течение всей пробы местонахождение обоих сигналов находилось под постоянным зрительным контролем испытуемого. Тестовые сигналы формировались в каждой пробе в пределах желтого кольца, диаметр которого составлял около  $2/3$  высоты экрана. Неподвижный «маркер» был красного цвета, а «цель» - зеленого. В фазе движения скорость перемещения цели по кольцу была постоянна. Задача испытуемого была «поразить» цель в момент ее совмещения с маркером нажатием указательным пальцем ведущей руки на одну из ответных клавиш.

Следующим конструктом исполнительных функций, изучавшимся в настоящем исследовании, стала «когнитивная гибкость» (англ. cognitive flexibility) или «когнитивная пластичность» (англ. cognitive plasticity) – два близких понятия, не имеющих однозначных определений, но относящихся к способности самопроизвольно реструктурировать исполнительные функции с целью адаптации к изменениям ситуативных потребностей (Scott W. A., 1962; Martin M.M., Rubin R.B., 1995; Willis S.L., Schaie K.W., Martin M., 2009).

3.9. Тест «Динамичность» базировался на оценке динамических параметров формирования непосредственно в процессе обследования некоторого ранее не существовавшего навыка сенсомоторного реагирования. При этом было важно, чтобы инструкция к тесту была достаточно проста для понимания, поскольку в

данном случае должна была оцениваться именно динамическая характеристика нервной системы, а не интеллект. Принципиально важной особенностью проведения обследования являлось отсутствие в нем фазы тренировки. То есть объектом анализа становились первые шаги испытуемого в освоении данного задания. Суть подхода состояла в том, что при постепенном вхождении в задачу, ошибки на этапе «разгона» темпа в 1 фазе возникают преимущественно из-за несформированности навыка сенсомоторного реагирования. При каждой ошибке, особенно допущенной на ранней стадии 1 фазы, средняя величина ускорения темпа снижалась, а длина фазы имела тенденцию к увеличению. Таким образом, скорость формирования нового навыка можно было оценить по соотношению величины реального ускорения темпа в 1 фазе к максимально достижимому. Необходимо подчеркнуть, что данная оценка являлась абсолютно независимой от величины ФПП (пропускной способности). Реализация теста предусматривала выполнение полного позиционно-цветового выбора среди двухэлементных цветовых комбинаций. Сигналы представляли собой засветку каждого из двух окон в центре экрана красным или зеленым цветом. Задача испытуемого состояла в том, чтобы на одноцветные комбинации реагировать нажатием правой клавиши, на двухцветные - левой.

3.10. В качестве методики оценки способности к переключению между разными видами или условиями задания (англ. set shifting) (Miyake A. et al., 2000) достаточно часто используется тест Струпа (англ. Stroop task (Stroop J.R., 1935)). Тест Струпа в различных модификациях широко применяется для оценки исполнительных функций у больных с ДР (Mitterschiffthaler M.T. et al., 2008; Epp A.M. et al., 2012; Snyder H.R., 2013). Для того чтобы сделать тест операциональным количество цветов и их наименований было сокращено до двух, причем были сохранены цвета, обозначение которых на русском языке состоит из одинакового числа букв; были исключены контрольные серии, использующие нейтральные цвета и символы; оба оставшихся альтернативных способа реагирования были объединены в единой сигнальной серии. В результате в рамках единственного испытания оказалось возможным получить полностью сбалансированный по

вероятностным характеристикам октет из сочетаний 3 признаков: цвета букв, наименования цвета (смысла) и типа инструкции. Процедура проведения теста состояла в последовательном предъявлении в центре экрана сигналов - слов «КРАСНЫЙ» и «ЗЕЛЕНый», каждое из которых могло быть написано красным или зеленым цветом; кроме того, ниже сигнального слова и с некоторым опережением предъявлялось написанное нейтральным цветом слово (кондиционирующий признак, КП), означающее способ реагирования: «СМЫСЛ» или «ЦВЕТ». Все 8 вариантов сочетаний этих трех переменных были равновероятны. Задача испытуемого была реагировать на сигналы в соответствии с КП, причем «красному сигналу» всегда соответствовала правая клавиша, а «зеленому» - левая. Если отображался КП «СМЫСЛ», «красным сигналом» являлось слово «КРАСНЫЙ» независимо от цвета букв, которым оно было написано. Если отображался КП «ЦВЕТ», «красным сигналом» являлось слово, написанное красными буквами, независимо от его смысла (названия цвета, которое оно выражало). Исследование включало четыре фазы: 1 фаза – инструкция «смысл», совпадение цвета букв и наименования; 2 фаза – инструкция «смысл», несовпадение цвета букв и наименования; 3 фаза – инструкция «цвет», совпадение цвета букв и наименования; 4 фаза – инструкция «цвет», несовпадение цвета букв и наименования. Длина теста – 64 сигнала, продолжительность выполнения – 1,5–3,0 мин.

3.11. Для характеристики исполнительных функций у депрессивных больных в условиях эмоционального напряжения был проведен «Стресс-тест», относящийся к так называемым «горячим» методикам. Основной подход состоял в моделировании мотивированной (с помощью специальной инструкции) деятельности с четко определенной целью, в процессе выполнения которой вводятся помехи, в том числе специальные эмоциогенные стимулы, препятствующие ее достижению. Дизайн тестовой процедуры несколько напоминал ранние компьютерные игры. Тестовая процедура состояла из трех фаз. В первой фазе (в анализ не включается) осуществлялось постепенное ускорение движения объектов до тех пор, пока испытуемый не достигал своей предельной



производительности на 50%-ном уровне ошибок. Во второй фазе испытуемый выполнял 40 дискретных действий в предельном для себя темпе, при этом никаких помех деятельности не создавалось. В третьей фазе (такой же длины) деятельность испытуемого происходила на фоне специальных сигналов обратной связи, «комментирующих» его ошибочные действия, а также периодически сообщавших о накопленной сумме ошибок.

3.12. Тест «Исключение слова» предназначался для оценки динамических и содержательных особенностей мышления при оперировании вербальной информацией. Он позволял выявить нарушения мыслительной деятельности типа снижения темпа и уровня или содержательного искажения процессов обобщения. Суть методики состояла в установлении существенного обобщающего признака, который позволял объединить в одну смысловую группу 4 слова из 5, предлагающихся для анализа и, соответственно, выявить семантически наиболее дистантное (чужеродное) слово. Низкие оценки по тесту могли быть связаны как с низкой скоростью процессов переработки вербальной информации, так и со снижением уровня обобщений. Последнее проявлялось в том, что испытуемый использовал для группировки слов не существенные понятийные признаки, а частные, сугубо конкретные. Искажение процесса обобщения проявлялось в установлении весьма отдаленных, порой парадоксальных ассоциативных связей между словами.

3.13. Для оценки особенностей переработки эмоциональной информации в контексте социального познания у пациентов с ДР был выбран тест распознавания эмоций (Penn Emotion Recognition Task-40) из Пенсильванской нейропсихологической батареи (WEB PennCNP) (Gur R.C. et al., 2002). При выполнении данного компьютеризированного теста участникам исследования поочередно показывали 40 изображений лиц, выражающих радость, печаль, гнев, страх и отсутствие эмоций (по 8 изображений каждой эмоции, 4 из которых мужские и 4 – женские лица). Испытуемые должны были с помощью компьютерной мыши выбрать на экране монитора наиболее соответствующее изображению название эмоции. При анализе результатов выполнения теста

учитывались количество правильных и ложноположительных ответов, а также время распознавания эмоционального выражения лиц.

#### 4. *Метод функциональной нейровизуализации.*

С целью выявления различий между нейрональной активностью в различных регионах головного мозга у пациентов с ДР и здоровых добровольцев было проведено исследование с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) совместно с отделом томографии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Руководитель отдела, доктор медицинских наук, академик РАН С.К. Терновой). Для эксперимента был разработан блок-шаблон. Стимулы состояли из 13 блоков (длительность каждого блока 30 секунд): первый блок без задания – приведение системы в равновесие, не учитывался в анализе. Далее чередовались блоки задание / отдых. Каждое задание было посвящено только одной эмоции (в исследовании использовали 3 эмоции: радость, печаль и нейтральную эмоцию). Участникам дважды показали видеоряд из 24-х лиц, и просили определить, какую эмоцию выражает лицо на каждом изображении. Для каждой эмоции было представлено 4 женских и 4 мужских лица.

МРТ головного мозга проводилось на магнитно-резонансном томографе Philips Achieva – величина магнитной индукции 3 Тл. Протокол МРТ – сканирования состоял из: режима T2 – взвешенных изображений с целью исключения пациентов с объемным поражением вещества головного мозга; режима T1 – взвешенного градиентного эхо. Основная особенность последовательности – высокая разрешающая способность (объем одного вокселя равен 1 мм<sup>3</sup>), позволяющая произвести реконструкцию анатомических структур головного мозга в 3D – режиме и получить детальную информацию о них; и режима T2 – взвешенных изображений – последовательности, основанной на контрасте, зависящего от степени насыщения крови кислородом, с целью выявления зон активации головного мозга. Обработка данных проводилась с помощью программы SPM8 - Statistical Parametric Mapping (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK). Регистрация изображений или автоматическое

приведение к заданному пространству по специальному электронному атласу анатомических структур (использовался атлас Монреальского неврологического института, Montreal Neurological Institute, MNI 152) происходила за счёт трансформации последовательности T1 – взвешенного градиентного эха в специальную матрицу, содержащую информацию о каждой точке в пространстве, и сопоставления с усредненным массивом (атлас MNI). Полученная матрица была необходима для определений анатомических структур и дальнейшего использования в постпроцессинге. Нормализованные изображения сглаживались с использованием изотропного гауссова ядра 8 мм. Анализ проводился в SPM8. Для каждого вокселя в мозге была построена общая линейная модель для моделирования связанных с событиями изменений сигнала BOLD. Несколько вычислительных процедур, которые в совокупности называются предварительной обработкой, использовались для удаления источников шума и увеличения отношения функционального сигнала к шуму для дальнейшего анализа. Их общая цель состояла в том, чтобы воксельное пространство каждого изображения относилось к одному и тому же анатомическому пространству. Это достигалось путем совместной регистрации изображений, используя аффинные и нелинейные преобразования. Просмотр и представление интересующих областей осуществлялся в приложении SPM xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine). В интересующих областях нейрональной активности в каждом полушарии сравнивался объем областей активности в вокселях.

##### 5. *Математико-статистический метод.*

Математико-статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel, MedCalc и SPSS.

Описательная статистика проводилась путем расчета относительных (процентных) долей, средних значений, медиан, стандартных отклонений и 95% доверительных интервалов. При необходимости деления выборки на группы по какой-либо интервальной переменной проводился расчет квантилей с заданным числом групп. При сравнении значений переменных разной размерности использовалось z-преобразование для стандартизации данных.

При сравнении выборок для установления значимости различий между средними величинами в группах до и в процессе терапии использовался дисперсионный анализ повторных измерений ANOVA, ковариационный анализ и критерий знаковых рангов Уилкоксона, в независимых группах – t-критерий Стьюдента, однофакторный ANOVA и критерий U Манна-Уитни. Вследствие того, что вероятности распределения величин большинства показателей когнитивных тестов не соответствовали нормальному распределению, при оценке значимости различий между выделяемыми группами предпочтение отдавалось непараметрическим методам. При выявлении односторонним дисперсионным анализом Краскела-Уоллиса достоверности различий между несколькими группами, проводилось попарное сравнение групп с учетом поправки Бонферрони. Для определения значимости различий между распределениями номинальных и порядковых переменных в разных группах использовался критерий хи-квадрат. Уровнем статистической значимости считалась вероятность случайного различия между величинами менее 5% ( $p < 0,05$ ).

Классификация выборки осуществлялась при помощи иерархического кластерного анализа. Объединение нескольких переменных в общий фактор проводилось методом факторного анализа.

Поиск связей между переменными осуществлялся с помощью расчета коэффициентов линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. Предикторы определялись с помощью множественной линейной регрессии.

Статистическая обработка результатов фМРТ-исследования происходила с помощью программного приложения XJview. Проводился групповой анализ зон интереса в отдельных группах (one-sample t-test), а также между группами (two-sample t-test) на базе SPM8 (для MATLAB). В результате пошаговой статистической обработки были получены цветные карты с зонами нейрональной активности головного мозга при выполнении парадигмы, где функциональные данные совмещаются с анатомическими срезами. Также рассчитывались уровень статистической значимости зоны нейрональной активности, ее объем на кластерном уровне в вокселях с координатами в стереоскопическом пространстве

MNI. Порог статистической значимости –  $p_{FWEcorr} < 0,05$  (Family wise error – corrected), где пороговый сигнал ( $T$ )  $\geq 2,8$ . Морфометрический анализ был проведен в программе SPM8 методом Voxel-Based Morphometry – воксел-ориентированной морфометрии (VBM) с оценкой объема серого вещества в пределах областей, входящих в состав областей интереса.

## **2.2. Описание основной выборки исследования**

В исследовании приняло участие 238 пациентов с ДР без психотических симптомов, находящихся на амбулаторном, полустационарном и стационарном режимах лечения, соответствующих критериям включения/исключения и подписавших информированное согласие. В окончательный анализ результатов вошли данные 211 больных (100%), из которых 13 пациентов (6,2%) не прошли ни одного повторного обследования и не были включены в анализ терапевтической динамики исследуемых параметров.

Сравнение выборки настоящего исследования с общей популяцией Российской Федерации осуществлялось при помощи данных Росстата, (электронный ресурс), доступен по адресу - <https://www.gks.ru/folder/12781>.

Для оценки репрезентативности выборки депрессивных больных относительно всего массива пациентов с депрессиями были использованы данные мета-анализа G. Lim и соавторов (2018), в котором обобщены результаты 90 эпидемиологических исследований депрессивных больных с 1994 по 2014 года.

В итоговой выборке было выявлено существенное преобладанием лиц женского пола – 168 женщин (79,6%) против 43 мужчин (20,4%). В целом полученные результаты согласуются с тем фактом, что депрессии чаще развиваются у женщин, нежели у мужчин, так по данным M. Akthar-Denesh и соавт. (2007) отношение шансов развития депрессии у мужчин по сравнению с женщинами составляет 0,6. Также следует учитывать, что по данным Росстата на территории РФ отмечается отчетливое преобладание женщин, над мужчинами – 54% населения против 46% за последние несколько лет (с 2012 по 2019 год). Кроме того, на преобладание женщин в исследовании могли повлиять также социально-ролевые механизмы – большая склонность к обращению за медицинской помощью по

поводу психических расстройств у лиц женского пола, которая была зарегистрирована как в зарубежных (Thompson A.E. et al., 2016), так и в отечественных работах (Потапчик Е. Г., 2011).

При анализе возраста пациентов, включенных в исследование, было зарегистрировано отчетливое преобладание лиц молодого возраста – средний возраст по выборке составил  $31,4 \pm 7,7$  года, медиана 29. Возрастной диапазон составил 18–57 лет. При этом можно констатировать существенное расхождение между средним возрастом в изучаемой выборке и средним возрастом населения РФ по данным Росстата – 42,2 года. По-видимому, такие отличия связаны с относительно ранним дебютом аффективного заболевания (цифры см. ниже в настоящей главе), а также с исключением пациентов, страдающих депрессиями позднего возраста. Распределение возрастов пациентов по основным возрастным группам представлено в Таблице 2.2. Как можно убедиться из представленной таблицы – доминируют пациенты из возрастной группы 21–30 лет (43%), что соответствует молодому возрасту.

Таблица 2.2 – Распределение пациентов по возрасту

	18–20 лет	21–30 лет	31–40 лет	40+	Всего
Число наблюдений (%)	22 (10,4%)	91 (43%)	55 (26%)	43 (20,4%)	211 (100%)

Средний возраст дебюта аффективного заболевания в исследуемой выборке составил  $27 \pm 6,75$  года, медиана 26 лет. В соответствии с принятыми в эпидемиологических исследованиях депрессий стандартами по возрасту дебюта пациенты были распределены на группу детского и юношеского дебюта (<18 лет), дебюта в молодом возрасте (18-30 лет) и дебюта в среднем возрасте (31-50 лет) (Zisook S. et al., 2007; Park S.C. et al., 2014). Группа депрессий с поздним дебютом не выделялась в связи с критериями исключения настоящего исследования.

В целом распределение пациентов изучаемой выборки по дебюту заболевания было сопоставимо с данными, полученными на европейской и южнокорейской выборках в цитируемых эпидемиологических исследованиях, что повышает репрезентативность исследования. Распределение пациентов по группам

представлено в Таблице 2.3. Более половины пациентов отметили формирование депрессивного эпизода в молодом возрасте (32,7%), дебют аффективной симптоматики до 18 лет был относительно редким.

Таблица 2.3 – Распределение пациентов выборки по возрасту дебюта аффективного заболевания

	Группа детского и юношеского дебюта	Группа дебюта в молодом возрасте	Группа дебюта в среднем возрасте	Всего
Число наблюдений (%)	16 (7,5%)	126 (59,7%)	69 (32,7%)	211 (100%)

Следует отметить, что формирование депрессивных эпизодов в раннем возрасте может выступать одним из возможных объяснений преобладания в исследовании лиц молодого возраста. Кроме того, обращает на себя внимание относительно небольшой временной разрыв между появлением первых аффективных симптомов и включением в исследование – в среднем  $52,4 \pm 27,5$  месяца, медиана 18 месяцев (1,5 года).

По-видимому, это связано с тем, что в исследование включались пациенты с относительно небольшим количеством аффективных эпизодов, преобладали пациенты с единственным депрессивным эпизодом – 128 наблюдений (60,7%). В 48 наблюдениях (22,7%) пациент включался в исследование после развития второго по счету аффективного эпизода, а в 35 наблюдениях (16,6%) после развития третьего аффективного эпизода. Столь существенное расхождение среднего арифметического и медианы связано с доминированием пациентов с единственным эпизодом, который длился менее 2 лет и обуславливал достаточно быстрое обращение за медицинской помощью.

При обсуждении семейного статуса обращало на себя внимание большое число лиц, не состоявших на момент включения в исследование в браке – 139 пациентов (65,8%), в то время как в браке (гражданском либо официальном) состояло только 72 пациента (34,2%). В среднем соотношение состоящих и не состоящих в браке лиц на территории РФ представляется обратным – 63,3% граждан РФ состояли в браке по данным Росстата в 2010 году. Данный факт, по-видимому, объясняется относительно молодым составом выборки, средний возраст

которой лишь немногим выше среднего возраста вступления в брак – 31,55 года для мужчин и 27,58 для женщины на 2016 года по данным Росстата. У 126 включенных пациентов (59,7%) были дети, в то время как у 85 детей не было (40,3%).

В исследуемой выборке зарегистрировано существенное преобладание лиц с высшим образованием – у 180 пациентов (85,3%) было высшее или неоконченное высшее образование, в то время как среднее или среднее специальное образование было у 31 пациента (14,7%). Полученные результаты контрастируют с данными Росстата, согласно которым доля лиц с высшим и неоконченным высшим образованием в Москве составляет 57%. Накопление пациентов с высшим образованием в исследуемой выборке, по-видимому, связано с их большей осведомленностью в вопросах психического здоровья и большей обращаемостью за помощью. Данный фактор приобретает большое значение в связи с тем, что включенные пациенты страдали преимущественно нетяжелыми депрессиями, при которых обращение за помощью носило добровольный характер.

На момент включения в исследование 99 пациентов (46,9%) не работали и не учились, в то время как на учебе или работе было задействовано 112 пациентов (53,1%). Несмотря на то, что число пациентов, которые учились или работали на фоне актуальной депрессии, кажется достаточно большим – более половины наблюдений, оно существенно меньше, чем следовало бы ожидать. Так, по данным Росстата совокупная доля трудящихся и обучающихся в возрастной группе 18-40 лет достигает 85%, что существенно меньше цифр в данном исследовании и отражает негативное влияние депрессии на трудовой статус пациентов.

В изучаемой выборке была выявлена достаточно отчетливая наследственная отягощенность – лишь у 80 пациентов (37,9%) все родственники первой и второй линии родства были психически здоровы, в то время как наследственная отягощенность разного рода выявлялась у остальных 131 пациента (62,1%). Структура наследственной отягощенности представлена на Рисунке 2.1.



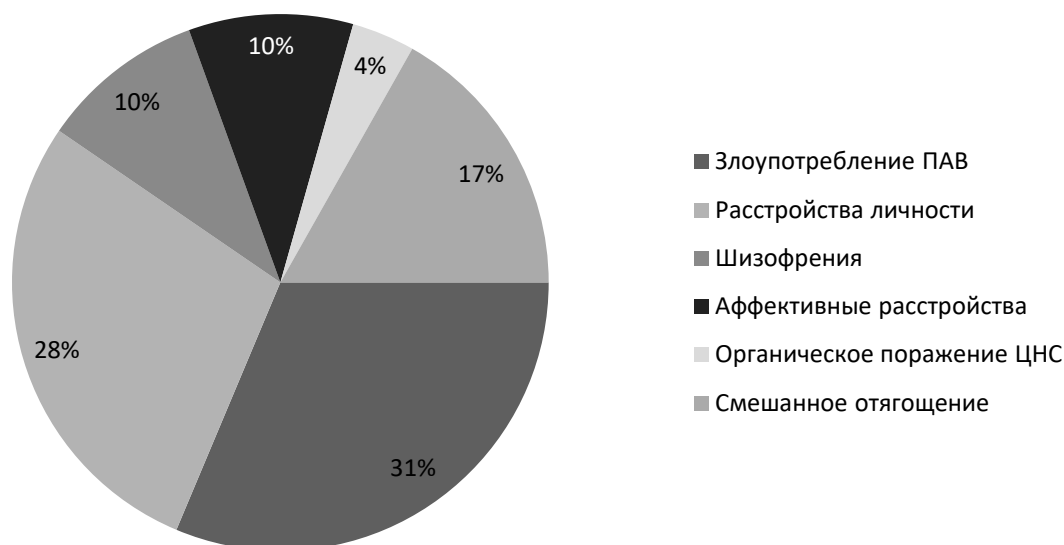


Рисунок 2.1 – Нозологическое распределение наследственной отягощенности

У 41 пациента (31%) были выявлены родственники с клинически значимым злоупотреблением ПАВ, у 37 (28%) были зарегистрированы родственники первой линии с расстройствами личности, расстройства шизофренического спектра и аффективные расстройства по отдельности были выявлены у 13 пациентов (по 10%). У 22 пациентов было выявлено несколько родственников с психическими расстройствами (17%), причем в 16 наблюдения отмечалось сочетание аффективной отягощенности с РЛ и злоупотреблением ПАВ, а в 6 наблюдения было зарегистрировано сочетание зависимости от ПАВ и РЛ.

При анализе структуры наследственной отягощенности обращает на себя внимание относительно малая представленность собственной аффективных расстройств и большая распространенность злоупотребления ПАВ и расстройств личности. Такой результат может быть связан с особенностями дизайна исследования, согласно которому не подразумевалось непосредственного обследования родственников первой линии включенных пациентов, в связи с чем данные об их психическом состоянии получались на основании слов самих пациентов. По-видимому, в части наблюдений злоупотребление ПАВ маскировало субсиндромальные аффективные расстройства, которые оставались не распознанными в связи с отсутствием психопатологического обследования. В

частности, по данным мета-анализа Conner K.R. и соавт. (2009) клинически очерченные депрессии отмечают по меньшей мере у 45% лиц с зависимостью от ПАВ, включая алкоголь.

В отсутствие непосредственного клинического обследования данные о наличии у родственников пациентов расстройств личности также следует воспринимать с осторожностью, в связи с высокой коморбидностью между РЛ (особенно пограничным) и аффективными нарушениями.

Суицидальная активность у родственников больных исследуемой выборки регистрировались относительно нечасто – в 18 наблюдениях (8,6%), причем в 11 случаях речь шла о завершенных суицидах, а в остальных семи имела место парасуицидальная активность (суицидальный шантаж, незавершенный суицид).

Соматическое\неврологическое отягощение отмечалось в изучаемой выборке нечасто, что связано в первую очередь с преимущественной представленностью относительно молодых лиц. Сопутствующие заболевания были выявлены в 34 наблюдениях (16%), причем в большинстве наблюдений (19 пациентов) речь шло о нетяжелой патологии функционального характера – вегето-сосудистой дистонии. Структура коморбидной патологии представлена на Рисунке 2.2.

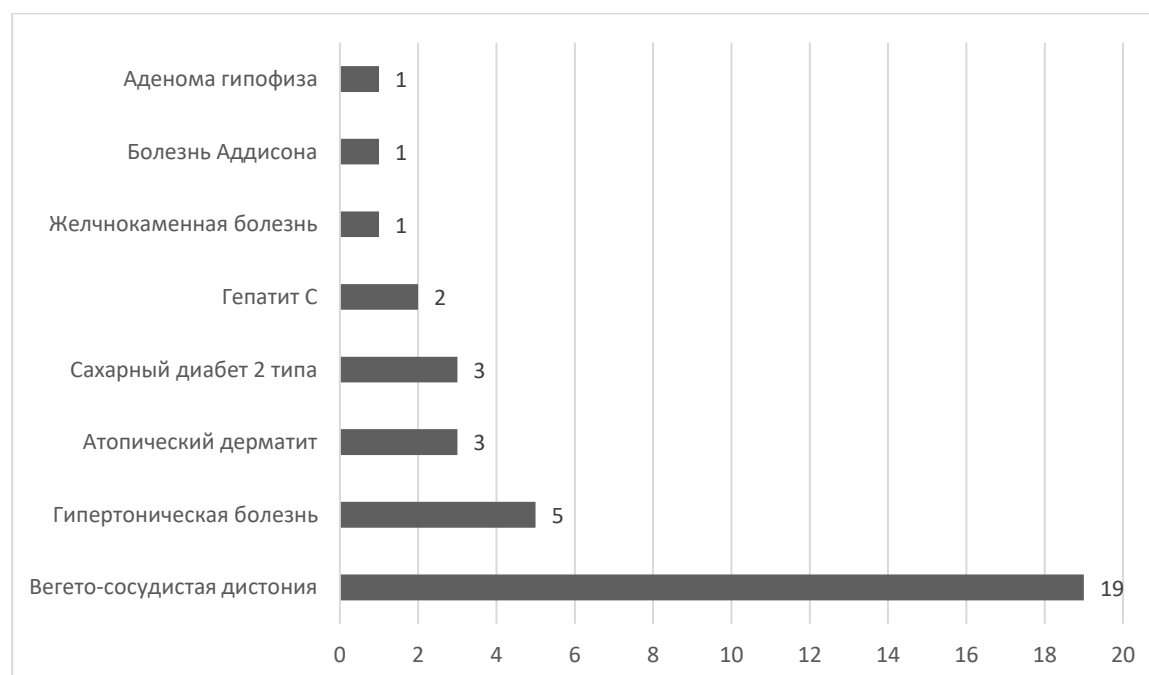


Рисунок 2.2 – Структура соматического и неврологического отягощения у пациентов выборки

Доля курильщиков в выборке была относительно невелика по сравнению с общей распространенностью табакокурения среди населения РФ – 68 наблюдений (32,2%) против 39,1% на 2018 по данным Росстата. Тем не менее, можно предположить, что такое отклонение связано с преобладанием в выборке женщин (распространенность табакокурения среди которых составляет лишь 21,7% по сравнению с мужчинами – 60,2%).

Систематическое злоупотребление алкоголем на момент осмотра было малохарактерно для изучаемой выборки, лишь 65 пациентов (30,8%) сообщали о регулярном приеме алкоголя. Запоев, систематической зависимости от ПАВ не было выявлено ни в одном из наблюдений. Вероятно, это связано с преуменьшением степени злоупотребления алкоголем на врачебном приеме.

У 55 пациентов (26%) ретроспективно были выявлены те или иные расстройства влечения в подростковом возрасте – ранний секс, алкоголизации, уходы из дома, самоповреждения. В 23 наблюдениях описанные симптомы выступали в дебюте аффективной симптоматики подросткового возраста, а у 32 больных описанные симптомы манифестировали вне рамок расстройств настроения.

### 2.3. Описание контрольных групп исследования

Для сравнительной психодиагностической оценки когнитивных функций у больных с ДР была набрана контрольная группа, в которую вошли 131 человек обоего пола, без психических расстройств, согласившихся пройти психодиагностическое обследование. Сопоставление исследовательской и контрольной группы показало отсутствие статистически значимых различий между ними по возрасту и по половому составу (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Сравнение исследовательской и контрольной группы 1 по возрасту и полу

Параметр		Исследовательская группа (211)	Контрольная группа (131)	p
Пол	мужчины	43 (20,4%)	35 (26,7%)	0,175 <sup>#</sup>
	женщины	168 (79,6%)	96 (73,3%)	
Возраст		31,4±9,3	32,8±10,9	0,403*

Примечание – \* значимость различий между группами по критерию Манна-Уитни; <sup>#</sup> значимость различий между группами по критерию хи-квадрат.

С целью определения средних величин контрольных параметров 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 (Бодалев А.А., Столин В.В., Аванесов В.С., 2000).

В качестве контроля уровня социального функционирования была набрана группа из 72 психически здоровых лиц трудоспособного возраста, добровольно прошедших психиатрическое освидетельствование с целью выявления/исключения противопоказаний для управления транспортными средствами, владения оружием, оформления на работу, поступления в вуз, давшие согласие на проведение психометрического обследования. Исследовательская и контрольная группы достоверно не отличались между собой по возрастному и половому составу участников (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Сравнение исследовательской и контрольной группы 2 по возрасту и полу

Параметр		Исследовательская группа (211)	Контрольная группа (72)	p
Пол	мужчины	43 (20,4%)	21 (29,2%)	0,125 <sup>#</sup>
	женщины	168 (79,6%)	51 (70,8%)	
Возраст		31,4±9,3	30,7±7,3	0,93*

Примечание – \* значимость различий между группами по критерию Манна-Уитни; <sup>#</sup> значимость различий между группами по критерию хи-квадрат.

Определение средних величин контрольных параметров также проводилось методом ранжирования абсолютных показателей шкал социального функционирования PSP и Q-LES-Q-SF, полученных в контрольной группе, 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 (Бодалев А.А., Столин В.В., Аванесов В.С., 2000).

### ГЛАВА 3. Клинико-психопатологическая оценка когнитивных нарушений у больных с депрессивными расстройствами

#### 3.1. Нозологическая квалификация пациентов изучаемой выборки

Для решения задач исследования включённые пациенты были разделены на три диагностические группы – с единичным депрессивным эпизодом (ДЭ), с рекуррентными депрессиями (РДР), а также с хронической депрессией (ХД). В Таблице 3.1 представлены основные социо-демографические и клинические параметры с учётом нозологического деления.

Таблица 3.1 – Основные социо-демографические и клинические параметры нозологических групп

Параметр	ДЭ	РДР	ХД	Общая выборка
Число наблюдений	100 (47,4%)	72 (34,1%)	39 (18,5%)	211 (100%)
Средний возраст	29,2 года	34,2 года	31,7 года	31,4 года
Возраст начала заболевания	28,7 года	25,7 года	26,6 года	27,0 года
Длительность текущего эпизода	6 месяцев	3,7 месяцев	51 месяц	13,6 месяцев
Средний балл шкалы MADRS	24,6	25	26,2	25

Группа единичного депрессивного эпизода (ДЭ) была самой многочисленной (100 пациентов, 47,4%), а сами депрессии по своим проявлениям были несколько менее тяжелыми (наименьший балл MADRS). По классификации МКБ-10 таким пациентам устанавливался диагноз депрессивного эпизода F32.

Для группы пациентов с рекуррентной депрессией (РДР), включавшей 72 наблюдения (34,1%), была характерна несколько большая тяжесть депрессивного эпизода (отличие не значимо), больший возраст на момент включения в исследование, несколько большее ранний возраст начала заболевания и меньшая длительность текущего депрессивного эпизода. Диагноз по МКБ-10 – F33.

Группа хронической депрессии (ХДР) заслуживает отдельного обсуждения в связи с ее диагностической неоднородностью. Изначально планировалось сформировать третью диагностическую группу из больных, полностью

соответствующих критериям дистимии (F34.1). Однако, анализ тяжести длительно протекающих депрессий и подробный сбор анамнеза позволил убедиться в несостоятельности квалификации всех пациентов с хронической депрессией как дистимических (Барденштейн Л.М., 2012). Помимо пациентов с длительно персистирующими неглубокими депрессиями (дистимиями, 16 наблюдений) туда вошли также больные с так называемыми двойными депрессиями, при которых на фоне существующей дистимии возникало ухудшение состояния, служившее непосредственным поводом обращения за помощью, которое по своим критериям вполне могло соответствовать депрессивному эпизоду, но которое было сложно разграничить с предшествовавшей ему дистимией (8 наблюдений). Также выявлялись пациенты с затяжным депрессивным эпизодом, длящимся более 2 лет (15 наблюдений), который мог быть как единственным в анамнезе, так и повторным.

С исследовательской точки зрения фактор длительности течения депрессивного состояния предполагался весьма значимым для формирования когнитивных нарушений, поэтому решено было объединить 39 пациентов с хроническими депрессивными расстройствами (18,5%) в единую группу, несмотря на формальную необходимость отнесения их к разным диагностическим рубрикам МКБ-10 (F34.1, F32, F33). Подобный подход согласуется с диагностикой затяжных депрессивных состояний в DSM-5, где категория дистимии заменена на категорию персистирующего депрессивного расстройства (англ. *persistent depressive disorder*), которое может иметь различную тяжесть (APA, 2013).

### **3.2. Синдромальная характеристика депрессий**

При детальном клинико-психопатологическом анализе на основании ведущего аффективного синдрома было выделено 5 групп – апатические (АП), астенические (АС), атипичные (АТ), тоскливые (ТО) и тревожные (ТР) депрессии. Выделение тоскливых, тревожных и апатических жалоб осуществлялось в соответствии с концепцией модальности аффекта по О.П. Вертоградовой (1980). Выделение астенической депрессии согласуется с более поздними вариантами систематики депрессий (Мосолов С.Н., 1995). Ее выделение в исследовании

обусловлено существенными отличиями их когнитивного профиля по сравнению с классическими тоскливой, тревожной и апатической депрессией. Наконец, атипичные депрессии занимали особое положение в изучаемой выборке в связи с тем, что на первый план при этом типе выходили неаффективные симптомы.

В соответствии с критериями включения и исключения изучаемая выборка была сформирована из пациентов с непсихотическими депрессиями без выраженных коморбидных расстройств. Усреднённая тяжесть по баллам шкалы MADRS по выборке являлась относительно невысокой –  $24,9 \pm 5,7$  балла (граница между депрессивным эпизодом лёгкой и умеренной тяжести). Разброс значений MADRS был достаточно велик и колебался от 12 до 44 баллов. Статистически значимых отличий полового распределения и среднего возраста между синдромальными типами выявлено не было.

В группу больных с **апатическим** вариантом депрессивного синдрома было отнесено 28 пациентов (13,3%), 5 мужчин и 23 женщины, средний возраст  $30,7 \pm 7,2$  года, средняя тяжесть по шкале MADRS –  $24,6 \pm 4,1$  балла. Пациенты этой группы характеризовались доминированием жалоб на чувство бессилия, утраты побуждений, нежелания что-либо делать. Собственно сниженное настроение описывалось преимущественно в терминах ангедонии – неспособность получать радость от жизни, ощущение «серости» окружающего мира, чувство непрекращающейся скуки. Утрата желаний и побуждений распространялась как на относительно простые побуждения (физиологические потребности, поддержание бытового комфорта и чистоты), так и на рабочие вопросы, мотивацию, планирование своей жизни. У 8 пациентов (28,5%) выявлялась анестетическая симптоматика (скорбное бесчувствие), не занимающая ни в одном из случаев доминирующего положения в клинической картине.

Несмотря на выявляемые у многих пациентов этой группы жалобы на чувство замедленности, туго подвижности мыслительных процессов, а в некоторых случаях и физической заторможенности, собственно доступная для объективной оценки исследователя идеаторная и моторная заторможенность была относительно слабо выражена и наименьшей по сравнению с другими типами депрессий.

Суточный ритм для данной группы пациентов был мало характерен, отчётливого ухудшения в утренние часы, свойственного меланхолическим депрессиям, не было выявлено ни в одном наблюдении. Трое пациентов (11%) при прицельном расспросе сообщали о том, что спустя несколько часов после пробуждения начинают чувствовать себя более бодрыми, появляется больше сил, побуждений, однако данное отличие не было кардинальным.

Идеаторный компонент апатических депрессий характеризовался малой представленностью собственно типичных для депрессии идей вины, нечистой совести и самоуничтожения (в отчётливом виде выявлены лишь у 4 пациентов, 14%). Напротив, доминирующей была охваченность мыслями о собственном плохом самочувствии, размышления о причинах, вызвавших состояние полного бессилия и апатии, обеспокоенность своим будущим, пристальное мониторирование собственного психофизического состояния. Пессимистическая оценка своего состояния не занимала в клинической картине ведущего положения, формализованная оценка пессимизма по шкале MADRS свидетельствует в пользу небольшой выраженности данного параметра (1,92 балла в среднем по группе, меньше, чем в общем по выборке на уровне тенденции при  $p=0,06$ ). При этом пессимистическая оценка собственного положения ни у одного из пациентов не приобретала генерализованного характера, подразумевающего депрессивную переоценку собственной жизни, карьеры, отношений с другими людьми и т. д.

Тревожная симптоматика была выражена в этой группе нерезко, представлена преимущественно когнитивной тревогой и была связана в основном с опасениями за свое здоровье, страхом не понравиться.

Соматовегетативные симптомы при апатических депрессиях были выражены относительно слабо. Так, несмотря на некоторое снижение аппетита, характерные в той или иной мере почти для всех пациентов этой группы (25 наблюдений, 89%) клинически значимый дефицит массы тела (потеря  $>10\%$  массы тела за последние три месяца) выявлялся лишь в 3 наблюдениях (10,7%), причём выраженных явлений кахексии не было зарегистрировано ни у одного из пациентов. Выраженные нарушения ночного сна для этой группы также не были характерны –



лишь 5 пациентов (17,8%) спонтанно предъявляли жалобы на трудности засыпания или частые пробуждения. Более характерными были жалобы на низкое качество ночного сна и отсутствие чувства отдыха наутро, которые выявлялись у большинства пациентов обсуждаемой группы (21 наблюдение, 75%).

Суицидальные мысли и действия для группы пациентов с апатическими депрессиями были малохарактерны. Ни один из включенных пациентов не сообщал об активном желании уйти из жизни, однако у 6 пациентов при детальном расспросе выявлялись пассивные суицидальные мысли, имеющие характер равнодушия к собственной судьбе, желания «случайно» умереть, заболеть тяжелым скоротечным заболеванием и т. д.

Негативное влияние депрессии на качество жизни и работоспособность пациентов было различным. Так, лишь четверо пациентов из этой группы с наиболее выраженной депрессией (28–32 балла по шкале MADRS) оказались временно нетрудоспособны, в то время как большинство пациентов сообщали лишь о падении активности и продуктивности на работе, сокращении круга досуга и уменьшении внимания, уделяемого домашнему хозяйству.

В Приложении представлена клиническая иллюстрация №1 (Приложение А).

В группу больных с **астеническим** вариантом депрессивного синдрома вошли 26 пациентов (12,3%), 7 мужчин и 19 женщин, средний возраст  $32,8 \pm 9,42$  года, средняя тяжесть по шкале MADRS –  $21,9 \pm 3,8$  балла (наименьший среди групп). Обязательные симптомокомплексы депрессии (подавленность, ангедония, идеи вины, несостоятельности) были в данной группе редуцированы и выявлялись лишь при систематизированном расспросе. На первый план выступали жалобы на чувство утомляемости, быстрой истощаемости, бессилия и раздражительности. В отличие от апатических депрессий описанные жалобы не имели тотального характера, практически не возникали в покое и манифестировали в прямой связи с физическими или умственными нагрузками.

Более выраженной в группе была когнитивная астения, выявленная у всех пациентов, в то время как сопутствующие признаки физической астении регистрировались у 16 больных (62%).

Астеническая симптоматика характеризовалась наличием как гиперестетических, так и гипостенических проявлений. У 4 пациентов (15%) отмечалась только гиперестетическая астения, и у 7 пациентов (27%) только гипостеническая, в то время как у 15 пациентов (58%) два типа астении сосуществовали.

Гиперестетическая симптоматика была представлена повышенной чувствительностью к звукам, яркому свету и эмоциональной нагрузке, а также тесно связанными с ней ирритативными симптомами – раздражительностью, вспыльчивость, трудностями контроля за эмоциональными реакциями. Гиперестетическая симптоматика играла большую роль в формировании нарушений сна, которые выявлялись у 17 пациентов (65%) и описывались преимущественно как чуткий поверхностный сон, легко прерываемый ранее незаметными стимулами – громкая ходьба соседей сверху в вечернее время, звуки проезжающих за окном автомобилей). Сниженная толерантность к эмоциональным стимулам приводила к формированию своеобразного ограничительного поведения, проявляющегося отказом от общения с родственниками, избеганием напряжённых рабочих совещаний.

Гипостения проявлялась выраженным чувством слабости, развивающимся даже вследствие незначительной физической или умственной нагрузки. В выделенной группе речь шла преимущественно об умственной утомляемости, которая лимитировала возможность пациентов в полном объёме справляться с рабочими обязанностями – составлением отчётов, проверкой заданий учеников в школе и т. д., что обуславливало необходимость делать больше перерывов в течение дня, переходить на неполный рабочий день.

Для всех пациентов данной группы было характерно наличие инвертированного суточного ритма с ухудшением в вечерние часы, которое отражало в большей степени динамику астенических симптомокомплексов – нарастание усталости, разбитости, бессилия к вечеру после дневных дел.

Нарушения аппетита были малохарактерны, клинически значимая потеря массы тела не была выявлена в группе астенических депрессий ни у одного из пациентов.

Тревожная симптоматика в обсуждаемой группе выявлялась среди относительно малого числа пациентов – в клинической беседе на чувство внутреннего напряжения и тревогу пожаловалась лишь 6 пациентов (23%), что согласуется с минимальным результатом подшкалы «внутреннее напряжение» - 2,38, достоверно ниже, чем в среднем по выборке ( $p=0,0014$ ).

В 5 наблюдениях (19%) клиническая картина астенической депрессии усложнялась за счёт присоединения ряда соматических жалоб, в числе которых были головные боли напряжения, не свойственные пациентам до начала депрессии, чувство диффузной болезненности в мышцах, потливость и головокружение.

Высокий вклад астенических симптомокомплексов в клиническую картину обуславливал необходимость дифференциального диагноза таких состояний с неврастенией, а также астеническим синдромом как проявлением сопутствующего заболевания. В пользу квалификации описанных состояний как депрессивных свидетельствует в первую очередь формальное соответствие клинической картины диагностическим критериям депрессивного эпизода по МКБ-10 – у каждого пациента в той или иной мере выявлялись признаки патологически сниженного настроения, очевидного по сравнению с присущей ему ранее нормой, а также сопровождающие астению признаки ангедонии.

Аналогично апатическим депрессиям в настоящей группе идеаторный комплекс депрессии преимущественно касался негативной оценки собственного состояния, при этом средний результат подшкалы «пессимизм» в шкале MADRS был минимальным среди всех типов и составлял 1,8 балла, что достоверно ниже, чем в целом по выборке ( $p=0,04$ ).

Представленность суицидальных мыслей и намерений в обсуждаемой группе была наименьшей по выборке. Лишь у трёх пациентов регистрировались при детальной беседе отдельные признаки пассивных суицидальных мыслей, описываемые как «усталость от жизни», «желание, чтобы происходящее скорее

завершилось». Подобная тенденция подтверждается психометрически наименьшим баллом подшкалы суицидальных мыслей в шкале MADRS – 0,73, достоверно ниже, чем результат по выборке – 1,33 ( $p=0,0011$ ).

В Приложении представлена клиническая иллюстрация №2 (Приложение Б).

Больные с **атипичной** депрессией, в количестве 46 человек (21,8%), 10 мужчин и 36 женщин, средний возраст  $33,2\pm 8,94$  года, средняя тяжесть по шкале MADRS –  $25,3\pm 5,3$  балла, представляли собой самую сложную в клиническом отношении и в то же время гетерогенную группу. Выделение атипичных депрессий осуществляется на основании доминирования в клинической картине целого ряда неаффективных психических расстройств, которые в отечественной психиатрии описываются как патохарактерологические, соматизированные и ипохондрические (Синицкий В.Н., 1986; Смулевич А.Б., 2014).

Для 16 больных с атипичными депрессиями (34,7%) было характерно доминирование в клинической картине патохарактерологических проявлений, сопоставимых с явлениями истероидной дисфории, впервые описанной D. Klein и J. Davis (1969). Речь идет о пациентах, у которых наиболее отчетливыми симптомами при депрессии были повышенная чувствительность к фрустрации, обострившаяся по сравнению с доболезненной нормой нетерпимость к пренебрежению со стороны окружающих, повышенная потребность во внимании, конфликтность, направленная на близких людей, в первую очередь супругов. На описанные проявления наслаивались, собственно, дисфорическая симптоматика в виде раздражительности, неспособность контролировать вспышки гнева, проявляющиеся как криком, так и поведенческими актами (битье посуды, нанесение ударов кулаком по стене, прикусывание пальца на руке). Стоит отметить, что аутоагрессивные действия (сампорезы, укусы, повреждение кулаков о стену) отмечались лишь в 6 наблюдениях (37,5% от 16 больных) и ни в одном из них не занимали доминирующего положения в клинической картине.

В 7 наблюдениях из этой подгруппы (43% от 16 больных) дисфорические вспышки сопровождались отчетливой диссоциативной симптоматикой (полное

или частичное амнезирование эпизода крика, битья посуды, а также событий, вызвавших раздражение).

Вторая подгруппа пациентов с атипичными депрессиями была немногочисленной и состояла лишь из 5 наблюдений (11%). Для этой подгруппы было характерно формирование в структуре депрессии ранее не свойственных соматизированных проявлений – диффузных мышечных болей, субъективно воспринимаемых нарушений ритма сердца, потливости, кожного зуда, болей в области эпигастрия и вздутия живота. У всех пациентов данной группы неприятные ощущения локализовались по меньшей мере в двух системах органов.

Во всех пяти случаях клиническая картина, собственно, соматизированных симптомов дополнялась явлениями невротической ипохондрии, ключевой характеристикой которой были опасения по поводу того, что наблюдаемые симптомы могут быть проявлением нераспознанного соматического заболевания, представляющего прямую угрозу для жизни пациента. Соответственно этому формировалось медицинское поведение, направленное на поиск предполагаемого заболевания – многократные обращения к врачам, перепроверка анализов, ознакомление с медицинской литературой и длительное чтение популярных источников в сети интернет, касающихся здоровья.

У 25 пациентов (54%) отмечалось сосуществование истерических проявлений и соматизированной симптоматики, причем последняя приобретала характер, сходный с описанными Н.И. Бурениной (1997) «телесные фантазии» – образные телесные ощущения, напоминающие реальные предметы – «горящий огонь в животе», «нож, прокалывающий сердце», «спица, пронзающая область эпигастрия»

У существенной части пациентов этой группы (13 наблюдений, 52% от 25 наблюдений) этой группы большую роль играли также псевдоневрологические (конверсионные симптомы) в виде преходящих эпизодов «предобморочных» состояний, сопровождающихся системными головокружениями, мышечной слабостью или спазмами и судорогами, комом в горле, транзиторными нарушениями походки (астазия-абазия).

На фоне существующих соматизированных и псевдоневрологических симптомов формируется картина так называемой истероипохондри (Семке В. Я., 1991), при которой с обострённым вниманием к функционированию своего тела и полиморфные соматизированные, и конверсионные симптомы сочетаются с демонстративным поведением, направленным на принятие роли больного и поиск помощи.

Объединение описанных групп пациентов в рамках единой категории атипичной депрессией оправдано как явным перекрыванием патохарактерологических и соматизированных симптомов (у 54% пациентов имелись и те, и другие симптомы, сходством клинической картины собственно аффективных симптомов), так и значительным сходством клинической структуры собственно аффективной симптоматики (Марачев М.П., 2011; Аведисова А.С., Марачев М.П., 2012).

Идеаторный комплекс при атипичных депрессиях характеризовался доминированием представления о собственной неудачливости, плохом здоровье и т. д. Характерно было отсутствие самообвинения и широкая представленность идей виновности родственников и друзей пациента в своем плохом самочувствии – экстернальная направленность вектора вины, описанная при реактивных депрессиях Е.И. Вороновой и Э.Б. Дубницкой (2016). Достаточно выраженными у пациентов этой группы были явления ангедонии, которая зачастую выступала в качестве первого указания на аффективный характер страдания в противовес трактовке состояния как чисто ипохондрического или патохарактерологического. Для пациентов были характерны жалобы на появление с началом депрессии несвойственного ранее чувства «скуки», «отсутствия радости», сравнимого с ощущением от «надоевшей компьютерной игры». Особенно болезненно ангедония ощущалась в связи со свойственным этой группе заострения восприятия негативных эмоций – раздражения, гнева, разочарования. Напротив, собственно явлений психической анестезии при атипичных депрессиях выявлено не было.

Суточный ритм для этого типа депрессий был нехарактерен, напротив отмечалось существенное колебание выраженности аффективной и

ипохондрической симптоматики в ответ на внешние обстоятельства обстоятельств фрустрирующего характера (утяжеление симптомов после конфликта с супругом, улучшение самочувствия после выполнения МРТ, не выявившего патологических изменений).

Снижение аппетита, похудание и бессонница были малохарактерны для пациентов с атипичными депрессиями (зарегистрированы у 11 пациентов суммарно, 23,9%), напротив более характерным было эпизодическое усиление аппетита, а также сонливость в дневное время (зарегистрированы у 29 больных (63%).

При оценке влияния атипичной депрессии на степень трудовой адаптации и качество жизни обращало на себя внимание явное несоответствие между выраженностью жалоб, предъявляемых пациентами и относительно сохранной способностью выполнять работу и прибегать к различным формам проведения досуга.

В Приложении представлена клиническая иллюстрация №3 (Приложение В).

В группу пациентов с **тоскливым** вариантом депрессивного синдрома были включены 57 человек (27,0%), 11 мужчин и 46 женщин, средний возраст  $30,5 \pm 10,3$  года, средняя тяжесть по шкале MADRS –  $28,1 \pm 6,0$  балла. Больные этой группы были наиболее тяжелыми в исследуемой выборке, что подтверждается как результатами шкалы MADRS в целом, так и показателями отдельных подшкал, описывающих наиболее характерные симптомы депрессии. По сравнению с остальной выборкой общий балл MADRS был достоверно выше ( $p=0,0059$ ), также достоверно выше были результаты подшкал «наблюдаемая печаль» ( $p=0,03$ ), «внутреннее напряжение» ( $p=0,001$ ), «ухудшение сна» ( $p=0,02$ ), «неспособность испытывать чувства» ( $p=0,009$ ), «пессимизм» ( $p=0,00014$ ) и «суицидальные мысли» ( $p=0,0078$ ).

Клиническая картина тоскливых депрессий была в целом сопоставима с литературными описаниями. Тяжесть состояния пациентов определялась классическими депрессивными симптомами патологически сниженного настроения, достигающего степени классической тоски с загрудинной проекцией,

выраженной ангедонией, идеями самообвинения и представлениями о безвыходности своего состояния. Также пациенты в этой группе характеризовались наиболее выраженными явлениями психомоторного заторможенности, которая была отчётливо заметна при клиническом интервью у 31 пациента (55%).

Идеаторный комплекс тоскливых депрессий был преимущественно представлен идеями собственной никчёмности, бессилия, безнадёжности своего положения, неспособности вернуться к доболезненному уровню функционирования. Данный тип депрессии был единственным, при котором регистрировалась депрессивная переоценка прошлой жизни, были характерны многочисленные руминативные размышления о ранее принятых решениях, оживление воспоминаний о неприятных и тягостных событиях жизни.

У 17 пациентов (30%) в группе была выявлена также анестетическая симптоматика в форме болезненного психического бесчувствия с утратой способности испытывать эмоции и фиксацией на имеющемся эмоционально дефиците.

Большую роль в структуре жалоб больных играли сообщения о тоске, которая описывалась как типично, в форме недифференцированного тягостного загрудинного чувства (18 пациентов, 32%), так и в форме ощущений, сопоставимых с телесными фантазиями, подобными «чувству каменной плиты на груди, мешающей вдохнуть» (21 пациент, 37,5%).

Правильный суточный ритм выявлялся практически у всех пациентов группы (51 пациент, 91%) и характеризовался пиком плохого самочувствия в утренние часы, что сочеталось с типичными нарушениями сна по типу поздней инсомнии (ранние окончательные пробуждения). Нарушения сна по типу ранней и средней инсомнии регистрировались у 7 (12,5%) и 16 (28,5%) пациентов соответственно. У 2 пациентов (3,5%) были выявлены признаки анестезии чувства сна, с убеждённой уверенностью в полном его отсутствии на протяжении нескольких месяцев.

Также отчётливыми были нарушения аппетита, в той или иной мере выявляемые у всех пациентов этой группы. При этом 36 пациентов (64%) жаловались на снижение аппетита, которое существенно не сказывалось на объёме



потребляемое пищи и весе больных, у 12 больных (21%) отмечалось исчезновение вкуса пищи, а 8 больных (14%) сообщали об отвращении к пище, приводившее к существенному снижению объёма потребляемых калорий. Клинически значимое похудание отмечалось у 14 больных (25%).

Несмотря на существенно больший балл по подшкале суицидальных мыслей по сравнению с остальной выборкой, явных суицидальных действий не было выявлено ни у одного из включенных пациентов. Тем не менее, отдельные проявления авитального идеаторного комплекса регистрировались у 40 пациентов (71%). У 34 пациентов (61%) из них суицидальные мысли имели исключительно пассивный характер и реализовывались в форме размышлений о бесперспективности существования, предпочтительности смерти и желании стать жертвой несчастного случая или болезни. У 6 пациентов (11%) суицидальные мысли имели активный характер и выражались в размышления о предпочтительном способе ухода из жизни, ознакомлении со способами суицида в литературе и сети интернет.

Тоскливые депрессии оказывали наиболее отчётливое негативное влияние на социальную адаптацию, трудоспособность и качество жизни. 30 пациентов (53%) обратились за врачебной помощью с прямыми жалобами на неспособность работать или вести домашнее хозяйство.

В Приложении представлена клиническая иллюстрация №4 (Приложение Г).

Группа пациентов с **тревожным** вариантом депрессивного синдрома состояла из 54 человек (25,6%), 13 мужчин и 41 женщина, средний возраст  $30,4 \pm 9,34$  года, средняя тяжесть по шкале MADRS –  $23,9 \pm 5,8$  балла, и по своим клиническим проявлениям были близка к тоскливой, однако отличилась несколько меньшей тяжестью.

Тревога в структуре этого типа депрессий имела отчётливо генерализованный характер и была направлена преимущественно вперёд (футуристическая тревога по А. Е. Личко (1983)) касалась широчайшего спектра жизненных ситуаций – отчёты на работе, необходимость спланировать трудный день. Динамика тревожных проявлений также была сопоставима с таковой при

генерализованном тревожном расстройстве – «свободно плавающая тревога», усиливающаяся перед ответственными делами или на фоне стресса и не полностью проходящая в покое (Мосолов С.Н., 2007).

Когнитивное восприятие генерализованной тревоги сопровождалось широким кругом соматизированных проявлений, которые отмечались у 37 пациентов (68,5%) и были преимущественно представлены мышечные напряжением, потливостью, одышкой, субъективно воспринимаемыми перебоями в работе сердца и болями в животе.

Выраженная тревожная симптоматика была очевидна также и при оценке внешнего вида и поведения больных из этой группы – в частности у них выявлялись такие поведенческие корреляты тревоги как бегающий взгляд, ёрзанье на стуле, потирание ладоней, склонность переспрашивать беспокоящие вопросы.

Собственно, гипотимия в данной группе проявлялась в форме подавленности, представления о собственной несостоятельности и неспособности справиться даже с минимальными трудностями.

У 32 больных (59%) отмечалось сосуществование тоски и тревоги, локализованной в загрудинном пространстве, что затрудняло их дифференциацию как для пациента, так и для врача-психиатра.

В данной группе также выявлялся суточный ритм с ухудшением в утренние часы, однако в большей степени он был связан с тревожной симптоматикой, а не с динамикой гипотимии. Пациенты жаловались на максимальную выраженность тревоги в утренние часы, которая описывалась как «страх перед наступающим днём» и характеризовались руминативным прокручиванием в голове возможных негативных исходов предстоящих дел. Нарушения сна в этой группе были наиболее разнообразными – ранняя инсомния была выявлена у 17 больных (31%), средняя инсомния у 21 больного (38%) и поздняя инсомния у 5 больных (9%).

Нарушения аппетита вплоть до отвращения к пище регистрировались у 41 больного (76%) и также обнаруживали тесную связь с тревогой, усиливаясь по мере нарастания тревожной симптоматики. Клинически значимый дефицит массы тела был выявлен у 17 больных (31%).

Стойкие суицидальные мысли для данной группы были малохарактерны, однако 34 пациента (60,7%) сообщали, что при высокой выраженности тревоги или при длительной бессоннице у них возникают мысли о смерти, как возможном избавлении от тягостных переживаний.

В Приложении представлена клиническая иллюстрация №5 (Приложение Д).

Помимо анализа клинических особенностей синдромальных типов депрессии также анализировалось соотношение формы течения аффективного заболевания и синдромального типа депрессии (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Нозологическое распределение выделенных депрессивных синдромов

Нозология	Апатическая	Астеническая	Атипичная	Тоскливая	Тревожная
ДЭ	10 (35%)	7 (27%)	26 (57%)	26 (46%)	31 (57%)
РДР	9 (32,5%)	14 (53%)	15 (32%)	20 (36%)	14 (26%)
ХД	9 (32,5%)	5 (20%)	5 (11%)	11 (18%)	9 (17%)
Всего	28 (100%)	26 (100%)	46 (100%)	56 (100%)	54 (100%)

Было установлено, что существенно большая доля апатических депрессий (32,5%) по сравнению с другими синдромальными типами протекает по типу хронической депрессии. В свою очередь, астенические депрессии наиболее часто формируются в рамках рекуррентных депрессий. Атипичные, тоскливые и тревожные депрессии характеризовались сходным нозологическим распределением, наиболее часто они формировались по типу единичного эпизода, реже в рамках рекуррентных фаз и наиболее редко они представляли собой хроническую депрессию. Все выявленные отличия были на уровне тенденций без статистической значимости.

### 3.3. Клиническая характеристика когнитивных нарушений.

В связи с тематикой диссертационного исследования, жалобы пациентов на когнитивные функции были вынесены в настоящий подраздел для более подробного и дифференцированного описания.

Для систематизации когнитивных нарушений у депрессивных больных использовалась систематика нейрокогнитивных доменов, предложенная в DSM-5<sup>7</sup>

<sup>7</sup> Первоначально домены DSM-5 использовались для более точной клинической квалификации органической патологии ЦНС, однако в последующем они стали применяться также по отношению к расстройствам тревожного и аффективного профиля (Sachdev P.S. et al., 2014)

(Таблица 3.3). Для каждого из доменов описаны большие (англ. major) и малые (англ. minor) проявления. Кроме того, описание каждого из доменов сопровождалось как примерами клинических проявлений дисфункции, так и тестами, позволяющими верифицировать когнитивную-дисфункцию. В настоящем разделе излагаются клиничко-психопатологические проявления когнитивной дисфункции, то есть их феноменология, результаты тестирования пациентов изложены в следующих разделах.

Таблица 3.3 – Нейрокогнитивные домены по DSM-5

Нейрокогнитивный домен	Пример симптоматики или жалоб
<b>Комплексное внимание</b>	<p><b>Большие проявления:</b> отмечаются выраженные трудности переключения внимания между стимулами различной модальности, информация воспринимается без затруднений только в упрощённом виде. Удержание в памяти новой информации (номера телефонов, адреса) грубо нарушена, либо невозможна вовсе.</p> <p><b>Малые проявления:</b> привычная работа или задача требует больше времени, чем раньше. При проверке обнаруживается большее число ошибок. Мышление и выполнение задач проходит легче в отсутствие раздражающих стимулов (телевидения, радио, разговор с другим человеком).</p>
<b>Исполнительные функции</b>	<p><b>Большие проявления:</b> полная неспособность выполнять комплексные задачи, пациент нуждается в фокусировке на чем-то одном. Испытывает потребность в помощи в повседневной жизни и принятии решений.</p> <p><b>Малые проявления:</b> выполнение нескольких заданий разом доставляет выраженные сложности, тяжелее вернуться к выполнению работы после того, как она была чем-то прервана. Необходимость планирования или распределения усилий доставляет выраженное утомление. Могут быть жалобы на усталость от общения с большими группами людей из-за трудности переключения с одной темы разговора на другую.</p>
<b>Научение и память</b>	<p><b>Большие проявления:</b> повторяется в беседе, не может запомнить даже небольшой перечень дел на день или какую-либо еще информацию, нуждается в постоянном напоминании или составлении «шпаргалки» с напоминаниями.</p> <p><b>Малые проявления:</b> трудно вспоминать недавние события, нужны постоянные напоминания или подсказки для восприятия сюжета книги или кинофильма, забывчивость в бытовых вещах (к примеру, забывает про коммунальные платежи)</p>

## Продолжение Таблицы 3.3

Нейрокогнитивный домен	Пример симптоматики или жалоб
<b>Речь</b>	<b>Большие проявления:</b> отмечаются выраженные трудности в понимании речи или разговоре. Речь обедняется и теряет гибкость с тенденцией к большему использованию местоимений или вспомогательных оборотов по типу «понимаешь, о чем я», «та вещь, как она называется» <b>Малые проявления:</b> трудности с подбором слов, особенно сложных или редко используемых, грамматические ошибки и трудности при согласовании слов в предложении.
<b>Перцептивно-моторные навыки</b>	<b>Большие проявления:</b> значительные сложности при выполнении ранее привычной работы (вождение автомобиля, работа с инструментами), которые зачастую усиливаются в условиях дефицита сенсорной информации (ночное время, неосвещаемое помещение) <b>Малые проявления:</b> появляются сложности с выполнением ранее привычной работы, чаще совершает ошибки при отвлечении внимания, возрастает потребность в подсказках (сверяется с картой, инструкцией и т. д.)
<b>Социальное познание</b>	<b>Большие проявления:</b> утрата способности корректировать свое поведение и избегать социально неприемлемых тем в разговоре (сексуальная, религиозная, политическая и другая тематика). Не может отвлечься от интересующей темы несмотря на то, что она неприемлема для окружающих или полностью им не интересна. Утрачивается способность к подбору соответствующей ситуации одежды, отсутствует критика к имеющимся нарушениям. <b>Малые проявления:</b> отмечается нерезко выраженное изменение поведения или привычек, которое заметно окружающим. Появляются трудности в интерпретации социально-значимых стимулов. Снижается способность к эмпатии или коррекции своего поведения.

Спонтанно жалобы на когнитивные функции высказывались 89 пациентами (42%) в целом по выборке, однако при анализе по группам было выявлено, что доля спонтанных жалоб на когнитивное функционирование в существенной степени зависит от ведущего депрессивного синдрома (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Синдромальное распределение доли пациентов, высказывающих жалобы на когнитивное функционирование

	АП	АС	АТ	ТС	ТР	Всего
Число пациентов, высказывающих жалобы на когнитивное функционирование	8 (28,5%)	20 (77%)	33 (71%)	12 (21%)	16 (29,6%)	89 (42%)
Общее число пациентов	28 (100%)	26 (100%)	46 (100%)	57 (100%)	54 (100%)	211 (100%)

Как можно убедиться из представленной таблицы, наиболее характерными жалобами на когнитивное функционирование являются в группах астенической и атипичной депрессии, в то время как доля таких жалоб для апатических, тоскливых и тревожных депрессий сопоставима и достаточно мала. Наблюдаемый факт может быть связан как с клинико-патогенетическими особенностями выделенных типов депрессий, так и с тем, что при более типичных и тяжелых депрессиях внимание пациентов сосредоточено на более тягостных симптомах (мучительная тревога, чувство бессилия, тоска), в то время как когнитивное функционирование в значительной степени остаётся за пределами внимания пациентов (Mohn C., Rund V.R., 2016).

В связи с этим имеет смысл рассмотреть конкретный профиль когнитивных нарушений для каждого из синдромальных типов, опираясь на систематику нейрокогнитивных доменов DSM-5.

В целом, для депрессий в изучаемой выборке более характерными были нарушения первых трёх доменов: комплексное внимание, исполнительные функции, научение и память. Перцептивно-моторные навыки, речь и социальное познание нарушались реже, что согласуется с данными литературы (Perini G. et al., 2019). Выраженные проявления когнитивного дефицита не были выявлены ни у одного из пациентов, что, по-видимому, связано с особенностями изучаемой выборки, в которую не включались пациенты с психотическими и органическими психическими расстройствами, а также больные пожилого возраста.

У пациентов с **апатическими** депрессиями преобладали нарушения исполнительных функций, что согласуется с данными о их связи с апатией, полученными на выборках пациентов с органическим поражением ЦНС (Tiel C. et al., 2019). Наиболее типичными были трудности инициации действия, быстрого переключения между делами и полная неспособность выполнять работу, требующую последовательного переключения между различными процессами.

При этом многие пациенты описывали указанные жалобы в контексте субъективного чувства заторможенности. Тем не менее, при объективной оценке врачом было показано, что для пациентов с апатической депрессией

заторможенность малохарактерна и является наименьшей при сравнении с другими типами. Таким образом, речь шла именно о нарушении исполнительных функций, то есть о трудностях инициации и поддержания активности.

Профиль задействованных нейрокогнитивных доменов при **астеническом** варианте депрессивного синдрома был существенно шире и характеризовался нарушением избирательного внимания, и в меньшей степени исполнительных функций. Истинных нарушений памяти и научения (неспособность вспомнить недавние события, необходимость подсказок при просмотре фильмов и сериалов) при астенических депрессиях выявлено не было.

Характерной чертой когнитивной дисфункции при астенических депрессиях была связь со степенью утомления и выраженное торможение когнитивных функций при необходимости поддерживать высокий уровень активности в течение длительного времени. При большой выраженности астенической депрессии систематическое выполнение работы оказывалось вовсе невозможным из-за быстрого нарастания рассеянности, объективно верифицируемой забывчивости (ошибки в текстах, оговорки), неспособности сосредоточить внимание.

В отличие от других типов депрессии, пациенты отчётливо ощущали наличие когнитивных нарушений, тяготились ими, рассматривали как одну и ключевых причин для обращения к врачу.

При **атипичных** депрессиях спектр когнитивной дисфункции был наиболее широким и разнообразным, что не позволяло выделить какой-то один клинически описываемый профиль. В целом было зарегистрировано нарушение исполнительных функций, комплексного внимания, памяти, речи и перцептивно-моторных навыков. Наиболее характерной чертой когнитивных нарушений при этом типе депрессий была их большая изменчивость, что, по-видимому, связано с существенным вкладом патохарактерологических (истерических) факторов.

Для **тоскливого** варианта депрессивного синдрома было характерно наличие дисфункции в доменах комплексного внимания, исполнительных функций, а также речи.

Нарушения комплексного внимания и исполнительных функций были в целом аналогичным таковым при апатических и астенических депрессиях, однако в отличие от астенических депрессий нарушения внимания характеризовались большей тотальностью, мало зависели от отдыха или утомления.

Нарушения речи проявлялись трудностями в подборе слов, обеднением речи, меньшей речевой гибкостью, формализмом и лаконичностью ответов.

В отличие от апатических депрессий, пациенты были менее склонны описывать имеющиеся у них симптомы как заторможенность, однако фактически психомоторное замедление было наиболее выражено в этой группе пациентов.

Когнитивные нарушения при тоскливых депрессиях подчинялись закономерностям суточного ритма, достигая пика выраженности в утренние часы, что коррелировали с нарастанием психомоторной заторможенности, и ослабевали к вечеру по мере послабления аффективной симптоматики.

При этом когнитивные нарушения у пациентов с тоскливыми депрессиями реже всего становились предметом жалоб, что, по-видимому, связана с большой тяжестью самой депрессии и избирательным вниманием пациентов к таким труднопереносимым симптомам как витальная тоска, неотвязные размышления о бесперспективности бытия.

При **тревожных депрессиях** клинически выявляюсь преимущественно нарушения комплексного внимания, характеризующиеся рассеянностью, трудностями удержания большого объёма информации, бытовой забывчивостью (забытые ключи, оставленный без присмотра кофе). Кроме того, отчётливо отмечалось нарушение внимания при выполнении работы – пациенты сообщали, что стали совершать больше ошибок при составлении документов, получали больше нареканий из-за выполненной с дефектами работы. Несмотря на достаточно большую выраженность нарушений внимания пациенты редко фиксировались на них в связи с большой выраженностью собственно тревожной симптоматики.

Изолированное нарушение внимания в целом характерно для тревожных расстройств, причём по данным литературы (Najmi S. et al., 2012) при



изолированной тревоге происходит исключительно нарушение функции внимания при переходе от малого объёма информации к большому, а при сопутствующей депрессии спектр нарушений внимания становится шире.

Таким образом, клинико-психопатологические проявления депрессий у пациентов, включенных в исследование, были неоднородны, что позволило выделить пять синдромальных типов: апатические, астенические, атипичные, тоскливые и тревожные. Клиническая картина когнитивных нарушений и спектр вовлечённых нейрокогнитивных доменов отличались для каждого из выделенных типов. Наибольшее число жалоб на когнитивное функционирование при этом характерно для пациентов с наименее тяжёлыми депрессиями – астеническими и атипичными.

## ГЛАВА 4. Психодиагностическая оценка когнитивных нарушений у больных с депрессивными расстройствами

На первом этапе исследования основной задачей являлась оценка когнитивных функций в остром периоде депрессии до начала психофармакологической терапии. В анализ результатов первого этапа исследования вошли 211 пациентов.

### 4.1. Оценка памяти у больных с ДР

Свойства памяти оценивались с помощью двух тестовых методик – запоминания слов и запоминания эмоционально нейтральных лиц. Оба теста были направлены на исследование кратковременной зрительной памяти. В случае запоминания слов оценивалась вербальная память, а в случае запоминания лиц – образная.

В тесте «Память на слова» основным оценочным показателем являлось суммарное число правильных ответов (*продуктивность*). Также оценивались *скорость* (среднее время выполнения одного ответа), *точность* (вероятность правильного ответа) и *эффективность* (отношение правильно выполненных проб к их общему числу в тесте, скорректированное на вероятность случайного угадывания) выполнения методики. Для всех оцениваемых показателей выполнялось условие, при котором более высокому уровню качества (отраженному в наименовании показателя) соответствовало большее числовое значение.

Средние арифметические величины всех показателей в исследуемой выборке были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (Таблица 4.1). У пациентов показатели средней *продуктивности*, *точности* и *эффективности* были меньше нижней границы, а средняя *скорость* – в пределах границ средних рангов соответствующих параметров контрольной группы.

*Продуктивность*, *точность* и *эффективность* выполнения теста «Память на слова» были снижены<sup>8</sup> в целом у половины (49,3%) больных. При этом у 11,4%

---

<sup>8</sup> Здесь и далее понятия «низкий» и «ниже среднего» относительно рангов контрольной группы для большинства показателей означают худшее по сравнению с контролем проявление качества, вне зависимости от того меньшим

пациентов выявлялись «низкие» показатели *продуктивности*, и у пятой части (19,9%) – «низкие» *точность* и *эффективность*. *Скорость* выполнения теста была «ниже среднего» у 22,3% больных, и еще у 17,1% – «низкой», что суммарно составило 39,4%. (Таблица 4.2).

Таблица 4.1 – Средние показатели теста «Память на слова» у больных с ДР

Показатель	Пациенты	Контрольная группа	Границы средних рангов контрольной группы <sup>9</sup>	Значимость различий по t-критерию	Значимость различий по критерию Манна-Уитни
	М±СКО	М±СКО		р	р
Продуктивность <sup>1</sup>	22,4±5,8	24,4±4,5	24–26	<b>0,001</b>	<b>0,007</b>
Скорость <sup>1</sup>	13,6±3,3	14,8±4,6	12,8–15,9	<b>0,012</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Точность <sup>1</sup>	0,75±0,19	0,81±0,15	0,80–0,87	<b>0,001</b>	<b>0,006</b>
Эффективность <sup>1</sup>	55,8±24,5	65,2±25,4	60,0–72,2	<b>0,001</b>	<b>0,006</b>

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Таблица 4.2 – Распределение пациентов по показателям теста «Память на слова» в зависимости от рангов контрольной группы

Показатель	Число пациентов с «низким» показателем	Число пациентов с показателем «ниже среднего»	Число пациентов с показателем в пределах средних рангов	Число пациентов с показателем «выше среднего»	Число пациентов с «высоким» показателем
Продуктивность	11,4% (24/211)	37,9% (80/211)	29,4% (62/211)	12,8% (27/211)	8,5% (18/211)
Скорость	17,1% (36/211)	22,3% (47/211)	35,5% (75/211)	19,4% (41/211)	5,7% (12/211)
Точность	19,9% (42/211)	29,4% (62/211)	29,4% (62/211)	12,8% (27/211)	8,5% (18/211)
Эффективность	19,9% (42/211)	29,4% (62/211)	29,4% (62/211)	12,8% (27/211)	8,5% (18/211)

Распределение пациентов по рангам («низкий», «ниже среднего», «средний», «выше среднего» и «высокий») для каждого из показателей теста наглядно объясняет различия средних арифметических величин между исследовательской и

(например, для количества правильных действий или скорости выполнения) или большим (например, для числа ошибок или затраченного времени) числовым значением оно выражается. Аналогично понятие «высокий» и «выше среднего» в большинстве случаев означает лучшее проявление параметра по сравнению с контролем. Для некоторых показателей, отдельно оговариваемых в тексте (например, при оценке поспешных/запаздывающих действий), оптимальными являются значения ближе к средним, а «ниже» и «выше» расцениваются как нежелательные отклонения в противоположные стороны.

<sup>9</sup> Определение границ рангов описано в главе «Методы исследования и характеристика больных» (стр. 81)

контрольной группами – чем больше пациентов с «низкими» и «ниже среднего» параметрами, тем больше отклонение средних в сторону низких значений и достоверность различий. При равномерном распределении пациентов по рангам различия с контрольной группой практически нивелируются.

Чтобы ответить на вопрос сколько же всего было пациентов со сниженными показателями при запоминании слов, а у скольких не выявлялось признаков дефицита, был проведен анализ абсолютного и относительного числа депрессивных больных с одним, двумя, тремя и всеми сниженными показателями теста, который установил, что доля таких пациентов составляла 62,1% (Таблица 4.3). При этом число больных со снижением всех четырех характеристик было сравнительно небольшим – 14,2%. Встречаемость «низких» показателей при запоминании слов пациентами составила 30,8%, среди которых у 5,2% больных все показатели были «низкими». У всех пациентов с единственным сниженным показателем выявлялось замедление *скорости* вспоминания, при достаточных количестве и правильности припомненных слов. Можно сказать, что *скорость* демонстрировала независимые от остальных показателей свойства, то есть она могла быть низкой при достаточных *продуктивности, точности и эффективности* и наоборот. Так как расчеты показателей *точности и эффективности* были взаимосвязаны, их уровни в точности коррелировали друг с другом.

Таблица 4.3 – Встречаемость сниженных показателей теста «Память на слова» у больных с ДР

Ранги показателей	Число больных со сниженными показателями					
	0	1	2	3	4	Всего
«Низкие»	69,2% (145/211)	10,9% (23/211)	7,1% (15/211)	7,6% (16/211)	5,2% (11/211)	30,8% (65/211)
«Низкие» + «ниже среднего»	37,9% (80/211)	12,7% (27/211)	-	22,7% (48/211)	26,5% (56/211)	62,1% (131/211)

В тесте «Память на лица» основным оценочным показателем являлось количество правильных ответов (*продуктивность*), более высокому уровню которого соответствовало большее числовое значение. Оценивались также *эффективность* (отношение средней латентности правильного ответа к

вероятности безошибочного ответа), *латентность* решения (средняя латентность правильного ответа) и *стабильность* (нормированная вариативность ответов в процентах), более высокому уровню которых соответствовали меньшие числовые значения.

Средняя величина *продуктивности* у депрессивных больных находилась в пределах границ средних рангов и была лишь незначительно меньше среднего значения контрольной группы. Средние *эффективность* и *латентность* в группе пациентов выходили за рамки средних рангов и достоверно были хуже контрольных показателей. Средняя вариативность ответов оказалась статистически значимо меньшей в исследуемой выборке по сравнению с контролем, что формально свидетельствует о большей *стабильности* при выполнении данного теста пациентами (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Средние показатели теста «Память на лица» у больных с ДР

Показатель	Пациенты	Контрольная группа	Границы средних рангов контрольной группы	Значимость различий по t-критерию	Значимость различий по критерию Манна-Уитни
	М±СКО	М±СКО		р	р
Продуктивность <sup>1</sup>	28,4±6,2	28,9±6,8	27–29	0,462	0,822
Эффективность <sup>2</sup>	9541±2554	8625±2686	7586–8975	<b>0,002</b>	<b>0,0006</b>
Латентность решения <sup>2</sup>	6195±1715	5673±1899	4933–5823	<b>0,009</b>	<b>0,001</b>
Стабильность <sup>2</sup>	48,5±15,7	53,9±15,8	49,4–56,1	<b>0,002</b>	<b>0,0003</b>

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

«Низкие» значения *эффективности* и *латентности* решения отмечались почти у трети больных (соответственно 31,8% и 28,9%), а с учетом тех, чьи показатели были «ниже средних» (соответственно 19,4% и 27,0%), доли пациентов с худшими по сравнению со средними контрольными параметрами составили более 50% (Таблица 4.5). Реже встречалось снижение *стабильности* (всего 22,8%), достигавшее низких значений только у 7,6% больных.

Таблица 4.5 – Распределение пациентов по показателям теста «Память на лица» в зависимости от рангов контрольной группы

Показатель	Число пациентов с «низким» показателем	Число пациентов с показателем «ниже среднего»	Число пациентов с показателем в пределах средних рангов	Число пациентов с показателем «выше среднего»	Число пациентов с «высоким» показателем
Продуктивность	16,6% (35/211)	26,5% (56/211)	23,2% (49/211)	20,9% (44/211)	12,8% (27/211)
Эффективность	31,8% (67/211)	19,4% (41/211)	28,9% (61/211)	12,8% (27/211)	7,1% (15/211)
Латентность решения	28,9% (61/211)	27,0% (57/211)	21,3% (45/211)	18,5% (39/211)	4,3% (9/211)
Стабильность	7,6% (16/211)	15,2% (32/211)	19,4% (41/211)	28,4% (60/211)	29,4% (62/211)

Общее количество больных со сниженными показателями теста «Память на лица» составило 83,4%, а с «низкими» – 48,3% (Таблица 4.6). У большинства из них отмечалось снижение одного (29,4% всего, 19,4% – «низкие») или двух показателей теста (26,1% всего, 22,7% – «низкие»). Среди пациентов с единично сниженными показателями преобладали больные, давшие меньшее число правильных ответов (*продуктивность*) при достаточном уровне остальных показателей, то есть эти испытуемые не тратили много времени на ответ и совершали больше ошибок. Вместе с тем, как уже отмечалось выше, исследуемая выборка не отличалась по средней величине показателя *продуктивности* от контрольной группы. Наиболее распространенным вариантом сниженных двух показателей оказалось сочетание низкой *эффективности* и большой *латентности* распознавания. Такие пациенты тратили значительно больше времени на распознавание лиц, что снижало эффективность выполнения теста. Так как средние величины этих показателей достоверно отличались у больных и здоровых лиц, можно сделать вывод, что при депрессии не столько страдает способность запоминания и распознавания лиц, сколько увеличивается ее латентность.

Таблица 4.6 – Встречаемость сниженных показателей теста «Память на лица» у больных с ДР

Ранги показателей	Число больных со сниженными показателями					
	0	1	2	3	4	Всего
«Низкие»	51,7% (109/211)	19,4% (41/211)	22,7% (48/211)	4,3% (9/211)	1,9% (4/211)	48,3% (102/211)
«Низкие» + «ниже среднего»	16,6% (35/211)	29,4% (62/211)	26,1% (55/211)	19,4% (41/211)	8,5% (18/211)	83,4% (176/211)

Таким образом, 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.

Анализ корреляционных связей между различными показателями тестов «Память на слова» и «Память на лица» выявил очень слабые достоверные зависимости между индексом *скорости* вспоминания слов и *эффективностью*, *латентностью* и *стабильностью* вспоминания лиц (Таблица 4.7), что свидетельствует о связи между вербальным и образным типами краткосрочной зрительной памяти, обусловленной по-видимому различными нейробиологическими и нейрофизиологическими механизмами, лежащими в их основе (Ariza M. et al., 2006).

Таблица 4.7 – Корреляции между показателями тестов «Память на слова» и «Память на лица» у пациентов с ДР

Показатели		Пл Пр	Пл Эф	Пл ЛР	Пл Ст
ПС Пр	г-Пирсона	0,018	-0,109	-0,035	-0,077
	г-Спирмена	0,144	0,07	0,123	0,02
ПС Ск	г-Пирсона	0,057	<b>-0,257**</b>	<b>-0,197*</b>	<b>-0,183*</b>
	г-Спирмена	-0,01	<b>-,199*</b>	<b>-,185*</b>	-0,05
ПС Тч	г-Пирсона	0,019	-0,093	-0,019	-0,062
	г-Спирмена	0,144	0,07	0,124	0,02
ПС Эф	г-Пирсона	0,09	-0,026	0,071	-0,031
	г-Спирмена	0,146	0,068	0,123	0,019

Примечание - \*\* корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

## 4.2. Оценка внимания у больных с ДР

Особенности внимания у пациентов с ДР исследовались с помощью классических визуальных эмоционально нейтральных («холодных») сигналов – колец Ландольта и таблицы Шульте, позволяющих оценивать внешнее, то есть перцептивное внимание.

В тесте «Избирательность внимания» оценивалась преимущественно селективность перцептивного внимания, заключающаяся в способности выделять из стимульного поля (в данном случае – колец Ландольта) заданный объект среди дистракторов, имеющих высокую степень сходства друг с другом. Основным интегративным показателем скорости и точности выполнения теста являлась *эффективность* – отношение средней латентности правильного ответа к вероятности безошибочного ответа. Также рассчитывались *латентность* решения (средняя латентность правильного ответа) и *стабильность* (нормированная вариативность ответов в процентах). Более высокому уровню всех трех показателей соответствовали меньшие числовые значения.

Несмотря на то средние значения *эффективности* и *латентности* у больных были несколько хуже, чем соответствующие параметры контрольной группы, их величины находились в пределах контрольных средних рангов, а различия не были статистически значимыми. Как и в случае с тестом «Память на лица», средняя вариативность селективности внимания была меньше у пациентов с ДР чем в контрольной группе, однако эта разница была недостоверной (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Средние показатели теста «Избирательность внимания» у больных с ДР

Показатель	Пациенты	Контрольная группа	Границы средних рангов контрольной группы	Значимость различий по t-критерию р	Значимость различий по критерию Манна-Уитни р
	М±СКО	М±СКО			
Эффективность <sup>2</sup>	8476±2444	8353±2216	7310–8785	0,742	0,936
Латентность решения <sup>2</sup>	8034±2275	7758±2128	6850–8504	0,433	0,78
Стабильность <sup>2</sup>	52,5±13,2	54,1±12,3	53,4–57,8	0,455	0,479

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.



Доля депрессивных больных с «низкими» и «ниже средних» показателями *эффективности* в сумме составила 40,3%, *латентности* – 41,7% и *стабильности* – 45% (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Распределение пациентов по показателям теста «Избирательность внимания» в зависимости от рангов контрольной группы

Показатель	Число пациентов с «низким» показателем	Число пациентов с показателем «ниже среднего»	Число пациентов с показателем в пределах средних рангов	Число пациентов с показателем «выше среднего»	Число пациентов с «высоким» показателем
Эффективность	20,4% (43/211)	19,9% (42/211)	29,4% (62/211)	17,1% (36/211)	13,3% (28/211)
Латентность	19,9% (42/211)	21,8% (46/211)	27,5% (58/211)	21,3% (45/211)	9,5% (/211)
Стабильность	21,3% (45/211)	23,7% (50/211)	13,7% (29/211)	21,3% (45/211)	19,9% (42/211)

60,7% больных имели в разной степени сниженные показатели теста «Избирательность внимания», а у 36% выявлялись «низкие» уровни параметров (Таблица 4.10). Величина *эффективности* напрямую зависела от *латентности* решения, поэтому в подавляющем большинстве случаев снижения одного показателя другой также оказывался сниженным. Таких пациентов оказалось 19,4% (15,2% больных с «низкими» показателями). Единственно сниженным параметром могла быть только *стабильность*, и доля больных, у которых был снижен только этот показатель, составила 17,1% (у 15,5% больных он был «низким»), однако снижение одной *стабильности* не могло свидетельствовать о дефиците внимания, а указывало лишь на его неравномерность.

Таблица 4.10 – Встречаемость сниженных показателей теста «Избирательность внимания» у больных с ДР

Ранги показателей	Число больных со сниженными показателями				
	0	1	2	3	Всего
«Низкие»	64,0% (135/211)	15,6% (33/211)	15,2% (32/211)	5,2% (11/211)	36,0% (76/211)
«Низкие» + «ниже среднего»	39,3% (83 /211)	17,1% (36 /211)	19,4% (41/211)	24,2% (51/211)	60,7% (128/211)

Способность к распределению внимания оценивалась в тесте «Отыскивание чисел», представляющего собой компьютерную модификацию таблицы Шульте со случайно расположенными цифрами для последовательного отыскивания. На

выполнение теста отводилось фиксированное время 3 минуты. В результате рассчитывались показатели *продуктивность* (суммарное число правильных ответов) и *скорость* (среднее время выполнения одного ответа). Более высокому уровню обоих показателей соответствовали большие числовые значения.

Средние величины *продуктивности* и *скорости* у пациентов совсем незначительно отличались в меньшую сторону по сравнению с контрольными значениями и вписывались в границы средних рангов контрольной группы (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Средние показатели теста «Отыскивание чисел» у больных с ДР

Показатель	Пациенты	Контрольная группа	Границы средних рангов контрольной группы	Значимость различий по t-критерию	Значимость различий по критерию Манна-Уитни
	М±СКО	М±СКО		р	р
Продуктивность <sup>1</sup>	27,3±5,7	27,8±7,4	26–28	0,480	0,801
Скорость <sup>1</sup>	9,10±1,90	9,34±2,73	8,66–9,33	0,371	0,786

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

В силу ограниченности теста «Отыскивание чисел» по времени показатели *продуктивность* и *скорость* являлись созависимыми, поэтому ранжирование пациентов полностью совпадало по обоим параметрам. Численность депрессивных больных с суммарно «низкими» и «ниже средних» показателями *продуктивности* и *скорости* составила чуть больше трети (37,9%) от всей выборки (Таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Распределение пациентов по показателям теста «Отыскивание чисел» в зависимости от контрольной группы

Показатель	Число пациентов с «низким» показателем	Число пациентов с показателем «ниже среднего»	Число пациентов с показателем в пределах средних рангов	Число пациентов с показателем «выше среднего»	Число пациентов с «высоким» показателем
Продуктивность	18,5% (39/211)	19,4% (41/211)	26,1% (55/211)	25,6% (54/211)	10,4% (22/211)
Скорость	18,5% (39/211)	19,4% (41/211)	26,1% (55/211)	25,6% (54/211)	10,4% (22/211)

Анализ корреляционных зависимостей между различными показателями тестов «Избирательность внимания» и «Отыскивание чисел» выявил слабые, но достоверные связи между всеми показателями избирательности и распределения внимания (Таблица 4.13), найденные с помощью двух разных методов корреляционного анализа.

Таблица 4.13 – Корреляции между показателями тестов «Избирательность внимания» и «Отыскивание чисел» у пациентов с ДР

Показатели		ОЧ Пр	ОЧ Ск
ИВ Эф	г-Пирсона	<b>-0,351**</b>	<b>-0,351**</b>
	г-Спирмена	<b>-0,349**</b>	<b>-0,352**</b>
ИВ ЛР	г-Пирсона	<b>-0,360**</b>	<b>-0,360**</b>
	г-Спирмена	<b>-0,359**</b>	<b>-0,362**</b>
ИВ Ст	г-Пирсона	<b>-0,271**</b>	<b>-0,271**</b>
	г-Спирмена	<b>-0,244**</b>	<b>-0,245**</b>

Примечание – \*\* корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

Также были установлены очень слабые связи *скорости* вспоминания слов с показателями избирательности и распределения внимания, и еще в меньшей степени – *стабильности* вспоминания лиц с распределением внимания (Таблица 4.14). То, что именно *скорость* выполнения теста на вербальную память и *стабильность* выполнения пробы на образную память коррелировали с параметрами внимания, может быть обусловлено помимо прочего компьютерной реализацией методик, в которых были задействованы один и тот же зрительный анализатор (восприятие информации на экране) и сходные мануальные манипуляции (нажатие клавиш на клавиатуру) испытуемых.

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 (Keller A.S. et al., 2019; Ladouceur C.D. et al., 2012; Olvet D.M., Klein D.N., Najcsak G., 2010).

Таблица 4.14 – Корреляции между показателями памяти и внимания у пациентов с ДР

Показатели		ИВ Эф	ИВ ЛР	ИВ Ст	ОЧ Пр	ОЧ Ск
ПС Пр	г-Пирсона	-0,071	-0,079	-0,002	0,098	0,097
	г-Спирмена	0,012	0,023	0,043	0,146	0,144
ПС Ск	г-Пирсона	<b>-,302**</b>	<b>-,329**</b>	-0,112	<b>,297**</b>	<b>,298**</b>
	г-Спирмена	<b>-,274**</b>	<b>-,295**</b>	-0,104	<b>,340**</b>	<b>,341**</b>
ПС Тч	г-Пирсона	-0,065	-0,072	0,001	0,093	0,093
	г-Спирмена	0,01	0,022	0,042	0,146	0,144
ПС Эф	г-Пирсона	-0,043	-0,041	0,03	0,106	0,106
	г-Спирмена	0,009	0,02	0,041	0,146	0,144
ПЛ Пр	г-Пирсона	-0,073	-0,056	-0,001	0,103	0,103
	г-Спирмена	-0,073	-0,056	-0,011	0,089	0,089
ПЛ Эф	г-Пирсона	0,139	0,147	-0,06	-0,13	-0,13
	г-Спирмена	0,141	0,121	-0,09	-0,089	-0,091
ПЛ ЛР	г-Пирсона	0,095	0,109	-0,056	-0,078	-0,078
	г-Спирмена	0,096	0,09	-0,066	-0,085	-0,086
ПЛ Ст	г-Пирсона	0,113	0,134	0,08	<b>-,219*</b>	<b>-,220*</b>
	г-Спирмена	0,12	0,118	0,08	-0,12	-0,125

Примечание – \*\* корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

### 4.3. Оценка психомоторных функций у больных с ДР

Исходя из понимания психомоторных функций как относительно устойчивых индивидуальных особенностей выполнения движений, проявляющихся в характеристиках точности, скорости (частоты), силы, координации и т.п. (Озеров В.П., 2002), в настоящем исследовании в качестве изучаемого фактора психомоторики была выбрана простая зрительно-моторная реакция, характеризующиеся возможно быстрым ответом, заранее известным простым одиночным движением на внезапно появляющийся, но тоже заранее известный визуальный сигнал (Ильин Е.П., Умнов В.П., 1976). Оценка времени реакции при помощи простого зрительно-моторного теста широко используется для оценки психомоторных функций у пациентов с ДР и входит в состав многих тестовых батарей (Buyukdura J.S., McClintock S.M., Croarkina P.E., 2011).

В качестве основного показателя выполнения задания использовалось среднее латентное время реакции (*латентность реакции*), лучшему уровню которого соответствовали меньшие числовые значения. Большие значения второго

оцениваемого показателя – вариативности времени реагирования (*стабильности*), могли быть связаны с пропуском сигналов, свидетельствующем либо о неблагоприятном состоянии испытуемого, либо о низкой концентрации внимания. Используемая в исследовании версия теста отличалась увеличенной продолжительностью, что позволило оценить еще и *выносливость* (силу) психомоторного процесса по тренду в динамике интервальных показателей результативности выполнения теста. Для качества *выносливости* приветствовались средние уровни выраженности параметра, а крайние значения свидетельствовали о неблагоприятной эффективности.

По результатам исследования среднее латентное время реакции у больных было достоверно больше (то есть хуже) допустимых средних значений контрольной группой. Показатель *стабильность* также выходил за пределы контрольных средних значений, однако это отклонение было статистически незначимым. Качество *выносливость* отличалось от контроля в худшую сторону незначительно (Таблица 4.15).

Таблица 4.15 – Средние показатели теста «Сенсомоторная реакция» у больных с ДР

Показатель	Пациенты	Контрольная группа	Границы средних рангов контрольной группы	Значимость различий по t-критерию	Значимость различий по критерию Манна-Уитни
	М±СКО	М±СКО		р	р
Латентность реакции <sup>2</sup>	298,2±36,7	288,0±34,9	275,7–291,0	0,063	<b>0,03</b>
Стабильность <sup>2</sup>	16,4±4,1	15,9±3,2	14,6–16,2	0,370	0,757
Выносливость <sup>3</sup>	- 1,15±25,23	0,024±35,68	-6,74–6,31	0,787	0,982

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Доля больных с «низким» параметром *латентности реакции* составила 20,4%, а «ниже среднего» – 36,5%, что в сумме превышало половину численности исследуемой выборки. Пациентов с суммарно сниженными качествами *стабильности* и *выносливости* было меньше половины – 39,8% и 38,8% соответственно (Таблица 4.16)

Таблица 4.16 – Распределение пациентов по показателям теста «Сенсомоторная реакция» в зависимости от рангов контрольной группы

Показатель	Число пациентов с «низким» показателем	Число пациентов с показателем «ниже среднего»	Число пациентов с показателем в пределах средних рангов	Число пациентов с показателем «выше среднего»	Число пациентов с «высоким» показателем
Латентность реакции	20,4% (43/211)	36,5% (77/211)	20,4% (43/211)	15,6% (33/211)	7,1% (15/211)
Стабильность	22,3% (47/211)	17,5% (37/211)	21,3% (45/211)	17,5% (37/211)	21,3% (45/211)
Выносливость	21,3% (45/211)	17,5% (37/211)	25,6% (54/211)	16,1% (34/211)	19,4% (41/211)

Анализ встречаемости сниженных показателей сенсомоторной реакции у депрессивных больных показал, что общее число таких пациентов достаточно велико – 89,6%. В то же время у большого числа больных отмечалось снижение только одного параметра. В качестве единственного «низкого» качества реже всего встречалась *стабильность*, затем *латентность реакции* и чаще всего – *выносливость*. При этом все три параметра были «низкими» у небольшого числа пациентов (4,3%). Больше всего была доля пациентов с двумя «низкими» и «ниже среднего» показателями – 38,9% (Таблица 4.17).

Таблица 4.17 – Встречаемость сниженных показателей теста «Сенсомоторная реакция» у больных с ДР

Ранги показателей	Число больных со сниженными показателями				
	0	1	2	3	Всего
«Низкие»	40,3% (85/211)	40,3% (85/211)	15,2% (32/211)	4,3% (9/211)	59,7% (126/211)
«Низкие» + «ниже среднего»	10,4% (22/211)	28,9% (61/211)	38,9% (82/211)	21,8% (46/211)	89,6% (189/211)

Корреляционный анализ связи сенсомоторной реакции с показателями кратковременной памяти и внимания показал, что латентность и стабильность коррелировали с показателями вербальной и образной кратковременной памяти и избирательности внимания (Таблица 4.18).

Таким образом, 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 отличились от средних нормальных величин.

Таблица 4.18 – Корреляции между показателями сенсомоторной реакции и памяти, внимания у пациентов с ДР

Показатели		СМР ЛР	СМР Ст	СМР Вн
ПС Пр	г-Пирсона	<b>-0,245*</b>	<b>-0,256**</b>	-0,138
	г-Спирмена	-0,004	-0,019	-0,081
ПС Ск	г-Пирсона	<b>-0,297**</b>	-0,166	-0,082
	г-Спирмена	-0,142	-0,003	-0,051
ПС Тч	г-Пирсона	<b>-,214*</b>	<b>-0,235*</b>	-0,143
	г-Спирмена	-0,003	-0,019	-0,081
ПС Эф	г-Пирсона	-0,162	-0,172	-0,148
	г-Спирмена	-0,005	-0,02	-0,079
ПЛ Пр	г-Пирсона	-0,121	-0,055	0,102
	г-Спирмена	<b>-0,168*</b>	-0,102	0,102
ПЛ Эф	г-Пирсона	<b>0,185*</b>	0,066	-0,062
	г-Спирмена	0,07	-0,042	-0,024
ПЛ ЛР	г-Пирсона	0,135	0,026	0,009
	г-Спирмена	-0,001	-0,083	0,058
ПЛ Ст	г-Пирсона	0,118	0,077	-0,081
	г-Спирмена	0,075	0,061	-0,092
ИВ Эф	г-Пирсона	<b>0,242**</b>	<b>0,221**</b>	-0,011
	г-Спирмена	,171*	0,079	-0,024
ИВ ЛР	г-Пирсона	<b>0,236**</b>	<b>0,218**</b>	-0,003
	г-Спирмена	<b>0,175*</b>	0,062	-0,009
ИВ Ст	г-Пирсона	0,083	0,118	0,134
	г-Спирмена	0,071	0,077	0,097
ОЧ Пр	г-Пирсона	-0,186	-0,024	-0,04
	г-Спирмена	-0,165	0,031	-0,018
ОЧ Ск	г-Пирсона	-0,189	-0,026	-0,04
	г-Спирмена	-0,165	0,027	-0,022

Примечание - \*\* корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

#### 4.4. Оценка исполнительных функций у больных с ДР

Понятие «executive functions» (англ.), чаще всего переводимое на русский язык как «исполнительные функции», широко используется в современной исследовательской литературе (Григорьева В.Н., Ковязина М.С., Тхостов А.Ш., 2006; Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008) для обозначения психических процессов, играющих организующую (регуляторную) роль по отношению к поведению, участвующих в реализации большинства этапов целенаправленного поведенческого акта: от его инициации (постановки цели, контроля импульсов) и подготовки (антиципации, планирования) до регуляции и контроля

непосредственного исполнения (контроля, переключаемости, использования обратной связи, подавления интерферирующих воздействий), поэтому в отечественной литературе также именуемых регуляторными или управляющими (Левин О.С., Аникина М.А., Васенина Е.Е., 2012; Краснов В.Н. и соавт., 2013). Следует отметить, что, в силу отсутствия единого критерия, отделяющего исполнительные функции от других психических процессов, затруднительно обрисовать границы содержания данного термина. В результате список относимых к исполнительным функциям процессов варьирует у разных авторов. К наиболее часто упоминаемым можно отнести следующие: постановку целей, планирование, антиципацию, возможность гибкой смены когнитивных установок, торможение и контроль импульсов, поддержание деятельности и подавление влияния интерферирующих воздействий, коррекцию ошибок, распределение ресурсов внимания (Алексеев А.А., Рупчев Г.Е., 2010; Degl'Innocenti A., Ågren H., Wäckman L., 1998 Lezak M.D. et al., 2012). Ряд исследователей также относят к исполнительным функциям рабочую память (McCabe D.P. et al., 2010).

Группа тестовых заданий для оценки исполнительных функций включала арифметический счет, нейродинамические тесты («Функциональная подвижность нервных процессов» (ФПНП), «Баланс нервных процессов» (БНП), «Динамичность») тест Струпа и «Стресс-тест».

Методика «Арифметический счет» предназначалась для исследования прежде всего *оперативной (рабочей) памяти*, как одного из важных поддоменов исполнительных функций, обеспечивающего возможность хранения и временного использования информации (Baddeley A. D., Hitch G., 1974; McCabe D.P. et al., 2010; 208. Eriksson J. et al., 2015). Последовательное устное выполнение четырех арифметических действий (сложение, вычитание, умножение и деление) с целыми числами от 1 до 100 представляет собой тест типа непрерывной (последовательной) исполнительской задачи (англ. continuous performance task, СРТ), сочетающей составляющую на хранение информации с параллельной задачей ее обработки (Carlisle N.B., 2019). Основным показателем теста «Арифметический счет» являлось общее количество правильных ответов (*продуктивность*). Также



измерялись *скорость* (отношение количества просмотренных заданий к затраченному на это времени), *точность* (отношение суммарного числа правильных ответов к общему количеству просмотренных примеров) и *эффективность* (отношение правильно выполненных проб к их общему числу в тесте, скорректированное на вероятность случайного угадывания). Выраженность всех качеств имела прямую зависимость от величины их показателей. Продолжительность теста была ограничена 5 минутами.

Выполнение «Арифметического счета» пациентами отличалось от контрольной группы достоверно более низкими средними показателями *продуктивности* и *скорости*, уровни которых были меньше нижних границ контрольных средних рангов (Таблица 4.19). Средняя *точность* арифметического счета совсем не различалась между сравниваемыми группами, а средняя *эффективность*, как показатель, связанный с продуктивностью, была ниже у депрессивных больных, однако не на величину статистически значимой разницы.

Таблица 4.19 – Средние показатели теста «Арифметический счет» у пациентов с ДР

Показатель	Пациенты	Контрольная группа	Границы средних рангов контрольной группы	Значимость различий по t-критерию	Значимость различий по критерию Манна-Уитни
	М±СКО	М±СКО		р	р
Продуктивность <sup>1</sup>	10,1±5,4	11,7±5,1	11,0	<b>0,045</b>	<b>0,023</b>
Скорость <sup>1</sup>	2,65±1,29	3,05±1,19	2,8–3,0	<b>0,03</b>	<b>0,007</b>
Точность <sup>1</sup>	0,75±0,13	0,76±0,11	0,77–0,81	0,679	0,79
Эффективность <sup>1</sup>	24,4±14,7	28,4±15,4	23,2–30,0	0,076	0,091

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Распределение пациентов по рангам «низких» и «ниже средних» показателей в отношении *продуктивности* (47,4% и 10,4%) и *скорости* (45,5% и 10,9%) были практически идентичными. В целом доля пациентов со сниженными *продуктивностью* и *скоростью* была около 60% (Таблица 4.20).

Таблица 4.20 – Распределение пациентов по показателям теста «Арифметический счет» в зависимости от рангов контрольной группы

Показатель	Число пациентов с «низким» показателем	Число пациентов с показателем «ниже среднего»	Число пациентов с показателем в пределах средних рангов	Число пациентов с показателем «выше среднего»	Число пациентов с «высоким» показателем
Продуктивность	47,4% (100/211)	10,4% (22/211)	7,6% (16/211)	10,0% (21/211)	24,6% (52/211)
Скорость	45,5% (96/211)	10,9% (23/211)	14,7% (31/211)	8,5% (18/211)	20,4% (43/211)
Точность	20,4% (43/211)	22,7% (48/211)	19,9% (42/211)	17,5% (37/211)	19,4% (41/211)
Эффективность	35,5% (75/211)	18,5% (39/211)	12,3% (26/211)	12,3% (26/211)	21,3% (45/211)

Общее число пациентов с дефицитом каких-либо параметров арифметического счета оказалось 69,7%, а «низкие» уровни показателей присутствовали у 52,6% больных (Таблица 4.21). Снижение *продуктивности* часто влекло за собой уменьшение скорости и в особенности эффективности, поэтому у пациентов только с одним сниженным показателем было не много (всего 11,4%).

Таблица 4.21 – Встречаемость сниженных показателей теста «Арифметический счет» у больных с ДР

Ранги показателей	Число больных со сниженными показателями					
	0	1	2	3	4	Всего
«Низкие»	47,4% (100/211)	5,2% (11/211)	11,4% (24/211)	22,3% (47/211)	13,7% (29/211)	52,6% (111/211)
«Низкие» + «ниже среднего»	30,3% (64/211)	11,4% (24/211)	3,3% (7/211)	25,1% (53/211)	29,9% (63/211)	69,7% (147/211)

Анализ корреляционных отношений показателей «Арифметического счета» с индексами кратковременной памяти установил достоверные слабые и очень слабые связи между *продуктивностью*, *скоростью* и *эффективностью* оперативной памяти и скоростью вербальной кратковременной памяти (Таблица 4.22). *Точность* оперативной памяти коррелировала со всеми индексами образной кратковременной памяти. Наибольшее число достоверных корреляций оперативной памяти было выявлено в отношении внимания, что, во-первых, согласуется с результатами других исследований (Oberauer K., 2019), а во-вторых, вполне закономерно, так как система контроля над вниманием или «центральный

управляющий элемент» по A.D. Baddeley и G. Hitch (1974) является одним из компонентов оперативной памяти. Кроме того, методики типа непрерывной (последовательной) исполнительской задачи (СРТ) в различных вариантах также используются для оценки способности удерживать/распределять внимание (Shalev N., Humphreys G., Demeyere N., 2018). В то же время параметры оперативной памяти не были связаны с какими-либо показателями сенсомоторной реакцией.

Таблица 4.22 – Корреляции между показателями оперативной памяти и кратковременной памяти, внимания, скорости сенсомоторной реакции у пациентов с ДР

Показатели		АС Пр	АС Ск	АС Тч	АС Эф
ПС Пр	r-Пирсона	-0,03	-0,022	-0,081	-0,031
	r-Спирмена	-0,058	-0,067	-0,01	-0,026
ПС Ск	r-Пирсона	<b>0,282**</b>	<b>0,339**</b>	-0,12	<b>0,212*</b>
	r-Спирмена	<b>0,245**</b>	<b>0,311**</b>	-0,137	0,174
ПС Тч	r-Пирсона	-0,033	-0,027	-0,078	-0,033
	r-Спирмена	-0,059	-0,069	-0,009	-0,027
ПС Эф	r-Пирсона	-0,042	-0,044	-0,068	-0,034
	r-Спирмена	-0,059	-0,069	-0,008	-0,027
ПЛ Пр	r-Пирсона	0,028	0,007	0,062	0,034
	r-Спирмена	0,069	0,049	0,067	0,073
ПЛ Эф	r-Пирсона	-0,088	-0,156	0,142	-0,018
	r-Спирмена	-0,061	-0,137	<b>0,189*</b>	0,01
ПЛ ЛР	r-Пирсона	-0,074	-0,145	0,159	-0,011
	r-Спирмена	-0,07	-0,149	<b>0,189*</b>	0,001
ПЛ Ст	r-Пирсона	-0,092	-0,168	0,144	-0,021
	r-Спирмена	-0,017	-0,12	<b>0,239**</b>	0,064
ИВ Эф	r-Пирсона	<b>-0,243**</b>	<b>-0,299**</b>	0,141	<b>-0,194*</b>
	r-Спирмена	<b>-0,204*</b>	<b>-0,267**</b>	0,134	-0,155
ИВ ЛР	r-Пирсона	<b>-0,244**</b>	<b>-0,298**</b>	0,135	<b>-0,197*</b>
	r-Спирмена	<b>-0,203*</b>	<b>-0,265**</b>	0,131	-0,156
ИВ Ст	r-Пирсона	<b>-0,172*</b>	<b>-0,185*</b>	0,02	-0,162
	r-Спирмена	-0,152	-0,17	-0,019	-0,144
ОЧ Пр	r-Пирсона	<b>0,458**</b>	<b>0,420**</b>	<b>0,292**</b>	<b>0,454**</b>
	r-Спирмена	<b>0,387**</b>	<b>0,335**</b>	<b>0,204*</b>	<b>0,405**</b>
ОЧ Ск	r-Пирсона	<b>0,460**</b>	<b>0,422**</b>	<b>0,289**</b>	<b>0,456**</b>
	r-Спирмена	<b>0,386**</b>	<b>0,337**</b>	<b>0,200*</b>	<b>0,404**</b>
СМР ЛР	r-Пирсона	-0,143	-0,167	0,059	-0,104
	r-Спирмена	0,002	-0,009	0,088	0,022
СМР Ст	r-Пирсона	0,086	0,051	0,114	0,112
	r-Спирмена	0,002	-0,009	0,088	0,022
СМР Вн	r-Пирсона	0,123	0,126	0,069	0,103
	r-Спирмена	0,158	0,153	0,031	0,144

Примечание - \*\* корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

Таким образом, при выполнении арифметических действий пациентами с ДР у них было выявлено достоверное снижение количества правильных ответов и

скорости выполнения заданий по сравнению с участниками контрольной группы, что однозначно свидетельствует о дефиците оперативной памяти, связанном с депрессией.

Еще одним важным конструктом исполнительных функций является система *«сдерживающего контроля»* (англ. inhibitory control), то есть произвольного контролирования или подавления стимулов, не имеющих отношения к цели (Palmwood E.N., Krompinger J.W., Simons R.F., 2017; Tiego J., 2018). Данный поддомен чаще всего оценивают с помощью нейродинамических методик, построенных на парадигмах либо «go/no-go», либо «стоп-сигнал» (Aker M. et al., 2016).

Методика ФПНП соответствует широко используемой в исследованиях сдерживающего контроля парадигме «go/no-go», которая требует от испытуемого реакции на одни сигналы и игнорирования других (Georgiadi E. et al., 2011; Nixon N. et al., 2013; Aker M. et al., 2016). Подвижность нервной системы интерпретировалась как максимальный темп переработки информации по дифференцированию различных положительных и тормозных раздражителей. Основным информативным показателем являлась *пропускная способность*, которая индексировала максимальный темп переработки информации по дифференцированию положительных и тормозных стимулов, и величина которой была прямо пропорциональна выраженности качества. Другим важным индексом теста служила *предельная (максимальная) скорость переработки информации*, отражающая минимальный межсигнальный интервал. Качество этого параметра было тем лучше, чем меньше была его величина. Также оценивались *динамичность* как показатель скорости овладения навыком выполнения новой задачи, выраженный в процентах от максимально возможного значения, и *импульсивность* как показатель доминирующей тенденции либо к совершению спонтанных, быстрых, недостаточно подготовленных решений и действий, либо к осуществлению более осторожных и точных действий, в том числе ценой игнорирования части информации. Показатель *импульсивность* являлся биполярным, то есть предпочтительными были его средние значения.

Средние значения *динамичности*, *пропускной способности* и *предельной скорости переработки* информации у пациентов отличались в худшую сторону по сравнению с группой контроля (Таблица 4.23). Снижение средней *пропускной способности* и замедление средней *скорости переработки информации* при депрессии были достоверными и выходили за нижние пределы границ средних рангов контрольной группы. Снижение средней *динамичности* у пациентов не достигло статистически значимого уровня. Средняя величина *импульсивности* у депрессивных больных была достоверно меньше контрольного показателя и находилась на нижней границе средних рангов контрольной группы. Увеличение числа пропусков значимых сигналов и более частое воздержание от реагирования свидетельствует о свойственном больным с депрессией дефиците сдерживающего контроля.

Таблица 4.23 – Средние показатели теста «Функциональная подвижность нервных процессов» у больных с ДР

Показатель	Пациенты	Контрольная группа	Границы средних рангов контрольной группы	Значимость различий по t-критерию	Значимость различий по критерию Манна-Уитни
	М±СКО	М±СКО		р	р
Динамичность <sup>1</sup>	60,2±58,6	72,6±14,7	73,9–77,3	<b>0,017</b>	0,17
Пропускная способность <sup>1</sup>	1,55±0,37	1,67±0,25	1,62–1,73	<b>0,002</b>	<b>0,006</b>
Предельная скорость переработки информации <sup>2</sup>	503,6±403,1	400,5±93,1	410,0	<b>0,004</b>	<b>0,01</b>
Импульсивность <sup>3</sup>	- 0,033±0,195	-0,009±0,154	-0,03–0,03	0,263	<b>0,012</b>

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Количество больных со сниженными показателями *динамичности* составило 48,4%, *пропускная способность* была снижена у 53,0% больных, *предельная скорость переработки информации* – у 42,7% (Таблица 4.24). Доля больных депрессией, склонных к рефлексивности составила 55,9%, а к импульсивности – 26,5%. «Низкие» значения преобладали по каждому из показателей *динамичности*,

пропускной способности, предельной скорости и импульсивности и выявлялись у трети пациентов (27,5%, 35,5%, 33,2%, 31,3% соответственно).

Таблица 4.24 – Распределение пациентов по показателям теста «Функциональная подвижность нервных процессов» в зависимости от рангов контрольной группы

Показатель	Число пациентов с «низким» показателем	Число пациентов с показателем «ниже среднего»	Число пациентов с показателем в пределах средних рангов	Число пациентов с показателем «выше среднего»	Число пациентов с «высоким» показателем
Динамичность	27,5% (58/211)	20,9% (44/211)	17,5% (37/211)	17,5% (37/211)	16,6% (35/211)
Пропускная способность	35,5% (75/211)	17,5% (37/211)	15,2% (32/211)	15,6% (33/211)	16,1% (34/211)
Предельная скорость переработки информации	33,2% (70/211)	9,5% (20/211)	15,2% (32/211)	25,1% (53/211)	17,1% (36/211)
Импульсивность	31,3% (66/211)	24,6% (52/211)	17,5% (37/211)	12,3% (26/211)	14,2% (30/211)

Общее количество больных со сниженными показателями ФПНП составило 92,9%, а с «низкими» – 65,9% (Таблица 4.25). У большинства из них отмечалось отклонение *импульсивности* в ту или иную сторону. *Пропускная способность* и предельная скорость переработки информации в подавляющем большинстве случаев были снижены совместно.

Таблица 4.25 – Встречаемость сниженных показателей теста «Функциональная подвижность нервных процессов» у больных с ДР

Ранги показателей	Число больных со сниженными показателями					Всего
	0	1	2	3	4	
«Низкие»	34,1% (72/211)	27,0% (57/211)	12,3% (26/211)	15,2% (32/211)	11,4% (24/211)	65,9% (139/211)
«Низкие» + «ниже среднего»	7,1% (15/211)	25,6% (54/211)	22,7% (48/211)	22,7% (48/211)	21,8% (46/211)	92,9% (196/211)

Функция сдерживающего контроля у больных с ДР также оценивались с помощью теста БНП, соответствующего широко используемой парадигме «стоп-сигнал» (англ. stop signal test, stop signal reaction time, SSRT), в которой происходит подавление уже инициированного отклика, то есть определяется способность останавливаться (Logan G.D., Cowan W.B., 1984; Verbruggen F., Logan G.D., 2009). БНП, то есть соотношение возбудительных и тормозных процессов, оценивался по

точности пространственно-временной экстраполяции (антиципации) при реакции на движущийся объект. Оценка баланса нервных процессов складывалась из следующих компонентов: величины и знака среднего отклонения (*возбуждение*), величины среднего модуля отклонения (*точность*), вариативности исполнения (*стабильность*), а также динамики соотношения возбуждательных и тормозных процессов (*тренд по возбуждению*). Показатели *точности* и *стабильности* были тем лучше, чем меньше были их значения, а параметры *возбуждения* и *тренда по возбуждению* являлись биполярными. Преобладание опережающих действий соответствовало превалированию возбуждательных процессов (положительные значения *возбуждения*), преобладание запаздывающих действий – превалированию торможения (отрицательные значения *возбуждения*). Положительные значения *тренда по возбуждению* свидетельствовали о росте активации в процессе выполнения теста (перевозбуждении), а отрицательные – об усилении торможения в динамике (истощении).

Все средние величины показателей БНП у пациентов достоверно отличались от средних индексов контрольной группы (Таблица 4.26). Средний модуль отклонения (*точность*) был больше у депрессивных больных и выходил за пределы средних значений контрольной группы. Средняя *стабильность* также была хуже у пациентов. У депрессивных больных в среднем достоверно преобладали опережающие реакции, о чем свидетельствует положительный индекс *возбуждения*, значительно превосходящий верхнюю границу средних рангов контрольной группы. Данный результат согласуется с представлениями о часто обнаруживаемом у пациентов с депрессией дефиците сдерживающего контроля. В результате по мере выполнения теста пациенты истощались достоверно больше, чем контрольные испытуемые, что видно из смещения усредненного *тренда по возбуждению* в сторону больших отрицательных значений.

Таблица 4.26 – Средние показатели теста «Баланс нервных процессов» у больных с ДР

Показатель	Пациенты	Контрольная группа	Границы средних рангов контрольной группы	Значимость различий по t-критерию	Значимость различий по критерию Манна-Уитни
	М±СКО	М±СКО		р	р
Точность <sup>2</sup>	2,15±0,77	1,90±0,77	1,57–1,86	<b>0,003</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Стабильность <sup>2</sup>	2,96±1,98	2,54±1,41	2,02–2,43	<b>0,022</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Возбуждение <sup>3</sup>	0,63±1,24	0,38±1,20	0,001–0,26	0,063	<b>0,007</b>
Тренд по возбуждению <sup>3</sup>	- 102,9±169,0	-56,9±108,9	-84,0–-43,9	<b>0,003</b>	<b>0,005</b>

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Снижение *точности* отмечалось в целом у 61,6% больных, у 32,2% уровень этого показателя был «низким». Торможение преобладало меньше, чем у трети пациентов (отрицательные значения *возбуждения* – у 28,9%). *Стабильность* была снижена у 57,3% пациентов, у 23,7% она была «низкой», а истощение (отрицательный *тренд по возбуждению*) преобладало у 55% больных (Таблица 4.27).

Таблица 4.27 – Распределение пациентов по показателям теста «Баланс нервных процессов» в зависимости от рангов контрольной группы

Показатель	Число пациентов с «низким» показателем	Число пациентов с показателем «ниже среднего»	Число пациентов с показателем в пределах средних рангов	Число пациентов с показателем «выше среднего»	Число пациентов с «высоким» показателем
Точность	32,2% (68/211)	29,4% (62/211)	19,4% (41/211)	12,3% (26/211)	6,6% (14/211)
Стабильность	23,7% (50/211)	33,6% (71/211)	19,4% (41/211)	17,5% (37/211)	5,7% (12/211)
Возбуждение	14,2% (30/211)	14,7% (31/211)	20,4% (43/211)	17,5% (37/211)	33,2% (70/211)
Тренд по возбуждению	36,5% (77/211)	19,0% (40/211)	11,4% (24/211)	12,8% (27/211)	20,4% (43/211)

Анализ встречаемости выходящих за пределы средних рангов показателей «Баланса нервных процессов» у депрессивных больных показал, что общее число таких пациентов было велико – 99,1%, и у 81,5% больных уровни индексов имели крайние отрицательные значения (Таблица 4.28).



Таблица 4.28 – Встречаемость сниженных показателей теста «Баланс нервных процессов» у больных с ДР

Ранги показателей	Количество сниженных показателей					
	0	1	2	3	4	Всего
«Низкие»	18,5% (39/211)	36,0% (76/211)	19,4% (41/211)	19,9% (42/211)	6,2% (13/211)	81,5% (172/211)
«Низкие» + «ниже среднего»	0,9% (2/211)	13,3% (28/211)	22,7% (48/211)	26,1% (55/211)	37,0% (78/211)	99,1% (209/211)

Важным наблюдением стало то, что преобладание поспешных или отсроченных реакций (параметр *возбуждение*) слабо коррелировало с трендом к истощению или перевозбуждению, то есть склонные к преждевременным реакциям (положительные значения *возбуждения*) испытуемые могли как замедляться, так и ускоряться в динамике, также как и склонные к запаздывающим ответам. Данная тенденция наблюдалась как среди пациентов с ДР, так и в контрольной группе. Однако преобладание *возбуждения* у депрессивных больных явно вело к большему истощению в динамике по сравнению с участниками группы контроля. Характерной особенностью испытуемых было то, что чем больше нарастало истощение или перевозбуждение (отклонение *тренда по возбуждению* в сторону крайних значений), тем больше была вероятность нарушения всех других параметров. «Низкие» и «ниже среднего» индексы *точности* у пациентов с ДР никогда не встречались изолированно без ухудшения каких-либо других параметров в отличие от контрольной группы.

Обобщая результаты нейродинамических тестов в группе больных с ДР, можно выявить ряд закономерностей. Во-первых, не было выявлено значимых корреляций между показателями ФПНП и БНП, за исключением слабых связей *стабильности* БНП с *пропускной способностью* ФПНП (коэффициент корреляции по Спирмену=0,239,  $p=0,005$ ) и с *предельной скоростью переработки информации* ФПНП (коэффициент корреляции по Спирмену=0,211,  $p=0,014$ ). Данный факт свидетельствует в пользу той гипотезы, что парадигмы «go/no-go» и «стоп-сигнал» задействуют различные нейродинамические процессы. Недавнее психофизиологическое исследование L. Raud и соавт. (2020) с использованием электроэнцефалографии и электромиографии показало, что сдерживающий

контроль в тесте «go/no-go» происходит за счет первоначальной активации лобно-теменной системы внимания, вслед за которой активируется моторная зона, а в пробе «стоп-сигнал» активация фронтального управления происходит еще до обнаружения стимула вместе с ранними изменениями компонентов управления моторикой. В настоящем исследовании психофизиологические различия между двумя парадигмами подтверждаются тем, что индексы ФПНП («go/no-go») достоверно коррелировали с показателями и внимания, и сенсомоторной реакции, в то время как параметры БНП («стоп-сигнал») – только с сенсомоторной реакцией (Таблица 4.29).

Таблица 4.29 – Корреляции между показателями нейродинамики и кратковременной памяти, внимания, скорости сенсомоторной реакции, оперативной памяти у пациентов с ДР

Показатели		ФПНП Дн	ФПНП ПС	ФПНП ПСПИ	ФПНП Им	БНП Тч	БНП Ст	БНП Вз	БНП ТВз
ПС Пр	г-Пирсона	<b>0,173*</b>	<b>0,232**</b>	<b>-0,185*</b>	-0,162	0,023	-0,058	-0,15	-0,001
	г-Спирмена	0,147	<b>0,227**</b>	<b>-0,242**</b>	-0,092	-0,06	-0,05	-0,122	-0,033
ПС Ск	г-Пирсона	0,098	<b>0,248**</b>	-0,122	0,095	0,078	0,103	-0,115	-0,077
	г-Спирмена	<b>0,175*</b>	<b>0,342**</b>	<b>-0,357**</b>	0,135	0,05	0,075	-0,032	-0,078
ПС Тч	г-Пирсона	0,166	<b>0,226**</b>	<b>-0,178*</b>	-0,163	0,021	-0,062	-0,151	0,002
	г-Спирмена	0,146	<b>0,226**</b>	<b>-0,240**</b>	-0,094	-0,06	-0,049	-0,121	-0,031
ПС Эф	г-Пирсона	0,164	<b>0,239**</b>	<b>-0,182*</b>	-0,144	-0,017	-0,052	-0,157	-0,013
	г-Спирмена	0,147	<b>0,226**</b>	<b>-0,240**</b>	-0,094	-0,06	-0,048	-0,12	-0,03
ИВ Эф	г-Пирсона	-0,082	<b>-0,173*</b>	0,085	-0,051	0,048	-0,02	-0,01	0,111
	г-Спирмена	<b>-0,211*</b>	<b>-0,184*</b>	<b>,198*</b>	-0,118	0,096	0,06	0,007	0,086
ИВ ЛР	г-Пирсона	-0,068	-0,158	0,068	-0,071	0,039	-0,032	0,011	0,114
	г-Спирмена	<b>-0,223**</b>	<b>-0,180*</b>	<b>,198*</b>	-0,131	0,086	0,041	0,015	0,092
ИВ Ст	г-Пирсона	0,013	0,042	-0,065	0,007	-0,066	<b>-0,142*</b>	0,011	0,054
	г-Спирмена	<b>-0,174*</b>	0,01	-0,032	0,081	-0,056	-0,134	0,021	0,038
ОЧ Пр	г-Пирсона	0,09	<b>0,243**</b>	-0,096	0,014	-0,111	-0,06	0,01	0,063
	г-Спирмена	<b>0,201*</b>	<b>0,311**</b>	<b>-0,277**</b>	0,036	-0,089	-0,098	-0,067	-0,02
ОЧ Ск	г-Пирсона	0,091	<b>0,245**</b>	-0,097	0,015	-0,112	-0,06	0,009	0,063
	г-Спирмена	<b>0,202*</b>	<b>0,312**</b>	<b>-0,276**</b>	0,035	-0,088	-0,099	-0,068	-0,022
СМР ЛР	г-Пирсона	<b>-0,268**</b>	<b>-0,305**</b>	<b>0,270**</b>	0,025	0,148	<b>0,205*</b>	-0,072	0,066
	г-Спирмена	<b>-0,269**</b>	<b>-0,258**</b>	<b>0,289**</b>	-0,033	0,127	<b>0,292**</b>	-0,062	0,113
СМР Ст	г-Пирсона	<b>-0,328**</b>	<b>-0,241*</b>	<b>0,280**</b>	0,173	0,035	0,138	0,066	<b>0,217*</b>
	г-Спирмена	-0,19	-0,087	0,02	0,036	0,009	0,16	0,122	<b>0,244**</b>
СМР Вн	г-Пирсона	0,007	-0,01	-0,03	0,102	-0,116	0,009	0,072	0,01
	г-Спирмена	-0,073	-0,007	-0,028	0,153	-0,088	-0,096	0,082	0,041
АС Пр	г-Пирсона	0,135	<b>0,240**</b>	<b>-0,175*</b>	0,007	-0,075	-0,061	-0,039	0,005
	г-Спирмена	0,126	<b>0,220*</b>	<b>-0,221*</b>	0,071	-0,043	-0,067	-0,018	-0,081
АС Ск	г-Пирсона	0,143	<b>0,253**</b>	<b>-0,184*</b>	0,048	-0,052	-0,037	-0,031	0,002
	г-Спирмена	0,153	<b>0,256**</b>	<b>-0,276**</b>	0,096	-0,002	-0,064	0,029	-0,12
АС Тч	г-Пирсона	-0,013	0,033	0	-0,118	-0,123	-0,086	0,026	0,077
	г-Спирмена	-0,04	-0,024	0,059	-0,154	-0,098	0,029	-0,13	0,035
АС Эф	г-Пирсона	0,125	<b>,219*</b>	-0,163	-0,043	-0,085	-0,064	-0,05	-0,012
	г-Спирмена	0,109	<b>0,192*</b>	<b>-0,184*</b>	0,026	-0,054	-0,061	-0,049	-0,062

Примечание – \*\* корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

Во-вторых, судя по корреляционным связям между показателями нейродинамики, кратковременной памяти, внимания и сенсомоторной реакции можно сделать вывод о том, что сдерживающий контроль зависит одновременно от памяти, внимания и скорости психомоторной реакции, являясь, наряду с оперативной памятью, более высоко организованной функциональной системой.

В-третьих, достоверное снижение практически всех средних показателей тестов ФНП и БНП у больных с ДР по сравнению с контролем, а также встречаемость отклонений без малого у 100% пациентов, свидетельствует о том, что нарушение сдерживающего контроля характерно для депрессии.

Следующим конструктом исполнительных функций, изучавшимся в настоящем исследовании, стала *«когнитивная гибкость»* (англ. cognitive flexibility) или *«когнитивная пластичность»* (англ. cognitive plasticity) – два близких понятия, не имеющих однозначных определений, но относящихся к способности самопроизвольно реструктурировать исполнительные функции с целью адаптации к изменениям ситуативных потребностей (Scott W. A., 1962; Martin M.M., Rubin R.B., 1995; Willis S.L., Schaie K.W., Martin M., 2009). Очевидно предположить, что многие, если не все психические расстройства характеризуются определенной когнитивной негибкостью/ригидностью, которая может представлять собой как специфическую, так и неспецифическую уязвимость (Kashdan T.B., Rottenberg J. 2010). В особенности это предположение может быть справедливо для депрессивных расстройств (Stange J.P., Alloy L.B., Fresco D.M., 2017; Gabrys R.L. et al., 2018). В качестве биологического субстрата когнитивной гибкости/пластичности наиболее часто рассматривается нейрональная пластичность (Greenwood P.M., Parasuraman R., 2010), снижение или нарушение которой является важнейшим звеном патогенеза депрессии (Bessa J.M. et al., 2009; Castrén E., Rantamäki T., 2010; Mateus-Pinheiro A. et al., 2013).

В тесте «Динамичность» оценивалась скорость образования условных рефлексов или способность нервной системы к обучению на уровне элементарных операций. В этом тесте отсутствовала фаза тренировки, а объектом анализа становились первые действия испытуемого. Скорость формирования нового

навыка оценивалась по соотношению величины реального ускорения темпа к максимально достижимому. Выраженное в процентах оно составило основной показатель теста – *динамичность*, большее значение которого соответствовало лучшему результату. Измеряемые в данном тесте *пропускная способность* и *импульсивность* рассчитывались также как в методике ФППП.

Как показал анализ средних индексов теста «Динамичность» все они были снижены у пациентов с ДР по сравнению с контрольными параметрами. Средняя *динамичность* была на 9,1 процентных пункта меньше у депрессивных больных, и эта разница являлась достоверной согласно непараметрическому статистическому методу и очень близко к достоверной ( $p=0,052$ ) – при параметрическом тесте. При проверке достоверности снижения средних значений *пропускной способности* и *импульсивности* у пациентов с ДР возникли расхождения между применяемыми статистическими методиками. Так отклонение индекса *пропускной способности* было расценено как статистически значимое в параметрическом тесте и статистически незначимое, но близкое к нему ( $p=0,081$ ) – в непараметрическом тесте. В итоге снижение *пропускной способности* было решено рассматривать как характерное для пациентов с депрессией. Различия между показателями *импульсивности* в сравниваемых группах, наоборот, были расценены недостоверными по разности средних величин и достоверными по суммам рангов величин (Таблица 4.30).

Таблица 4.30 – Средние показатели теста «Динамичность» у больных с ДР

Показатель	Пациенты	Контрольная группа	Границы средних рангов контрольной группы	Значимость различий по t-критерию	Значимость различий по критерию Манна-Уитни
	М±СКО	М±СКО		р	р
Динамичность <sup>1</sup>	55,3±42,1	64,4±28,6	67,8–73,9	0,052	<b>0,001</b>
Пропускная способность <sup>1</sup>	1,21±0,28	1,29±0,21	1,26–1,36	<b>0,046</b>	0,081
Импульсивность <sup>3</sup>	0,043±0,166	0,072±0,114	0,046–0,078	0,158	<b>0,01</b>

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Доля депрессивных больных с «низкими» и «ниже средних» показателями *динамичности* в сумме составила 56,4%, среди них явно преобладали пациенты с «низкой» динамичностью (37,0%). *Пропускная способность* была снижена у 50,2%. Число больных с «низкими» и «ниже средними» индексами *пропускной способности* разделилось примерно поровну (24,6% и 25,6%). Снижение *импульсивности* (рефлексивность) отмечалось у 53,6%, а ее повышение – у 31,7% (Таблица 4.31).

Таблица 4.31 – Распределение пациентов по показателям теста «Динамичность» в зависимости от рангов контрольной группы

Показатель	Число пациентов с «низким» показателем	Число пациентов с показателем «ниже среднего»	Число пациентов с показателем в пределах средних рангов	Число пациентов с показателем «выше среднего»	Число пациентов с «высоким» показателем
Динамичность	37,0% (78/211)	19,4% (41/211)	21,3% (45/211)	10,0% (21/211)	12,3% (26/211)
Пропускная способность	24,6% (52/211)	25,6% (54/211)	21,3% (45/211)	12,3% (26/211)	16,1% (34/211)
Импульсивность	40,3% (85/211)	13,3% (28/211)	14,7% (31/211)	17,5% (37/211)	14,2% (30/211)

96,7% больных имели в разной степени худшие по сравнению с контрольной группой показатели теста «Динамичность», а у 74,9% выявлялись «низкие» уровни индексов в основном за счет отклонений *импульсивности*, которая во многих случаях была единственным измененным параметром (Таблица 4.32).

Таблица 4.32 – Встречаемость сниженных показателей теста «Динамичность» у больных с ДР

Ранги показателей	Число больных со сниженными показателями				
	0	1	2	3	Всего
«Низкие»	25,1% (53/211)	42,7% (90/211)	24,2% (51/211)	8,1% (17/211)	74,9% (158/211)
«Низкие» + «ниже среднего»	3,3% (7/211)	33,2% (70/211)	32,2% (68/211)	31,3% (66/211)	96,7% (204/211)

Как уже отмечалось выше понятие «когнитивная гибкость» может по-разному трактоваться исследователями, принимая в самых широких смыслах значение способности соответствующим образом адаптироваться к контекстуальным потребностям (Stange J.P., Alloy L.B., Fresco D.M., 2017). В то же время ряд исследователей предлагает свести когнитивную гибкость к одному или

нескольким более узким, но лучше измеряемым функциям, в частности – способности переключаться между разными видами или условиями задания (англ. set shifting) (Miyake A. et al., 2000). В качестве методик оценки способности к переключению наиболее часто используются Висконсинский тест сортировки карточек (англ. Wisconsin Card Sorting Test, WCSTT (Grant D.A., Berg E., 1948)) и тест Струпа (англ. Stroop task (Stroop J.R., 1935)) (Stemme A., Deco G., Busch A., 2007). Тест Струпа в различных модификациях широко применяется для оценки исполнительных функций у больных с ДР (Mitterschiffthaler M.T. et al., 2008; Epp A.M. et al., 2012; Snyder H.R., 2013). С его помощью также оценивают сдерживающий контроль и смещение внимания (англ. attention bias) в сторону негативных эмоциональных стимулов при использовании эмоциональной («горячей») версии теста. В настоящем исследовании применялась эмоционально нейтральная («холодная») модификация теста Струпа, в которой основной и интерферирующий сигналы имели принципиально разную форму кодирования: один из них был смысловой (семантический), а другой – цветовой (перцептивный) и эти признаки могли либо совпадать (конгруэнтные стимулы) либо различаться (неконгруэнтные стимулы). Авторы модификации использовали понятие «*полнезависимость*», которое в данном случае означало отношение эффективности выполнения фаз задания с конгруэнтными стимулами к эффективности выполнения фаз с неконгруэнтными стимулами, которое позволяло оценить степень устойчивости к отрицательному влиянию (интерференции) на исполнительные функции одновременно воспринимаемых иррелевантных стимулов. Числовое значение этого показателя было тем меньше, чем выраженнее было качество. Представление о межполушарной асимметрии и о том, что левое полушарие ответственно в большей степени за переработку семантической информации, отразилось в наименовании показателя «*левополушарное доминирование*» – отношении эффективности действий испытуемого в неконгруэнтной фазе по инструкции «смысл» к аналогичному показателю неконгруэнтной фазы по инструкции «цвет». Также рассчитывался индекс *функциональной асимметрии*, характеризующий скалярную величину

доминирования одного способа переработки информации над другим (без указания полюса доминирования) Оба показателя были биполярными. Параметр *общей эффективности*, величина которого была тем лучше, чем меньше, отражал отношение средней латентности правильного ответа к вероятности безошибочного ответа.

Несмотря на имеющиеся в литературе данные о выявляемых нарушениях функциональной асимметрии мозга у пациентов с ДР (Александров Ю.И., 2014; Bruder G.E. et al., 2012), средние величины *полнезависимости*, *левополушарного доминирования* и *функциональной асимметрии* у депрессивных больных в настоящем исследовании не достигли статистически значимой разницы с контрольной группой. Однако средний показатель *общей эффективности* был достоверно ниже у пациентов с ДР (Таблица 4.33), и его значение выходило за пределы средних величин контрольной группы, что свидетельствовало о сложностях переключения между «каналами» поступления информации и большей интерференции между ними при депрессии.

Таблица 4.33 – Средние показатели теста Струпа у больных с ДР

Показатель	Пациенты	Контрольная группа	Границы средних рангов контрольной группы	Значимость различий по t-критерию	Значимость различий по критерию Манна-Уитни
	М±СКО	М±СКО		р	р
Полнезависимость <sup>2</sup>	0,85±0,42	0,81±0,35	0,74–0,83	0,374	0,606
Левополушарное доминирование <sup>3</sup>	1,33±2,19	1,26±1,84	0,92–1,04	0,777	0,759
Функциональная асимметрия <sup>3</sup>	53,9±66,1	40,9±55,2	14,7–25,7	0,064	0,135
Эффективность общая <sup>2</sup>	2063±856	1852±733	1575–1936	<b>0,022</b>	<b>0,029</b>

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Пациентов со сниженным уровнем *полнезависимости* оказалось меньше половины от всей выборки (46,9%), а с «низким» уровнем – 22,7% (Таблица 4.34). *Эффективность* была снижена у 43,1% больных, у большей части из которых (31,3%) ее уровень соответствовал «низкому». У большинства пациентов с ДР семантическая информация перерабатывалась эффективнее, чем перцептивная, о

чем свидетельствует смещение распределения пациентов в сторону повышенных значений *левополушарного доминирования* и *функциональной асимметрии*, однако эта тенденция отмечалась и в контрольной группе.

Таблица 4.34 – Распределение пациентов по показателям теста Струпа в зависимости от средних рангов контрольной группы

Показатель	Число пациентов с «низким» показателем	Число пациентов с показателем «ниже среднего»	Число пациентов с показателем в пределах средних рангов	Число пациентов с показателем «выше среднего»	Число пациентов с «высоким» показателем
Полнезависимость	22,7% (48/211)	24,2% (51/211)	17,5% (37/211)	14,7% (31/211)	20,9% (44/211)
Левополушарное доминирование	24,2% (51/211)	13,7% (29/211)	16,6% (35/211)	22,7% (48/211)	22,7% (48/211)
Функциональная асимметрия	11,8% (25/211)	26,5% (56/211)	13,3% (28/211)	15,6% (33/211)	32,7% (69/211)
Эффективность общая	31,3% (66/211)	11,8% (25/211)	31,3% (66/211)	17,5% (37/211)	8,1% (17/211)

Среди пациентов с ДР не было ни одного испытуемого, у которого не были бы каких-либо отклоненных показателей (Таблица 4.35). Достаточно выраженные отклонения наблюдались у 70,1% больных. При этом только в одной пятой доле случаев (19,9%) выявлялось отклонение всех показателей от контрольных средних величин, а у одной двадцатой части пациентов (4,7%) все эти отклонения были существенно выражены. Индекс полнезависимости никогда не снижался изолированно. При крайних отклонениях от средних величин показателя *левополушарного доминирования* часто наблюдалось и отклонение индекса *функциональной асимметрии*.

Таблица 4.35 – Встречаемость сниженных показателей теста Струпа у больных с ДР

Ранги показателей	Число больных со сниженными показателями					
	0	1	2	3	4	Всего
«Низкие»	29,9% (63/211)	24,2% (51/211)	22,7% (48/211)	18,5% (39/211)	4,7% (10/211)	70,1% (148/211)
«Низкие» + «ниже среднего»	0% (0/211)	13,3% (28/211)	33,6% (71/211)	33,2% (70/211)	19,9% (42/211)	100% (211/211)

Анализ взаимосвязей показателей когнитивной гибкости с индексами других когнитивных функций у пациентов с ДР выявили множественные достоверные



корреляции между скоростью формирования нового навыка (тест «Динамичность») и вербальной памятью, скоростью сенсомоторной реакции, оперативной памятью, а также способностью ингибировать интерферирующие стимулы (Таблица 4.36). Успешность переключения между разными условиями выполнения задания в тесте Струпа также зависела от показателей вербальной и отчасти образной памяти, скорости сенсомоторной реакции, оперативной памяти, функции сдерживающего контроля. Также была выявлена связь между показателями когнитивной гибкости, оцениваемыми в разных методиках. Так, пропускная способность при выработке навыка в тесте «Динамичность» достоверно коррелировала с эффективностью переключения в тесте Струпа.

Таблица 4.36 – Корреляции между показателями когнитивной гибкости и другими когнитивными функциями у пациентов с ДР

Показатели		ДН Дн	ДН ПС	ДН Им	Струп ПН	Струп ЛД	Струп ФА	Струп Эф
ПС Пр	г-Пирсона	<b>0,237**</b>	<b>0,220*</b>	-0,051	<b>-0,202*</b>	-0,038	<b>-0,326**</b>	0,012
	г-Спирмена	0,144	<b>0,232**</b>	0,068	-0,043	0,075	<b>-0,302**</b>	-0,038
ПС Ск	г-Пирсона	0,157	<b>0,188*</b>	0,016	<b>-0,261**</b>	0,031	<b>-0,252**</b>	<b>-0,191*</b>
	г-Спирмена	0,106	<b>0,183*</b>	0,02	-0,119	0,09	<b>-0,206*</b>	<b>-0,240**</b>
ПС Тч	г-Пирсона	<b>0,225**</b>	<b>0,210*</b>	-0,045	<b>-0,191*</b>	-0,042	<b>-0,319**</b>	0,006
	г-Спирмена	0,144	<b>0,232**</b>	0,068	-0,042	0,076	<b>-0,301**</b>	-0,037
ПС Эф	г-Пирсона	<b>0,228**</b>	<b>0,212*</b>	-0,013	<b>-0,179*</b>	-0,076	<b>-0,349**</b>	-0,027
	г-Спирмена	0,146	<b>0,232**</b>	0,066	-0,041	0,076	<b>-0,303**</b>	-0,037
ПЛ Ст	г-Пирсона	-0,056	-0,019	0,014	0,11	-0,098	0,017	<b>0,204*</b>
	г-Спирмена	-0,022	0,001	-0,003	0,02	-0,005	0,013	0,149
ИВ Эф	г-Пирсона	-0,134	<b>-0,198**</b>	0,035	<b>0,219**</b>	-0,044	<b>0,202*</b>	0,118
	г-Спирмена	-0,054	<b>-0,217**</b>	-0,077	0,059	-0,005	<b>0,203*</b>	<b>0,209*</b>
ИВ ЛР	г-Пирсона	-0,087	<b>-0,169*</b>	0,026	<b>0,207*</b>	-0,027	<b>0,197*</b>	0,145
	г-Спирмена	-0,015	<b>-0,203**</b>	-0,062	0,047	0,015	<b>0,189*</b>	<b>0,236**</b>
ИВ Ст	г-Пирсона	0,007	0,03	0,101	0,033	-0,06	0,062	<b>0,177*</b>
	г-Спирмена	0	0,002	0,136	-0,016	-0,055	0,133	0,112
ОЧ Пр	г-Пирсона	0,048	<b>0,235**</b>	-0,071	-0,169	0,082	-0,161	<b>-0,255**</b>
	г-Спирмена	0,079	<b>0,285**</b>	-0,042	-0,161	0,139	-0,168	<b>-0,201*</b>
ОЧ Ск	г-Пирсона	0,043	<b>0,230**</b>	-0,066	-0,171	0,081	-0,159	<b>-0,256**</b>
	г-Спирмена	0,075	<b>0,279**</b>	-0,035	-0,163	0,138	-0,167	<b>-0,202*</b>
СМР ЛР	г-Пирсона	<b>-0,214*</b>	<b>-0,336**</b>	0,052	<b>0,219*</b>	-0,065	<b>0,228*</b>	0,057
	г-Спирмена	<b>-0,169*</b>	<b>-0,353**</b>	-0,098	-0,022	-0,025	0,143	<b>0,253**</b>
СМР Ст	г-Пирсона	<b>-0,209*</b>	<b>-0,265**</b>	0,13	0,147	-0,141	0,054	-0,129
	г-Спирмена	<b>-0,182*</b>	<b>-0,197*</b>	0,06	-0,036	0,064	-0,043	-0,102
СМР Вн	г-Пирсона	0,059	0,03	0,087	-0,095	<b>0,233*</b>	0,166	0,033
	г-Спирмена	0,061	0,087	0,03	-0,19	0,164	0,106	-0,004
АС Пр	г-Пирсона	0,036	<b>0,205*</b>	0,048	-0,141	0,045	<b>-0,196*</b>	<b>-0,249**</b>
	г-Спирмена	0,03	<b>0,306**</b>	-0,006	-0,09	0,158	<b>-0,208*</b>	<b>-0,264**</b>
АС Ск	г-Пирсона	0,035	0,168	0,109	-0,162	0,044	<b>-0,176*</b>	<b>-0,268**</b>
	г-Спирмена	0,023	<b>0,272**</b>	0,028	-0,126	0,151	<b>-0,202*</b>	<b>-0,301**</b>
АС Тч	г-Пирсона	0,027	0,143	<b>-0,182*</b>	0,037	0,04	-0,127	-0,079
	г-Спирмена	-0,038	0,098	-0,031	0,034	0,086	-0,164	0,08

Продолжение Таблицы 4.36

Показатели					Струп ПН	Струп ЛД	Струп ФА	Струп Эф
АС Эф	г-Пирсона	0,031	<b>,207*</b>	0,012	-0,126	0,037	<b>-0,219*</b>	<b>-0,200*</b>
	г-Спирмена	0,012	<b>0,308**</b>	-0,02	-0,07	0,159	<b>-0,222*</b>	<b>-0,222*</b>
ФПНП Дн	г-Пирсона	<b>0,262**</b>	<b>,215*</b>	0,007	<b>-0,220**</b>	0,083	<b>-0,238**</b>	-0,079
	г-Спирмена	0,078	<b>,376**</b>	0,022	0,027	0,103	<b>-0,211*</b>	<b>-0,169*</b>
ФПНП ПС	г-Пирсона	<b>0,320**</b>	<b>,367**</b>	0,005	<b>-0,172*</b>	0,07	<b>-0,215*</b>	-0,162
	г-Спирмена	0,14	<b>,476**</b>	-0,017	0,037	0,115	-0,159	<b>-0,263**</b>
ФПНП ПСПИ	г-Пирсона	<b>-0,311**</b>	<b>-0,256**</b>	-0,025	<b>0,207*</b>	-0,076	<b>0,224**</b>	0,09
	г-Спирмена	-0,124	<b>-0,481**</b>	-0,035	-0,03	-0,1	0,152	<b>0,293**</b>
ФПНП Им	г-Пирсона	-0,166	0,047	0,064	<b>0,181*</b>	-0,026	<b>0,202*</b>	-0,107
	г-Спирмена	-0,028	<b>0,187*</b>	0,142	0,158	-0,109	0,132	<b>-0,170*</b>
БНП Тч	г-Пирсона	-0,135	<b>-0,179*</b>	-0,005	0,008	-0,015	0,02	0,012
	г-Спирмена	<b>-0,149*</b>	<b>-0,229**</b>	-0,072	-0,068	0,01	0,014	0,095
БНП Ст	г-Пирсона	-0,037	<b>-0,267**</b>	<b>0,154*</b>	-0,113	0,081	0,028	-0,021
	г-Спирмена	<b>-0,198**</b>	<b>-0,299**</b>	-0,114	-0,161	0,143	0,092	0,124
БНП Вз	г-Пирсона	-0,005	0,049	0,01	0,055	-0,091	0,086	-0,084
	г-Спирмена	0,035	0,11	0,06	0,038	-0,117	0,032	<b>-0,176*</b>
БНП ТВз	г-Пирсона	-0,052	-0,022	0,017	0,086	-0,075	-0,028	<b>-0,232**</b>
	г-Спирмена	0,019	-0,002	-0,001	0,005	-0,115	-0,05	-0,124
ДН Дн	г-Пирсона				-0,028	0,059	-0,037	-0,003
	г-Спирмена				0,06	-0,049	-0,123	-0,041
ДН ПС	г-Пирсона				-0,047	0,089	-0,063	-0,113
	г-Спирмена				-0,01	0,05	<b>-0,169*</b>	<b>-0,280**</b>
ДН Им	г-Пирсона				-0,037	0,018	-0,02	-0,113
	г-Спирмена				-0,034	0,023	0,012	-0,119

Примечание – \*\* корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

Таким образом, выявленные у больных с ДР достоверные снижения скорости формирования нового навыка, другими словами – способности нервной системы к обучению, а также способности переключаться между основными и интерферирующими стимулами в сложном перцептивно-когнитивном задании, свидетельствуют о нарушении когнитивной гибкости при депрессии.

Все описанные выше тесты, оценивающие исполнительные функции у пациентов с ДР, относились к эмоционально нейтральным, так называемым «холодным» методикам. Для того чтобы охарактеризовать исполнительные функции у депрессивных больных в условиях эмоционального напряжения был проведен «Стресс-тест», относящийся к «горячим» методикам. Применённый вариант задания представлял собой процедуру выполнения сложнокоординированных действий реагирующего и предвосхищающего характера (как в ранних компьютерных играх) в адаптивном режиме (чем эффективнее было выполнение, тем больше было помех). Для моделирования «стрессовой» ситуации в заключительной фазе теста внезапно для испытуемого

включался звуковой сигнал, а мотивирующее подкрепление происходило в виде негативной обратной связи – оценочных сообщений, «комментирующих» ошибочные действия. Основным показателем – *стрессоустойчивость* – определялся как отношение пропускных способностей двух последних фаз теста. Он отражал устойчивость к действию аверсивных (раздражающих) стимулов. *Точность* выполнения теста рассчитывалась как средняя вероятность безошибочных действий двух последних фаз, а *сложность* – среднее количество помех двух последних фаз. Чем эффективнее было выполнение теста, тем больше была его точность и тем больше было преодолено помех.

Средние величины показателей *точности* и *сложности* «Стресс-теста» в исследуемой выборке пациентов с ДР были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (Таблица 4.37). Значения средней *точности* и *сложности* у пациентов также были меньше нижней границы средних рангов соответствующих параметров контрольной группы.

Таблица 4.37 – Средние показатели «Стресс-теста» у больных с ДР

Показатель	Пациенты	Контрольная группа	Границы средних рангов контрольной группы	Значимость различий по t-критерию	Значимость различий по критерию Манна-Уитни
	М±СКО	М±СКО		р	р
Стрессоустойчивость <sup>1</sup>	1,22±0,55	1,30±0,51	1,10–1,27	0,291	0,232
Точность <sup>1</sup>	0,47±0,09	0,51±0,09	0,51–0,52	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>
Сложность <sup>1</sup>	9,9±5,6	12,7±7,4	10,1–12,8	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,0001</b>

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

*Стрессоустойчивость* была снижена у 46,0% пациентов, *точность* – в 61,1% случаев, а *сложность* – в 67,9% наблюдений. При этом у 29,4% пациентов выявлялись «низкие» показатели *стрессоустойчивости*, почти у половины (43,6%) – «низкая» *точность* и у более трети (37,9%) – «низкая» *сложность* (Таблица 4.38).

Таблица 4.38 – Распределение пациентов по показателям «Стресс-теста» в зависимости от рангов контрольной группы

Показатель	Число пациентов с «низким» показателем	Число пациентов с показателем «ниже среднего»	Число пациентов с показателем в пределах средних рангов	Число пациентов с показателем «выше среднего»	Число пациентов с «высоким» показателем
Стрессоустойчивость	29,4% (62/211)	16,6% (35/211)	19,0% (40/211)	16,6% (35/211)	18,5% (39/211)
Точность	43,6% (92/211)	17,5% (37/211)	15,6% (33/211)	10,9% (23/211)	12,3% (26/211)
Сложность	37,9% (80/211)	29,4% (62/211)	17,5% (37/211)	6,6% (14/211)	8,5% (18/211)

Сниженные показатели «Стресс-теста» встречались у 79,6% депрессивных больных, а у 55,5% пациентов встречались «низкие» параметры (Таблица 4.39). Все три индекса были снижены в каждом третьем наблюдении (33,6%), у 16,6% пациентов все три показателя были «низкими». Доля больных с двумя сниженными параметрами тоже приближалась к одной трети (28,0%). Единичным сниженным показателем чаще других бывала *стрессоустойчивость*.

Таблица 4.39 – Встречаемость сниженных показателей «Стресс-теста» у больных с ДР

Ранги показателей	Число больных со сниженными показателями				
	0	1	2	3	Всего
«Низкие»	44,5% (94/211)	15,6% (33/211)	23,2% (49/211)	16,6% (35/211)	55,5% (117/211)
«Низкие» + «ниже среднего»	20,4% (43/211)	18,0% (38/211)	28,0% (59/211)	33,6% (71/211)	79,6% (168/211)

Анализ корреляционной зависимости между показателями «Стресс-теста» и другими параметрами когнитивных функций обнаружил, что индекс *стрессоустойчивости* не был связан ни с одним другим когнитивным параметром, представляя собой некий самостоятельный фактор (Таблица 4.40). Индексам *точности* и *сложности* «Стресс-теста» были свойственны достоверные слабые связи с показателями вербальной и образной кратковременной памяти, зрительно-моторной реакцией, функциональной подвижностью и балансом нервных процессов, способностью овладения новым навыком и полнезависимостью.

Таким образом, обобщая результаты нейропсихологического исследования исполнительных функций у пациентов с ДР, можно утверждать, что отклонения

отмечались во всех рассмотренных поддоменах исполнительных функций. Нарушения оперативной памяти характеризовались достоверным снижением продуктивности и точности мыслительных процессов. Нейродинамические нарушения проявлялись дефицитом сдерживающего контроля, снижением когнитивной гибкости и устойчивости к авersiveм стимулам, низким уровнем антиципации.

Таблица 4.40 – Корреляции между показателями «Стресс-теста» и другими когнитивными функциями у пациентов с ДР

Показатели		Стресс СУ	Стресс Тч	Стресс Сл
ПС Пр	г-Пирсона	-0,061	-0,173	<b>-0,339**</b>
	г-Спирмена	0,039	0,105	0,06
ПС Тч	г-Пирсона	-0,053	-0,153	<b>-0,315**</b>
	г-Спирмена	0,042	0,107	0,061
ПС Эф	г-Пирсона	-0,048	-0,071	<b>-0,199*</b>
	г-Спирмена	0,04	0,107	0,061
ПЛ Эф	г-Пирсона	0,113	0,14	<b>0,217**</b>
	г-Спирмена	0,12	0,019	0,011
ПЛ ЛР	г-Пирсона	0,059	0,114	<b>0,178*</b>
	г-Спирмена	0,109	0,022	0,02
ПЛ Ст	г-Пирсона	0,113	<b>0,263**</b>	<b>0,343**</b>
	г-Спирмена	0,1	0,09	0,106
ИВ Эф	г-Пирсона	0,048	-0,038	0,032
	г-Спирмена	-0,022	<b>-0,157*</b>	-0,141
ИВ ЛР	г-Пирсона	0,062	-0,032	0,055
	г-Спирмена	-0,019	<b>-0,146*</b>	-0,123
СМР ЛР	г-Пирсона	0,161	0,168	<b>0,271**</b>
	г-Спирмена	0,026	<b>-0,214*</b>	<b>-0,246**</b>
СМР Ст	г-Пирсона	0,097	0,138	<b>0,213*</b>
	г-Спирмена	0,009	-0,054	-0,038
ФПНП ПС	г-Пирсона	0,057	0,162	0,103
	г-Спирмена	0,004	<b>0,253**</b>	<b>0,250**</b>
ФПНП ПСПИ	г-Пирсона	-0,13	-0,152	-0,101
	г-Спирмена	-0,052	<b>-0,298**</b>	<b>-0,296**</b>
БНП Тч	г-Пирсона	0,011	-0,138	-0,097
	г-Спирмена	0,002	-0,142	<b>-0,160*</b>
БНП Ст	г-Пирсона	0,054	<b>-0,203**</b>	-0,124
	г-Спирмена	0,061	<b>-0,282**</b>	<b>-0,286**</b>
ДН Дн	г-Пирсона	0,04	0,053	-0,059
	г-Спирмена	-0,003	<b>0,191**</b>	<b>0,196**</b>
ДН ПС	г-Пирсона	0,06	<b>0,173*</b>	0,031
	г-Спирмена	0,053	<b>0,340**</b>	<b>0,340**</b>
Струп ПН	г-Пирсона	0,152	<b>0,337**</b>	<b>0,335**</b>
	г-Спирмена	0,08	<b>0,298**</b>	<b>0,271**</b>
Струп ЛД	г-Пирсона	-0,006	-0,131	-0,126
	г-Спирмена	-0,011	<b>-0,208*</b>	-0,17
Струп ФА	г-Пирсона	0,061	<b>0,182*</b>	<b>0,195*</b>
	г-Спирмена	-0,028	-0,061	-0,082
Струп Эф	г-Пирсона	0,027	<b>-0,232**</b>	<b>-0,245**</b>
	г-Спирмена	-0,038	<b>-0,288**</b>	<b>-0,274**</b>

Примечание – \*\* корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

#### 4.5. Оценка мышления у больных с ДР

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. Скорее при депрессиях можно ожидать замедления темпа мыслительной деятельности. Чтобы убедиться в этом, в изучаемой выборке был проведен тест «Исключение слова», в котором нужно было исключить из смысловой группы одно слово из пяти. Основным оценочным показателем являлось суммарное число правильных ответов (*продуктивность*). Также оценивались *скорость* (среднее время выполнения одного ответа), *точность* (вероятность правильного ответа) и *эффективность* (отношение правильно выполненных проб к их общему числу в тесте, скорректированное на вероятность случайного угадывания) выполнения методики. Для всех оцениваемых показателей выполнялось условие, при котором более высокому уровню качества соответствовало большее числовое значение. Время выполнения теста было ограничено 4 минутами.

С одной стороны, средние величины всех показателей в исследуемой выборке достоверно не отличались от индексов контрольной группы, с другой – средние параметры *продуктивности*, *скорости* и *эффективности* были ниже средних контрольных значений (Таблица 4.41).

Таблица 4.41 – Средние показатели теста «Исключение слова» у больных с ДР

Показатель	Пациенты	Контрольная группа	Границы средних рангов контрольной группы	Значимость различий по t-критерию	Значимость различий по критерию Манна-Уитни
	М±СКО	М±СКО		р	р
Продуктивность <sup>1</sup>	23,7±4,1	24,3±4,1	25,0–26,0	0,224	0,193
Скорость <sup>1</sup>	8,10±2,54	8,27±2,02	7,67–8,67	0,553	0,262
Точность <sup>1</sup>	0,86±0,082	0,86±0,09	0,86–0,90	0,723	0,563
Эффективность <sup>1</sup>	66,1±17,2	68,4±18,3	65,7–72,2	0,298	0,292

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

*Продуктивность* была снижена в целом у 47,0%, а «низкой» была у 26,1% пациентов (Таблица 4.42). *Скорость* была снижена у 44,0%, и «низкой» была у 29,9% больных. *Точность* снижалась у 37,4%, а низких значений достигала у 19,4% пациентов. Эффективность выполнения задания страдала у 42,2%, и низкой она была у 23,7% больных.

Таблица 4.42 – Распределение пациентов по показателям теста «Исключение слова» в зависимости от рангов контрольной группы

Показатель	Число пациентов с «низким» показателем	Число пациентов с показателем «ниже среднего»	Число пациентов с показателем в пределах средних рангов	Число пациентов с показателем «выше среднего»	Число пациентов с «высоким» показателем
Продуктивность	26,1% (55/211)	20,9% (44/211)	23,2% (49/211)	22,3% (47/211)	7,6% (16/211)
Скорость	29,9% (63/211)	14,2% (30/211)	19,9% (42/211)	16,6% (35/211)	19,4% (41/211)
Точность	19,4% (41/211)	18,0% (38/211)	36,5% (77/211)	15,6% (33/211)	10,4% (22/211)
Эффективность	23,7% (50/211)	18,5% (39/211)	25,6% (54/211)	23,7% (50/211)	8,5% (18/211)

Общее количество больных со сниженными показателями теста «Исключение слова» составило 62,6%, а с низкими – меньше половины выборки (42,2%). Больше всего было пациентов с четырьмя и тремя сниженными показателями (43,2% от общего числа наблюдений). Гораздо реже встречались снижения одного параметра и чаще всего таким индексом оказывалась *скорость* выполнения задания (Таблица 4.43).

Таблица 4.43 – Встречаемость сниженных показателей теста «Исключение слова» у больных с ДР

Ранги показателей	Количество сниженных показателей					
	0	1	2	3	4	Всего
«Низкие»	57,8 % (122/211)	13,3% (28/211)	8,1% (17/211)	14,2% (30/211)	6,6% (14/211)	42,2% (89/211)
«Низкие» + «ниже среднего»	37,4% (79/211)	14,7% (31/211)	4,7% (10/211)	26,1% (55/211)	17,1% (36/211)	62,6% (132/211)

Анализ корреляций между показателями теста «Исключение слова» и другими когнитивными функциями выявил большое число достоверных

зависимостей, причем с индексами из всех когнитивных доменов – кратковременной памяти, внимания, сенсомоторной реакции и исполнительных функций (Таблица 4.44). Получилось, что определяемая тестом «Исключение слова» качественная характеристика когнитивного функционирования высшего уровня, которым безусловно является понятийно-логическое мышление, зависела от множества когнитивных параметров, включая память, внимание, скорость сенсомоторной реакции и исполнительных функций.

Таблица 4.44 – Корреляции между показателями теста «Исключение слова» и другими когнитивными функциями у пациентов с ДР

Показатели		ИС Пр	ИС Ск	ИС Тч	ИС Эф
ПС Пр	г-Пирсона	<b>0,306**</b>	<b>0,176*</b>	0,164	<b>0,272**</b>
	г-Спирмена	0,158	0,073	0,117	0,168
ПС Ск	г-Пирсона	<b>0,384**</b>	<b>0,475**</b>	0,006	<b>0,256**</b>
	г-Спирмена	<b>0,289**</b>	<b>0,472**</b>	-0,009	<b>0,208*</b>
ПС Тч	г-Пирсона	<b>0,295**</b>	0,169	0,156	<b>0,263**</b>
	г-Спирмена	0,155	0,071	0,115	0,166
ПС Эф	г-Пирсона	<b>0,234**</b>	0,101	0,123	<b>0,210*</b>
	г-Спирмена	0,155	0,071	0,115	0,166
ПЛ Эф	г-Пирсона	<b>-0,245**</b>	<b>-0,265**</b>	-0,122	<b>-0,207*</b>
	г-Спирмена	<b>-0,172</b>	<b>-0,301**</b>	-0,089	-0,157
ПЛ ЛР	г-Пирсона	<b>-0,262**</b>	<b>-0,296**</b>	-0,147	<b>-0,230**</b>
	г-Спирмена	<b>-0,238**</b>	<b>-0,361**</b>	-0,12	<b>-0,216*</b>
ПЛ Ст	г-Пирсона	<b>-0,181*</b>	<b>-0,304**</b>	0,063	-0,089
	г-Спирмена	<b>-0,095</b>	<b>-0,260**</b>	-0,009	-0,069
ИВ Эф	г-Пирсона	<b>-0,225**</b>	<b>-0,249**</b>	<b>-0,254**</b>	<b>-0,271**</b>
	г-Спирмена	<b>-0,241**</b>	-0,165	<b>-0,195*</b>	<b>-0,237**</b>
ИВ ЛР	г-Пирсона	<b>-0,260**</b>	<b>-0,283**</b>	<b>-0,259**</b>	<b>-0,295**</b>
	г-Спирмена	<b>-0,279**</b>	<b>-0,196*</b>	<b>-0,221*</b>	<b>-0,275**</b>
ИВ Ст	г-Пирсона	<b>-0,200*</b>	<b>-0,275**</b>	-0,103	<b>-0,189*</b>
	г-Спирмена	<b>-0,181*</b>	<b>-0,234**</b>	-0,086	-0,153
Оч Пр	г-Пирсона	<b>0,314**</b>	<b>0,378**</b>	0,161	<b>0,288**</b>
	г-Спирмена	<b>0,264**</b>	<b>0,331**</b>	0,125	<b>0,231**</b>
Оч Ск	г-Пирсона	<b>0,315**</b>	<b>0,380**</b>	0,161	<b>0,289**</b>
	г-Спирмена	<b>0,264**</b>	<b>0,335**</b>	0,12	<b>0,229**</b>
СМР ЛР	г-Пирсона	<b>-0,387**</b>	<b>-0,240*</b>	<b>-0,251*</b>	<b>-0,350**</b>
	г-Спирмена	<b>-0,275**</b>	<b>-0,221*</b>	-0,181	<b>-0,263**</b>
СМР Вн	г-Пирсона	-0,193	-0,059	-0,154	<b>-0,198*</b>
	г-Спирмена	-0,143	-0,081	-0,154	-0,162
АС Пр	г-Пирсона	<b>0,420**</b>	<b>0,403**</b>	<b>0,185*</b>	<b>0,377**</b>
	г-Спирмена	<b>0,402**</b>	<b>0,385**</b>	0,148	<b>0,342**</b>
АС Ск	г-Пирсона	<b>0,465**</b>	<b>0,491**</b>	,189*	<b>0,410**</b>
	г-Спирмена	<b>0,464**</b>	<b>0,491**</b>	0,148	<b>0,387**</b>
АС Эф	г-Пирсона	<b>0,356**</b>	<b>0,324**</b>	0,162	<b>0,321**</b>
	г-Спирмена	<b>0,340**</b>	<b>0,288**</b>	0,14	<b>0,297**</b>
ФГПП Дн	г-Пирсона	<b>0,238**</b>	0,144	0,121	<b>0,192*</b>
	г-Спирмена	<b>0,316**</b>	<b>0,313**</b>	0,113	<b>0,269**</b>
ФГПП ПС	г-Пирсона	<b>0,357**</b>	<b>0,258**</b>	<b>0,187*</b>	<b>0,306**</b>
	г-Спирмена	<b>0,332**</b>	<b>0,274**</b>	0,164	<b>0,304**</b>



Продолжение Таблицы 4.44

Показатели		ИС Пр	ИС Ск	ИС Тч	ИС Эф
ФПНП ПСПИ	г-Пирсона	<b>-0,243**</b>	-0,14	-0,124	<b>-0,194*</b>
	г-Спирмена	<b>-0,332**</b>	<b>-0,289**</b>	-0,117	<b>-0,286**</b>
БНП Тч	г-Пирсона	-0,128	0	<b>-0,259**</b>	<b>-0,204*</b>
	г-Спирмена	<b>-0,216*</b>	-0,018	<b>-0,276**</b>	<b>-0,243**</b>
БНП Ст	г-Пирсона	-0,038	0,158	-0,124	-0,084
	г-Спирмена	<b>-0,217*</b>	-0,008	<b>-0,260**</b>	<b>-0,235**</b>
ДН ПС	г-Пирсона	<b>0,256**</b>	0,1	0,098	<b>0,217*</b>
	г-Спирмена	<b>0,329**</b>	<b>0,233**</b>	0,171	<b>0,298**</b>
Струп ФА	г-Пирсона	<b>-0,302**</b>	<b>-0,204*</b>	<b>-0,263**</b>	<b>-0,309**</b>
	г-Спирмена	<b>-0,259**</b>	<b>-0,221*</b>	-0,16	<b>-0,269**</b>
Струп Эф	г-Пирсона	<b>-0,388**</b>	<b>-0,345**</b>	-0,017	<b>-0,284**</b>
	г-Спирмена	<b>-0,404**</b>	<b>-0,426**</b>	-0,124	<b>-0,336**</b>

Примечание – \*\* корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

#### 4.6. Общая оценка когнитивных функций у больных с ДР.

Факт наличия множественных корреляций между когнитивными параметрами привел к гипотезе о возможной системной организации выявленных связей. Представления о многоуровневой иерархии когнитивных функций достаточно распространены в исследовательской литературе (Wang Y., 2011; Diamond A., 2013; Coulacoglou C., Saklofske D.H., 2017; Tiego J., 2018). Общий взгляд на конфигурацию когнитивных процессов состоит в том, что базовый уровень когнитивной системы составляет способность к сохранению в течение определенного времени информации (память), получаемой с помощью рецепторов и анализаторов. Выше находятся процессы внимания и сенсомоторной реакции. На еще более высоком уровне расположены исполнительные функции. Наконец самый высокий уровень занимают высшие когнитивные функции, такие как анализ, абстрактное мышление, принятие решения, планирование и т. д. (Рисунок 4.1). Считается, что чем выше уровень когнитивного домена в иерархической модели, тем он пластичнее и больше поддается сознательному контролю.

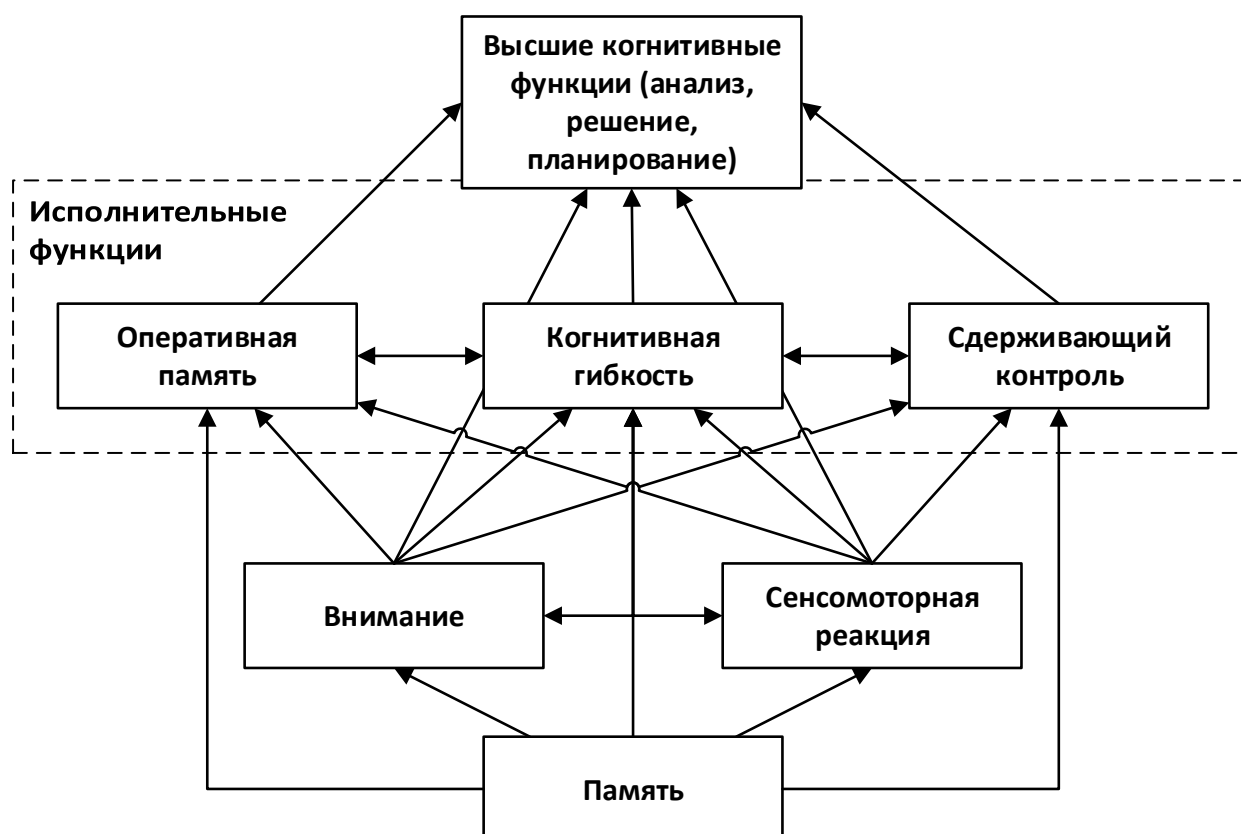


Рисунок 4.1 – Схема иерархической организации когнитивных функций.

Описание подобной модели взаимосвязей в настоящем исследовании затруднялось, с одной стороны, большим количеством оцениваемых показателей (всего 42 индекса), с другой, – их разнородностью и разнонаправленностью. С целью уменьшения набора оцениваемых показателей отдельные параметры каждого нейрокогнитивного теста с помощью факторного анализа были пересчитаны в объединенные индексы, количество которых стало 12, по числу тестов.

Методы парных корреляций выявили преимущественно слабые, но достоверные связи между интегративными индексами, сходные с теми, что ранее были установлены при сопоставлении отдельных показателей, подтверждая таким образом валидность полученных индексов (Таблица 4.45). Так, индексы вербальной и образной кратковременной памяти не коррелировали друг с другом, а свойства внимания – избирательность и распределение – достоверно были связаны между собой. Параметр сенсомоторной реакции имел зависимости как с памятью, так и с вниманием, а оперативная память была больше связана с вниманием, чем с кратковременной памятью. Исполнительные функции

коррелировали с кратковременной памятью, вниманием, сенсомоторной реакцией, а также между собой. Наконец, индекс понятийно-логического мышления проявлял согласованность с большинством когнитивных параметров.

Таблица 4.45 – Парные корреляции между интегративными индексами нейрокогнитивных тестов у пациентов с ДР

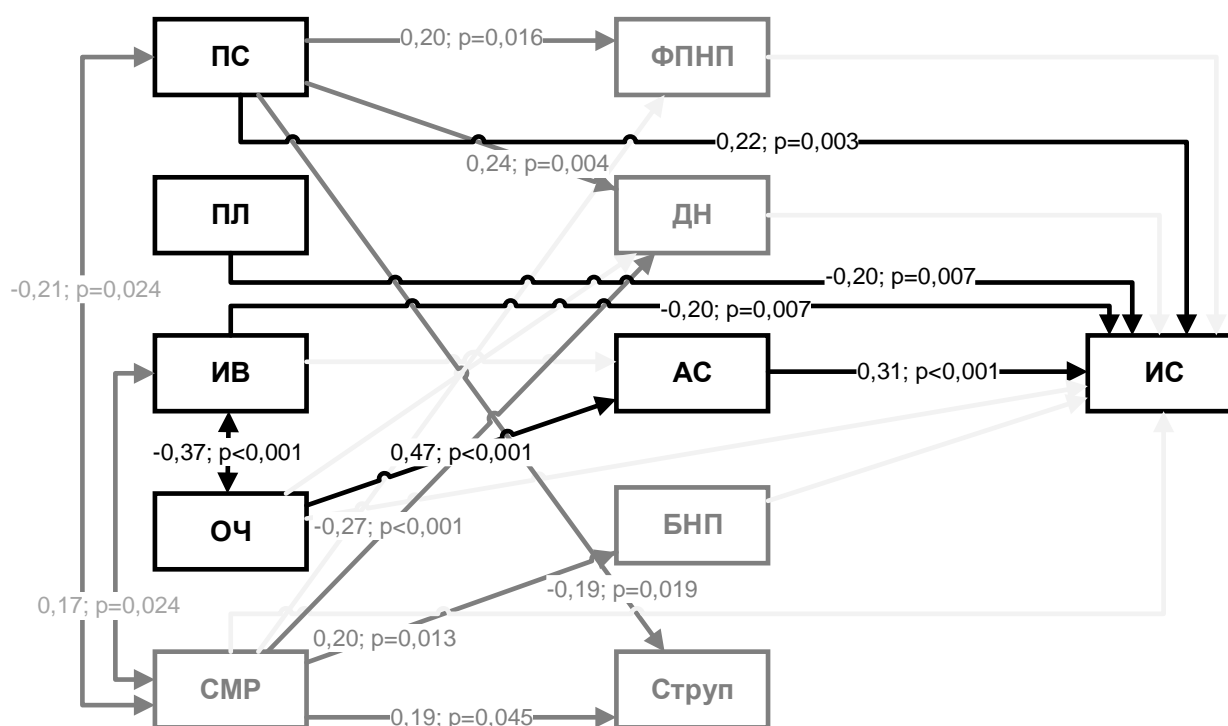
Показатели		ПЛ	ИВ	ОЧ	СМР	АС	ФПНП	БНП	ДН	Струп	Стресс	ИС
ПС	г-Пирсона	-0,089	0,101	0,146	<b>-0,220*</b>	0,007	<b>0,206*</b>	-0,003	<b>0,234**</b>	<b>0,239**</b>	<b>-0,207*</b>	<b>0,286**</b>
	г-Спирмена	0,068	0,012	<b>0,198*</b>	-0,027	0,008	<b>0,295**</b>	-0,06	0,138	-0,037	0,067	<b>0,189*</b>
ПЛ	г-Пирсона	-	0,107	-0,147	0,133	-0,058	0,012	-0,022	-0,011	0,091	<b>0,231**</b>	<b>0,272**</b>
	г-Спирмена	-	0,085	-0,118	-0,03	-0,039	-0,035	0,087	-0,017	-0,048	0,073	<b>-0,220*</b>
ИВ	г-Пирсона	-	-	<b>0,375**</b>	<b>0,231**</b>	<b>-0,218*</b>	-0,053	-0,014	-0,12	0,155	0,028	<b>0,318**</b>
	г-Спирмена	-	-	<b>0,378**</b>	0,144	<b>-0,175*</b>	-0,151	0,031	-0,136	0,021	-0,127	<b>0,263**</b>
ОЧ	г-Пирсона	-	-	-	-0,106	<b>0,468**</b>	0,122	-0,097	0,157	-0,128	-0,091	<b>0,329**</b>
	г-Спирмена	-	-	-	-0,036	<b>0,398**</b>	<b>0,294**</b>	-0,108	<b>0,255**</b>	-0,063	0,113	<b>0,245**</b>
СМР	г-Пирсона	-	-	-	-	-0,048	<b>0,283**</b>	<b>0,203*</b>	<b>0,285**</b>	<b>0,226*</b>	<b>0,235**</b>	<b>-0,242*</b>
	г-Спирмена	-	-	-	-	-0,057	-0,15	<b>0,191*</b>	<b>0,261**</b>	-0,002	-0,137	-0,049
АС	г-Пирсона	-	-	-	-	-	0,16	-0,097	0,11	-0,118	0,072	<b>0,373**</b>
	г-Спирмена	-	-	-	-	-	0,165	-0,092	<b>0,230**</b>	-0,067	0,128	<b>0,322**</b>
ФПНП	г-Пирсона	-	-	-	-	-	-	0,044	<b>0,256**</b>	<b>0,225**</b>	0,132	<b>0,233**</b>
	г-Спирмена	-	-	-	-	-	-	<b>0,172*</b>	<b>0,333**</b>	-0,006	0,137	<b>0,349**</b>
БНП	г-Пирсона	-	-	-	-	-	-	-	<b>0,202**</b>	-0,016	-0,13	-0,121
	г-Спирмена	-	-	-	-	-	-	-	<b>0,233**</b>	-0,156	<b>-0,175*</b>	<b>-0,203*</b>
ДН	г-Пирсона	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,045	0,057	0,125
	г-Спирмена	-	-	-	-	-	-	-	-	0,063	<b>0,296**</b>	<b>0,191*</b>
Струп	г-Пирсона	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>0,338**</b>	-0,138
	г-Спирмена	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<b>0,243**</b>	0,168
Стресс	г-Пирсона	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,085
	г-Спирмена	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,138

Примечание – \*\* корреляция значима на уровне <0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне <0,05 (двухсторонняя); 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.

Вместе с тем парные корреляции не позволяли судить о том, как на взаимосвязь какой-либо пары показателей влияли другие переменные и их опосредованные отношения. Эти ограничения могли быть преодолены при помощи метода анализа путей (англ. path analysis) в рамках структурного моделирования (англ. structural equation modeling, SEM). На основании установленных ранее корреляций были построены априорные структурные модели связей когнитивных функций у пациентов с ДР. В первой модели в качестве зависимой переменной высокого уровня была выбрана оценка понятийно-логического мышления в тесте «Исключение слова» (Рисунок 4.2), во второй модели – сложная исполнительская

деятельность в условиях стресса (Рисунок 4.3). После коррекции априорных моделей путем удаления незначимых связей были получены финальные модели, которые характеризовались высокой согласованностью с исходными данными (расхождение моделей с эмпирическими данными по критерию хи-квадрат статистически недостоверно ( $p > 0,05$ ); индексы среднеквадратичной ошибки аппроксимации (RMSEA), напротив, – менее 0,05; исправленные критерии согласия (CFI) – не менее 0,9).

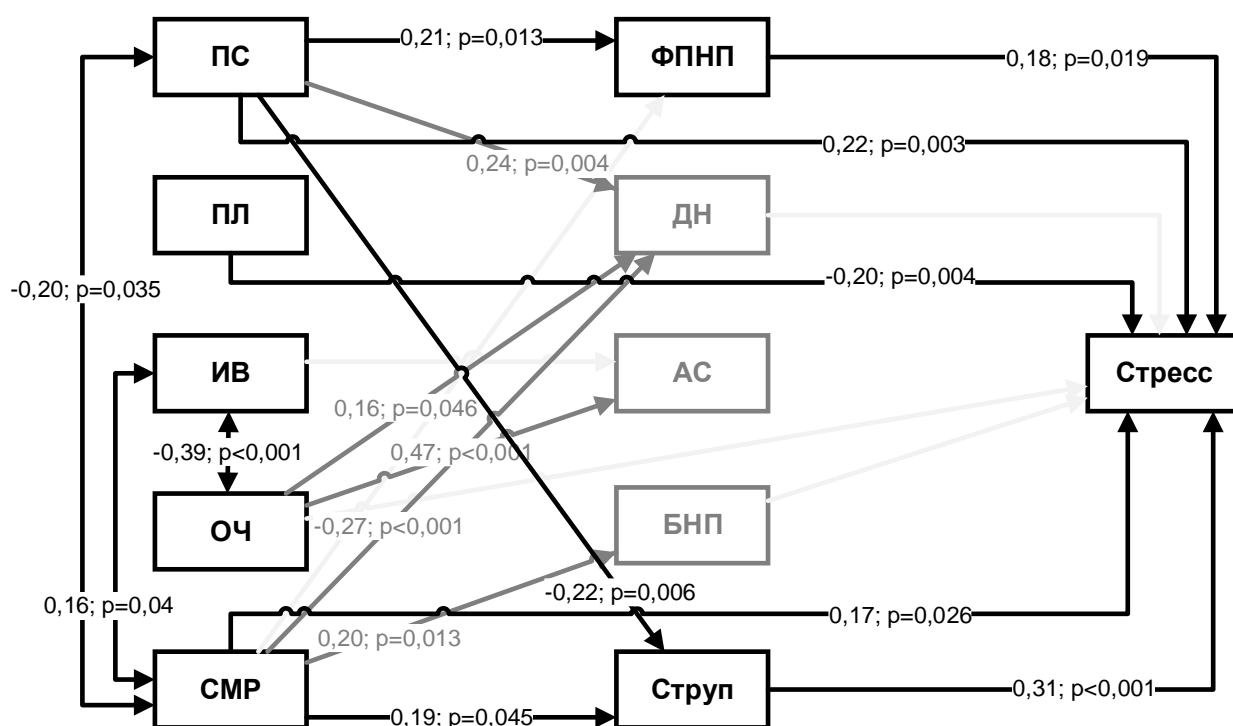
Оказалось, что на понятийно-логическое мышление из всех оцениваемых в исследовании когнитивных параметров наибольшее влияние оказывала оперативная память (объясняет 31% дисперсии ИС), которая в свою очередь зависела в значительной степени от распределения внимания (объясняет 47% дисперсии АС). На мышление в меньшей мере, но значимо и непосредственно влияли избирательность внимания (20%) и кратковременная память, как вербальная (22%), так и образная (20%). Состоятельность модели позволила объяснить тот факт, что более низкие средние величины всех показателей теста «Исключение слова» у пациентов с ДР по сравнению с участниками контрольной группы, тем не менее отличались недостоверно, так как средние индексы внимания значимо не отличались от значений контрольной группы, а средние параметры памяти выходили за нижние границы средних рангов, не достигая при этом низких значений.



Примечание – все линии, включая светло-серые, относятся к априорной структурной модели, черные и темно-серые – к финальной; ПС - память на слова, ПЛ - память на лица, ИВ - избирательность внимания, ОЧ - отыскивание чисел, СМР - сенсомоторная реакция, АС - арифметический счет, ФНП - функциональная подвижность нервных процессов, ДН - динамичность, БНП - баланс нервных процессов, Струп - тест Струпа, Стресс - стресс-тест, ИС - исключение слова. Показатели финальной модели: хи-квадрат (CMIN) = 50,3; число степеней свободы (DF) = 41; CMIN/DF = 1,2;  $p = 0,15$ ; RMSEA = 0,033; CFI = 0,93.

Рисунок 4.2 – Структурная модель влияний когнитивных функций на понятийно-логическое мышление

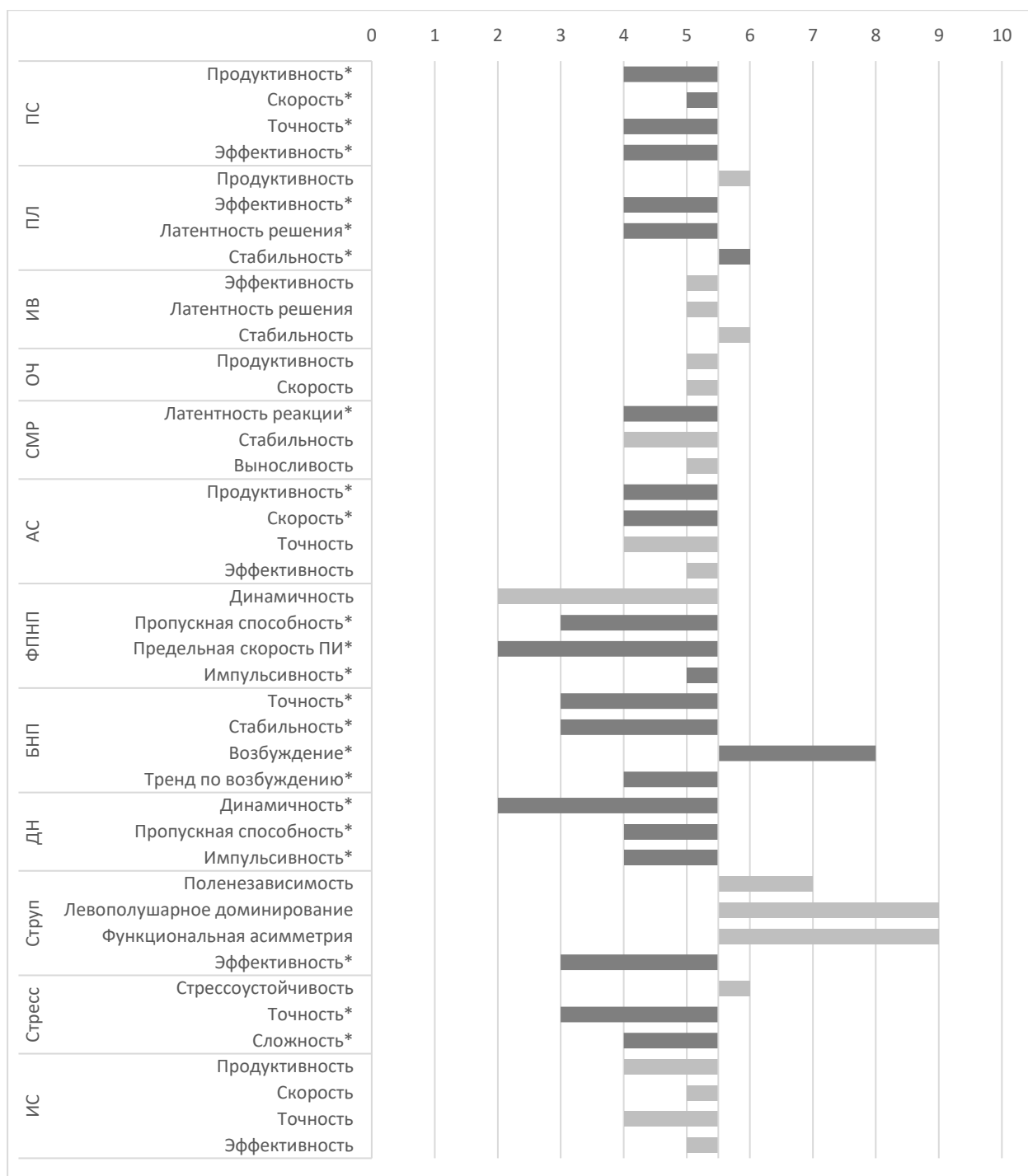
Вторая модель показала, что эффективность исполнительской деятельности в условиях эмоционального напряжения, из всех оцененных параметров прежде всего зависит от когнитивной гибкости (влияние теста Струпа объясняет 31% дисперсии «Стресс-теста»), а также обоих видов кратковременной памяти (20%–22%) сдерживающего контроля (18%) и скорости сенсомоторной реакции (17%). Достоверное снижение средних значений всех показателей «Стресс-теста» у пациентов с ДР по сравнению с участниками группы контроля объясняется достоверно худшими параметрами всех когнитивных паттернов, влияющих на стрессоустойчивость исполнительных функций.



Примечание – все линии, включая светло-серые, относятся к априорной структурной модели, черные и темно-серые – к финальной; PC - память на слова, ПЛ - память на лица, ИВ - избирательность внимания, ОЧ - отыскивание чисел, СМР - сенсомоторная реакция, АС - арифметический счет, ФНП - функциональная подвижность нервных процессов, ДН - динамичность, БНП - баланс нервных процессов, Струп - тест Струпа, Стресс - стресс-тест, ИС - исключение слова. Показатели финальной модели: хи-квадрат (CMIN) = 54,6; число степеней свободы (DF) = 41; CMIN/DF = 1,3; p = 0,076; RMSEA = 0,04; CFI = 0,9.

Рисунок 4.3 – Структурная модель влияний когнитивных функций на сложную исполнительскую деятельность в условиях стресса

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: сниженными показателями 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 (Рисунок 4.4).



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.

#### Рисунок 4.4 – Нормированный усредненный когнитивный профиль больных с ДР

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, как уже было показано выше на примере тестов ФПНП, «Динамичность», БНП и тест Струпа, доля таких пациентов 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 этой связи было решено учитывать только значительные отклонения показателей от границ средних рангов, соответствующие двум крайним рангам контрольной группы (так называемые «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.

Как следует из Таблицы 4.46, только у одного пациента из всей выборки (0,5%) не было ни одного «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 (53,6%). 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 больных 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 отличались от контрольной группы. Нарушения вербальной кратковременной 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 (Рисунок 4.4).

Таблица 4.46 – Частота «низких» показателей при выполнении когнитивных тестов у больных с ДР

Число сниженных показателей	ПС	ПЛ	ИВ	ОЧ	СМР	АС	ФПНП	БНП	ДН	Струп	Стресс	ИС	Всего
0	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5
1	N	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	3
	%	-	-	-	-	-	-	-	0,5	0,9	-	-	1,4
2	N	-	2	-	1	-	-	2	2	1	-	-	4
	%	-	0,9	-	0,5	-	-	0,9	0,9	0,5	-	-	1,9
3	N	-	3	2	3	3	3	5	4	3	4	-	10
	%	-	1,4	0,9	1,4	1,4	1,4	2,4	1,9	1,4	1,9	-	4,7
4	N	5	12	2	3	12	7	20	17	11	11	4	26
	%	2,4	5,7	0,9	1,4	5,7	3,3	9,5	8,1	5,2	5,2	1,9	12,3
5	N	4	10	9	11	6	17	21	15	11	12	4	24
	%	1,9	4,7	4,3	5,2	2,8	8,1	9,9	7,1	5,2	5,7	1,9	11,4
6	N	11	15	8	5	23	27	25	29	20	19	13	36
	%	5,2	7,1	3,8	2,4	10,9	12,8	11,8	13,7	9,5	9,0	6,2	17,1
7	N	14	14	15	4	28	28	33	29	35	29	19	38
	%	6,6	6,6	7,1	1,9	13,3	13,3	15,6	13,7	16,6	13,7	9,0	18,0
8	N	10	28	20	14	33	28	37	37	35	22	23	39
	%	4,7	13,2	9,5	6,6	15,6	13,3	17,5	17,5	16,6	10,4	10,9	18,5
9	N	13	11	13	10	18	20	21	16	21	13	18	21
	%	6,2	5,2	6,2	4,7	7,1	8,5	9,9	7,6	9,9	6,2	8,5	9,9
10	N	4	4	3	3	5	5	4	4	5	5	4	5
	%	1,9	1,9	1,4	1,4	2,4	2,4	1,9	1,9	2,4	2,4	1,9	2,4
11	N	4	3	4	3	4	4	4	4	4	2	4	4
	%	1,9	1,4	1,9	1,4	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	0,9	1,9	1,9
12	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего	N	65	102	76	39	126	139	172	158	148	117	89	211
	%	30,8	48,3	36,0	18,5	59,7	65,9	81,5	74,9	70,1	55,5	42,2	100

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

#### 4.7. Сравнительная характеристика когнитивных нарушений у пациентов с ДР

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, степени выраженности депрессии, клиническим вариантам депрессивного синдрома.

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 (Таблица 4.47). 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 (ФПП 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 участниками контрольной группы, но и с женской выборкой, в которой этот параметр не отличался от контроля. По трем показателям, 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 (Амунц В.В., 2004; Вольф Н.В., Разумникова О.М., 2004; Ильин Е.П., 2007).

Таким образом, 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 большему 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 выполнению более сложных заданий в условиях стресса у мужчин и лучшей переработке семантической информации у женщин.

Таблица 4.47 – Сравнение усредненных когнитивных показателей у больных с ДР в зависимости от пола

Показатели тестов		1	2	Контроль	p
		Мужчины (43)	Женщины (168)		
		M±СКО	M±СКО	M±СКО	
ПС	Пр <sup>1</sup>	20,5±8,4*	22,8±4,8*	24,4±4,5	0,506
	Ск <sup>1</sup>	12,3±3,8*	13,9±3,1	14,8±4,6	<b>0,043</b>
	Тч <sup>1</sup>	0,68±0,26*	0,76±0,16*	0,81±0,15	0,506
	Эф <sup>1</sup>	50,9±31,7*	56,9±22,5*	65,2±25,4	0,513
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	27,8±6,0	28,5±6,2	28,9±6,8	0,483
	Эф <sup>2</sup>	9580±3143	9531±2392*	8625±2686	0,637
	ЛР <sup>2</sup>	6161±1893	6203±1672*	5673±1899	0,693
	Ст <sup>2</sup>	53,0±23,4	47,3±12,8*	53,9±15,8	0,593
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8169±1858	8546±2567	8353±2216	0,91
	ЛР <sup>2</sup>	7545±1482	8146±2416	7758±2128	0,72
	Ст <sup>2</sup>	52,0±11,4	52,6±13,6	54,1±12,3	0,762
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	27,2±5,8	27,3±5,7	27,8±7,4	0,678
	Ск <sup>1</sup>	9,07±1,95	9,10±1,90	9,34±2,73	0,678
СМР	ЛР <sup>2</sup>	302,3±56,3	297,1±29,6*	288,0±34,9	0,845
	Ст <sup>2</sup>	17,1±5,9	16,1±3,5	15,9±3,2	0,98
	Вн <sup>3</sup>	-3,95±25,73	-0,39±25,16	0,024±35,68	0,439
АС	Пр <sup>1</sup>	10,3±6,3	10,0±5,1*	11,7±5,1	0,929
	Ск <sup>1</sup>	2,69±1,37	2,63±1,27*	3,05±1,19	0,901
	Тч <sup>1</sup>	0,73±0,17	0,75±0,12	0,76±0,11	0,617
	Эф <sup>1</sup>	25,8±18,3	24,1±13,7	28,4±15,4	0,924
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	63,1±54,3	59,4±59,9	72,6±14,7	0,596
	ПС <sup>1</sup>	1,54±0,40	1,55±0,36*	1,67±0,24	0,892
	ПСПИ <sup>2</sup>	494,8±374,1	505,9±411,9*	400,5±93,1	0,994
	Им <sup>3</sup>	-0,031±0,184	-0,033±0,198*	-0,009±0,154	0,765
БНП	Тч <sup>2</sup>	1,97±0,61	2,19±0,80*	1,90±0,77	0,156
	Ст <sup>2</sup>	2,59±2,01	3,05±1,96*	2,54±1,41	<b>0,001</b>
	Вз <sup>3</sup>	0,62±1,17*	0,63±1,26*	0,38±1,20	0,569
	ТВз <sup>3</sup>	-76,5±144,2	-109,5±174,5*	-56,9±108,9	0,156
ДН	Дн <sup>1</sup>	59,8±31,5*	54,1±44,4*	64,4±28,6	0,471
	ПС <sup>1</sup>	1,25±0,29	1,20±0,27*	1,29±0,21	0,088
	Им <sup>3</sup>	0,069±0,177	0,036±0,162*	0,072±0,114	0,202
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,94±0,42	0,82±0,42	0,81±0,35	0,151
	ЛД <sup>3</sup>	0,85±0,49	1,45±2,44	1,26±1,84	<b>0,038</b>
	ФА <sup>3</sup>	49,9±70,9	54,9±65,1	40,9±55,2	0,296
	Эф <sup>2</sup>	2007±853	2077±860*	1852±733	0,775
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,37±0,63	1,18±0,52	1,30±0,51	0,087
	Тч <sup>1</sup>	0,53±0,09	0,45±0,07*	0,51±0,09	<b>&lt;0,001</b>
	Сл <sup>1</sup>	13,5±9,1	9,15±4,14*	12,7±7,4	<b>&lt;0,001</b>
ИС	Пр <sup>1</sup>	23,8±4,4	23,7±4,0	24,3±4,1	0,74
	Ск <sup>1</sup>	8,11±3,82	8,10±2,12	8,27±2,02	0,204
	Тч <sup>1</sup>	0,87±0,08	0,85±0,08	0,86±0,09	0,159
	Эф <sup>1</sup>	68,2±17,1	65,5±17,2	68,4±18,3	0,403

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p - значимость различий между группами по критерию Манна-Уитни; \* достоверность различий с контрольной группой по 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.

Для сравнения когнитивных профилей у больных с ДР разного возраста, путем расчета квантилей (тертилей) пациенты были разделены на три

сопоставимых по численности группы (Таблица 4.48). В первую группу вошли больные в возрасте от 18 до 26 лет (74 человека), во вторую – от 27 до 35 (68 человек) лет и в третью – от 36 лет и старше (69 человек).

Статистически значимыми различиями 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» (Таблица 4.48).

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 выявились статистически значимые снижения средних индексов кратковременной вербальной памяти («Память на слова»), точности сдерживающего контроля при подавлении инициированной 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 отличие 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 инициированной 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).

Таблица 4.48 – Сравнение усредненных когнитивных показателей у больных с ДР в зависимости от возраста

Показатели тестов		1	2	3	Контроль	p1	p2
		18–26 лет (74)	27–35 лет (68)	36–57 лет (69)			
		M±СКО	M±СКО	M±СКО			
ПС	Пр <sup>1</sup>	22,9±4,3*	22,5±7,1	21,8±5,7*	24,4±4,5	0,378	-
	Ск <sup>1</sup>	14,4±2,9	13,2±3,8	13,2±3,0*	14,8±4,6	0,106	-
	Тч <sup>1</sup>	0,76±0,14*	0,75±0,22	0,73±0,19*	0,81±0,15	0,369	-
	Эф <sup>1</sup>	56,5±23,1*	58,6±26,6	52,5±24,1*	65,2±25,4	0,38	-
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	26,8±4,6	29,4±6,7	29,0±6,9	28,9±6,8	0,07	-
	Эф <sup>2</sup>	9075±2382	9904±2873*	9695±2335*	8625±2686	0,139	-
	ЛР <sup>2</sup>	5725±1603	6598±1991*	6310±1382*	5673±1899	<b>0,011</b>	1-2: <b>0,022</b> 1-3: <b>0,043</b>
	Ст <sup>2</sup>	49,1±14,0*	49,8±17,4*	46,4±15,6*	53,9±15,8	0,333	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8297±2258	7813±1993	9274±2841	8353±2216	0,132	-
	ЛР <sup>2</sup>	7785±2089	7585±2029	8707±2580	7758±2128	0,083	-
	Ст <sup>2</sup>	51,3±11,9	52,4±12,4	53,8±15,3	54,1±12,3	0,254	-
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	28,3±5,7	27,3±5,9	26,2±5,4	27,8±7,4	0,439	-
	Ск <sup>1</sup>	9,45±1,91	9,09±1,98	8,75±1,80	9,34±2,73	0,426	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	293,3±28,6	300,4±47,5	301,8±31,3*	288,0±34,9	0,35	-
	Ст <sup>2</sup>	16,9±4,0	16,5±4,4	15,4±3,8	15,9±3,2	0,123	-
	Вн <sup>3</sup>	0,65±28,34	-3,12±22,49	-1,16±24,45	0,024±35,68	0,984	-
АС	Пр <sup>1</sup>	10,7±5,1	8,5±4,9*	10,9±5,7	11,7±5,1	<b>0,027</b>	2-1: 0,062 2-3: 0,062
	Ск <sup>1</sup>	2,85±1,22	2,26±1,24*	2,83±1,33	3,05±1,19	<b>0,011</b>	2-1: <b>0,019</b> 2-3: 0,051
	Тч <sup>1</sup>	0,74±0,13	0,75±0,11	0,75±0,14	0,76±0,11	0,931	-
	Эф <sup>1</sup>	26,2±14,9	20,35±12,9*	26,9±15,6	28,4±15,4	0,062	-
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	60,7±56,3	48,6±83,1	71,3±10,4	72,6±14,7	0,906	-
	ПС <sup>1</sup>	1,62±0,40	1,50±0,44*	1,53±0,23*	1,67±0,24	0,061	-
	ПСПИ <sup>2</sup>	482,3±413,3	577,8±554,3	450,2±87,1*	400,5±93,1	<b>0,037</b>	1-3: <b>0,031</b>
	Им <sup>3</sup>	0,004±0,199	-0,013±0,249	-0,089±0,095*	-0,009±0,154	0,057	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	2,13±0,90*	2,05±0,65*	2,25±0,73*	1,90±0,77	0,114	-
	Ст <sup>2</sup>	2,79±1,92	3,01±2,13*	3,10±1,89*	2,54±1,41	<b>0,042</b>	1-3: <b>0,036</b>
	Вз <sup>3</sup>	0,81±1,18*	0,72±0,95*	0,33±1,49	0,38±1,20	<b>&lt;0,001</b>	1-3: <b>&lt;0,001</b> 2-3: <b>0,003</b>
	ТВз <sup>3</sup>	-92,9±139,0	-77,8±136,3	-139,2±218,5*	-56,9±108,9	0,132	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	51,5±51,1*	58,4±29,0*	56,4±42,2	64,4±28,6	0,519	-
	ПС <sup>1</sup>	1,22±0,34	1,24±0,25	1,18±0,23*	1,29±0,21	0,081	-
	Им <sup>3</sup>	0,079±0,196	0,051±0,167	-0,005±0,103*	0,072±0,114	<b>&lt;0,001</b>	1-3: <b>&lt;0,001</b> 2-3: <b>0,039</b>
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,81±0,31	0,86±0,45	0,85±0,48	0,81±0,35	0,733	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,30±2,46	1,11±0,66	1,55±2,78	1,26±1,84	0,6	-
	ФА <sup>3</sup>	45,5±61,2	45,7±60,0	70,1±74,3*	40,9±55,2	0,277	-
	Эф <sup>2</sup>	1792±563	2046±975	2355±905*	1852±733	<b>0,001</b>	1-3: <b>&lt;0,001</b>
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,16±0,46	1,17±0,50	1,32±0,65	1,30±0,51	0,267	-
	Тч <sup>1</sup>	0,47±0,06*	0,47±0,09*	0,46±0,09*	0,51±0,09	0,638	-
	СЛ <sup>1</sup>	9,5±3,4*	10,6±7,3*	9,72±5,6*	12,7±7,4	0,323	-

Продолжение Таблицы 4.48

Показатели тестов		1	2	3	Контроль	p1	p2
		18–26 лет (74)	27–35 лет (68)	36–57 лет (69)			
		M±СКО	M±СКО	M±СКО			
ИС	Пр <sup>1</sup>	25,2±3,2	22,6±4,5*	23,3±4,1	24,3±4,1	<b>0,012</b>	1-2: <b>0,015</b> 1-3: 0,079
	Ск <sup>1</sup>	9,14±3,17	7,54±2,00*	7,62±1,97	8,27±2,02	<b>0,014</b>	1-2: <b>0,024</b> 1-3: <b>0,049</b>
	Тч <sup>1</sup>	0,87±0,07	0,84±0,10	0,86±0,07	0,86±0,09	0,33	-
	Эф <sup>1</sup>	71,4±15,3	61,7±19,1*	65,1±15,5	68,4±18,3	<b>0,033</b>	1-2: <b>0,037</b>

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий с контрольной группой по 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.

Таким образом, анализ возрастных особенностей когнитивного функционирования у больных с ДР выявил, что с увеличением возраста пациентов спектр когнитивных нарушений расширяется. Тем не менее, для депрессивных больных вне зависимости от их возраста были характерны снижение кратковременной вербальной и образной памяти, нарушение сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций, замедление скорости освоения нового навыка, а также уменьшение вероятности безошибочных действий при наличии аверсивных стимулов.

Сравнительный анализ когнитивных профилей у пациентов с различными диагнозами ДР показал (Таблица 4.49), 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. Наибольшая значимость различий при попарном сравнении выявлялась между группами с хроническими и рекуррентными ДР.



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 выявлялось 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».

Таким образом, было установлено расширение спектра когнитивных нарушений у пациентов с различными диагнозами ДР в ряду: хронические ДР, включая дистимию, – первый депрессивный эпизод – рекуррентное ДР. В то же время нарушения как сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций (БНП), так и способности к безошибочным действиям и антиципации в условиях авersive стимулов («Стресс-тест») были характерны для депрессивных больных вне зависимости от диагноза ДР.

Таблица 4.49 – Сравнение усредненных когнитивных показателей у больных с различными диагнозами ДР

Показатели тестов		1	2	3	Контроль	p1	p2
		ДЭ (100)	РДР (72)	ХДР (39)			
		М±СКО	М±СКО	М±СКО			
ПС	Пр <sup>1</sup>	22,6±6,1	21,9±5,7*	22,7±5,3	24,4±4,5	0,561	-
	Ск <sup>1</sup>	13,7±3,7	13,4±3,2	13,8±2,6	14,8±4,6	0,882	-
	Тч <sup>1</sup>	0,75±0,20	0,73±0,18*	0,75±0,17	0,81±0,15	0,553	-
	Эф <sup>1</sup>	57,3±26,6	52,9±23,8*	56,6±21,4	65,2±25,4	0,549	-
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	28,7±6,4	26,5±4,5*	30,6±7,3	28,9±6,8	<b>0,01</b>	2-3: <b>0,01</b>
	Эф <sup>2</sup>	9693±2563*	9690±2765*	8867±2050	8625±2686	0,338	-
	ЛР <sup>2</sup>	6338±1715*	6087±1758*	6005±1655	5673±1899	0,701	-
	Ст <sup>2</sup>	48,3±14,9*	51,0±18,5	44,7±11,1*	53,9±15,8	0,351	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8159±1836	8817±2914	8414±2682	8353±2216	0,427	-
	ЛР <sup>2</sup>	7834±1833	8192±2621	8217±2623	7758±2128	0,608	-
	Ст <sup>2</sup>	53,4±10,3	50,8±13,9	55,7±19,9	54,1±12,3	0,426	-
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	27,3±5,3	26,0±6,1	28,8±5,73	27,8±7,4	0,167	-
	Ск <sup>1</sup>	9,12±1,77	8,68±2,04	9,61±1,91	9,34±2,73	0,16	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	296,4±31,9	304,3±48,5	292,5±22,5	288,0±34,9	0,678	-
	Ст <sup>2</sup>	16,8±4,4	16,0±4,3	15,8±2,8	15,9±3,2	0,408	-
	Вн <sup>3</sup>	1,86±26,29	-1,75±20,90	-7,94±28,40	0,024±35,68	0,385	-
АС	Пр <sup>1</sup>	10,1±5,1	9,7±5,7	10,3±5,5	11,7±5,1	0,857	-
	Ск <sup>1</sup>	2,64±1,26*	2,58±1,33*	2,71±1,32	3,05±1,19	0,831	-
	Тч <sup>1</sup>	0,76±0,11	0,73±0,16	0,75±0,13	0,76±0,11	0,767	-
	Эф <sup>1</sup>	24,4±14,1	23,8±15,7	25,1±15,1	28,4±15,4	0,901	-
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	50,4±76,1	65,1±46,4	73,6±10,1	72,6±14,7	0,525	-
	ПС <sup>1</sup>	1,52±0,44*	1,55±0,35*	1,60±0,23	1,67±0,24	0,922	-
	ПСПИ <sup>2</sup>	561,8±528,5	478,3±309,9	419,3±80,1	400,5±93,1	0,912	-
	Им <sup>3</sup>	-0,020±0,220	-0,034±0,193	-0,059±0,139	-0,009±0,154	0,99	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	2,03±0,67*	2,29±0,96*	2,17±0,595*	1,90±0,77	0,082	-
	Ст <sup>2</sup>	2,59±1,34	3,40±2,73*	3,15±1,63*	2,54±1,41	<b>0,027</b>	1-2: 0,07 1-3: 0,098
	Вз <sup>3</sup>	0,69±1,05*	0,47±1,59	0,76±0,98*	0,38±1,20	0,121	-
	ТВз <sup>3</sup>	-84,6±152,5	-128,6±199,3*	-105,0±150,0	-56,9±108,9	0,253	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	57,8±39,5*	45,8±54,0*	64,8±14,1	64,4±28,6	0,059	-
	ПС <sup>1</sup>	1,22±0,27	1,15±0,31*	1,29±0,19	1,29±0,21	<b>0,035</b>	2-3: <b>0,03</b>
	Им <sup>3</sup>	0,056±0,180	0,046±0,16*	0,009±0,117*	0,072±0,114	0,245	-
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,86±0,41	0,87±0,47	0,76±0,36	0,81±0,35	0,588	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,27±2,16	1,16±1,13	1,67±3,22	1,26±1,84	0,935	-
	ФА <sup>3</sup>	50,2±66,2	65,9±70,2*	44,1±59,1	40,9±55,2	0,173	-
	Эф <sup>2</sup>	2068±789*	2146±1047	1933±678	1852±733	0,598	-
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,15±0,47	1,33±0,70	1,16±0,41	1,30±0,51	0,375	-
	Тч <sup>1</sup>	0,46±0,07*	0,47±0,11*	0,47±0,06*	0,51±0,09	0,739	-
	Сл <sup>1</sup>	9,5±3,5*	10,8±8,4*	9,4±4,1*	12,7±7,4	0,864	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	23,3±4,4	24,1±3,7	24,1±3,9	24,3±4,1	0,647	-
	Ск <sup>1</sup>	7,97±3,06	7,98±1,83	8,51±2,20	8,27±2,02	0,197	-
	Тч <sup>1</sup>	0,86±0,08	0,85±0,07	0,85±0,08	0,86±0,09	0,918	-
	Эф <sup>1</sup>	65,3±18,0	66,8±16,0	66,7±17,3	68,4±18,3	0,917	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий с контрольной группой по 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.

Сравнение когнитивных профилей у больных с разным возрастом начала ДР проводилось на основании расчета квантилей (тертилей), распределившего пациентов на три сопоставимых по численности группы (Таблица 4.50). 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 7 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», то есть исполнительных функций – в худшую сторону, а *стабильность* памяти на лица и *скорость* понятийно-логического мышления – в лучшую.

Пациенты, у которых ДР начались в возрасте от 23 до 30 лет, характеризовались достоверным отличием 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 сенсомоторной реакции, снижение оперативной памяти («Арифметический счет») и падение эффективности переключения между разными условиями задания (тест Струпа).

Таким образом, была установлена тенденция к расширению спектра когнитивных нарушений по мере увеличения возраста начала ДР. Нарушения сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций (БНП), а также способности к безошибочным действиям и антиципации в условиях эмоционального напряжения («Стресс-тест») выявлялись у пациентов с ДР вне зависимости от возраста, в котором дебютировало аффективное расстройство.

Таблица 4.50 – Сравнение усредненных когнитивных показателей у больных с разным возрастом начала ДР

Показатели тестов		1	2	3	Контроль	p1	p2
		≤ 22 лет (74)	23–30 лет (68)	≥31 года (69)			
		М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО		
ПС	Пр <sup>1</sup>	22,9±5,2	21,3±6,4*	23,2±5,5	24,4±4,5	0,287	-
	Ск <sup>1</sup>	14,2±3,0	13,0±3,5*	13,7±3,4	14,8±4,6	0,247	-
	Тч <sup>1</sup>	0,76±0,17	0,71±0,21*	0,77±0,18	0,81±0,15	0,298	-
	Эф <sup>1</sup>	57,6±24,9	51,1±25,2*	59,4±23,0	65,2±25,4	0,292	-
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	27,2±5,4	27,7±4,7	30,5±7,9	28,9±6,8	0,065	-
	Эф <sup>2</sup>	9155±2343	9965±3029*	9521±2159*	8625±2686	0,206	-
	ЛР <sup>2</sup>	5826±1642	6437±1953*	6357±1455*	5673±1899	<b>0,046</b>	1-2: 0,102 1-3: 0,096
	Ст <sup>2</sup>	47,5±13,1*	53,0±17,8	44,8±15,1*	53,9±15,8	<b>0,012</b>	2-3: <b>0,009</b>
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8320±2359	8856±2834	8345±2258	8353±2216	0,342	-
	ЛР <sup>2</sup>	7778±2080	8396±2671	8024±2184	7758±2128	0,256	-
	Ст <sup>2</sup>	52,4±11,7	51,8±13,4	53,3±14,9	54,1±12,3	<b>0,022</b>	2-3: <b>0,018</b>
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	27,3±5,3	27,4±6,7	27,2±5,2	27,8±7,4	0,995	-
	Ск <sup>1</sup>	9,11±1,75	9,11±2,23	9,07±1,74	9,34±2,73	0,992	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	294,7±29,6	300,9±49,6	299,5±26,5*	288,0±34,9	0,675	-
	Ст <sup>2</sup>	16,9±4,3	16,9±4,5	15,3±3,4	15,9±3,2	0,138	-
	Вн <sup>3</sup>	-1,09±23,61	-2,34±29,89	0,14±21,68	0,024±35,68	0,615	-
АС	Пр <sup>1</sup>	9,93±4,62	10,53±5,96	9,69±5,45*	11,7±5,1	0,767	-
	Ск <sup>1</sup>	2,67±1,02	2,74±1,48	2,51±1,31*	3,05±1,19	0,557	-
	Тч <sup>1</sup>	0,74±0,14	0,76±0,14	0,76±0,11	0,76±0,11	0,857	-
	Эф <sup>1</sup>	23,9±14,2	25,7±15,7	23,6±14,3	28,4±15,4	0,819	-
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	73,3±11,6	56,6±66,1	50,6±75,8*	72,6±14,7	0,147	-
	ПС <sup>1</sup>	1,65±0,26	1,52±0,41*	1,48±0,41*	1,67±0,24	0,177	-
	ПСПИ <sup>2</sup>	404,8±88,2	536,5±468,1*	570,5±502,1*	400,5±93,1	0,057	-
	Им <sup>3</sup>	-0,025±0,168	-0,028±0,226	-0,048±0,185*	-0,009±0,154	0,424	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	2,19±0,89*	2,12± 0,67*	2,13±0,74*	1,90±0,77	0,96	-
	Ст <sup>2</sup>	3,16±2,53*	2,60±0,87*	3,10±2,05*	2,54±1,41	0,453	-
	Вз <sup>3</sup>	0,74±1,24*	0,79±1,34*	0,38±1,12	0,38±1,20	<b>0,002</b>	1-3: <b>0,003</b> 2-3: <b>0,012</b>
	ТВз <sup>3</sup>	-100,1±152,8*	-107,2±168,1*	-101,7±188,0*	-56,9±108,9	0,973	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	57,3±35,5*	47,5±53,7*	60,4±35,4	64,4±28,6	<b>0,043</b>	2-3: <b>0,04</b>
	ПС <sup>1</sup>	1,22±0,31	1,21±0,32	1,22±0,21*	1,29±0,21	0,442	-
	Им <sup>3</sup>	0,083±0,186	0,034±0,147	0,010±0,150*	0,072±0,114	<b>0,002</b>	1-3: <b>0,001</b>

Продолжение Таблицы 4.50

Показатели тестов		1	2	3	Контроль	p1	p2
		≤ 22 лет (74)	23–30 лет (68)	≥31 года (69)			
		M±СКО	M±СКО	M±СКО	M±СКО		
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,74±0,29	0,89±0,43	0,92±0,50	0,81±0,35	0,452	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,58±2,66	0,99±0,59	1,46±2,76	1,26±1,84	0,811	-
	ФА <sup>3</sup>	43,5±52,9	51,2±67,4	67,5±75,4	40,9±55,2	0,47	-
	Эф <sup>2</sup>	1862±499	2064±997	2269±938*	1852±733	0,059	-
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,20±0,45	1,23±0,75	1,22±0,40	1,30±0,51	0,453	-
	Тч <sup>1</sup>	0,46±0,07*	0,49±0,11*	0,47±0,07*	0,51±0,09	0,431	-
	Сл <sup>1</sup>	9,18±3,60*	11,30±8,24*	9,53±4,11*	12,7±7,4	0,247	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	25,1±3,0	23,2±4,5	22,9±4,4	24,3±4,1	0,055	-
	Ск <sup>1</sup>	9,29±3,00*	7,54±2,04*	7,50±2,13	8,27±2,02	<b>0,001</b>	1-2: <b>0,002</b> 1-3: <b>0,004</b>
	Тч <sup>1</sup>	0,86±0,07	0,85±0,09	0,87±0,08	0,86±0,09	0,761	-
	Эф <sup>1</sup>	69,4±14,5	64,6±19,3	64,4±17,1	68,4±18,3	0,277	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий с контрольной группой по 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.

Следующим фактором, по которому происходило сравнение когнитивных функций у пациентов с ДР, стала общая длительность заболевания со времени от 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 месяцев, во вторую, включавшую 73 человека, – от 8 до 48 месяцев, 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 месяцев) включала все возможные диагнозы. В результате усредненный профиль когнитивных функций у пациентов со сроком ДР не более 7 месяцев 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 значений (Таблицы 4.51 и 4.49). 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 когнитивным 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 болезни – 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, отличающимся близко к достоверной значимости между группами больных с разной продолжительностью ДР, стала стабильность сдерживающего контроля в методике «стоп-сигнал» (БНП), вариативность которой росла с увеличением сроков ДР.

Таким образом, была установлена тенденция к расширению спектра когнитивных нарушений по мере увеличения продолжительности ДР. Нарушения сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций (БНП), а также способности к безошибочным действиям и антиципации в условиях эмоционального напряжения («Стресс-тест») выявлялись у депрессивных пациентов с любым сроком ДР.

Еще одним важным фактором, связанным с ДР и предположительно влияющим на когнитивные функции больных, является число перенесенных депрессивных эпизодов (Таблица 4.52). У более чем 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 месяцев (Таблицы 4.49 и 4.51). Два депрессивных эпизода вместе с текущим выявлялось у 46 больных (21,8%), а три и более – у 35 пациентов (16,6%).

Таблица 4.51 – Сравнение усредненных когнитивных показателей у больных с разной длительностью ДР

Показатели тестов		1	2	3	Контроль	p1	p2
		≤ 7 месяцев (77)	8-48 месяцев (73)	≥5 лет (61)			
		М±СКО	М±СКО	М±СКО			
ПС	Пр <sup>1</sup>	22,2±6,8	22,6±5,3*	22,5±5,2*	24,4±4,5	0,865	-
	Ск <sup>1</sup>	13,4±4,0	14,0±3,2	13,5±2,8	14,8±4,6	0,559	-
	Тч <sup>1</sup>	0,74±0,22	0,75±0,17*	0,75±0,17*	0,81±0,15	0,854	-
	Эф <sup>1</sup>	56,4±28,7	55,8±20,4*	55,2±24,9*	65,2±25,4	0,855	-
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	28,2±6,1	29,1±7,2	27,7±5,0	28,9±6,8	0,599	-
	Эф <sup>2</sup>	9934±2566*	9160±2775	9503±2208*	8625±2686	0,101	-
	ЛР <sup>2</sup>	6424±1696*	6011±1870	6127±1529*	5673±1899	0,422	-
	Ст <sup>2</sup>	49,5±16,2*	47,6±15,4*	48,5±15,6*	53,9±15,8	0,688	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8199±1862	8204±2378	9249±3149	8353±2216	0,659	-
	ЛР <sup>2</sup>	7906±1872	7837±2261	8485±2827	7758±2128	0,785	-
	Ст <sup>2</sup>	54,2±10,2	50,4±14,1	53,0±16,0	54,1±12,3	0,278	-
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	27,5±5,2	27,4±6,1	27,1±6,0	27,8±7,4	0,997	-
	Ск <sup>1</sup>	9,15±1,72	9,12±2,03	9,03±2,00	9,34±2,73	0,999	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	296,1±33,9	301,1±42,0*	297,1±33,1	288,0±34,9	0,994	-
	Ст <sup>2</sup>	16,4±4,3	17,0±4,2	15,6±3,9	15,9±3,2	0,233	-
	Вн <sup>3</sup>	1,83±26,57	-3,00±23,88	-2,68±25,51	0,024±35,68	0,739	-
АС	Пр <sup>1</sup>	9,46±4,63*	10,46±5,76	10,33±5,77	11,7±5,1	0,791	-
	Ск <sup>1</sup>	2,50±1,17*	2,73±1,41	2,72±1,29	3,05±1,19	0,792	-
	Тч <sup>1</sup>	0,76±0,10	0,76±0,14	0,74±0,16	0,76±0,11	0,57	-
	Эф <sup>1</sup>	22,7±12,8	25,6±15,4	25,2±16,2	28,4±15,4	0,743	-
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	53,3±72,2	55,6±69,6	72,1±11,4	72,6±14,7	0,712	-
	ПС <sup>1</sup>	1,56±0,42	1,53±0,41*	1,57±0,27*	1,67±0,24	0,643	-
	ПСПИ <sup>2</sup>	532,6±488,2	542,8±486,7	434,1±93,5*	400,5±93,1	0,82	-
	Им <sup>3</sup>	-0,018±0,212	-0,025±0,212	-0,056±0,157*	-0,009±0,154	0,877	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	2,08±0,71*	2,17±0,88*	2,20±0,71*	1,90±0,77	0,417	-
	Ст <sup>2</sup>	2,65±1,51	2,88±1,51*	3,50±2,81*	2,54±1,41	<b>0,052</b>	-
	Вз <sup>3</sup>	0,74±1,11*	0,64±1,16*	0,47±1,51	0,38±1,20	0,053	-
	ТВз <sup>3</sup>	-81,8±158,8	-102,3±143,2	-131,8±207,5*	-56,9±108,9	0,169	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	59,3±33,4*	53,6±48,1*	52,4±44,5*	64,4±28,6	0,519	-
	ПС <sup>1</sup>	1,22±0,29	1,22±0,29	1,20±0,26	1,29±0,21	0,615	-
	Им <sup>3</sup>	0,065±0,198	0,029±0,162*	0,033±0,113*	0,072±0,114	0,151	-
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,93±0,45	0,81±0,35	0,80±0,45	0,81±0,35	0,075	-
	ЛД <sup>3</sup>	0,95±0,60	1,71±3,49	1,33±1,22	1,26±1,84	0,532	-
	ФА <sup>3</sup>	55,0±72,4	50,0±63,6	56,9±63,0	40,9±55,2	0,852	-
	Эф <sup>2</sup>	2098±848*	1914±791	2188±925*	1852±733	0,124	-
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,16±0,49	1,21±0,48	1,30±0,69	1,30±0,51	0,569	-
	Тч <sup>1</sup>	0,47±0,07*	0,48±0,09*	0,46±0,10*	0,51±0,09	0,637	-
	Сл <sup>1</sup>	9,76±3,55*	10,25±7,40*	9,88±5,50*	12,7±7,4	0,546	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	23,1±4,6	24,1±4,0	24,1±3,7	24,3±4,1	0,555	-
	Ск <sup>1</sup>	7,96±3,42	8,30±2,10	8,03±1,85	8,27±2,02	0,208	-
	Тч <sup>1</sup>	0,87±0,09	0,86±0,07	0,85±0,09	0,86±0,09	0,651	-
	Эф <sup>1</sup>	65,0±18,7	67,2±16,2	66,2±16,9	68,4±18,3	0,755	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий с контрольной группой по 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.

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»).

Больные со вторым эпизодом депрессии демонстрировали 13 достоверно сниженных когнитивных показателя. 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 у пациентов с не менее чем третьим депрессивным эпизодом (20 индексов). Когнитивные нарушения выявлялись во всех методиках, кроме тестов на внимания («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*) и БНП (*тренд по возбуждению*). Наиболее значимые различия выявлялись между первой и третьей группами.

Таким образом, была установлена тенденция к расширению спектра когнитивных нарушений по мере увеличения числа перенесенных эпизодов ДР. Нарушения сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций (БНП), а также способности к безошибочным действиям и антиципации в условиях эмоционального напряжения («Стресс-тест») выявлялись у депрессивных пациентов с любым числом эпизодов ДР.



Таблица 4.52 – Сравнение усредненных когнитивных показателей у больных с разным числом эпизодов ДР

Показатели тестов		1	2	3	Контроль	p1	p2
		1 эпизод (130)	2 эпизода (46)	3 и более эпизодов (35)			
		M±СКО	M±СКО	M±СКО			
ПС	Пр <sup>1</sup>	23,1±5,4	20,7±7,0*	22,1±7,5*	24,4±4,5	0,143	-
	Ск <sup>1</sup>	13,9±3,5	13,3±3,6	13,0±5,2	14,8±4,6	0,274	-
	Тч <sup>1</sup>	0,77±0,18	0,69±0,23*	0,74±5,18*	0,81±0,15	0,14	-
	Эф <sup>1</sup>	58,8±24,5	49,0±22,5*	53,1±26,7*	65,2±25,4	0,141	-
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	29,1±6,6	27,8±6,0	26,0±8,1*	28,9±6,8	<b>0,033</b>	1-3: <b>0,029</b>
	Эф <sup>2</sup>	9471±2502*	9576±2568*	9782±3841*	8625±2686	0,778	-
	ЛР <sup>2</sup>	6231±1736*	6200±1722*	6043±2329	5673±1899	0,941	-
	Ст <sup>2</sup>	47,7±14,3*	51,0±17,8	48,8±20,2*	53,9±15,8	0,661	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8059±1742	8911±3181	8979±3909	8353±2216	0,267	-
	ЛР <sup>2</sup>	7754±1743	8322±2943	8377±3594	7758±2128	0,371	-
	Ст <sup>2</sup>	52,8±11,6	54,5±15,8	48,9±19,3	54,1±12,3	0,84	-
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	27,8±5,4	28,1±7,2	24,7±7,9	27,8±7,4	0,114	-
	Ск <sup>1</sup>	9,26±1,78	9,37±2,39	8,23±4,08	9,34±2,73	0,118	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	296,0±30,2	309,9±52,4*	289,4±100,5	288,0±34,9	0,474	-
	Ст <sup>2</sup>	16,7±4,2	17,0±4,6	14,2±5,9*	15,9±3,2	<b>0,017</b>	1-3: <b>0,017</b> 2-3: <b>0,04</b>
	Вн <sup>3</sup>	-1,73±27,28	-3,96±19,49	5,95±21,30	0,024±35,68	0,207	-
АС	Пр <sup>1</sup>	10,1±5,2*	11,3±6,0	8,5±5,9*	11,7±5,1	0,239	-
	Ск <sup>1</sup>	2,67±1,27*	2,82±1,49	2,35±4,34*	3,05±1,19	0,508	-
	Тч <sup>1</sup>	0,75±0,12	0,80±0,09	0,69±4,51	0,76±0,11	0,083	-
	Эф <sup>1</sup>	24,3±14,3	28,9±15,7	19,9±13,9*	28,4±15,4	0,103	-
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	56,9±65,7	59,5±58,9	73,4±20,1	72,6±14,7	0,73	-
	ПС <sup>1</sup>	1,55±0,40*	1,56±0,38	1,55±4,44*	1,67±0,24	0,519	-
	ПСПИ <sup>2</sup>	520,0±455,2*	504,6±392,6	441,3±147,9*	400,5±93,1	0,658	-
	Им <sup>3</sup>	-0,036±0,200*	-0,037±0,201	-0,017±4,674	-0,009±0,154	0,77	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	2,07±0,67*	2,27±1,03*	2,27±6,36*	1,90±0,77	0,173	-
	Ст <sup>2</sup>	2,73±1,45*	3,66±2,69*	3,00±6,61*	2,54±1,41	0,153	-
	Вз <sup>3</sup>	0,72±1,04*	0,60±1,58	0,33±6,72	0,38±1,20	0,093	-
	ТВз <sup>3</sup>	-91,5±152,4	-81,5±177,2	-173,9±201,2*	-56,9±108,9	<b>0,046</b>	1-3: <b>0,046</b> 2-3: 0,134
ДН	Дн <sup>1</sup>	59,5±35,2*	50,7±49,4*	45,0±49,8*	64,4±28,6	0,108	-
	ПС <sup>1</sup>	1,24±0,26	1,20±0,29	1,15±6,33	1,29±0,21	0,255	-
	Им <sup>3</sup>	0,046±0,168	0,049±0,187*	0,025±6,478*	0,072±0,114	0,524	-
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,83±0,38	0,93±0,48	0,83±5,36	0,81±0,35	0,398	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,26±1,90	1,60±3,33	1,28±5,40	1,26±1,84	0,917	-
	ФА <sup>3</sup>	47,1±62,2	69,2±75,4*	61,2±61,2	40,9±55,2	0,192	-
	Эф <sup>2</sup>	2032±749*	1995±1067	2276±1076*	1852±733	0,141	-
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,16±0,46	1,41±0,75	1,21±6,25	1,30±0,51	0,14	-
	Тч <sup>1</sup>	0,47±0,07*	0,49±0,13*	0,46±6,34*	0,51±0,09	0,766	-
	Сл <sup>1</sup>	9,40±3,29*	11,91±10,28*	9,70±6,63*	12,7±7,4	0,88	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	23,7±4,2	23,6±4,5	24,1±7,6	24,3±4,1	0,989	-
	Ск <sup>1</sup>	8,26±2,84	7,68±2,02	7,99±4,45	8,27±2,02	0,741	-
	Тч <sup>1</sup>	0,86±0,08	0,87±0,08	0,84±4,78	0,86±0,09	0,504	-
	Эф <sup>1</sup>	66,3±17,2	66,4±18,1	65,3±24,1	68,4±18,3	0,955	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий с контрольной группой по 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.

Было проведено сравнение усредненных когнитивных показателей у больных с разной продолжительностью текущего депрессивного эпизода. Разделение пациентов на три группы вновь было осуществлено с помощью расчета квантилей (тертилей) (Таблица 4.53). В первую группу вошли больные с длительностью депрессивного состояния не более 4 месяцев (94 человека), во вторую – с продолжительностью депрессии от 5 до 7 месяцев (56 человек) и в третью – страдающие депрессией от 8 и более месяцев (61 человек).

Первая группа больных с наименьшим сроком депрессивного состояния, предшествовавшим включению в исследование, характеризовалась наибольшим числом показателей, достоверно отличающихся в худшую сторону от контрольных значений (20 индексов). Когнитивные нарушения у этой группы пациентов затрагивали кратковременную вербальную и образную память («Память на лица», «Память на слова»), скорость сенсомоторной реакции, оперативную память («Арифметический счет»), сдерживающий контроль (ФПНП, БНП), когнитивную гибкость («Динамичность», тест Струпа), а также исполнительные функции в условиях эмоционального напряжения («Стресс-тест») и даже скорость понятийно-логического мышления («Исключение слова»).

У пациентов с депрессивным состоянием, длящимся порядка полугода (5–7 месяцев), было выявлено 9 показателей, средние величины которых достоверно отличались от контрольных значений, 8 из них – в худшую сторону. Выявлялись нарушения образной, но не вербальной кратковременной памяти. Не были характерны также отклонения показателей внимания, сенсомоторной реакции, оперативной памяти и понятийно-логического мышления. Когнитивные нарушения затрагивали преимущественно исполнительные функции (ФПНП, БНП, «Динамичность», «Стресс-тест»).

Усредненный профиль когнитивных функций в третьей группе больных был сходен с таковым во второй с той разницей, что у пациентов с более длительным депрессивным состоянием не выявлялось достоверных нарушений образной кратковременной памяти и когнитивной гибкости, хотя количество статистически значимых отклонений от контрольных величин было сопоставимым (10 индексов).

Достоверность различий между тремя выделенными группами была установлена только в отношении показателей вербальной (*продуктивности, точности, эффективности*) и образной (*продуктивность*) кратковременной памяти, а также *стабильности избирательности* внимания. Последние два показателя, несмотря на отличия между группами, достоверно не отклонялись от контрольных значений ни в одной из сравниваемых групп.

Таким образом, спектр когнитивных нарушений при депрессии оказался тем шире, чем меньше времени прошло с момента начала эпизода (обострения). Замедление сенсомоторной реакции, снижения продуктивности и скорости оперативной памяти и скорости понятийно-логического мышления в целом не были характерны для депрессивных состояний, длившихся более полугода. Независимыми от продолжительности депрессивного состояния вновь оказались нарушения сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций (БНП) и способности к безошибочным действиям и антиципации в условиях эмоционального напряжения («Стресс-тест»).

Сравнительный анализ когнитивных показателей в группах пациентов с разной синдромальной категоризацией показал, что количество средних показателей, достоверно отличающихся от контрольных значений в худшую сторону, увеличивалось в ряду синдромов: апатический (5 индексов) – тревожный (7 индексов) – тоскливый (11 индексов) – астенический (11 индексов) – атипичный (12 индексов). Несмотря на формально одинаковое число отклоняющихся показателей при синдромах астенической и тоскливой депрессии, спектр когнитивных нарушений при астенической депрессии был шире, чем при тоскливой, поэтому астенический вариант в представленном ряду занимает более крайнее положение (Таблица 4.54).

Таблица 4.53 – Сравнение усредненных когнитивных показателей у больных с разной длительностью эпизода ДР

Показатели тестов		1	2	3	Контроль	p1	p2
		≤ 4 месяцев (94)	5-7 месяцев (56)	≥8 месяцев (61)			
		М±СКО	М±СКО	М±СКО			
ПС	Пр <sup>1</sup>	21,1±6,5*	24,1±5,2	23,0±4,8	24,4±4,5	<b>0,035</b>	1-2: <b>0,03</b>
	Ск <sup>1</sup>	13,0±3,6*	14,0±3,4	14,2±2,9	14,8±4,6	0,19	-
	Тч <sup>1</sup>	0,70±0,21*	0,81±0,17	0,77±0,16	0,81±0,15	<b>0,033</b>	1-2: <b>0,028</b>
	Эф <sup>1</sup>	50,1±26,4*	64,5±24,2	57,3±20,8	65,2±25,4	<b>0,033</b>	1-2: <b>0,028</b>
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	26,8±5,0	28,4±6,1	30,7±7,3	28,9±6,8	<b>0,004</b>	1-3: <b>0,002</b>
	Эф <sup>2</sup>	9705±2624*	9887±2777*	9000±2185	8625±2686	0,211	-
	ЛР <sup>2</sup>	6114±1658*	6440±1893*	6101±1646	5673±1899	0,738	-
	СГ <sup>2</sup>	51,0±16,7	48,9±18,1*	44,7±10,7*	53,9±15,8	0,113	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8899±2725	8053±2071	8237±2353	8353±2216	0,41	-
	ЛР <sup>2</sup>	8350±2526	7686±1921	7921±2297	7758±2128	0,373	-
	СГ <sup>2</sup>	51,8±13,7	53,1±10,5	53,3±17,3	54,1±12,3	<b>0,02</b>	1-3: <b>0,016</b>
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	26,4±5,8	27,3±5,5	28,4±5,7	27,8±7,4	0,222	-
	Ск <sup>1</sup>	8,81±1,94	9,08±1,82	9,46±1,90	9,34±2,73	0,208	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	305,3±43,4*	293,6±37,6	291,7±21,5	288,0±34,9	0,095	-
	СГ <sup>2</sup>	16,3±4,3	16,5±4,5	16,4±3,7	15,9±3,2	0,808	-
	Вн <sup>3</sup>	2,31±26,55	-3,29±18,54	-4,41±27,72	0,024±35,68	0,532	-
АС	Пр <sup>1</sup>	9,6±5,1*	9,8±5,1	10,8±5,9	11,7±5,1	0,693	-
	Ск <sup>1</sup>	2,54±1,26*	2,56±1,17	2,82±1,39	3,05±1,19	0,607	-
	Тч <sup>1</sup>	0,75±0,14	0,76±0,12	0,75±0,14	0,76±0,11	0,812	-
	Эф <sup>1</sup>	23,2±13,7	24,0±14,4	26,2±16,1	28,4±15,4	0,736	-
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	52,5±74,0	62,1±53,0	68,7±35,7	72,6±14,7	0,551	-
	ПС <sup>1</sup>	1,52±0,44*	1,60±0,35	1,57±0,30*	1,67±0,24	0,669	-
	ПСПИ <sup>2</sup>	547,7±492,4*	488,0±363,6	458,4±287,9	400,5±93,1	0,977	-
	Им <sup>3</sup>	-0,005±0,209	0,064±0,195*	0,049±0,175*	-	0,321	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	2,13±0,67*	2,26±1,06*	2,07±0,59*	1,90±0,77	0,874	-
	СГ <sup>2</sup>	2,96±2,20*	3,10±2,18*	2,86±1,39*	2,54±1,41	0,694	-
	Вз <sup>3</sup>	0,65±1,25	0,53±1,49	0,69±0,97*	0,38±1,20	0,621	-
	ТВз <sup>3</sup>	-	-67,5±172,9	102,7±143,4*	-56,9±108,9	0,155	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	51,6±44,9*	54,9±44,2*	60,9±35,7	64,4±28,6	0,26	-
	ПС <sup>1</sup>	1,19±0,31	1,20±0,29	1,27±0,21	1,29±0,21	0,126	-
	Им <sup>3</sup>	0,057±0,189	0,057±0,171	0,012±0,11*	0,072±0,114	0,23	-
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,92±0,51	0,86±0,33	0,75±0,32	0,81±0,35	0,588	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,05±1,06	1,06±0,45	1,87±3,53	1,26±1,84	0,243	-
	ФА <sup>3</sup>	70,9±75,5*	37,9±55,6	42,1±54,3	40,9±55,2	0,06	-
	Эф <sup>2</sup>	2213±1063*	1994±611	1913±647	1852±733	0,26	-
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,27±0,70	1,19±0,43	1,18±0,40	1,30±0,51	0,992	-
	Тч <sup>1</sup>	0,48±0,10*	0,46±0,08*	0,47±0,07*	0,51±0,09	0,561	-
	Сл <sup>1</sup>	10,83±7,51*	9,17±3,32*	9,50±4,16*	12,7±7,4	0,536	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	23,4±4,3	23,4±4,2	24,3±3,9	24,3±4,1	0,445	-
	Ск <sup>1</sup>	7,92±3,09*	7,83±2,02	8,49±2,07	8,27±2,02	0,077	-
	Тч <sup>1</sup>	0,87±0,08	0,85±0,09	0,86±0,08	0,86±0,09	0,614	-
	Эф <sup>1</sup>	65,9±17,2	64,0±18,1	67,6±16,9	68,4±18,3	0,687	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий с контрольной группой по 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.

Являясь одним из самых многочисленных по числу и широких по спектру когнитивных нарушений, атипичный вариант депрессивного синдрома характеризовался снижением продуктивности, точности и эффективности вербальной кратковременной памяти («Память на слова»), замедлением вспоминания лиц («Память на лица»), статистически отличающимся от всех остальных групп трендом в сторону опережающих действий при оценке сенсомоторной реакции, смещением сдерживающего контроля в тесте БНП в сторону отсроченных действий, а также снижениями способности образования условных рефлексов («Динамичность»), исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения («Стресс-тест») и даже нехарактерными в целом для пациентов с ДР продуктивности и скорости понятийно-логического мышления.

Второй по численности и спектру когнитивных отклонений астенический вариант депрессивного синдрома отличался от атипичного меньшими нарушениями кратковременной вербальной памяти (страдала только скорость вспоминания в тесте «Память на слова»), но большими отклонениями образной памяти (достоверные снижения эффективности и продуктивности в тесте «Память на лица»), отсутствием качественных нарушений мышления, при наличии отрицательных сдвигов продуктивности, скорости и эффективности оперативной памяти («Арифметический счет») и смещении параметра *импульсивность* в тесте ФПНП в сторону отсроченных действий, игнорирующих часть информации.

При тоскливом варианте депрессивного синдрома выявлялись нарушения: образной кратковременной памяти («Память на лица»), сдерживающего контроля в парадигме «стоп-сигнал» (БНП), способности к формированию новых навыков («Динамичность») и исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения («Стресс-тест»). Показатели оперативной памяти и сенсомоторной реакции достоверно не различались со значениями контрольной группы, что отличало тоскливую депрессию от атипичной и астенической.

Тревожный вариант депрессивного синдрома выделялся наличием значимых нарушений исключительно исполнительных функций (в таких тестах как ФПНП, БНП, «Динамичность» и «Стресс-тест»), причем в условиях эмоционального напряжения показатель стрессоустойчивости был наихудшим по сравнению с остальными клиническими вариантами, что отразилось в достоверных различиях между группами.

Пациенты с апатическим вариантом депрессивного синдрома с одной стороны имели наименьшее число достоверно сниженных индексов когнитивных тестов по сравнению с контрольной группой, но с другой – несколько более широкий по сравнению с тревожной депрессией спектр когнитивных отклонений, включавший, единичные показатели сдерживающего контроля, оперативной памяти и образной кратковременной памяти.

Таблица 4.54 – Сравнение усредненных когнитивных показателей у больных с разными синдромальными вариантами депрессии

Показатели тестов		1	2	3	4	5	Контроль	p1	p2
		АП (28)	АС (26)	АТ (46)	ТС (57)	ТР (54)			
		М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО			
ПС	Пр <sup>1</sup>	24,0±3,4	21,3±7,3	21,3±6,3*	22,5±6,2	22,7±5,3	24,4±4,5	0,672	-
	Ск <sup>1</sup>	14,1±2,5	12,0±4,3*	13,0±3,2	14,4±3,3	13,8±3,2	14,8±4,6	0,156	-
	Тч <sup>1</sup>	0,80±0,11	0,72±0,22	0,71±0,21*	0,75±0,21	0,76±0,18	0,81±0,15	0,665	-
	Эф <sup>1</sup>	61,3±19,6	52,5±25,6	50,6±25,4*	56,8±25,3	56,7±25,7	65,2±25,4	0,671	-
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	30,1±6,4	25,5±4,4*	29,5±7,3	28,5±6,1	27,7±5,7	28,9±6,8	0,11	-
	Эф <sup>2</sup>	10059±2882*	10377±3650*	9190±2237	9443±2038*	9266±2502	8625±2686	0,69	-
	ЛР <sup>2</sup>	6691±1803*	6382±2521	6101±1531*	6212±1610*	5896±1436	5673±1899	0,546	-
	Ст <sup>2</sup>	48,2±18,5	51,8±22,2	45,7±13,9*	48,1±10,0*	50,2±17,2	53,9±15,8	0,627	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8933±2835	8103±1851	7922±1661	9121±3282	8445±2249	8353±2216	0,507	-
	ЛР <sup>2</sup>	8808±2893	7611±1842	7611±1609	8618±3031	7817±1881	7758±2128	0,668	-
	Ст <sup>2</sup>	55,0±14,5	49,6±11,2	52,4±11,2	51,0±17,4	55,9±10,2	54,1±12,3	0,401	-
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	30,6±7,6	25,0±5,6	26,1±5,0	27,6±5,8	27,3±4,3	27,8±7,4	0,127	-
	Ск <sup>1</sup>	10,2±2,5	8,3±1,9	8,7±1,7	9,2±1,9	9,1±1,4	9,34±2,73	0,134	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	286,1±25,0	325,9±65,4*	294,7±29,7	300,0±32,9	294,4±29,8	288,0±34,9	0,232	-
	Ст <sup>2</sup>	16,1±3,7	17,6±6,0	16,0±3,9	16,7±4,0	16,0±3,9	15,9±3,2	0,849	-
	Вн <sup>3</sup>	-8,5±30,2	-10,3±19,1	17,7±27,4*	-6,0±20,1	-0,6±22,3	0,024±35,68	<b>0,002</b>	1-3: <b>0,044</b> 2-3: <b>0,005</b> 3-4: <b>0,003</b> 3-5: 0,068
АС	Пр <sup>1</sup>	10,0±6,3	8,8±5,4*	10,6±5,5	10,3±5,3	10,2±4,9	11,7±5,1	0,766	-
	Ск <sup>1</sup>	2,5±1,5*	2,5±1,4*	2,8±1,4	2,7±1,2	2,7±1,1	3,05±1,19	0,698	-
	Тч <sup>1</sup>	0,8±0,1	0,7±0,2	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,2	0,76±0,11	0,561	-
	Эф <sup>1</sup>	24,7±17,3	20,3±13,6*	25,6±14,1	24,9±14,8	25,2±14,4	28,4±15,4	0,783	-

Продолжение Таблицы 4.54

Показатели тестов		1	2	3	4	5	Контроль	p1	p2
		АП (28)	АС (26)	АТ (46)	ТС (57)	ТР (54)			
		М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО			
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	71,3±12,7	58,5±66,2	73,4±8,4	64,3±50,3	41,4±88,9	72,6±14,7	0,958	-
	ПС <sup>1</sup>	1,6±0,2	1,6±0,4	1,6±0,3	1,6±0,3	1,5±0,5*	1,67±0,24	0,932	-
	ПСПИ <sup>2</sup>	430,5±87,5	523,7±450,8	423,8±101,9	466,7±335,0	628,9±615,9*	400,5±93,1	0,908	-
	Им <sup>3</sup>	0,095±0,157*	0,051±0,226*	0,030±0,145	-0,007±0,171	0,013±0,245	0,009±0,154	0,283	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	2,2±0,5*	2,4±1,0*	2,0±0,6	2,3±0,9*	1,9±0,6	1,9±0,77	<b>0,048</b>	1-5: 0,384 4-5: 0,119 3-4: 0,453
	Ст <sup>2</sup>	3,0±1,6	3,1±2,8	2,8±1,9	3,3±2,2*	2,7±1,3	2,5±1,41	0,714	-
	Вз <sup>3</sup>	0,7±1,1	1,1±1,5*	0,5±1,1	0,6±1,3*	0,6±1,2	0,38±1,2	0,582	-
	ТВз <sup>3</sup>	73,2±160,5	47,5±192,8	109,2±170,5*	103,1±164,3*	141,1±160,3*	56,9±108,9	0,106	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	65,3±11,4	48,1±57,7	49,8±48,1*	57,1±40,4*	56,4±40,0*	64,4±28,6	0,843	-
	ПС <sup>1</sup>	1,3±0,2	1,2±0,4	1,2±0,4	1,2±0,3	1,2±0,2	1,29±0,21	0,792	-
	Им <sup>3</sup>	0,018±0,110	0,060±0,130	0,082±0,227	0,027±0,180*	0,034±0,114	0,072±0,114	0,677	-
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,87±0,39	0,89±0,45	0,83±0,48	0,90±0,41	0,78±0,40	0,81±0,35	0,575	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,05±0,59	0,87±0,55	1,44±1,36	1,04±0,88	1,93±3,91	1,26±1,84	0,629	-
	ФА <sup>3</sup>	52,8±62,8	59,2±69,4	58,0±62,3*	57,3±74,3	45,8±63,1	40,9±55,2	0,408	-
	Эф <sup>2</sup>	1828±624	2031±1017	2104±821	2119±889	2129±895	1852±733	0,691	-
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,24±0,34	1,38±0,63	1,18±0,46	1,32±0,68	1,06±0,50*	1,30±0,51	<b>0,029</b>	1-5: 0,201 2-5: 0,111 4-5: 0,092
	Тч <sup>1</sup>	0,48±0,09	0,49±0,13*	0,47±0,07*	0,47±0,09*	0,46±0,06*	0,51±0,09	0,584	-
	Сл <sup>1</sup>	10,2±3,9	11,3±10,8*	10,2±5,4*	9,9±5,2*	9,0±3,2*	12,7±7,4	0,65	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	23,2±4,7	23,5±5,2	22,4±4,4*	24,7±3,1	24,1±3,8	24,3±4,1	0,456	-
	Ск <sup>1</sup>	7,94±2,18	8,15±2,43	7,40±2,76*	8,59±3,14	8,16±1,95	8,27±2,02	0,261	-
	Тч <sup>1</sup>	0,84±0,10	0,85±0,10	0,87±0,07	0,86±0,08	0,87±0,08	0,86±0,09	0,943	-
	Эф <sup>1</sup>	63,4±20,5	65,2±21,4	63,1±16,0	68,9±14,5	67,6±15,9	68,4±18,3	0,696	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий с контрольной группой по 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.

Таким образом, было установлено, что клинические особенности депрессивных синдромов отражаются в том числе и на когнитивных нарушениях. Так, наиболее неблагоприятными с точки зрения когнитивных функций оказались атипичной, астенический и тоскливый варианты депрессивного синдрома, в то время как тревожный и апатический отличались меньшим числом и более узким спектром когнитивных нарушений. Вместе с тем отдельные нарушения сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций (БНП)

оказались характерными для всех клинических вариантов депрессивного синдрома, а способность к безошибочным действиям и антиципации в условиях эмоционального напряжения («Стресс-тест») достоверно не отличалась от контрольной группы только при апатической депрессии.

Для сравнения когнитивных профилей у больных с различной степенью тяжести депрессии, пациенты были разделены на три сопоставимых по численности группы с помощью расчета квантилей (тертилей) по величине общего балла шкалы MADRS (Таблица 4.55). 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).

Статистические 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») – нарушениям, не характерным для двух других групп.

Таблица 4.55 – Сравнение усредненных когнитивных показателей у больных с разной степенью выраженности депрессии, оцениваемой по шкале MADRS

Показатели тестов		1	2	3	Контроль	p1	p2
		MADRS≤22 (81)	MADRS=23-27 (64)	MADRS≥28 (66)			
		M±СКО	M±СКО	M±СКО			
ПС	Пр <sup>1</sup>	21,4±6,6*	22,8±6,2	23,1±4,2	24,4±4,5	0,401	-
	Ск <sup>1</sup>	12,9±3,1*	14,0±4,1	14,0±2,7	14,8±4,6	0,161	-
	Тч <sup>1</sup>	0,71±0,22*	0,76±0,20	0,77±0,14	0,81±0,15	0,393	-
	Эф <sup>1</sup>	51,7±26,9*	58,6±25,5	57,4±21,0	65,2±25,4	0,395	-
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	27,8±6,8*	29,9±6,3*	27,5±5,12	28,9±6,8	<b>0,043</b>	1-2: 0,067 2-3: 0,107
	Эф <sup>2</sup>	10019±2727*	9570±2691*	8970±2112	8625±2686	0,084	-
	ЛР <sup>2</sup>	6407±1829*	6396±1806*	5769±1418	5673±1899	0,08	-
	Ст <sup>2</sup>	48,4±16,8	45,7±14,9	51,2±14,74	53,9±15,8	0,074	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8356±2425	8843±2298	8205±2764	8353±2216	0,494	-
	ЛР <sup>2</sup>	7851± 2231	8394±2205	7912±2539	7758±2128	0,648	-
	Ст <sup>2</sup>	52,5±12,0	53,7±14,0	50,8±15,1	54,1±12,3	0,647	-
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	25,7±5,2	29,4±6,8	27,0±4,7	27,8±7,4	<b>0,008</b>	1-2: <b>0,006</b>
	Ск <sup>1</sup>	8,59±1,74	9,82±2,26	9,01±1,57	9,34±2,73	<b>0,008</b>	1-2: <b>0,006</b>
СМР	ЛР <sup>2</sup>	300,8±34,1*	299,9±45,6	293,9±30,9	288,0±34,9	0,402	-
	Ст <sup>2</sup>	16,0±4,2	16,7±3,9	16,4±4,2	15,9±3,2	0,456	-
	Вн <sup>3</sup>	-1,09±21,97	-3,07±24,1	0,40±29,43	0,024±35,68	0,955	-
АС	Пр <sup>1</sup>	10,1±4,9	10,4±5,8	9,6±5,4*	11,7±5,1	0,767	-
	Ск <sup>1</sup>	2,63±1,10	2,77±1,50	2,54±1,27*	3,05±1,19	0,753	-
	Тч <sup>1</sup>	0,75±0,13	0,75±0,10	0,75±0,15	0,76±0,11	0,659	-
	Эф <sup>1</sup>	25,1±14,4	24,6±14,7	23,6±15,2	28,4±15,4	0,817	-
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	53,9±70,6*	51,7±73,1	73,7±11,6	72,6±14,7	0,182	-
	ПС <sup>1</sup>	1,51±0,39*	1,49±0,46*	1,64±0,23	1,67±0,24	0,33	-
	ПСПИ <sup>2</sup>	535,1±462,6*	573,8±529,5*	414,2±88,7	400,5±93,1	0,405	-
	Им <sup>3</sup>	-0,033±0,203*	-0,017±0,245	-0,046±0,135	-0,009±0,154	0,803	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	2,11±0,67*	2,06±0,68*	2,26±0,94*	1,90±0,77	0,526	-
	Ст <sup>2</sup>	3,02±1,97*	2,93±2,09	2,92±1,89*	2,54±1,41	0,309	-
	Вз <sup>3</sup>	0,60±1,09	0,59±1,01*	0,71±1,57*	0,38±1,20	0,808	-
	ТВз <sup>3</sup>	-104,1±166,4*	-75,5±171,0	-127,6±168,8*	-56,9±108,9	0,247	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	63,6±17,1*	47,6±56,2*	52,6±46,2*	64,4±28,6	0,42	-
	ПС <sup>1</sup>	1,27±0,17	1,18±0,31	1,18±0,34	1,29±0,21	0,522	-
	Им <sup>3</sup>	0,023± 0,114*	0,020±0,111*	0,089±0,237	0,072±0,114	0,109	-
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,93±0,49	0,86±0,41	0,75± 0,32	0,81±0,35	0,403	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,07±1,01	1,05±0,75	1,81±3,46	1,26±1,84	0,763	-
	ФА <sup>3</sup>	58,5±73,9	58,2±66,0	45,5±57,6	40,9±55,2	0,607	-
	Эф <sup>2</sup>	2102±800*	1857±669	2187±1016	1852±733	0,238	-
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,24±0,58	1,19±0,51	1,21±0,53	1,30±0,51	0,98	-
	Тч <sup>1</sup>	0,47±0,08*	0,47±0,10*	0,47± 0,05*	0,51±0,09	0,809	-
	Сл <sup>1</sup>	9,9±5,4*	10,7±7,5*	9,3±3,3*	12,7±7,4	0,677	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	23,6±3,9	23,8±4,7	23,7±3,7	24,3±4,1	0,684	-
	Ск <sup>1</sup>	7,92±2,99	8,21±2,27	8,18±2,31	8,27±2,02	0,345	-
	Тч <sup>1</sup>	0,86±0,08	0,86±0,08	0,86±0,07	0,86±0,09	0,863	-
	Эф <sup>1</sup>	65,9±17,1	66,6±19,8	65,8±15,0	68,4±18,3	0,903	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние

отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение;  $p1$  – значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса;  $p2$  – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий с контрольной группой по 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.

Таким образом, анализ когнитивных функций у больных с различной степенью выраженностью депрессии, оцениваемой по общему баллу шкалы MADRS, выявил отсутствие прямой зависимости между психометрической оценкой тяжести депрессии и количеством сниженных показателей когнитивных тестов. Данный факт будет подробнее проанализирован ниже при рассмотрении предикторов когнитивных нарушений у пациентов с ДР. Вне зависимости от степени выраженности депрессивной симптоматики для больных с депрессиями были типичны нарушения сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций (БНП) и сложнокоординированных действий реагирующего и предвосхищающего характера в условиях эмоционального напряжения («Стресс-тест»).

Обобщая результаты сравнений усредненных когнитивных профилей в разных группах пациентов, отличающихся по полу, возрасту, диагнозу ДР, числу перенесенных эпизодов, длительности и возрасту начала заболевания, степени выраженности депрессии, клиническим вариантам депрессивного синдрома, можно утверждать, что 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, роста числа эпизодов ДР, а также в зависимости от клинического варианта депрессивного синдрома (расширение в ряду: апатический – тревожный – тоскливый – астенический – атипичный). Таким образом усредненный когнитивный профиль депрессивных больных зависел от факторов как непосредственно связанных с ДР, так и не относящихся напрямую к заболеванию. Вместе с этим нарушения сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций и способности к

безошибочным действиям и антиципации в условиях эмоционального напряжения выявлялись у пациентов с ДР вне зависимости от большинства вышеперечисленных факторов, что свидетельствует об их наибольшей чувствительности к отклонениям при депрессиях.

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 профилями когнитивных нарушений. Распределение пациентов по кластерам показано на Рисунке 4.5.

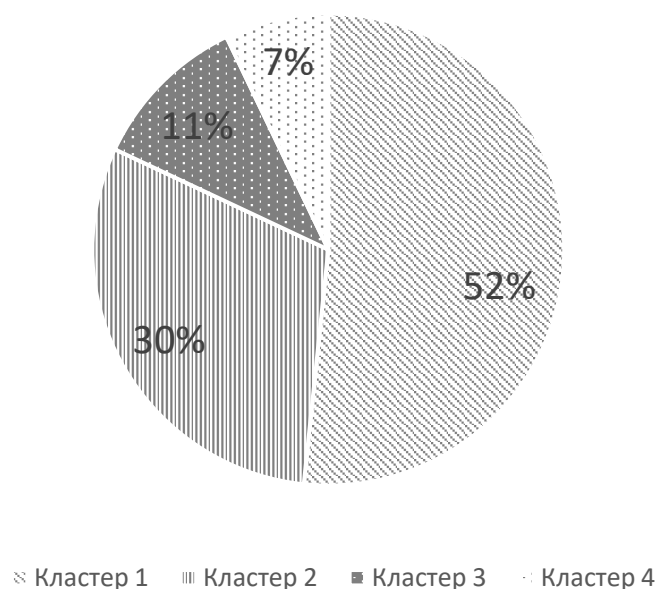


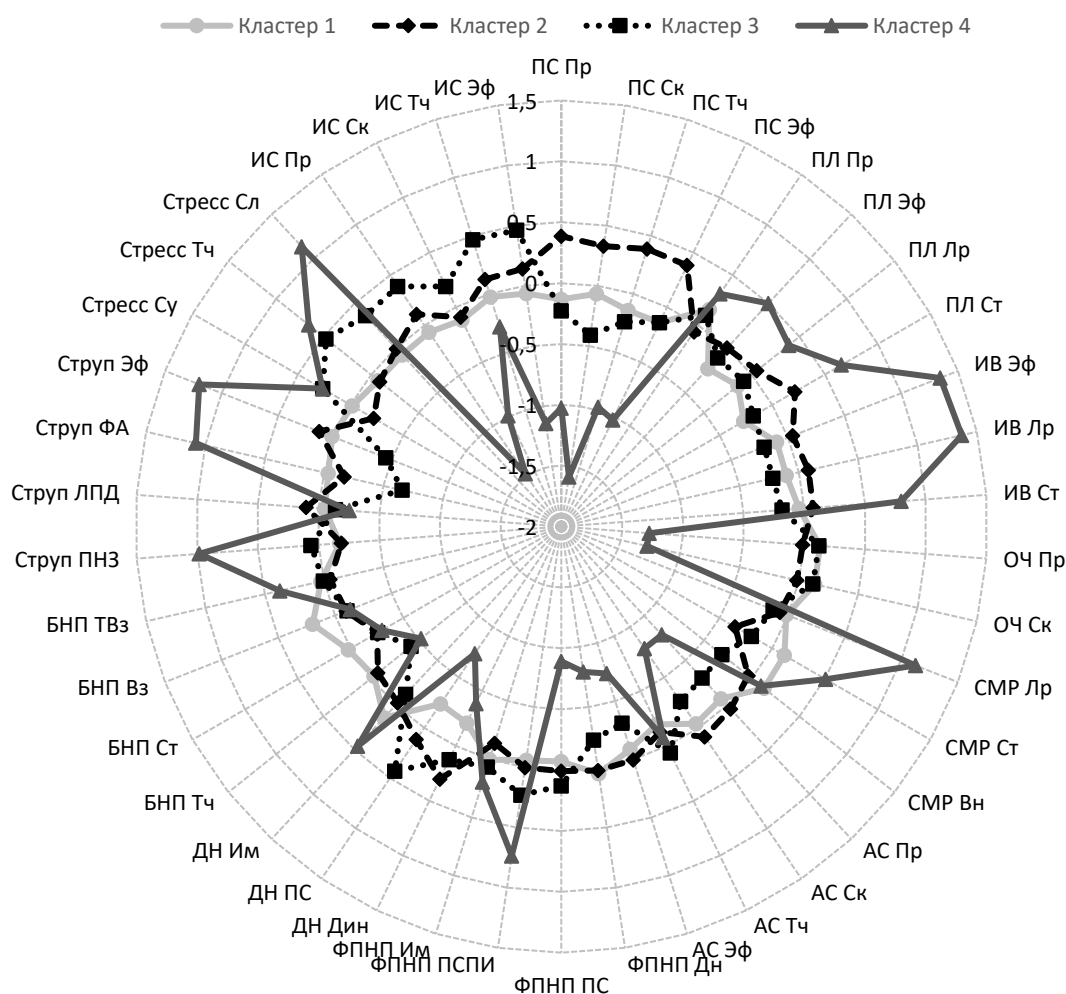
Рисунок 4.5 – Распределение пациентов с ДР по типам (кластерам) профилей когнитивных нарушений

Первый кластер, в который вошли 109 пациентов (51,7%), был самым многочисленным. Больные этой группы отличались сочетанием замедления сенсомоторной реакции с нарушениями психодинамических исполнительных функций – сдерживающего контроля (тесты ФПП и БПП) 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 (Рисунок 4.6, Таблица 4.56).

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 чаще страдала образная кратковременная память, чем вербальная. Нарушения внимания отмечались несколько чаще, чем у пациентов первой группы, однако они также не доминировали по встречаемости. В целом второй тип профиля когнитивных нарушений был более благоприятным, чем первый.

Особенностью пациентов третьего кластера, численность которых составила 23 наблюдения (10,9%), 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 оперативной памяти. Внимание было затронуто меньше, чем у четверти больных с третьим вариантом когнитивного профиля.

Самым неблагополучным в отношении когнитивных функций стал четвертый кластер. Он был самым малочисленным по сравнению с другими тремя группами больных (15 наблюдений, 7,1%). Пациенты с четвертым типом профиля когнитивных нарушений характеризовались, с одной стороны, наличием дефицита в большинстве когнитивных доменов, но с другой – своеобразной неравномерностью таких нарушений. Многие когнитивные показатели, в особенности относящиеся к исполнительным функциям, оперативной памяти и сенсомоторной реакции, были у них худшими, по сравнению с больными трех других кластеров. В то же время показатели исполнительных методик «стоп-сигнал» (БНП) и «Стресс теста» в среднем были лучшими в этом кластере по сравнению с другими и достоверно не отличались от контрольных значений.



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

Рисунок 4.6 – Стандартизированные когнитивные показатели пациентов с ДР, относящихся к разным типам (кластерам) профилей когнитивных нарушений

Парные сравнения когнитивных показателей между кластерами показали, что наиболее отличительным являлся четвертый тип профиля когнитивных нарушений. Именно с ним выявлялись достоверные различия у трех других групп пациентов в отношении показателей вербальной кратковременной памяти, избирательности и распределения внимания, а также когнитивной гибкости и понятийно-логического мышления (Таблица 4.56).

С целью выявления предпосылок для установленных количественных и качественных различий между усредненными типами когнитивных профилей депрессивных больных были проанализированы клинические и социо-

демографические особенности пациентов, отнесенных к разным когнитивным кластерам (Таблица 4.57).

Таблица 4.56 – Сравнение усредненных когнитивных показателей у пациентов с ДР, относящихся к разным типам (кластерам) профиля когнитивных нарушений

Показатели тестов		1	2	3	4	Контроль	p1	p2
		Кластер 1 (109)	Кластер 2 (64)	Кластер 3 (23)	Кластер 4 (15)			
		M±СКО	M±СКО	M±СКО	M±СКО			
ПС	Пр <sup>1</sup>	21,7±6,2	24,7±3,1	21,1±8,1	16,5±7,4*	24,4±4,5	<b>0,011</b>	2-4: <b>0,009</b>
	Ск <sup>1</sup>	13,4±2,6	14,7±2,8	12,3±3,0	8,3±2,8*	14,8±4,6	<b>0,001</b>	1-4: <b>0,006</b> 2-4: <b>&lt;0,001</b>
	Тч <sup>1</sup>	0,72±0,21	0,82±0,10	0,70±0,27	0,56±0,21*	0,81±0,15	<b>0,012</b>	2-4: <b>0,01</b>
	Эф <sup>1</sup>	52,3±25,2*	65,2±18,6	52,4±26,3	30,6±17,9*	65,2±25,4	<b>0,011</b>	2-4: <b>0,009</b>
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	29,4±6,1	28,0±4,2	29,0±9,9	30,3±9,7	28,9±6,8	0,835	-
	Эф <sup>2</sup>	8946±2253	9544±2779	9258±1617	10817±5005	8625±2686	0,772	-
	ЛР <sup>2</sup>	5947±1465	6286±2014	6050±1844	6863±2855	5673±1899	0,917	-
	Ст <sup>2</sup>	44,3±12,3	51,9±16,7	45,7±5,9	58,8±32,1	53,9±15,8	0,139	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8219±1895	8603±2835	7916±1652	11747±3273*	8353±2216	<b>0,028</b>	1-4: <b>0,019</b> 2-4: 0,065 3-4: 0,062
	ЛР <sup>2</sup>	7791±1842	7819±1661	7540±1346	11173±3078*	7758±2128	<b>0,021</b>	1-4: <b>0,015</b> 2-4: 0,053 3-4: <b>0,037</b>
	Ст <sup>2</sup>	52,0±10,2	53,7±11,7	49,5±11,2	63,2±14,5*	54,1±12,3	0,241	
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	28,0±5,8	27,2±6,3	28,0±5,6	20,0±1,5*	27,8±7,4	<b>0,003</b>	1-4: <b>0,001</b> 2-4: <b>0,019</b> 3-4: <b>0,02</b>
	Ск <sup>1</sup>	9,36±1,93	9,08±2,08	9,33±1,86	6,67±0,52*	9,34±2,73	<b>0,003</b>	1-4: <b>0,001</b> 2-4: <b>0,02</b> 3-4: <b>0,022</b>
СМР	ЛР <sup>2</sup>	297,6±28,0*	295,5±20,9	293,4±26,0	339,6±94,4	288,0±34,9	0,416	-
	Ст <sup>2</sup>	16,9±3,6	14,9±3,2	15,6±3,0	18,5±5,6	15,9±3,2	0,090	-
	Вн <sup>3</sup>	2,14±32,38	-2,07±18,84	-9,03±30,22	1,33±27,90	0,024±35,68	0,915	-
АС	Пр <sup>1</sup>	9,68±5,76*	10,31±5,66	8,44±4,75*	5,83±0,98*	11,7±5,1	0,251	-
	Ск <sup>1</sup>	2,60±1,31*	2,76±1,37	2,31±1,49*	1,63±0,46*	3,05±1,19	0,133	-
	Тч <sup>1</sup>	0,73±0,16	0,73±0,14	0,76±0,16	0,74±0,14	0,76±0,11	0,858	-
	Эф <sup>1</sup>	23,2±16,3	24,5±15,2	19,9±10,3	13,6±3,9*	28,4±15,4	0,402	-
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	63,3±37,3*	61,8±54,0	47,0±101,4	13,8±124,5*	72,6±14,7	<b>0,057</b>	-
	ПС <sup>1</sup>	1,53±0,31*	1,56±0,36	1,60±0,55	1,22±0,53*	1,67±0,24	0,072	-
	ПСПИ <sup>2</sup>	479,5±302,1*	504,6±386,5*	596,7±663,7	800,0±768,4*	400,5±93,1	0,163	-
	Им <sup>3</sup>	-0,03±0,19	-0,06±0,19*	-0,02±0,17	0,01±0,28	- 0,009±0,154	0,715	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	2,12±0,61*	2,09±0,69	1,82±0,54	1,74±0,35	1,9±0,77	0,321	-
	Ст <sup>2</sup>	3,01±1,97*	2,46±0,81	2,45±0,69	2,38±0,83	2,5±1,41	0,461	-
	Вз <sup>3</sup>	0,88±1,40*	0,51±1,26	0,50±0,61	0,47±0,60	0,38±1,2	0,861	-
	ТВз <sup>3</sup>	-98,4±181,4	- 111,5±163,3	- 101,9±115,1	-39,7±103,5	-56,9±108,9	0,796	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	46,5±58,8*	68,0±12,9	60,6±12,3*	39,0±68,8	64,4±28,6	0,162	-
	ПС <sup>1</sup>	1,15±0,34*	1,25±0,25	1,34±0,21	1,01±0,38*	1,29±0,21	0,121	-
	Им <sup>3</sup>	0,067±0,210	0,039±0,086	0,024±0,088	0,119±0,101	0,072±0,114	0,317	-

Продолжение Таблицы 4.56

Показатели тестов		1	2	3	4	Контроль	p1	p2
		Кластер 1 (109)	Кластер 2 (64)	Кластер 3 (23)	Кластер 4 (15)			
		M±СКО	M±СКО	M±СКО	M±СКО			
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,77±0,35	0,77±0,34	0,87±0,12	1,26±0,74	0,81±0,35	<b>0,056</b>	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,22±1,07	1,56±3,53	1,03±0,12	0,77±1,05	1,26±1,84	0,294	-
	ФА <sup>3</sup>	51,6±58,3*	42,7±59,2	10,4±3,8*	125,4±84,6*	40,9±55,2	<b>0,004</b>	2-4: <b>0,044</b> 3-4: <b>0,004</b>
	Эф <sup>2</sup>	2083±765	2181±978	1678±223	3089±1608*	1852±733	0,171	-
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,21±0,51	1,10±0,42	1,36±0,32	1,36±0,61	1,30±0,51	0,418	-
	Тч <sup>1</sup>	0,46±0,08*	0,46±0,07*	0,51±0,03	0,53±0,24	0,51±0,09	0,151	-
	Сл <sup>1</sup>	9,5±4,3*	9,9±4,4*	12,0±4,3	16,7±21,1	12,7±7,4	0,173	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	23,5±4,0	24,2±4,0	25,3±3,0	17,7±4,7*	24,3±4,1	<b>0,016</b>	1-4: <b>0,054</b> 2-4: <b>0,024</b> 3-4: <b>0,015</b>
	Ск <sup>1</sup>	7,80±2,19	7,87±1,92	8,58±2,75	5,58±2,11*	8,27±2,02	0,106	-
	Тч <sup>1</sup>	0,86±0,08	0,87±0,08	0,90±0,06	0,84±0,06	0,86±0,09	0,483	-
	Эф <sup>1</sup>	65,0±16,3	68,6±18,3	74,1±13,3	46,5±10,9*	68,4±18,3	<b>0,017</b>	1-4: 0,075 2-4: <b>0,042</b> 3-4: <b>0,012</b>

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий с контрольной группой по 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, ФПП - функциональная подвижность нервных процессов, ДН - динамичность, БНП - баланс нервных процессов, Струп - тест Струпа, Стресс - стресс-тест, ИС - исключение слова.

На первый взгляд статистически значимых различий между кластерами пациентов с различными когнитивными профилями по основным социально-демографическим и клиническим признакам выявлено не было. Тем не менее обращают на себя внимания различия характеристик первого, самого многочисленного, а следовательно, наиболее типичного для пациентов с ДР, и четвертого, наиболее отличающегося от всех остальных, типов когнитивных профилей. Пациенты самого неблагоприятного четвертого кластера характеризовались в целом более ранним возрастом начала заболевания (23,8±10,0 года), протекавшим чуть более 2 лет в виде не затяжных депрессивных эпизодов относительно легкой степени тяжести (MADRS = 21,0±7,5) с наименьшей средней продолжительностью до момента обращения за профессиональной помощью (10,6±10,3 месяцев). То есть длительность и тяжесть ДР не могли объяснить столь разительных отклонений когнитивных функций в четвертой группе больных, тем более что пациенты третьего кластера, обладавшие весьма сходными

клиническими и социо-демографические характеристиками, имели лучший когнитивный профиль. Объяснение феномена четвертого кластера, по-видимому, кроется в синдромальной квалификации депрессивного состояния и личностных особенностях составлявших его пациентов. Так, в отличие от других кластеров в четвертой группе совсем не было пациентов с типичным тоскливым, а также апатическим вариантами депрессивного синдрома, она состояла из больных с атипичными, астеническими и тревожными депрессиями. Кроме того, все пациенты четвертого кластера характеризовались истероидными чертами личности разной степени выраженности от акцентуированного до психопатического уровня. Данные факты позволяют расценивать проявления когнитивного дефицита у больных, вошедших в четвертый кластер, как близкие по своей природе к псевдодеменции.

Таблица 4.57 – Социо-демографические и клинические характеристики пациентов с ДР, относящихся к разным кластерам

Показатель	Кластер 1 (109)	Кластер 2 (64)	Кластер 3 (23)	Кластер 4 (15)	p
Пол, % мужчин	21,1 (23)	17,2 (11)	8,7 (2)	46,7 (7)	0,103 <sup>#</sup>
Возраст	31,9±9,4	32,0±9,6	27,8±4,8	32,7±6,4	0,709*
Образование, % с высшим	86,2 (94)	89,1 (57)	65,2 (15)	100,0 (15)	0,275 <sup>#</sup>
Семейное положение, % одиноких	62,4 (68)	62,5 (40)	100,0 (23)	53,3 (8)	0,121 <sup>#</sup>
Занятость, % незанятых	44,0 (48)	43,8 (28)	69,6 (16)	53,3 (8)	0,483 <sup>#</sup>
Возраст начала заболевания	26,5±8,8	28,3±8,8	23,2±9,4	23,8±10,0	0,533*
Диагноз, %:					
ДЭ	52,3 (57)	32,8 (21)	60,9 (14)	53,3 (8)	0,147 <sup>#</sup>
РДР	29,4 (32)	46,9 (30)	13,0 (3)	46,7 (7)	
ХДР	18,3 (20)	20,3 (13)	26,1 (6)	-	
Длительность эпизода к моменту обращения (мес.)	24,0±36,6	13,2±19,7	12,2±11,2	10,6±10,3	0,159*
Общая длительность заболевания (мес.)	65,1±81,6	46,0±47,0	26,8±23,1	28,1±28,1	0,633*
Число эпизодов, %:					
1	71,6 (78)	46,9 (30)	65,2 (15)	46,7 (7)	0,152 <sup>#</sup>
2	10,1 (11)	39,1 (25)	21,7 (5)	33,3 (5)	
≥3	18,3 (20)	14,1 (9)	13,0 (3)	20,0 (3)	
Синдром, %:					
апатический	12,8 (14)	14,1 (9)	21,7 (5)	-	0,303 <sup>#</sup>
астенический	7,3 (8)	12,5 (8)	13,0 (3)	46,7 (7)	
атипичный	29,4 (32)	12,5 (8)	13,0 (3)	20,0 (3)	
тоскливый	22,9 (25)	42,2 (27)	21,7 (5)	-	
тревожный	27,5 (30)	18,8 (12)	30,4 (7)	33,3 (5)	
MADRS, общий балл	25,3±5,4	26,3±4,7	22,9±9,1	21,0±7,5	0,187*



Примечание – \* значимость различий между кластерами по критерию Краскела-Уоллиса; # значимость различий между кластерами по критерию Хи-квадрат.

#### **4.8. Предикторы когнитивных нарушений у больных с ДР**

Одним из основных вопросов при исследовании когнитивных функций у больных с ДР является определение предпосылок возникновения когнитивных нарушений, в особенности их связь с депрессивной симптоматикой. Ранее было выявлено отсутствие увеличения выраженности и/или расширения спектра когнитивных нарушений по мере утяжеления депрессии, оцениваемой по общему баллу шкалы MADRS, в частности выраженность нарушений памяти и внимания была даже большей в группе больных с меньшим общим баллом шкалы MADRS, а показатели теста «стоп-сигнал» (БНП) и «Стресс-теста» были одинаково низкими при разной степени выраженности депрессии (Таблица 4.55). В дополнение к вышеуказанным данным был проведен корреляционный анализ связей как отдельных показателей психодиагностических тестов, так и их объединенных индексов с психометрическими оценками шкалы MADRS, который показал, что величина общего балла шкалы MADRS достоверно не соотносилась ни с одним из когнитивных показателей (Таблица 4.58). Примеры того, что общий балл шкалы MADRS может не коррелировать с показателями когнитивных тестов даже при более выраженной депрессии, не являются редкостью в исследовательской литературе (Christensen M.C., Sluth L.B., McIntyre R.S., 2019; Sözeri-Varma G. et al., 2019; Lam R.W. et al., 2016; ), хотя имеются и противоположные данные (Sumiyoshi T. et al., 2019; Smith M.J. et al., 1994).

Причина такого результата становится более понятной, если обратить внимание на парные корреляции любого когнитивного параметра с отдельными пунктами MADRS. По каждому из показателей когнитивных тестов обнаруживались как положительные, так и отрицательные коэффициенты корреляции с разными симптомами, что буквально могло бы интерпретироваться как лучшие когнитивные функции при слабой выраженности одних симптомов (вполне логично) и сильной выраженности других (не вполне логично). При суммировании такие разнонаправленные тенденции могли нивелировать друг

друга, что выражалось в отсутствии статистически значимой корреляции общего балла шкалы MADRS с когнитивным показателем.

Некоторым противоречивым корреляциям можно было найти логичное объяснение. Например, при апатическом варианте депрессивного синдрома выявлялось меньше всего сниженных когнитивных показателей (Таблица 4.54), поэтому неудивительно, что пункт 7 шкалы MADRS, оценивающий апатию, продемонстрировал достоверную обратную корреляцию с задержками внимания и сенсомоторной реакции и прямую – со скоростью овладения новым навыком в тесте ФППП (то есть тенденцию к лучшим показателям при большей выраженности симптома).

Другим выявляемым противоречиям в корреляциях между отдельными пунктами шкалы MADRS и когнитивными показателями было не так просто найти объяснения, тем более что в исследовательской литературе подобного анализа обнаружить также не удалось. Так, выраженность объективных признаков подавленности (пункт 1) положительно коррелировала с ухудшением *стабильности* при запоминании лиц (вполне логично) и одновременно положительно соотносилась со скоростью овладения новым навыком в тесте ФППП (не вполне логично). Недостаточность сна ассоциировалась с худшей вариативностью исполнения теста БНП (вполне логично) и в то же время – с лучшей скоростью вербальной памяти (не вполне логично). Нарушения концентрации внимания (пункт 6) слабо, но достоверно ассоциировались с затруднениями образной памяти (вполне логично) и совсем не влияли на избирательность и распределение внимания (не вполне логично). Внутреннее напряжение (пункт 3), пессимистические (пункт 9) и суицидальные мысли (пункт 10) значимо не коррелировали ни с одним из когнитивных индексов (Таблица 4.58).

Таблица 4.58 – Парные корреляции между когнитивными индексами и показателями шкалы депрессии MADRS

Показатели тестов		Коэффициенты корреляции Спирмена													
		Общий балл MADRS	Пункты шкалы MADRS												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
ПС	Пр <sup>1</sup>	0,104	0,067	0,12	-	0,013	0,117	0,043	-0,031	0,053	-0,083	0,033	0,056		
	Ск <sup>1</sup>	0,141	-0,005	0,064	0,02	0,198*	-0,021	0,017	0,086	-0,039	0,075	0,059			
	Тч <sup>1</sup>	0,103	0,067	0,119	-	0,013	0,116	0,045	-0,032	0,053	-0,084	0,033	0,055		
	Эф <sup>1</sup>	0,103	0,067	0,118	-	0,014	0,115	0,045	-0,031	0,055	-0,084	0,034	0,055		
	Σ	0,129	0,07	0,125	-	0,004	0,151	0,031	-0,029	0,064	-0,076	0,047	0,079		
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	0,008	-0,065	0,058	-	0,083	0,112	-0,021	-0,149*	0,007	-0,012	-	0,024	-0,028	
	Эф <sup>2</sup>	-0,118	-0,061	-	0,178*	-	-0,049	0,006	-0,004	-0,075	-0,114	0	-0,077		
	ЛР <sup>2</sup>	-0,1	-0,075	-0,137	-	0,102	0,004	0,016	-0,068	-0,064	-0,093	0,005	-0,084		
	СТ <sup>2</sup>	0,107	0,194**	0,068	0,129	0,052	-0,036	0,174*	0,014	0,067	0,096	-0,031			
	Σ	-0,059	0,004	-0,116	-	0,021	-0,007	0,009	0,019	-0,049	-0,072	0,024	-0,107		
ИБ	Эф <sup>2</sup>	-0,049	0,078	-0,01	-	0,016	-0,028	0,023	-0,068	-	0,158*	-0,131	-0,04	-0,028	
	ЛР <sup>2</sup>	-0,033	0,077	0,004	-	0,026	-0,014	0,043	-0,044	-	0,146*	-0,126	-	0,038	-0,035
	СТ <sup>2</sup>	-0,069	-0,053	-0,044	-	0,055	-0,066	0,03	0,049	-0,071	-0,104	-	0,102	-0,016	
	Σ	-0,053	0,057	-0,014	-	0,042	-0,043	0,035	-0,04	-	0,138*	-0,137*	-	0,069	-0,025
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	0,111	-0,072	0,027	-	0,045	0,124	0,062	-0,046	0,136	0,126	0,109	-0,073		
	Ск <sup>1</sup>	0,117	-0,07	0,028	-	0,044	0,125	0,068	-0,051	0,142	0,13	0,113	-0,067		
	Σ	0,115	-0,071	0,028	-	0,044	0,123	0,066	-0,049	0,139	0,129	0,113	-0,068		
СМР	ЛР <sup>2</sup>	-0,094	0,078	0,04	-	0,066	-0,005	0,059	-0,095	-	0,173*	-0,178*	-	0,016	0,012
	СТ <sup>2</sup>	0,019	0,068	-0,016	-	0,075	0,116	0,037	-0,016	-0,015	0,059	-	0,134	-0,056	
	Вн <sup>3</sup>	0,01	0,03	0,03	-	0,055	0,032	-0,038	0,002	0,009	-0,001	0,068	-0,043		
	Σ	-0,036	0,058	0,018	-	0,07	0,057	0,06	-0,053	-0,107	-0,057	-	0,104	0,01	
АС	Пр <sup>1</sup>	-0,099	-0,096	-0,088	-	0,005	-0,102	-	0,245**	-0,052	0,145	0,027	0,006	-0,084	
	Ск <sup>1</sup>	-0,121	-0,119	-0,044	-	0,017	-0,145	-	0,259**	-0,09	0,143	-0,004	-	0,007	-0,078
	Тч <sup>1</sup>	0,033	0,021	-0,116	0,067	0,089	-0,085	0,035	0,064	0,105	0,119	-0,036			
	Эф <sup>1</sup>	-0,08	-0,074	-0,109	0,01	-0,065	-	0,231**	-0,045	0,142	0,042	0,016	-0,087		
	Σ	-0,083	-0,08	-0,103	0,003	-0,073	-	0,232**	-0,042	0,146	0,038	0,02	-0,086		
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	0,149	0,238**	0,172*	0,108	-0,082	0,022	0,095	0,170*	0,057	0,112	-0,041			
	ПС <sup>1</sup>	0,056	0,014	0,086	0,078	-0,021	-	0,222**	0,092	0,115	0,108	0,081	-0,077		
	ПСПИ <sup>2</sup>	-0,068	0,002	-0,093	-	0,084	-0,067	0,227**	-0,036	-0,082	-0,125	-0,04	0,013		
	Им <sup>3</sup>	0,036	-0,128	-0,019	-	0,044	0,083	0,039	-0,029	0,13	0,118	-	0,049	0,126	
	Σ	0,057	0,114	0,107	0,113	-0,032	-	0,213*	0,073	0,034	0,076	0,116	-0,099		

Продолжение Таблицы 4.58

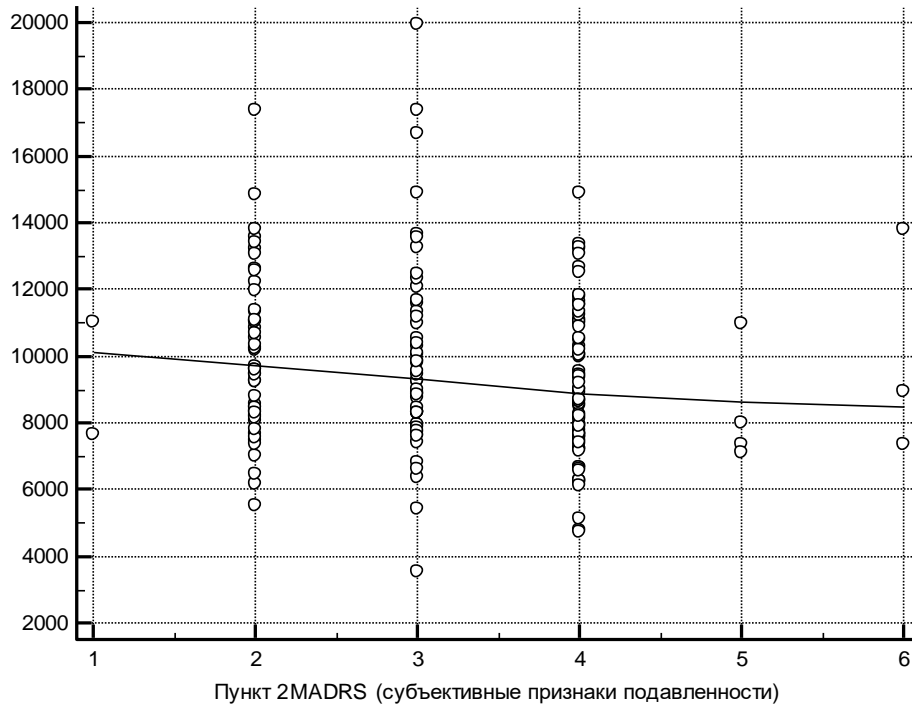
Показатели тестов		Коэффициенты корреляции Спирмена										
		Общий балл MADRS	Пункты шкалы MADRS									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
БНП	Тч <sup>2</sup>	0,031	0,039	0,022	0,094	0,045	0,056	-	0,006	-0,095	0,051	-0,01
	Ст <sup>2</sup>	-0,074	-	-	0,019	0,154*	0,007	-0,09	-	0,182**	-	0,038
	Вз <sup>3</sup>	0,026	0,009	0,036	-	-0,024	0,008	0,031	-	0,047	0,008	-
	ТВз <sup>3</sup>	-0,031	0,061	-	-	-0,026	-0,132	0,001	0,023	0,041	-	-
	Σ	0,009	0,044	-	0,034	0,073	0,005	-	0,01	-0,077	0,007	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	-0,057	0,029	0,011	-	-0,07	-0,078	0,02	-	0,001	0,014	-
	ПС <sup>1</sup>	-0,036	0,013	0,066	-	0,004	-0,127	-	0,09	0,016	-	-
	Им <sup>3</sup>	0,083	0,082	0,122	-	-0,003	0,062	0,002	0,033	0,04	0,051	-
	Σ	-0,109	-	-	-	-0,044	-	-	0,016	-0,012	-	-
Струп	ПН <sup>2</sup>	-0,097	-	-	0,005	-0,155	0,055	-	-	-0,029	-	-
	ЛД <sup>3</sup>	0,06	0,053	0,042	0,054	0,062	0,012	-	-0,04	-0,004	0,012	0,03
	ФА <sup>3</sup>	-0,031	0,083	-	-	0,104	0,101	-	-	-0,124	-0,12	-0,04
	Эф <sup>2</sup>	-0,02	-	0,023	0,037	0,042	-0,016	0,114	-	-0,032	0,099	0,029
	Σ	-0,077	-	-	-	-0,103	0,07	-	0,026	-0,049	-	-
Стресс	СУ <sup>1</sup>	0,017	0,095	0,012	-	0,052	-0,028	0,003	-	-0,041	-	-
	Тч <sup>1</sup>	-0,036	-	-	-	-0,091	0,002	0,003	-	0,04	-	-
	Сл <sup>1</sup>	0,012	0,048	-	-0,05	-0,062	0,015	0,035	-	0,048	-	-0,02
	Σ	-0,001	0,047	-	-	-0,041	-0,003	0,034	-	0,021	-	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	-0,001	0,01	0,004	0,078	-0,128	-0,129	0,023	-	0,066	0,008	0,014
	Ск <sup>1</sup>	0,062	0,013	0,063	0,094	0,023	-0,045	-	0,061	0,019	0,021	0,102
	Тч <sup>1</sup>	-0,063	0,016	-	-	-0,148	-0,127	0,129	0,112	0,046	-	-
	Эф <sup>1</sup>	-0,019	0,019	-	0,034	-0,142	-0,14	0,06	0,142	0,074	0,017	-
	Σ	0,004	-	0,036	-	-0,134	0,047	0,159	0,084	0,026	0,005	0,034

Примечание – 1 - объективные (видимые) признаки подавленности, 2 - субъективные признаки подавленности, 3 - внутреннее напряжение, 4 - недостаточный сон, 5 - снижение аппетита, 6 - нарушение концентрации внимания, 7 - апатия, 8 - утрата способности чувствовать, 9 - пессимистические мысли, 10 - суицидальные мысли; 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, Σ – интегративный показатель когнитивных функций; \*\* корреляция значима на уровне <0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне <0,05 (двухсторонняя).

Для объяснения «нелогичных» связей отдельных пунктов шкалы MADRS с когнитивными показателями можно предложить целый ряд причин. Первая группа предпосылок может быть связана с выборкой пациентов с ДР. Несмотря на

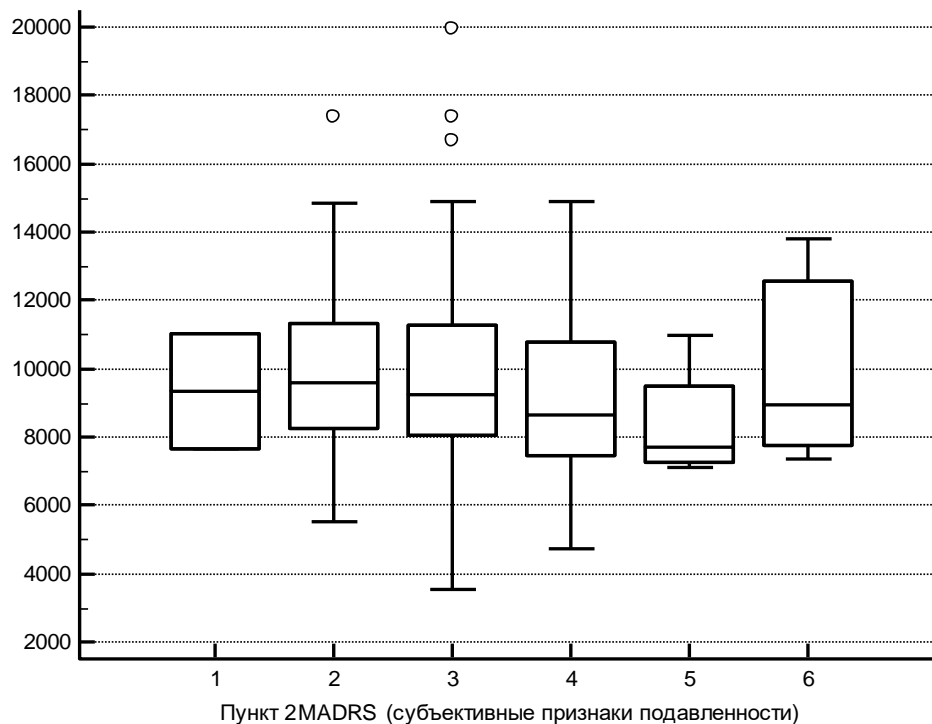
репрезентативный размер исследуемой выборки, она не может быть полностью идентичной всей популяции больных с ДР, поэтому выявленные корреляции, особенно те, что не имеют сильной статистической значимости ( $p < 0,001$ ), могут не обнаружиться в других выборка пациентов. В частности, исследуемая выборка обладает рядом особенностей, таких как значительное преобладание пациентов женского пола с впервые возникшим депрессивным эпизодом и нетяжелой выраженностью депрессии, что может отличать полученные в ней зависимости от других пациентов с ДР.

Вторая группа причин может быть связано с особенностями оценки выраженности симптомов депрессии с помощью шкалы MADRS. Во-первых, многие пункты опросника положительно коррелируют друг с другом (например, объективные и субъективные признаки подавленности,  $\rho = 0,626$ ,  $p < 0,001$ ), однако некоторые являются не связанными или даже взаимоисключающими (например, внутреннее напряжение и апатия,  $\rho = 0,097$ ,  $p = 0,162$ ). Таким образом «нелогичные» корреляции, могут быть объяснены не положительным влиянием на когнитивные функции самого депрессивного симптома, а отрицательным влиянием других симптомов, как это отмечалось в случае более выраженной апатии. Во-вторых, подавляющее большинство пациентов имеют средние оценки выраженности симптомов ( $3 \text{ балла} \pm 1 \text{ балл}$ ), в то время как наименьшие и наибольшие баллы свойственны меньшинству больных (Рисунок 4.7). В результате когнитивные нарушения могут обнаруживаться у пациентов как с низкими, так и высокими показателями шкалы MADRS, а выявляемые с помощью корреляционного анализа тенденции возможно обусловлены отклонениями у очень небольшого числа больных, способны легко трансформироваться при незначительном изменении соотношения пациентов и могут не подтверждаться другими статистическими методами, например, однофакторным дисперсионным анализом (Рисунок 4.7 и 4.8).



Примечание – показатель эффективности в тесте «Память на лица» является отношением средней латентности правильного ответа к вероятности безошибочного ответа, более высокому уровню которого соответствуют меньшие числовые значения. Корреляция по Спирмену:  $\rho = -0,178$ ,  $p = 0,0168$

Рисунок 4.7 – Корреляция между эффективностью выполнения теста «Память на лица» и баллами пункта 2 шкалы MADRS



Примечание – показатель эффективности в тесте «Память на лица» является отношением средней латентности правильного ответа к вероятности безошибочного ответа, более высокому уровню которого соответствуют меньшие числовые значения. ANOVA:  $F = 1,347$ ,  $p = 0,247$ ; H-критерий Краскела-Уоллиса:  $p = 0,209$ .

#### Рисунок 4.8 – Однофакторный дисперсионный анализ эффективности выполнения теста «Память на лица» в зависимости от балла пункта 2 шкалы MADRS

Третья группа причин может быть связана с особенностями когнитивного функционирования и методиками когнитивных тестов. С одной стороны, подразумевается, что когнитивные функции подвержены влиянию очень многих факторов. В результате те связи, которые были выявлены при парных корреляциях между когнитивными показателями и отдельными пунктами шкалы MADRS могут быть обусловлены какими-либо дополнительными причинами, не связанными с выраженностью депрессивной симптоматики. С другой стороны, невозможно сделать все тесты, оценивающие разные когнитивные функции и домены, одинаковыми по сложности. В результате более легкие задания будут успешно выполняться большинством пациентов, включая лиц с более выраженной симптоматикой, также как сложные тесты будут вызывать затруднения у большинства пациентов, включая случаи легкой депрессии. Например, используемые в исследовании задания на внимание и скорость сенсомоторной реакции можно считать достаточно легкими, чтобы с ними справилось большинство пациентов.

Корреляционный анализ выявил также заслуживающие внимания связи симптома сниженного аппетита при депрессии (пункт 5 шкалы MADRS) и когнитивных нарушений. Оказалось, что выраженность этого соматического симптома достоверно была связана с ухудшением продуктивности, точности и эффективности оперативной памяти («Арифметический счет»), снижением темпа переработки информации по дифференцированию положительных и тормозных стимулов в тесте ФПП и ухудшением интегративного показателя теста «Динамичность», оценивающего когнитивную пластичность по способности формирования новых навыков. В целом снижение аппетита убедительно коррелировало с наибольшим числом когнитивных индексов по сравнению с другими симптомами, измеряемыми шкалой MADRS. Следует отметить, что выделение сниженного аппетита в качестве фактора, негативно влияющего на когнитивное функционирование при ДР, не является случайным. Анализ

литературы показал, что в ряде исследований была установлена ассоциация снижения аппетита и веса при депрессии с когнитивными нарушениями (Potter G.G., McQuoid D.R., Steffens D.C., 2015). Снижение аппетита вследствие депрессии в пожилом возрасте было выделено в качестве предиктора деменции (Saha S. et al., 2016). Низкое потребление пищи может приводить к дефициту важных для когнитивных функций нутриентов, особенно витаминов и микроэлементов. Непреднамеренная потеря веса, вследствие сниженного аппетита, также усугубляет когнитивные нарушения. Нейрогормоны, регулирующие пищевое поведение, вырабатываются теми же областями мозга, которые участвуют в регуляции эмоций и когнитивных процессов, поэтому нарушения этих функций имеют общий нейробиологический субстрат. В результате изменения аппетита рассматриваются в качестве поведенческого маркера патофизиологически различных подтипов депрессии, при которых выявляется выраженные нейроэндокриноиммунные нарушения (Simmons W.K. et al., 2020;), способные приводить к когнитивной дисфункции (Andreasson A. et al., 2007).

С целью упорядочения структуры взаимосвязей между пунктами шкалы MADRS был проведен факторный анализ методом главных компонент, позволивший объединить отдельные пункты и сократить количество анализируемых факторов до пяти (Таблица 4.59). К первому фактору были отнесены объективные и субъективные признаки подавленности, ко второму – ангедония, пессимистические и суицидальные мысли, к третьему – нарушения концентрации внимания и апатия, к четвертому – внутреннее напряжение и нарушения сна, к пятому – отдельный пункт сниженного аппетита.



Таблица 4.59 – Матрица компонентов пунктов шкалы MADRS

Пункты шкалы MADRS	Факторы (компоненты)				
	1	2	3	4	5
1. Объективные (видимые) признаки подавленности	0,811				
2. Субъективные признаки подавленности	0,856				
3. Внутреннее напряжение				0,749	
4. Недостаточный сон				0,716	
5. Снижение аппетита					0,874
6. Нарушение концентрации внимания			0,793		
7. Апатия			0,787		
8. Утрата способности чувствовать		0,61			
9. Пессимистические мысли		0,559			
10. Суицидальные мысли		0,865			

Примечание - метод выделения факторов: метод главных компонент; метод вращения: варимакс с нормализацией Кайзера; вращение сошлось за 8 итераций; представлены только значения коэффициентов >0,5.

Анализ парных корреляций между показателями когнитивных тестов и выделенными факторами шкалы MADRS продемонстрировал сходные с описанными для отдельных симптомов тенденции, представленные в более сконцентрированном виде (Таблица 4.60). Фактор снижения аппетита подтвердил свое отрицательное влияние на исполнительные функции, включая оперативную память, сдерживающий контроль и когнитивную гибкость. Фактор тревоги, включающий внутреннее напряжение и нарушения сна, негативно сказывался на стабильности сдерживающего контроля в тесте «стоп-сигнал». Фактор, объединивший ангедонию и депрессивные руминации, не проявил каких-либо значимых корреляций. Факторы гипотимии и апатии продемонстрировали ряд парадоксальных связей, вероятные причины которых подробно обсуждались выше.

Таблица 4.60 – Парные корреляции между когнитивными индексами и компонентами (факторами) шкалы депрессии MADRS

Показатели тестов		Коэффициенты корреляции Спирмена				
		Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
ПС	Пр <sup>1</sup>	0,032	0,005	0,009	0,095	0,075
	Ск <sup>1</sup>	-0,02	0,012	0,061	0,162	0,046
	Тч <sup>1</sup>	0,032	0,003	0,008	0,094	0,076
	Эф <sup>1</sup>	0,032	0,004	0,01	0,092	0,076
	Σ	0,027	0,015	0,014	0,126	0,077
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	-0,007	-0,02	-0,078	-0,029	0,063
	Эф <sup>2</sup>	-0,092	-0,065	-0,025	-0,018	-0,024
	ЛР <sup>2</sup>	-0,079	-0,055	-0,053	-0,055	0,026
	Ст <sup>2</sup>	0,133	-0,004	0,1	0,116	-0,074
	Σ	-0,028	-0,082	0,001	-0,006	-0,013
ИВ	Эф <sup>2</sup>	0,056	-0,063	-0,162*	0,004	0,019
	ЛР <sup>2</sup>	0,055	-0,068	-0,145*	0,002	0,041
	Ст <sup>2</sup>	-0,065	-0,053	-0,033	-0,048	0,026
	Σ	0,03	-0,071	-0,135	-0,024	0,034

Продолжение Таблицы 4.60

Показатели тестов		Коэффициенты корреляции Спирмена				
		Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	-0,02	0,015	0,07	0,006	0,11
	Ск <sup>1</sup>	-0,019	0,02	0,069	0,008	0,116
	Σ	-0,019	0,019	0,068	0,006	0,113
СМР	ЛР <sup>2</sup>	0,058	-0,021	-0,173*	-0,012	0,042
	СТ <sup>2</sup>	-0,017	-0,065	0,025	0,001	0,097
	Вн <sup>3</sup>	0,035	-0,011	-0,005	-0,006	-0,012
	Σ	0,002	-0,022	-0,073	-0,005	0,085
АС	Пр <sup>1</sup>	-0,066	-0,052	0,1	-0,073	-0,224*
	Ск <sup>1</sup>	-0,048	-0,058	0,06	-0,104	-0,241**
	Тч <sup>1</sup>	-0,041	0,039	0,109	0,081	-0,063
	Эф <sup>1</sup>	-0,069	-0,047	0,112	-0,039	-0,203*
	Σ	-0,068	-0,048	0,113	-0,05	-0,208*
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	0,252**	-0,06	0,134	0,014	-0,034
	ПС <sup>1</sup>	0,062	-0,032	0,12	0,038	-0,207*
	ПСПИ <sup>2</sup>	-0,029	0	-0,074	-0,081	0,166*
	Им <sup>3</sup>	-0,136	0,097	0,078	-0,038	0,097
	Σ	0,153	-0,058	0,06	0,089	-0,227**
БНП	Тч <sup>2</sup>	0,032	-0,033	-0,038	0,097	0,026
	СТ <sup>2</sup>	-0,114	-0,126	-0,029	0,163*	0,062
	Вз <sup>3</sup>	0,033	0,01	-0,007	-0,105	0,034
	ТВз <sup>3</sup>	0,022	-0,083	0,018	-0,037	-0,072
	Σ	0,004	-0,071	-0,012	0,078	0,024
ДН	Дн <sup>1</sup>	0,035	-0,035	-0,014	-0,073	-0,062
	ПС <sup>1</sup>	0,047	-0,067	0,011	-0,026	-0,072
	Им <sup>3</sup>	0,115	-0,019	-0,005	-0,06	0,051
	Σ	-0,033	-0,051	-0,008	-0,039	-0,1
Струп	ПН <sup>2</sup>	-0,028	-0,053	0,022	-0,111	-0,013
	ЛД <sup>3</sup>	0,038	0,014	-0,043	0,106	0,009
	ФА <sup>3</sup>	0,018	-0,132	-0,114	0,022	0,181*
	Эф <sup>2</sup>	-0,01	0,084	-0,034	0,057	-0,071
	Σ	-0,036	-0,11	0,03	-0,11	0,076
Стресс	СУ <sup>1</sup>	0,035	-0,069	0,017	-0,029	0,029
	Тч <sup>1</sup>	-0,006	0,001	-0,014	-0,126	0,006
	Сл <sup>1</sup>	0,022	0,016	0,002	-0,087	0,012
	Σ	0,005	-0,024	0,027	-0,1	0,025
ИС	Пр <sup>1</sup>	0,026	0,02	0,117	-0,045	-0,147
	Ск <sup>1</sup>	0,034	0,072	-0,054	0,067	-0,016
	Тч <sup>1</sup>	-0,036	-0,049	0,205*	-0,128	-0,144
	Эф <sup>1</sup>	0,01	0,006	0,154	-0,073	-0,158
	Σ	0,029	0,015	0,153	-0,072	-0,146

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, Σ – интегративный показатель когнитивных функций; \*\* корреляция значима на уровне <0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне <0,05 (двухсторонняя).

Наибольший вклад в отклонения параметров вербальной кратковременной памяти вносила соматическая отягощенность. Пациентам, у которых выявлялись соматические заболевания, были свойственны худшие индексы продуктивности, скорости, точности, эффективности и интегративного показателя теста «Память на слова». Скорость выполнения теста была медленнее у пациентов с астеническим и

атипичным вариантами депрессивного синдрома, а также у больных мужского пола (Таблица 4.61).

Таблица 4.61 – Предикторы когнитивных нарушений в тесте «Память на слова» у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Продуктивность <sup>1</sup>	Соматическая отягощенность	-0,665	0,001	0,506
Скорость <sup>1</sup>	Соматическая отягощенность	-0,535	0,004	0,239
	Синдромы (2, 3)	-0,445	0,01	0,185
	Пол (муж)	-0,441	0,029	0,132
Точность <sup>1</sup>	Соматическая отягощенность	-0,644	0,001	0,599
Эффективность <sup>1</sup>	Соматическая отягощенность	-0,665	0,001	1
Интегративный <sup>1</sup>	Соматическая отягощенность	-0,667	<0,001	0,616

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Клинический вариант депрессивного синдрома стал основным предиктором нарушений образной кратковременной памяти. Отличились пациенты с апатической, тоскливой и тревожной депрессиями, у которых прогностически были хуже эффективность и интегративный показатель памяти на лица, чем у больных с астеническим и атипичным вариантами депрессии (Таблица 4.62). Для нарушений стабильности выполнения методики прогностически значимыми оказались объективные признаки гипотимии и нарушения концентрации внимания, оцениваемые по шкале MADRS, а также острота состояния (меньшее время от начала эпизода).

При оценке психомоторных функций достоверно сниженным показателем у пациентов с ДР оказалась латентность зрительной сенсомоторной реакции (Таблица 4.63). Наибольшее прогностическое значение для выраженной задержки времени реакции имели астенический и атипичный варианты депрессивного синдрома. Курение являлось неблагоприятным предиктором повышенной латентности, как и повторность депрессивного эпизода и объективные признаки гипотимии, оцененные по шкале MADRS. Для интегративного показателя

сенсомоторной реакции помимо числа эпизодов, варианта депрессивного синдрома и курения, негативными предикторами также стали большой стаж ДР и острота состояния.

Таблица 4.62 – Предикторы когнитивных нарушений в тесте «Память на лица» у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Эффективность <sup>2</sup>	Синдромы (1, 4, 5)	0,384	0,024	0,467
Латентность решения <sup>2</sup>	-			
Стабильность <sup>2</sup>	MADRS объективные (видимые) признаки подавленности	0,207	0,015	0,29
	Длительность эпизода	-0,012	0,035	0,217
	MADRS нарушение концентрации внимания	0,137	0,043	0,2
Интегративный <sup>2</sup>	Синдромы (1, 4, 5)	0,342	0,046	0,553

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Таблица 4.63 – Предикторы когнитивных нарушений в тесте «Сенсомоторная реакция» у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Латентность <sup>2</sup>	Синдромы (2, 3)	0,668	0,007	0,207
	Курение	0,58	0,013	0,172
	Число эпизодов (2)	0,466	0,014	0,167
	MADRS объективные (видимые) признаки подавленности	0,167	0,02	0,15
Интегративный <sup>2</sup>	Число эпизодов (2)	1,257	<0,001	0,265
	Синдромы (2, 3)	0,566	<0,001	0,21
	Курение	0,741	0,003	0,133
	Длительность заболевания	0,005	0,004	0,131
	Длительность эпизода	-0,013	0,043	0,062

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Наиболее важным предиктором снижения продуктивности, скорости и интегративного показателя оперативной памяти у пациентов с ДР стало снижение аппетита (Таблица 4.64). Еще одним важным неблагоприятным фактором для всех параметров оперативной памяти стало регулярное употребление алкоголя.

Интегративный индекс оперативной памяти был хуже у пациентов со вторым депрессивным эпизодом.

Таблица 4.64 – Предикторы когнитивных нарушений в тесте «Арифметический счет» у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Продуктивность <sup>1</sup>	MADRS снижение аппетита	-0,19	0,005	0,374
	Употребление алкоголя	-0,58	0,01	0,313
Скорость <sup>1</sup>	MADRS снижение аппетита	-0,184	0,006	0,365
	Употребление алкоголя	-0,534	0,017	0,275
Интегративный <sup>1</sup>	Употребление алкоголя	-0,565	0,01	0,223
	MADRS снижение аппетита	-0,169	0,011	0,22
	Число эпизодов (2)	-0,785	0,012	0,213

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Снижение аппетита и соматическая отягощенность были установлены в качестве негативных предикторов для сдерживающего контроля, оцениваемого в парадигме «go/no-go» (ФПНП), а именно для темпа переработки информации по дифференцированию положительных и тормозных стимулов и минимального межсигнального интервала (Таблица 4.65).

Таблица 4.65 – Предикторы когнитивных нарушений в тесте ФПНП у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Пропускная способность <sup>1</sup>	MADRS снижение аппетита	-0,197	0,006	0,39
	Соматическая отягощенность	-0,46	0,021	0,274
Предельная скорость переработки информации <sup>2</sup>	Соматическая отягощенность	0,485	0,022	0,281
Импульсивность <sup>3</sup>	-			
Интегративный <sup>1</sup>	-			

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Основными негативными предикторами нарушений сдерживающего контроля в тесте «стоп-сигнал» (БНП) стали астенический и атипичный варианты депрессивного синдрома (Таблица 4.66). Также значимыми неблагоприятными предикторами являлись большая длительность депрессивного расстройства, повторность депрессивного эпизода и наличие экзогенных вредностей в анамнезе. С увеличением возраста достоверно снижался показатель возбуждения,

отражающий количество опережающих, поспешных реакций на движущийся объект.

Таблица 4.66 – Предикторы когнитивных нарушений в тесте БНП у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Точность <sup>2</sup>	Синдромы (2, 3)	0,409	0,003	0,574
	Длительность заболевания	0,002	0,051	0,246
Стабильность <sup>2</sup>	Длительность заболевания	0,002	0,036	0,319
	Число эпизодов (2)	0,35	0,042	0,298
Возбуждение <sup>3</sup>	Возраст	-0,018	0,021	0,54
	Синдром (2, 3)	-0,454	0,033	0,46
Тренд по возбуждению <sup>3</sup>	Число эпизодов (2)	-0,507	0,007	0,606
	Синдром (2, 3)	-0,343	0,029	0,394
Интегративный <sup>2</sup>	Синдром (2, 3)	0,423	0,003	0,698
	Вредности	0,355	0,048	0,302

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

В отношении когнитивной гибкости, оцениваемой по скорости овладения новым навыком в тесте «Динамичность», значимые предикторы были установлены только для биполярного индекса импульсивности – доминирующей тенденции либо к совершению спонтанных, быстрых, недостаточно подготовленных реакций, либо к осуществлению более осторожных и точных действий, в том числе ценой игнорирования части информации (Таблица 4.67). Более ранний возраст начала заболевания, высокий уровень предъявляемых жалоб на гипотимию вместе с астеническим и атипичным вариантами депрессивного синдрома способствовали большей импульсивности. Диагноз первичного депрессивного эпизода и хронического депрессивного расстройства, а также высокий исходный общий балл MADRS являлись неблагоприятными предикторами интегративного индекса теста «Динамичность».

Таблица 4.67 – Предикторы когнитивных нарушений в тесте «Динамичность» у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Динамичность <sup>1</sup>	-			
Пропускная способность <sup>1</sup>	-			
Импульсивность <sup>3</sup>	Возраст начала заболевания	-0,027	0,001	0,46
	MADRS субъективные признаки подавленности	0,164	0,026	0,217
	Синдромы (2, 3)	0,324	0,026	0,217
Интегративный <sup>1</sup>	Диагноз (1, 3)	-0,388	0,029	0,253
	MADRS исходный общий балл	-0,027	0,03	0,251

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Наиболее значимыми предикторами для снижения эффективности выполнения теста Струпа, оценивающего когнитивную гибкость, стали более старший возраст пациентов с ДР и более выраженные нарушения концентрации внимания, определяемые по шкале MADRS (Таблица 4.68). На интегративную оценку когнитивной гибкости негативное влияние оказывали тяжесть депрессии по шкале MADRS, а также апатический, тоскливый и тревожный варианты депрессивного синдрома.

Таблица 4.68 – Предикторы когнитивных нарушений в тесте Струпа у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Эффективность <sup>2</sup>	Возраст	0,032	<0,001	0,688
	MADRS нарушение концентрации внимания	0,189	0,015	0,312
Интегративный <sup>1</sup>	MADRS исходный общий балл	-0,039	0,014	0,401
	Синдром (1, 4, 5)	-0,393	0,033	0,299

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Основным предиктором нарушений исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения при выполнении «Стресс-теста» стал женский пол, мужчины в целом справлялись с этим заданием достоверно лучше (Таблица 4.69). На устойчивость к помехам (*сложность*) неблагоприятно влияли выраженность

субъективных признаков гипотимии, а также число эпизодов меньше или больше чем два.

Таблица 4.69 – Предикторы когнитивных нарушений в Стресс-тесте у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Точность <sup>1</sup>	Пол (жен.)	-0,846	<0,001	1
Сложность <sup>1</sup>	Пол (жен.)	-0,813	<0,001	0,565
	MADRS субъективные признаки подавленности	-0,234	0,011	0,17
	Число эпизодов (1, 3)	-0,396	0,02	0,143
Интегративный <sup>1</sup>	Пол (жен.)	-0,847	<0,001	0,697
	Число эпизодов (1, 3)	-0,444	0,009	0,208

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Обобщая данные о предикторах когнитивных нарушений у больных с ДР, можно сделать несколько выводов. Во-первых, клинические характеристики, такие как диагноз, общая продолжительность и возраст начала ДР, число депрессивных эпизодов в анамнезе и острота актуального состояния, синдромальный вариант депрессии, ее тяжесть, а также выраженность отдельных симптомов имели достоверное прогностическое значение для ухудшения определенных когнитивных функций, что свидетельствует о ведущей роли депрессии в возникновении когнитивного дефицита.

Во-вторых, особое внимание привлечено симптомом снижения аппетита в качестве предиктора снижения исполнительных функций, а именно оперативной памяти и сдерживающего контроля в парадигме «go/no-go». Наличие данного симптома, с одной стороны, свидетельствует об имеющемся существенном нарушении нейробиологических механизмов, участвующих в регуляции не только поведения и эмоций, но и когнитивных процессов, а с другой – может способствовать дальнейшему усугублению метаболических, эндокринных и иммунных aberrаций, замыкающих патологический круг и приводящих к серьезным коморбидным, в том числе когнитивным расстройствам.

В-третьих, среди факторов, имеющих прогностическое значение для когнитивных нарушений, но непосредственно не относящихся к ДР, были



выявлены пол, возраст, наличие соматической отягощенности и экзогенных вредностей, в особенности курения и употребления алкоголя. Все эти факторы либо имеют преимущественно биологическую природу, либо оказывают значительное влияние на нее.

Таким образом, когнитивные нарушения при ДР формируются в индивидуальном нейробиологическом контексте, определяемом предрасположенной уязвимостью и отрицательными средовыми воздействиями – тем, что в сочетании может формировать так называемую «патологически измененную почву» по С.Г. Жислину (1965), а также клиническими и патогенетическими особенностями депрессии. Предлагаемая концептуальная нейробиологическая модель когнитивных нарушений при ДР предполагает зависимость выраженности когнитивного дефицита от совокупности нейробиологических отклонений, обусловленных конституциональной предрасположенностью, экзогенными провокациями и патофизиологическими процессами при аффективном расстройстве (Рисунок 4.7).

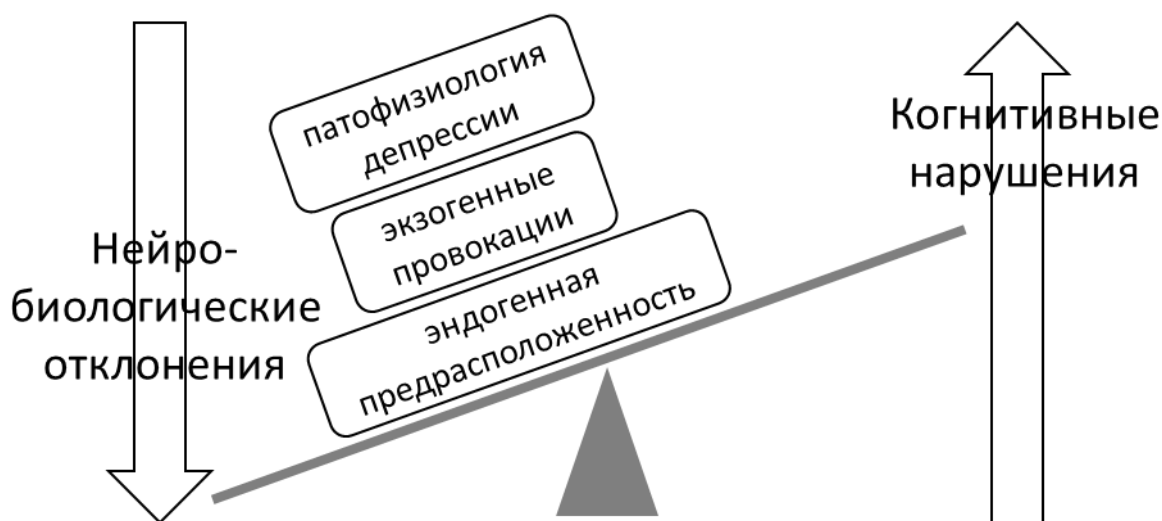


Рисунок 4.7 – Нейробиологическая модель когнитивных нарушений при депрессивных расстройствах

В случае отсутствия значимой уязвимости когнитивного функционирования и негативных средовых воздействий когнитивные нарушения будут определяться преимущественно клиническими и патогенетическими особенностями ДР и могут не проявляться при легких депрессиях. Справедливо и другое – в случае

имеющихся к моменту развития аффективной патологии выраженной предрасположенности и/или отклонений вследствие негативных средовых воздействий даже нетяжелые депрессивные состояния могут сопровождаться выраженными когнитивными нарушениями.

## **ГЛАВА 5. Динамика когнитивных нарушений у больных с депрессивными расстройствами в процессе терапии**

### **5.1. Динамика депрессивной симптоматики у больных с ДР в процессе терапии**

Анализ терапевтической динамики проводился на выборке из 198 пациентов (93,8% всех наблюдений), имевших результаты лечения. Полностью завершили исследование 154 пациента (72,9% всех наблюдений), то есть доля выбывших из исследования на этапе оценки терапии составила 22,2%. Мотивированные отказы от участия в исследовании встречались в единичных случаях, и они были связаны исключительно с невозможностью или нежеланием проходить повторные психодиагностические тестирования в установленные протоколом периоды. Преимущественно пациенты выбывали из исследования по причине недоступности их для планового обследования.

Эффективность антидепрессивной терапии оценивалась по редукции общего балла шкалы депрессии MADRS. На протяжении 12 недель терапии средний общий балл MADRS в исследуемой выборке уменьшился с  $25,0 \pm 5,8$  до итогового  $7,9 \pm 6,6$  балла, а средняя редукция составила  $-68,6 \pm 24,1\%$  (Таблица 5.1, строка «Все пациенты»). Редукция общего балла MADRS была статистически значимой и на 4-й (средний балл  $14,6 \pm 5,9$ ,  $-41,8 \pm 19,6\%$  редукции), и на 12-й (средний балл  $6,7 \pm 5,3$ ,  $-72,0 \pm 22,2\%$  редукции) неделях терапии.

Основным критерием эффективности антидепрессивной терапии в настоящем исследовании являлся терапевтический ответ, определяемый как редукция общего балла MADRS на 50% и более. Доля всех респондеров среди пациентов, принявших участие в исследовании, составила 76,3%. Среди пациентов, обследованных на 4-й неделе, она соответствовала 41,4%, а на 12-й – 80,5% (Таблица 5.1, строка «Все пациенты»).

Критерием симптоматической ремиссии в настоящем исследовании был выбран достаточно низкий порог оценки MADRS – менее 7 баллов, так как в исследование включались больные не только с депрессивным эпизодом, у которых критерием ремиссии часто выбирается порог менее 10 баллов, но и с дистимией. В

ходе всего исследования симптоматической ремиссии достигли 56,6% пациентов. 41,4% пациентов с ремиссией было среди больных, зарегистрированных на 4-й неделе терапии, и 59,7% – среди тех, кто завершил исследование на 12-й неделе (Таблица 5.1, строка «Все пациенты»). Полученные данные согласуются с результатами крупных и наиболее надежных исследований эффективности антидепрессивной терапии (Rush J.A. et al., 2006; Warden D. et al., 2007).

Анализ терапевтической динамики общей выраженности депрессивной симптоматики у пациентов с ДР в разных диагностических группах показал, что исходный средний уровень тяжести актуальной депрессии достоверно не отличался между группами (Таблица 5.1). В сравнении с исходным уровнем редукция общего балла MADRS, зарегистрированная на 4-й и 12-й неделях, была статистически значимой во всех диагностических группах и достоверно различалась между группами только на 4-й неделе. Различие состояло в том, что при хронических ДР редукция MADRS происходила медленнее, но к концу исследования достигала сопоставимых с остальными группами значений.

Таблица 5.1 – Динамика показателей шкалы MADRS в разных диагностических группах больных с ДР

Группы		Показатели эффективности	Исходно	4 недели (191)	12 недель (154)	Итог (198)
Все пациенты		MADRS (M±СКО)	25,0±5,8	14,6±5,9*	6,7±5,3*	7,9±6,6*
		% редукции (M±СКО)	-	-41,8±19,6	-72,0±22,2	-68,6±24,1
		% респондеров	-	41,4	80,5	76,3
		% ремиссий	-	4,7	59,7	56,6
1 ДЭ (91)	MADRS (M±СКО)	25,0±5,2	13,4±5,2*	6,0±5,0*	7,5±6,8*	
	% редукции (M±СКО)	-	-45,2±19,2	-74,8±20,6	-70,4±23,1	
	% респондеров	-	49,4	82,4	78,0	
	% ремиссий	-	5,7	64,7	59,3	
2 РДР (68)	MADRS (M±СКО)	25,0±5,7	14,8±5,6*	7,8±5,6*	8,0±5,7*	
	% редукции (M±СКО)	-	-41,2±19,6	-67,1±24,1	-66,7±23,1	
	% респондеров	-	31,7	62,0	60,0	
	% ремиссий	-	3,7	42,3	41,2	
3 ХДР (39)	MADRS (M±СКО)	26,2±6,4	17,0±7,0*	6,1±5,3*	8,4±7,8*	
	% редукции (M±СКО)	-	-35,3±19,2	-75,1±20,5	-67,9±27,0	
	% респондеров	-	25,6	85,7	74,4	
	% ремиссий	-	2,6	64,3	59,0	
Значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса (p)			0,214	<b>0,01</b>	0,1	0,477
Значимые парные сравнения с учетом поправки Бонферрони (p)			-	1-3: <b>0,007</b>	-	-

Примечание – \* достоверность различий показателей по сравнению с исходными по критерию Уилкоксона на уровне <0,05.

Сопоставлении терапевтической динамики общей выраженности депрессивной симптоматики у пациентов с ДР при различных вариантах депрессивного синдрома выявило, что статистически значимые исходные различия, сводящиеся к тому, что у больных с тоскливой депрессией отмечался самый высокий средний общий балл MADRS, практически нивелировались на 4-й и 12-й неделях антидепрессивной терапии (Таблица 5.2). Также можно отметить, что средняя редукция общего балла MADRS к 12-й неделе терапии была наименьшей у пациентов с атипичной депрессией ( $-60,6 \pm 27,5\%$ ), при этом различия между группами были близки к достоверным ( $p=0,088$ ).

Таблица 5.2 – Динамика показателей шкалы MADRS в разных синдромальных группах больных с ДР

Синдромы		Показатели эффективности	Исходно	4 недели (191)	12 недель (154)	Итог (198)
Все пациенты		MADRS (M±СКО)	25,0±5,8	14,6±5,9*	6,7±5,3*	7,9±6,6*
		% редукции (M±СКО)	-	-41,8±19,6	-72,0±22,2	-68,6±24,1
		% респондеров	-	41,4	80,5	76,3
		% ремиссий	-	4,7	59,7	56,6
1 Апатический (27)	MADRS (M±СКО)	24,6±4,1	13,7±5,6*	5,9±5,6*	5,8±5,5*	
	% редукции (M±СКО)	-	-44,9±20,9	-75,7±23,8	-75,9±23,3	
	% респондеров	-	46,2	76,9	77,8	
	% ремиссий	-	7,7	65,4	66,7	
2 Астенический (24)	MADRS (M±СКО)	21,9±3,8	13,7±3,2*	6,8±4,6*	6,8±4,5*	
	% редукции (M±СКО)	-	-36,7±15,6	-67,5±21,5	-68,1±20,7	
	% респондеров	-	30,4	72,7	75,0	
	% ремиссий	-	0,0	50,0	50,0	
3 Атипичный (42)	MADRS (M±СКО)	25,3±5,3	15,4±5,8*	7,4±5,3*	10,0±7,6*	
	% редукции (M±СКО)	-	-38,3±19,6	-69,3±22,2	-60,6±27,5	
	% респондеров	-	36,6	79,3	69,0	
	% ремиссий	-	4,9	51,7	45,2	
4 Тоскливый (53)	MADRS (M±СКО)	28,1±6,0	15,5±7,1*	6,1±5,2*	8,2±7,4*	
	% редукции (M±СКО)	-	-44,9±20,1	-76,7±19,0	-71,5±22,9	
	% респондеров	-	43,1	88,2	79,2	
	% ремиссий	-	3,9	67,6	60,4	
5 Тревожный (52)	MADRS (M±СКО)	23,9±5,8	13,8±5,7*	7,2±5,7*	7,4±5,9*	
	% редукции (M±СКО)	-	-42,4±19,8	-70,2±23,7	-68,6±23,3	
	% респондеров	-	46,0	81,4	78,8	
	% ремиссий	-	6,0	60,5	59,6	
Значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса (p)			<b>&lt;0,001</b>	0,611	0,547	0,088
Значимые парные сравнения с учетом поправки Бонферрони (p)			2-4: <b>&lt;0,001</b> 5-4: <b>0,005</b>	-	-	-

Примечание – \* достоверность различий показателей по сравнению с исходными по критерию Уилкоксона на уровне  $<0,05$ .

Включенные в исследовании пациенты разделились post hoc на три терапевтические группы. Оказалось, что 96 пациентов (45,5% наблюдений) получали монотерапию антидепрессантами, 51 пациент (25,8% наблюдений) вместе с антидепрессантом получали нейрометаболический/нейротропный препарат, и 51 больному (25,8% наблюдений) дополнительно назначались транквилизаторы/снотворные.

Анализ средних величин отдельных пунктов шкалы MADRS в разных терапевтических группах показал, суицидальные мысли исходно были достоверно более выражены ( $p=0,048$  по критерию Краскела-Уоллиса) в третьей группе больных. Для группы пациентов, получавших антидепрессанты в комбинации с транквилизаторами, были характерны более выраженные субъективные признаки подавленности, внутреннее напряжение и снижение аппетита, а в группе пациентов с дополнительной нейрометаболической терапией сильнее проявлялись нарушения концентрации внимания, однако эти различия не достигали статистической значимости (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Средние значения показателей шкалы MADRS в разных терапевтических группах больных с ДР

Пункты шкалы MADRS	АД (96)	АД+Н (51)	АД+Т (51)	p*
	М±СКО	М±СКО	М±СКО	
1. Объективные (видимые) признаки подавленности	2,96±,928	2,87±1,121	2,70±1,165	0,374
2. Субъективные признаки подавленности	3,17±0,97	3,04±0,84	3,32±0,96	0,362
3. Внутреннее напряжение	2,75±0,86	2,96±0,86	3,08±0,94	0,101
4. Недостаточный сон	2,55±1,19	2,24±1,19	2,51±1,48	0,258
5. Снижение аппетита	1,66±1,34	1,27±1,27	1,80±1,41	0,150
6. Нарушение концентрации внимания	3,14±1,05	3,24±1,16	3,06±1,27	0,594
7. Апатия	2,92±1,11	2,94±1,01	2,82±1,09	0,650
8. Утрата способности чувствовать	2,84±1,09	2,53±1,08	2,78±1,06	0,396
9. Пессимистические мысли	2,18±0,88	2,24±0,82	2,35±0,99	0,673
10. Суицидальные мысли	1,28±1,07	1,08±0,87	1,63±1,13	<b>0,048</b>

Примечание - \* значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса

Исходный средний уровень депрессии достоверно не отличался у пациентов в разных терапевтических группах, хотя в группе, где применялись транквилизаторы, средний общий балл шкалы MADRS был изначально несколько выше в сравнении с другими группами (Таблица 5.4). Различия между терапевтическими группами по среднему уровню общего балла шкалы MADRS

стали статистически значимы на 4-й неделе терапии ( $p=0,004$  по критерию Краскела-Уоллиса) и близки к значимым на 12-й неделе ( $p=0,05$ ). Распределение респондеров между терапевтическими группами также достоверно отличалось после месяца терапии ( $p=0,015$  для теста хи-квадрат,  $p=0,01$  для теста Краскела-Уоллиса), но в конце исследования различия стали статистически незначимыми. Больше всего разница касалась третьей группы пациентов, получавших антидепрессанты в сочетании с транквилизаторами, в которой итоговый средний балл MADRS был самым высоким ( $10,0\pm 7,9$ ), а его редукция – наименьшей ( $-62,3\pm 26,8\%$ ).

Таблица 5.4 – Динамика показателей шкалы MADRS в разных терапевтических группах больных с ДР

Терапевтические группы		Показатели эффективности	Исходно	4 недели (191)	12 недель (154)	Итог (198)
Все пациенты		MADRS (M±СКО)	25,0±5,8	14,6±5,9*	6,7±5,3*	7,9±6,6*
		% редукции (M±СКО)	-	-41,8±19,6	-72,0±22,2	-68,6±24,1
		% респондеров	-	41,4	80,5	76,3
		% ремиссий	-	4,7	59,7	56,6
1 АД (96)	MADRS (M±СКО)	25,2±5,3	14,0±5,6*	5,6±4,7*	7,4±6,5*	
	% редукции (M±СКО)	-	-44,4±18,8	-75,9±20,8	-70,7±24,0	
	% респондеров	-	46,8	83,8	78,1	
	% ремиссий	-	5,3	66,2	60,4	
2 АД+Н (51)	MADRS (M±СКО)	24,4±5,6	13,2±3,8*	6,7±4,9*	6,7±4,8*	
	% редукции (M±СКО)	-	-45,5±16,5	-71,5±20,5	-71,0±20,4	
	% респондеров	-	50,0	83,7	82,4	
	% ремиссий	-	2,1	61,2	58,8	
3 АД+Т (51)	MADRS (M±СКО)	26,0±6,3	17,1±7,2*	8,8±6,5*	10,0±7,9*	
	% редукции (M±СКО)	-	-33,4±21,6	-65,4±25,4	-62,3±26,8	
	% респондеров	-	22,4	70,3	66,7	
	% ремиссий	-	6,1	45,9	47,1	
Значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса (p)			0,523	<b>0,004</b>	0,050	0,093
Значимые парные сравнения с учетом поправки Бонферрони (p)			-	2-3: <b>0,009</b> 1-3: <b>0,013</b>	-	-

Примечание – \* достоверность различий показателей по сравнению с исходными по критерию Уилкоксона на уровне  $<0,05$ .

В зависимости от применявшихся антидепрессантов участники исследования разделились на восемь групп, из которых численность шести была неравной, но достаточной для оценки действия отдельных препаратов – вортиоксетина (13 наблюдений), пароксетина (40 наблюдений), сертралина (52 наблюдения), флуоксетина (16 наблюдений), эсциталопрама вместе с циталопрамом (51 наблюдение) и венлафаксина (8 наблюдений). Две оставшиеся группы получились

объединенными и включали пациентов, принимавших трициклические антидепрессанты (кломипрамин и amitриптилин – 8 наблюдений), и остальные тимоаналептики (миртазапин и тразодон – 10 наблюдений).

Группы пациентов, получавших разные антидепрессанты, достоверно отличались между собой по показателям MADRS в ходе всего исследования (Таблица 5.5). Изначально наименьший средний общий балл MADRS отмечался у больных, принимавших пароксетин ( $22,2 \pm 6,1$ ), а наибольший – у пациентов, получавших венлафаксин ( $30,9 \pm 6,9$ ). Относительно высокие средние баллы MADRS были у пациентов, которым назначали ТЦА ( $27,1 \pm 6,6$ ) и другие антидепрессанты (миртазапин и тразодон –  $27,0 \pm 4,5$ ), и более низкие – при назначении сертралина ( $26,7 \pm 6,0$ ), циталопрама/эсциталопрама ( $25,4 \pm 4,3$ ), вортиоксетина ( $24,0 \pm 4,4$ ) и флуоксетина ( $23,5 \pm 3,7$ ). Полученные данные в определенной степени отражают предпочтения врачей-психиатров при выборе антидепрессанта в зависимости от тяжести депрессии.

В результате 12 недель терапии лучшие показатели средней редукция депрессивной симптоматики отмечалась у пациентов, получавших эсциталопрам/циталопрам ( $-77,4 \pm 18,8\%$ ), вортиоксетин ( $-77,1 \pm 29,5\%$ ) и сертралин ( $-72,5 \pm 21,3\%$ ). Итоговая доля респондеров при применении эсциталопрама/циталопрама составила 90,2%, вортиоксетина – 84,6%, сертралина – 80,8%. Худшие показатели эффективности оказались среди пациентов, принимавших ТЦА ( $-26,1 \pm 15,8\%$ ). С одной стороны, причину такой низкой итоговой эффективности ТЦА можно объяснить отчасти тем, что из 8 пациентов, получавших антидепрессанты этого класса, 3 больных (37,5%) досрочно выбыли из исследования. Установление точных причин выбывания не входило в задачи исследования, однако известно, что больные прекращали прием ТЦА на ранних этапах (после 2-й недели) терапии преимущественно из-за плохой переносимости. Для сравнения – в сопоставимой по численности и по тяжести депрессии группе пациентов, принимавших венлафаксин, за время исследования выбыл только 1 пациент (12,5%) после 8-й недели терапии. С другой стороны, ни одному пациенту, принимавшему ТЦА, не удалось достичь уровня MADRS менее 7 баллов, включая



тех, кто принимал препараты в течение всего периода исследования, а итоговая доля респондеров составила только 12,5%. При применении венлафаксина доля респондеров была 75,0%, а количество пациентов с ремиссией – 37,5%.

Таблица 5.5 – Динамика показателей шкалы MADRS при использовании разных антидепрессантов у больных с ДР

Антидепрессанты		Показатели эффективности	Исходно	4 недели (191)	12 недель (154)	Итог (198)
Все пациенты		MADRS (M±СКО)	25,0±5,8	14,6±5,9*	6,7±5,3*	7,9±6,6*
		% редукции (M±СКО)	-	-41,8±19,6	-72,0±22,2	-68,6±24,1
		% респондеров	-	41,4	80,5	76,3
		% ремиссий	-	4,7	59,7	56,6
1	вортиоксетин (13)	MADRS (M±СКО)	24,0±4,4	13,2±3,8*	4,0±4,8*	5,1±6,3*
		% редукции (M±СКО)	-	-43,2±20,0	-81,8±23,1	-77,1±29,5
		% респондеров	-	53,8	90,9	84,6
		% ремиссий	-	0,0	72,7	69,2
2	пароксетин (40)	MADRS (M±СКО)	22,2±6,1	13,2±5,4*	7,5±5,1*	7,6±5,4*
		% редукции (M±СКО)	-	-40,9±18,3	-65,3±22,6	-65,0±21,1
		% респондеров	-	27,0	65,6	67,5
		% ремиссий	-	8,1	46,9	50,0
3	сертралин (52)	MADRS (M±СКО)	26,7±6,0	14,9±6,0*	5,6±4,7*	7,3±6,1*
		% редукции (M±СКО)	-	-43,7±17,5	-78,2±18,2	-72,5±21,3
		% респондеров	-	51,0	88,6	80,8
		% ремиссий	-	3,9	77,1	65,4
4	флуоксетин (16)	MADRS (M±СКО)	23,5±3,7	16,7±5,5*	10,2±5,2*	11,2±7,5*
		% редукции (M±СКО)	-	-29,3±16,5	-55,4±20,9	-53,6±25,0
		% респондеров	-	6,3	78,6	75,0
		% ремиссий	-	0,0	28,6	31,3
5	циталопрам и эсциталопрам (51)	MADRS (M±СКО)	25,4±4,3	13,0±5,5*	5,0±4,1*	5,8±4,9*
		% редукции (M±СКО)	-	-49,0±19,4	-80,2±16,0	-77,4±18,8
		% респондеров	-	58,8	92,7	90,2
		% ремиссий	-	7,8	73,2	70,6
6	венлафаксин (8)	MADRS (M±СКО)	30,9±6,9	19,9±7,3*	9,0±6,5*	10,4±7,2*
		% редукции (M±СКО)	-	-36,3±14,5	-70,3±18,4	-67,4±18,8
		% респондеров	-	12,5	85,7	75,0
		% ремиссий	-	0,0	42,9	37,5
7	ТЦА (кломипрамин, amitриптилин) (8)	MADRS (M±СКО)	27,1±6,6	23,3±2,0*	16,2±3,2*	19,9±6,3*
		% редукции (M±СКО)	-	-13,2±16,4	-32,9±15,6	-26,1±15,8
		% респондеров	-	0,0	20,0	12,5
		% ремиссий	-	0,0	0,0	0,0
8	другие (миртазапин, тразодон) (10)	MADRS (M±СКО)	27,0±4,5	15,2±4,5*	7,0±6,1*	9,1±8,8*
		% редукции (M±СКО)	-	-39,3±23,3	-71,0±26,4	-65,9±29,7
		% респондеров	-	44,4	66,7	60,0
		% ремиссий	-	0,0	55,6	50,0
Значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса (p)			<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Значимые парные сравнения с учетом поправки Бонферрони (p)			2-3: <b>0,004</b>	1-7: <b>0,023</b> 2-7: <b>0,004</b>	1-4: <b>0,013</b> 1-7: <b>0,002</b>	1-7: <b>&lt;0,001</b> 2-7: <b>0,013</b> 3-7: <b>0,005</b>
			2-6: <b>0,014</b>	3-7: <b>0,041</b> 5-7: <b>0,002</b>	3-7: <b>0,024</b>	5-7: <b>0,001</b>

Примечание – \* достоверность различий показателей по сравнению с исходными по критерию Уилкоксона на уровне <0,05.

Еще одним антидепрессантом, продемонстрировавшим несколько более низкую эффективность в сравнении с большинством других препаратов, оказался флуоксетин ( $-53,6 \pm 25,0\%$  редукции). В результате, несмотря на среднее число респондеров (75,0%), доля больных, достигших ремиссии с помощью флуоксентина, была невысокой (31,3%).

Таким образом, наиболее часто пациентам с непсихотическими ДР назначались антидепрессанты из класса СИОЗС. При более выраженных депрессиях врачи-психиатры отдавали предпочтение СИОЗСН, ТЦА или мirtазапину. Применение ТЦА (преимущественно кломипрамина) давало худшие результаты в отношении редукции общего балла MADRS, числа респондеров и больных, достигших симптоматической ремиссии. Наилучшую эффективность при средней тяжести депрессии продемонстрировали эсциталопрам/циталопрам, вортиоксетин и сертралин. Полученные результаты согласуются с данными современных мета-анализов сравнительной эффективности терапии антидепрессантами (Cipriani A., 2018; Monden R. et al., 2018).

## **5.2. Динамика когнитивных нарушений у больных с ДР в процессе терапии**

Анализ терапевтической динамики когнитивных функций у пациентов с ДР показал, что средние величины большинства показателей тестов статистически значимо улучшились за период 12-недельного лечения (Таблица 5.6). Наибольший интерес представляла терапевтическая динамика показателей, которые исходно были хуже по сравнению с контрольной выборкой. Достоверно повысились все сниженные индексы вербальной кратковременной памяти («Память на слова»). Значимо улучшились *эффективность* и *латентность* образной кратковременной памяти. Возросли *продуктивность* и *скорость* оперативной памяти («Арифметический счет»). Положительная динамика наблюдалась в отношении нарушенных параметров сдерживающего контроля: *пропускной способности*, *предельной скорости переработки информации* и *импульсивности* в тесте ФПНП, а также всех индексов теста БНП. Восстановились сниженные показатели когнитивной гибкости, а именно *динамичность* и *пропускная способность* в

методике «Динамичность» и *эффективность* в тесте Струпа. Улучшились исполнительные функции в условиях эмоционального напряжения, если судить по динамике *точности* и *сложности* при выполнении «Стресс-теста».

Для ряда показателей, изначально не отличавшихся от контрольных значений, в результате проводимой терапии отметился достоверный сдвиг в лучшую сторону. К таким параметрам относились: индексы избирательности и распределения внимания, за исключением *стабильности* избирательности внимания, которая не была нарушена у пациентов с ДР и не претерпела никакой положительной динамики в результате антидепрессивной терапии; *эффективность* оперативной памяти («Арифметический счет»), а также все показатели понятийно-логического мышления («Исключение слова»)

Не были снижены и остались неизменными: *продуктивность* и *стабильность* образной кратковременной памяти («Память на лица»), *стабильность* и *выносливость* зрительно-моторной реакции, *точность* оперативной памяти («Арифметический счет»), *динамичность* теста ФПНП (несмотря на некоторую динамику изменения не достигли статистической значимости), *левополушарное доминирование* в тесте Струпа.

Устойчивой к влиянию антидепрессивной терапии у пациентов с ДР оказалась прежде всего повышенная *латентность* зрительно-моторной реакции. Наблюдаемые исходно снижения *импульсивности* в тесте «Динамичность» и *стрессоустойчивости* в «Стресс-тесте», несмотря на имеющуюся положительную динамику, не достигли достоверного уровня улучшения, хотя в итоге не отличались значимо от контрольных величин.

Таблица 5.6 – Общая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с ДР в процессе терапии

Показатели тестов		Исходно	4 неделя	12 неделя	Итог	Контроль	p
		М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	
ПС	Пр <sup>1</sup>	22,4±5,8*	25,1±4,7	25,6±4,4*	25,2±4,8	24,4±4,5	<0,001
	Ск <sup>1</sup>	13,6±3,3*	15,5±3,8	15,9±4,1	15,7±4,2	14,8±4,6	<0,001
	Тч <sup>1</sup>	0,75±0,19*	0,84±0,16	0,85±0,14*	0,84±0,15	0,81±0,15	<0,001
	Эф <sup>1</sup>	55,8±24,5*	69,7±24,0	72,4±23,9*	70,6±24,3	65,2±25,4	<0,001
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	28,4±6,2	28,0±6,7	28,9±7,0	28,6±7,1	28,9±6,8	0,386
	Эф <sup>2</sup>	9541±2554*	9040±2533	8577±2453	8634±2300	8625±2686	<0,001
	ЛР <sup>2</sup>	6195±1715*	5813±1591	5748±1725	5714±1645	5673±1899	<0,001
	Ст <sup>2</sup>	48,5±15,7*	49,5±16,9*	48,5±15,1*	48,5±14,5*	53,9±15,8	0,386
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8476±2444	8144±2893	7675±2171	7810±2475	8353±2216	0,0025
	ЛР <sup>2</sup>	8034±2275	7848±2831	7549±2231	7554±2434	7758±2128	0,0022
	Ст <sup>2</sup>	52,5±13,2	54,1±13,6	51,2±12,5	52,0±12,5	54,1±12,3	0,102
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	27,3±5,7	29,6±7,2*	30,5±7,4*	30,1±7,3*	27,8±7,4	<0,001
	Ск <sup>1</sup>	9,10±1,90	9,89±2,41*	10,20±2,48*	10,04±2,44*	9,34±2,73	<0,001
СМР	ЛР <sup>2</sup>	298,2±36,7*	298,8±35,5*	301,8±31,2*	299,3±32,1*	288,0±34,9	0,336
	Ст <sup>2</sup>	16,4±4,1	16,5±4,1	16,6±3,1	16,7±3,6	15,9±3,2	0,174
	Вн <sup>3</sup>	-1,15±25,23	-2,75±26,43	-2,60±21,29	-2,41±24,49	0,024±35,68	0,962
АС	Пр <sup>1</sup>	10,1±5,4*	11,8±5,5	11,6±6,0	11,7±5,9	11,7±5,1	<0,001
	Ск <sup>1</sup>	2,65±1,29*	3,61±4,81	3,18±1,45	3,64±4,50	3,05±1,19	<0,001
	Тч <sup>1</sup>	0,75±0,13	0,75±0,14	0,72±0,16	0,73±0,17	0,76±0,11	0,993
	Эф <sup>1</sup>	24,4±14,7	28,7±15,9	27,3±17,5	27,7±17,4	28,4±15,4	<0,001
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	60,2±58,6	76,0±9,4	67,6±44,0	68,9±40,1	72,6±14,7	0,273
	ПС <sup>1</sup>	1,55±0,37*	1,69±0,23	1,69±0,33	1,68±0,31	1,67±0,24	<0,001
	ПСПИ <sup>2</sup>	503,6±403,1*	387,4±76,9	425,6±302,1	422,1±275,0	400,5±93,1	0,0017
	Им <sup>3</sup>	-0,033±0,195*	0,022±0,165	0,017±0,146	0,020±0,140	-0,009±0,154	<0,001
БНП	Тч <sup>2</sup>	2,15±0,77*	1,83±0,66	1,81±0,59	1,85±0,64	1,90±0,77	<0,001
	Ст <sup>2</sup>	2,96±1,98*	2,47±1,52	2,35±1,54	2,44±1,46	2,54±1,41	<0,001
	Вз <sup>3</sup>	0,63±1,24*	0,19±1,03	0,25±1,97	0,24±1,73	0,38±1,20	<0,0001
	ТВз <sup>3</sup>	-102,9±169,0*	-27,7±139,4	-39,0±133,3	-36,3±142,8	-56,9±108,9	<0,001
ДН	Дн <sup>1</sup>	55,3±42,1*	51,6±56,0	65,2±35,6	61,5±42,6	64,4±28,6	0,0015
	ПС <sup>1</sup>	1,21±0,28*	1,26±0,31	1,31±0,28	1,28±0,30	1,29±0,21	<0,001
	Им <sup>3</sup>	0,043±0,166*	0,075±0,183	0,090±0,188	0,089±0,202	0,072±0,114	0,207
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,85±0,42	0,80±0,29	0,83±0,22	0,82±0,26	0,81±0,35	0,012
	ЛД <sup>3</sup>	1,33±2,19	1,37±1,59	1,02±0,44	1,09±0,70	1,26±1,84	0,326
	ФА <sup>3</sup>	53,9±66,1	38,9±55,0	28,1±41,1	32,1±46,4	40,9±55,2	<0,001
	Эф <sup>2</sup>	2063±856*	1593±403*	1493±435*	1505±429*	1852±733	<0,001
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,22±0,55*	1,31±0,64	1,26±0,51	1,26±0,55	1,30±0,51	0,216
	Тч <sup>1</sup>	0,47±0,09*	0,50±0,06	0,52±0,05	0,51±0,05	0,51±0,09	<0,001
	Сл <sup>1</sup>	9,9±5,6*	12,8±5,5	14,3±5,9	13,5±5,9	12,7±7,4	<0,001
ИС	Пр <sup>1</sup>	23,7±4,1	25,8±3,3*	26,0±3,6*	26,1±3,4	24,3±4,1	<0,001
	Ск <sup>1</sup>	8,10±2,54	8,73±1,75	8,86±2,05	8,99±2,00	8,27±2,02	<0,001
	Тч <sup>1</sup>	0,86±0,082	0,89±0,08*	0,90±0,09*	0,90±0,09	0,86±0,09	<0,001
	Эф <sup>1</sup>	66,1±17,2	75,4±16,9*	76,6±18,4*	76,7±17,6	68,4±18,3	<0,001

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p - значимость различий итоговых показателей по сравнению с исходными по критерию Уилкоксона; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.

Таким образом, антидепрессивная терапия оказывала в целом положительное влияние на подавляющее большинство нарушений когнитивных функций, что

может быть следствием редукции депрессивной симптоматики с одной стороны, а с другой – вероятным прокогнитивным эффектом антидепрессивной терапии. Точнее на этот вопрос может ответить анализ редукции когнитивных нарушений в разных терапевтических группах. Исключение составила задержка зрительно-моторной реакции, которая сохранялась достоверно выше контрольного уровня на протяжении всего исследования. Данный факт уже выявлялся ранее в исследованиях (Buyukdura J.S., McClintock S.M., Croarkina P.E., 2011) и может быть объяснен либо особенностью ДР, проявлявшейся стойкостью замедления сенсомоторной реакции к действию антидепрессантов, либо результатом нежелательного влияния психофармакотерапии на психомоторные функции. Второй вариант кажется маловероятным, так как нежелательные явления терапии антидепрессантами обычно возникают вскоре после начала приема препаратов и имеют тенденцию к редукции в процессе и после отмены терапии. Скорее всего замедление сенсомоторной активности у пациентов с ДР относится к тем когнитивным нарушениям, которые имеют самостоятельную динамику, неконгруэнтную депрессивной симптоматике, и сохраняться после достижения ремиссии.

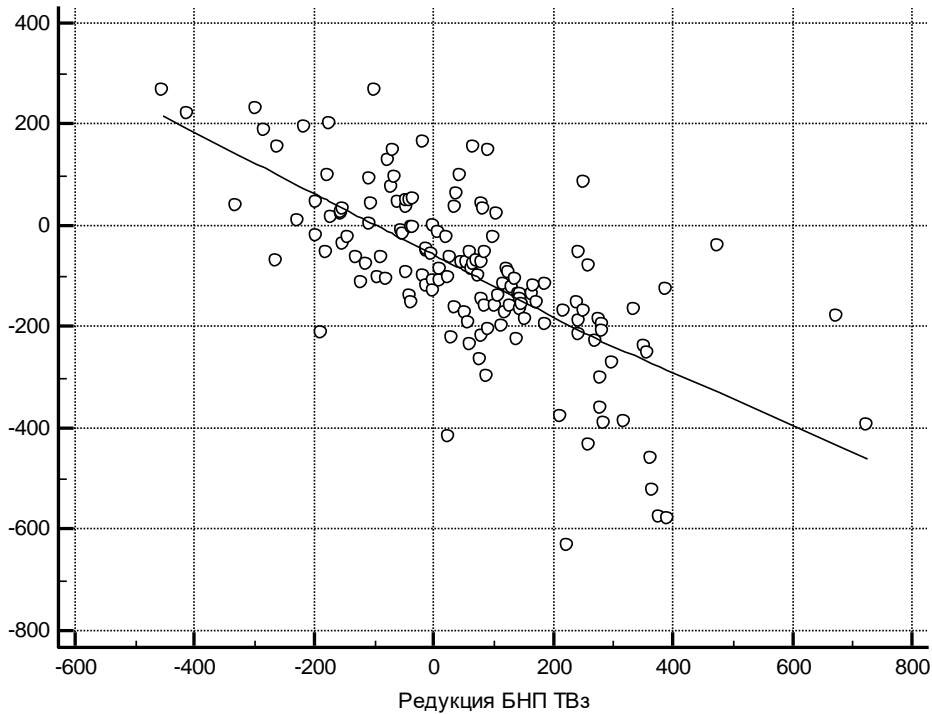
Анализ зависимости изменений когнитивных показателей в результате терапии антидепрессантами от исходных величин показал, что большинство параметров имели достоверные линейные и ранговые корреляции (Таблица 5.7). Отрицательные значения коэффициентов корреляции свидетельствуют об обратной корреляции между исходными значениями и величиной динамики, то есть чем сильнее был снижен показатель, тем больше был его рост в результате терапии и наоборот (Рисунок 5.1). Отсутствие статистически значимых корреляций было выявлено в отношении обоих индексов распределения внимания («Отыскивание чисел»), и всех индексов, кроме *точности* оперативной памяти («Арифметический счет»).

Таким образом, динамика когнитивных нарушений при терапии антидепрессантами во многом зависела от выраженности исходных отклонений когнитивных параметров.

Таблица 5.7 – Зависимость изменений когнитивных показателей у пациентов с ДР в результате терапии антидепрессантами от исходных величин

Показатели тестов		Корреляция по Пирсону	Корреляция по Спирмену
ПС	Пр <sup>1</sup>	<b>-0,604**</b>	<b>-0,588**</b>
	СК <sup>1</sup>	-0,129	-0,125
	Тч <sup>1</sup>	<b>-0,620**</b>	<b>-0,581**</b>
	Эф <sup>1</sup>	<b>-0,469**</b>	<b>-0,488**</b>
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	<b>-0,523**</b>	<b>-0,527**</b>
	Эф <sup>2</sup>	<b>-0,578**</b>	<b>-,626**</b>
	ЛР <sup>2</sup>	<b>-0,556**</b>	<b>-0,519**</b>
	СТ <sup>2</sup>	<b>-0,519**</b>	<b>-0,549**</b>
ИВ	Эф <sup>2</sup>	<b>-0,379*</b>	<b>-0,382**</b>
	ЛР <sup>2</sup>	-0,242	<b>-0,342*</b>
	СТ <sup>2</sup>	<b>-0,595**</b>	<b>-0,563**</b>
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	-0,121	-0,127
	СК <sup>1</sup>	-0,118	-0,138
СМР	ЛР <sup>2</sup>	<b>-0,565**</b>	<b>-0,393**</b>
	СТ <sup>2</sup>	<b>-0,550**</b>	<b>-0,587**</b>
	Вн <sup>3</sup>	<b>-0,705**</b>	<b>-0,607**</b>
АС	Пр <sup>1</sup>	-0,126	-0,124
	СК <sup>1</sup>	-0,129	-0,082
	Тч <sup>1</sup>	<b>-0,520**</b>	<b>-0,499**</b>
	Эф <sup>1</sup>	-0,129	-0,109
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	<b>-0,819**</b>	<b>-0,662**</b>
	ПС <sup>1</sup>	<b>-0,639**</b>	<b>-0,473**</b>
	ПСПИ <sup>2</sup>	<b>-0,813**</b>	<b>-0,558**</b>
	Им <sup>3</sup>	<b>-0,748**</b>	<b>-0,561**</b>
БНП	Тч <sup>2</sup>	<b>-0,642**</b>	<b>-0,529**</b>
	СТ <sup>2</sup>	<b>-0,822**</b>	<b>-0,552**</b>
	Вз <sup>3</sup>	<b>-0,271**</b>	<b>-0,426**</b>
	ТВз <sup>3</sup>	<b>-0,682**</b>	<b>-0,707**</b>
ДН	Дн <sup>1</sup>	<b>-0,639**</b>	<b>-0,595**</b>
	ПС <sup>1</sup>	<b>-0,500**</b>	<b>-0,322**</b>
	Им <sup>3</sup>	<b>-0,546**</b>	<b>-0,478**</b>
Струп	ПН <sup>2</sup>	<b>-0,848**</b>	<b>-0,715**</b>
	ЛД <sup>3</sup>	<b>-0,963**</b>	<b>-0,822**</b>
	ФА <sup>3</sup>	<b>-0,705**</b>	<b>-0,771**</b>
	Эф <sup>2</sup>	<b>-0,859**</b>	<b>-0,713**</b>
Стресс	СУ <sup>1</sup>	<b>-0,612**</b>	<b>-0,598**</b>
	Тч <sup>1</sup>	<b>-0,794**</b>	<b>-0,672**</b>
	Сл <sup>1</sup>	<b>-0,553**</b>	0,063
ИС	Пр <sup>1</sup>	<b>-0,520**</b>	<b>-0,491**</b>
	СК <sup>1</sup>	<b>-0,483**</b>	<b>-0,459**</b>
	Тч <sup>1</sup>	<b>-0,358**</b>	<b>-0,391**</b>
	Эф <sup>1</sup>	<b>-0,336**</b>	<b>-0,334**</b>

Примечание – \*\* корреляция значима на уровне <0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне <0,05 (двухсторонняя); 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.



Примечание – корреляция по Пирсону:  $r=-0,682$  ( $p<0,001$ ), по Спирмену:  $\rho=-0,707$  ( $p<0,001$ )

Рисунок 5.1 – Корреляция между исходным уровнем показателя «тренд по возбуждению» теста БНП и величиной его изменения в результате антидепрессивной терапии

Динамика когнитивных нарушений у больных с ДР в ходе антидепрессивной терапии была проанализирована в разных группах пациентов, отличающихся по полу, возрасту, диагнозу депрессивного расстройства, числу перенесенных эпизодов, длительности и возрасту начала заболевания, степени выраженности депрессии, клиническим вариантам депрессивного синдрома.

Сравнение динамики когнитивных показателей в ответ на терапию антидепрессантами у пациентов с ДР разного пола выявило некоторые особенности (Таблица 5.8). Прежде всего следует отметить, что достоверно отличавшиеся между мужчинами и женщинами исходные средние когнитивные показатели, такие как *скорость* вербальной кратковременной памяти («Память на слова»), *стабильность* выполнения теста «стоп-сигнал» (БНП), *левополушарное доминирование* в тесте Струпа и *сложность* выполнения «Стресс-теста» (Таблица 4.47), претерпевали сходную (отсутствие достоверных различий) в большинстве своем положительную динамику, в результате которой итоговые показатели не отличались контрольных значений или были значимо лучше них.

Таблица 5.8 – Итоговая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с ДР в зависимости от пола

Показатели тестов		Мужчины (39)		Женщины (159)		Контроль М±СКО	р Δ
		Итог (М±СКО)	Δ (М±СКО)	Итог (М±СКО)	Δ (М±СКО)		
ПС	Пр <sup>1</sup>	23,6±7,2	+3,3±6,6	25,7±3,8*	+2,2±4,2	24,4±4,5	0,747
	Ск <sup>1</sup>	14,4±4,8	+2,0±2,5	16,1±4,0*	+2,0±3,3	14,8±4,6	0,895
	Тч <sup>1</sup>	0,80±0,22	+0,11±0,23	0,86±0,13*	+0,07±0,14	0,81±0,15	0,733
	Эф <sup>1</sup>	65,0±31,5	+14,0±22,9	72,2±21,8*	+12,9±22,5	65,2±25,4	0,855
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	27,7±6,6	-0,9±4,0	28,9±7,2	-0,1±8,6	28,9±6,8	0,961
	Эф <sup>2</sup>	8848±3483	-973±2843	8667±2101	-728±2547	8625±2686	0,753
	ЛР <sup>2</sup>	5656±2155	-812±1712	5777±1579	-408±1751	5673±1899	0,452
	Сг <sup>2</sup>	57,1±23,6	+0,7±18,0	47,3±11,8*	-0,4±14,6	53,9±15,8	0,768
ИВ	Эф <sup>2</sup>	7116±1740	-1480±858	8060±2614	-707±1942	8353±2216	0,123
	ЛР <sup>2</sup>	6812±1517	-1421±976	7820±2589	-576±1696	7758±2128	0,123
	Сг <sup>2</sup>	50,7±15,3	-2,0±13,3	53,1±11,2	-4,6±15,3	54,1±12,3	0,511
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	28,3±5,5	+0,4±3,4	30,5±7,6*	+2,9±5,4	27,8±7,4	<b>0,024</b>
	Ск <sup>1</sup>	9,44±1,84	+0,16±1,15	10,19±2,56*	+0,99±1,82	9,34±2,73	<b>0,028</b>
СМР	ЛР <sup>2</sup>	298,8±47,7	-3,1±59,3	299,9±27,5*	+3,2±26,9	288,0±34,9	0,428
	Сг <sup>2</sup>	15,6±3,4	-0,8±3,9	17,0±3,5	+1,0±3,8	15,9±3,2	0,105
	Вн <sup>3</sup>	-1,26±26,29	+1,24±41,21	-2,54±24,35	-0,21±32,92	0,024±35,68	0,965
АС	Пр <sup>1</sup>	12,0±6,8	+1,8±2,8	11,6±5,7	+1,8±2,8	11,7±5,1	0,817
	Ск <sup>1</sup>	3,17±1,59	+0,54±0,54	3,75±4,97	+1,13±4,99	3,05±1,19	1,000
	Тч <sup>1</sup>	0,74±0,15	+0,01±0,18	0,72±0,17	-0,01±0,19	0,76±0,11	0,615
	Эф <sup>1</sup>	29,4±19,1	+3,7±9,8	27,3±17,0	+4,4±11,1	28,4±15,4	0,881
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	58,5±60,3	-15,6±60,0	71,4±33,4	+13,1±71,2	72,6±14,7	<b>0,081</b>
	ПС <sup>1</sup>	1,60±0,42	-0,04±0,32	1,70±0,28	+0,15±0,37	1,67±0,24	<b>0,019</b>
	ПСПИ <sup>2</sup>	492,1±458,3	+82,1±429,1	405,0±209,0	-108,5±476,1	400,5±93,1	0,117
	Им <sup>3</sup>	0,045±0,183	+0,101±0,129	0,013±0,128	+0,043±0,222	-	0,176
БНП	Тч <sup>2</sup>	1,83±0,78	-0,17±0,54	1,85±0,60	-0,28±0,65	1,90±0,77	0,274
	Сг <sup>2</sup>	2,37±2,48*	-0,35±3,13	2,46±1,07	-0,61±2,30	2,54±1,41	0,463
	Вз <sup>3</sup>	0,24±1,32	-0,44±0,87	0,26±1,83	-0,33±1,79	0,38±1,20	0,785
	ТВз <sup>3</sup>	17,3±135,0*	+103,0±179,6	-47,6±141,4	+48,4±187,6	-56,9±108,9	0,196
ДН	Дн <sup>1</sup>	63,3±39,5	+6,5±37,9	60,9±44,1	+5,4±59,1	64,4±28,6	0,826
	ПС <sup>1</sup>	1,25±0,31	-0,01±0,23	1,30±0,28	+0,08±0,34	1,29±0,21	0,135
	Им <sup>3</sup>	0,10±0,20	+0,05±0,20	0,08±0,19	+0,02±0,24	0,072±0,114	0,585
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,81±0,22	-0,10±0,55	0,83±0,27	+0,03±0,46	0,81±0,35	0,356
	ЛД <sup>3</sup>	1,15±0,86	+0,24±1,11	1,07±0,65	-0,56±2,87	1,26±1,84	0,158
	ФА <sup>3</sup>	24,9±35,0	-19,7±43,9	34,3±49,3	-19,8±61,2	40,9±55,2	0,825
	Эф <sup>2</sup>	1621±387	-407±697	1471±437*	-562±662	1852±733	0,380
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,20±0,45	-0,16±0,72	1,27±0,57	+0,10±0,67	1,30±0,51	0,144
	Тч <sup>1</sup>	0,52±0,04	+0,00±0,11	0,50±0,05	+0,05±0,07	0,51±0,09	<b>0,001</b>
	Сл <sup>1</sup>	17,5±6,7*	+3,7±1,9	12,9±5,4	+4,2±5,0	12,7±7,4	0,445
ИС	Пр <sup>1</sup>	27,0±1,9*	+1,8±2,6	25,9±3,6*	+2,1±3,2	24,3±4,1	0,614
	Ск <sup>1</sup>	8,86±1,96	+0,80±1,44	9,01±2,02*	+0,82±1,78	8,27±2,02	0,733
	Тч <sup>1</sup>	0,93±0,06*	+0,04±0,07	0,89±0,09*	+0,03±0,08	0,86±0,09	0,971
	Эф <sup>1</sup>	82,1±11,0*	+9,6±12,9	75,4±18,7*	+9,7±15,1	68,4±18,3	0,928

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; р Δ – значимость различий по динамике между двумя группами по критерию Манна-Уитни; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.



В то же время для ряда когнитивных функций, которые изначально не отличались у больных разного пола и даже не были снижены по сравнению с контролем, динамика оказалась достоверно различной. Речь идет о продуктивности и скорости распределения внимания («Отыскивание чисел»), а также динамичности (различия были близки к значимым –  $p=0,081$ ) и пропускной способности в тесте «go/no-go» (ФПП), индексы которых значительно возросли у женщин в результате терапии антидепрессантами. Также у женщин существеннее, чем у мужчин улучшилась точность выполнения «Стресс-теста», по исходной величине которой они в целом уступали мужчинам.

Таким образом, динамика большинства когнитивных нарушений в результате терапии антидепрессантами в целом мало отличалась у пациентов разного пола. Только несколько показателей внимания и исполнительных функций, в том числе в условиях эмоционального напряжения, улучшались достоверно лучше у женщин, чем у мужчин.

Анализ динамики когнитивных нарушений в процессе антидепрессивной терапии у больных с ДР разного возраста показал, что достоверные различия между возрастными группами относились исключительно к тестам на внимание («Избирательность внимания» и «Отыскивание чисел», Таблица 5.9), средние показатели которых не были изначально снижены по сравнению с контрольной группой и исходно не отличались у пациентов в разных возрастных группах (Таблица 4.48). Улучшение избирательности внимания в ответ на терапию антидепрессантами лучше всего происходило в группе молодых пациентов с ДР (18-26 лет), а прирост индексов распределения внимания – в средней (27-35 лет) и молодой возрастной группах.

Можно отметить еще один показатель, различия в динамике которого между возрастными группами были близки к статистически значимым ( $p=0,071$ ), – индекс сложности «Стресс-теста», который больше всего улучшился у молодых пациентов, хотя изначально был снижен у них в наибольшей мере по сравнению с другими возрастными группами (Таблица 4.48).

Таблица 5.9 – Итоговая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с ДР в зависимости от возраста

Показатели тестов		1		2		3		Контроль	p1 Δ	p2
		18-26 лет (70)		27-35 лет (64)		36-57 лет (64)				
		Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)			
ПС	Пр <sup>1</sup>	25,1±4,4	+2,0±4,5	25,0±6,3	+2,3±5,1	25,6±3,1	+3,3±4,9	24,4±4,5	0,87 0	-
	Ск <sup>1</sup>	16,9±3,8*	+2,5±3,1	15,1±5,0	+2,0±3,5	15,0±3,5	+1,5±2,7	14,8±4,6	0,25 1	-
	Тч <sup>1</sup>	0,84±0,15	+0,07±0,15	0,84±0,20	+0,08±0,17	0,85±0,10	+0,11±0,16	0,81±0,15	0,90 7	-
	Эф <sup>1</sup>	69,3±24,4	+11,5±25,7	71,7±29,1	+12,5±22,7	71,0±18,0	+15,8±18,1	65,2±25,4	0,97 5	-
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	28,5±7,4	+1,1±8,0	29,0±7,4	-1,0±8,3	28,3±6,5	-0,9±7,2	28,9±6,8	0,33 6	-
	Эф <sup>2</sup>	7963±1864	-864±2514	9294±2713	-476±2231	8866±2432	-1040±3108	8625±2686	0,45 1	-
	ЛР <sup>2</sup>	5154±1332	-509±1854	6153±2039	-417±1705	5987±1436	-542±1699	5673±1899	0,70 2	-
	Ст <sup>2</sup>	46,2±9,8*	-2,7±14,2	50,8±17,5	+1,2±16,0	50,7±17,2	+1,4±15,5	53,9±15,8	0,36 2	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	7203±1450*	-1623±1583	7601±2064	-128±1135	9075±3568	-962±2427	8353±2216	<b>0,03 7</b>	1-2: <b>0,03 3</b>
	ЛР <sup>2</sup>	7006±1439	-1381±1335	7397±2143	-102±1006	8680±3453	-876±2258	7758±2128	<b>0,05 6</b>	-
	Ст <sup>2</sup>	53,1±14,8	-5,0±15,4	52,1±11,0	-1,6±14,9	52,7±10,3	-6,3±14,5	54,1±12,3	0,68 7	-
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	31,5±8,0*	+2,8±6,3	30,5±6,5*	+3,6±3,7	27,9±6,9	+0,7±4,6	27,8±7,4	<b>0,02 6</b>	1-3: 0,12 2 2-3: <b>0,02 9</b>
	Ск <sup>1</sup>	10,52±2,66*	+0,96±2,11	10,18±2,16*	+1,19±1,24	9,33±2,38	+0,27±1,61	9,34±2,73	<b>0,03 5</b>	1-3: 0,13 9 2-3: <b>0,04 2</b>
СМР	ЛР <sup>2</sup>	292,7±25,5	-0,5±23,3	305,8±30,5*	+2,9±42,0	300,1±43,0	+4,2±40,2	288,0±34,9	0,54 9	-
	Ст <sup>2</sup>	17,0±3,8	+0,5±4,1	17,0±3,5	+0,5±3,9	15,9±3,2	+1,0±3,6	15,9±3,2	0,96 8	-
	Вн <sup>3</sup>	-1,64±29,41	+1,17±43,39	-3,67±20,86	+0,88±25,48	-0,84±23,10	-3,27±33,36	0,024±35,68	0,86 7	-
АС	Пр <sup>1</sup>	13,2±5,5	+2,1±2,8	10,3±5,9	+1,7±3,1	11,6±6,1	+1,6±2,4	11,7±5,1	0,85 6	-
	Ск <sup>1</sup>	3,55±1,38	+0,67±0,75	4,12±7,18	+1,81±7,28	3,09±1,45	+0,39±0,52	3,05±1,19	0,27 8	-
	Тч <sup>1</sup>	0,74±0,13	-0,01±0,15	0,69±0,22	-0,05±0,20	0,75±0,13	+0,04±0,21	0,76±0,11	0,39 5	-
	Эф <sup>1</sup>	31,4±17,0	+4,6±12,0	23,9±17,2	+3,6±11,4	28,2±17,7	+4,6±8,5	28,4±15,4	0,85 0	-
ФПН П	Дн <sup>1</sup>	58,1±64,4	-6,9±77,2	76,8±10,3	+28,5±84,6	72,7±10,8	-0,1±13,8	72,6±14,7	0,29 6	-
	ПС <sup>1</sup>	1,67±0,43	+0,06±0,41	1,76±0,18	+0,24±0,40	1,59±0,25	+0,03±0,20	1,67±0,24	0,11 1	-
	ПСПИ <sup>2</sup>	469,1±448,4	+12,0±542,6	370,3±49,9	-204,7±554,3	426,1±80,2	-12,9±92,5	400,5±93,1	0,18 3	-
	Им <sup>3</sup>	0,068±0,166*	+0,079±0,222	-0,005±0,135	+0,009±0,248	-0,011±0,089	+0,077±0,112	-0,009±0,154	0,43 6	-

Продолжение Таблицы 5.9

Показатели тестов	1		2		3		Контроль	p1 Δ	p2		
	18-26 лет (70)		27-35 лет (64)		36-57 лет (64)						
	Итог (M±CKO)	Δ (M±CKO)	Итог (M±CKO)	Δ (M±CKO)	Итог (M±CKO)	Δ (M±CKO)	M±CKO				
БНП	Tч <sup>2</sup>	1,80±0,68	-0,27±0,69	1,69±0,54	-0,35±0,55	2,12±0,63*	-0,09±0,61	1,90±0,77	0,124	-	
	Ст <sup>2</sup>	2,15±0,48	-0,63±1,96	2,29±1,09	-0,78±2,57	3,04±2,38	-0,15±2,97	2,54±1,41	0,308	-	
	Вз <sup>3</sup>	0,46±1,10	-0,46±0,75	0,48±2,42	-0,16±2,44	-	0,34±1,08*	-0,48±1,10	0,38±1,20	0,938	-
	ТВз <sup>3</sup>	-	+48,9±167,1	-	+49,0±175,8	-	+89,1±223,8	-	56,9±108,9	0,377	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	56,0±50,7	+5,8±76,8	63,9±39,0	+6,6±47,4	65,3±37,1	+4,1±22,5	64,4±28,6	0,439	-	
	ПС <sub>1</sub>	1,32±0,33	+0,08±0,43	1,27±0,27	+0,03±0,27	1,27±0,26	+0,08±0,18	1,29±0,21	0,553	-	
	Им <sup>3</sup>	0,14±0,21*	+0,03±0,26	0,06±0,17	+0,00±0,24	0,04±0,17*	+0,05±0,18	0,072±0,14	0,534	-	
Струп	ПН <sub>2</sub>	0,83±0,18	+0,02±0,39	0,76±0,21	-0,13±0,61	0,89±0,36	+0,14±0,36	0,81±0,35	0,186	-	
	ЛД <sup>3</sup>	0,97±0,32	-0,46±2,88	1,24±0,93	+0,12±1,28	1,05±0,67	-0,93±3,37	1,26±1,84	0,464	-	
	ФА <sub>3</sub>	26,4±37,6	-18,4±60,7	27,3±33,8	-23,8±47,5	45,3±65,4	-16,4±66,5	40,9±55,2	0,669	-	
	Эф <sup>2</sup>	1358±358*	-447±537	1492±407*	-547±766	1700±471	-595±692	1852±733	0,842	-	
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,28±0,53	+0,15±0,66	1,11±0,40	-0,09±0,61	1,43±0,69	+0,13±0,81	1,30±0,51	0,314	-	
	Tч <sup>1</sup>	0,51±0,06	+0,05±0,07	0,51±0,04	+0,03±0,09	0,50±0,06	+0,05±0,06	0,51±0,09	0,542	-	
	Сл <sup>1</sup>	14,9±6,8*	+5,8±6,3	12,9±5,1	+2,3±8,2	12,9±5,4	+4,1±3,8	12,7±7,4	0,071	-	
ИС	Пр <sup>1</sup>	26,8±3,3*	+1,7±2,6	24,9±3,9	+1,8±3,5	26,6±2,5*	+2,8±3,2	24,3±4,1	0,627	-	
	Ск <sup>1</sup>	9,99±1,86*	+1,09±1,57	8,34±2,10	+0,77±1,54	8,39±1,46	+0,50±2,07	8,27±2,02	0,304	-	
	Tч <sup>1</sup>	0,90±0,10*	+0,03±0,08	0,88±0,09	+0,03±0,10	0,91±0,07*	+0,05±0,05	0,86±0,09	0,749	-	
	Эф <sup>1</sup>	79,1±18,7*	+8,5±14,8	71,7±18,3	+8,4±17,0	79,5±14,1*	+12,9±11,1	68,4±18,3	0,453	-	

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 Δ – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.

Таким образом, более молодой возраст пациентов с ДР оказался значимым для динамики показателей внимания в ходе тимоаналептической терапии.

Анализ динамики когнитивных профилей у пациентов с различными диагнозами ДР показал отсутствие достоверных различий между пациентами с первичным и рекуррентным депрессивными эпизодами и хронической депрессией (Таблица 5.10). Близкими к статистически значимым были средние разницы в

положительной динамике *продуктивности* ( $p=0,057$ ) и *точности* ( $p=0,062$ ) вербальной кратковременной памяти («Память на слова»), наиболее выраженные у пациентов с рекуррентным депрессивным эпизодом.

Таблица 5.10 – Итоговая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с различными диагнозами ДР

Показатели тестов		1		2		3		Контроль М±СКО	p1 Δ	p2
		ДЭ (91)		РДР (68)		ХДР (39)				
		Итог (М±СКО)	Δ (М±СКО)	Итог (М±СКО)	Δ (М±СКО)	Итог (М±СКО)	Δ (М±СКО)			
ПС	Пр <sup>1</sup>	24,8±5,9	+1,3±4,4	25,4±4,1	+3,9±4,4	25,9±3,2	+3,1±5,4	24,4±4,5	0,057	-
	Ск <sup>1</sup>	16,0±4,8	+2,0±3,4	14,0±3,6	+1,4±3,0	16,7±3,4*	+2,7±2,7	14,8±4,6	0,318	-
	Тч <sup>1</sup>	0,83±0,19	+0,04±0,15	0,85±0,12	+0,13±0,15	0,86±0,11	+0,10±0,18	0,81±0,15	0,062	-
	Эф <sup>1</sup>	69,1±28,5	+8,3±23,7	71,0±21,2	+18,9±19,0	72,7±19,5	+15,6±22,4	65,2±25,4	0,108	-
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	28,2±6,9	-1,3±7,3	28,1±6,6	+1,7±8,1	30,0±8,1	-0,6±8,6	28,9±6,8	0,180	-
	Эф <sup>2</sup>	8856±2380	-842±2761	8576±2748	-1048±2576	8571±2051	-300±2301	8625±2686	0,491	-
	ЛР <sup>2</sup>	5720±1660	-782±1873	5813±1832	-206±1586	5743±1636	-276±1645	5673±1899	0,226	-
ИВ	Ст <sup>2</sup>	49,8±14,1	+1,1±15,7	51,6±19,0	-2,6±16,0	44,9±10,6*	+0,4±13,2	53,9±15,8	0,323	-
	Эф <sup>2</sup>	7079±1829*	-1152±1302	8756±2179	-586±2327	8107±4320	-652±1707	8353±2216	0,315	-
	ЛР <sup>2</sup>	6926±1876	-1072±1296	8318±2059	-436±1835	8023±4383	-505±1942	7758±2128	0,299	-
ОЧ	Ст <sup>2</sup>	54,0±14,3	-0,9±15,9	53,3±9,3	-4,0±10,4	45,4±8,1*	-15,2±18,2	54,1±12,3	0,137	-
	Пр <sup>1</sup>	30,4±7,1*	+2,7±5,6	29,3±8,8	+3,3±4,8	30,4±6,1*	+1,1±4,4	27,8±7,4	0,148	-
	Ск <sup>1</sup>	10,16±2,40*	+0,94±1,91	9,75±2,95	+1,12±1,61	10,13±2,0* 4	+0,38±1,50	9,34±2,73	0,123	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	301,0±30,9*	+2,4±26,1	304,1±37,9*	+4,7±50,3	291,5±24,8	-2,5±22,6	288,0±34,9	0,593	-
	Ст <sup>2</sup>	17,2±4,3	+0,4±3,8	16,3±3,4	+0,8±4,4	16,5±1,9	+0,8±3,4	15,9±3,2	0,639	-
	Вн <sup>3</sup>	-1,62±22,76	-4,03±33,13	-5,17±27,63	-2,54±34,19	0,52±23,80	+10,20±36,4 0	0,024±35,6 8	0,474	-
АС	Пр <sup>1</sup>	12,1±5,5	+1,8±3,2	10,8±6,6	+2,2±3,0	11,9±5,9	+1,6±1,7	11,7±5,1	0,718	-
	Ск <sup>1</sup>	3,36±1,40	+0,66±0,77	2,91±1,47	+0,47±0,63	4,70±7,97	+2,02±8,17	3,05±1,19	0,411	-
	Тч <sup>1</sup>	0,73±0,17	-0,03±0,18	0,71±0,16	+0,04±0,23	0,73±0,17	-0,02±0,15	0,76±0,11	0,865	-
	Эф <sup>1</sup>	28,8±16,9	+3,7±13,2	25,6±19,1	+6,2±10,6	28,0±16,9	+3,3±6,4	28,4±15,4	0,545	-
ФПН П	Дн <sup>1</sup>	68,0±44,1	+21,7±94,6	71,0±13,3	-2,4±14,5	68,3±49,3	-5,2±50,5	72,6±14,7	0,206	-
	ПС <sup>1</sup>	1,68±0,31	+0,17±0,46	1,66±0,27	+0,02±0,22	1,70±0,37	+0,12±0,28	1,67±0,24	0,083	-
	ПСПИ <sup>2</sup>	417,7±273,4	-166,0±635,8	407,6±89,1	-10,8±99,1	441,0±373,9	+17,6±348,5	400,5±93,1	0,231	-
БНП	Им <sup>3</sup>	0,020±0,16 3	+0,030±0,27 9	0,030±0,11 3	+0,068±0,12 4	0,010±0,12 7	+0,078±0,13 0	- 0,009±0,15 4	0,999	-
	Тч <sup>2</sup>	1,79±0,64	-0,21±0,61	1,98±0,67	-0,24±0,73	1,79±0,57	-0,36±0,53	1,90±0,77	0,486	-
	Ст <sup>2</sup>	2,30±0,99	-0,32±1,79	2,57±2,12	-0,89±3,63	2,58±1,35	-0,62±1,99	2,54±1,41	0,468	-
	Вз <sup>3</sup>	0,51±2,22	-0,15±2,17	-0,09±1,17	-0,56±1,00	0,15±0,91	-0,53±0,69	0,38±1,20	0,364	-
ДН	ТВз <sup>3</sup>	-22,7±136,9	+48,8±195,8	-39,1±173,7	+87,7±176,3	-51,3±107,1	+48,4±181,7	-56,9±108,9	0,631	-
	Дн <sup>1</sup>	60,4±45,7	+4,4±62,5	62,2±36,2	+14,6±51,4	62,4±46,2	-2,1±44,1	64,4±28,6	0,621	-
	ПС <sup>1</sup>	1,30±0,28	+0,07±0,34	1,22±0,31	+0,06±0,27	1,34±0,27	+0,05±0,33	1,29±0,21	0,718	-
Струп	Им <sup>3</sup>	0,10±0,20	+0,02±0,24	0,06±0,18	-0,01±0,23	0,09±0,18	+0,07±0,21	0,072±0,11 4	0,124	-
	ПН <sup>2</sup>	0,84±0,25	-0,03±0,55	0,81±0,27	+0,01±0,52	0,80±0,26	+0,04±0,31	0,81±0,35	0,858	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,10±0,89	-0,29±2,73	0,95±0,35	-0,39±1,19	1,20±0,58*	-0,52±3,26	1,26±1,84	0,114	-
	ФА <sup>3</sup>	33,4±53,0	-16,7±53,3	32,5±42,3	-29,6±70,9	29,7±39,1	-16,5±52,1	40,9±55,2	0,268	-
Стрес с	Эф <sup>2</sup>	1482±423*	-515±624	1657±480	-530±861	1413±367*	-542±570	1852±733	0,582	-
	СУ <sup>1</sup>	1,25±0,54	+0,06±0,67	1,17±0,48	-0,08±0,70	1,37±0,62	+0,20±0,70	1,30±0,51	0,279	-
	Тч <sup>1</sup>	0,51±0,05	+0,04±0,07	0,49±0,05	0,03±0,10	0,52±0,05	+0,05±0,06	0,51±0,09	0,889	-
ИС	Сл <sup>1</sup>	14,2±6,1	+5,0±5,3	12,4±5,2	+1,9±9,5	14,1±6,1	+4,7±4,9	12,7±7,4	0,435	-
	Пр <sup>1</sup>	25,6±3,7*	+1,7±3,0	26,7±3,3*	+2,2±3,7	26,4±2,8*	+2,4±2,8	24,3±4,1	0,543	-
	Ск <sup>1</sup>	8,80±1,85	+0,75±1,51	8,46±1,81	+0,46±2,10	9,71±2,23*	+1,22±1,65	8,27±2,02	0,383	-
	Тч <sup>1</sup>	0,88±0,09	+0,01±0,09	0,92±0,08*	+0,05±0,06	0,90±0,09*	+0,05±0,07	0,86±0,09	0,180	-
	Эф <sup>1</sup>	73,5±18,3	+6,8±14,8	81,6±17,0*	+12,7±15,9	77,8±16,4*	+11,7±12,9	68,4±18,3	0,135	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 Δ – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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, ФППП - функциональная подвижность нервных процессов, ДН - динамичность, БНП - баланс нервных процессов, Струп - тест Струпа, Стресс - стресс-тест, ИС - исключение слова.

Также не было выявлено достоверных различий по динамике когнитивных нарушений в процессе антидепрессивной терапии у больных с разным возрастом начала ДР (Таблица 5.11). Только *точность* выполнения теста «стоп-сигнал» (БНП) существенно улучшалась у пациентов с началом заболевания до 30 лет, достигая близких к статистически значимым различий ( $p=0,088$ ).

Таблица 5.11 – Итоговая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с разным возрастом начала ДР

Показатели тестов		1		2		3		Контроль	p1 Δ	p2
		≤ 22 года (70)		23-30 лет (66)		≥31 (62)				
		Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)			
ПС	Пр <sup>1</sup>	25,7±3,3	+3,0±4,9	23,8±6,6	+1,7±4,6	26,4±3,0*	+2,8±4,9	24,4±4,5	0,568	-
	Ск <sup>1</sup>	16,1±3,8	+2,1±3,1	15,5±4,4	+2,3±3,1	15,6±4,5	+1,7±3,4	14,8±4,6	0,538	-
	Тч <sup>1</sup>	0,86±0,11	+0,10±0,16	0,80±0,21	+0,06±0,16	0,88±0,10*	+0,09±0,16	0,81±0,15	0,584	-
	Эф <sup>1</sup>	72,0±19,7	+15,3±25,5	65,1±31,2	+10,2±22,4	75,8±18,6*	+14,0±18,6	65,2±25,4	0,679	-
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	29,3±7,3	+1,4±8,5	28,0±7,3	-0,3±7,8	28,5±6,8	-2,1±7,0	28,9±6,8	0,202	-
	Эф <sup>2</sup>	7907±1578	-1023±2138	9261±3096	-647±2543	9062±2198	-612±3150	8625±2686	0,346	-
	ЛР <sup>2</sup>	5242±1157	-544±1679	6009±2313	-475±1740	6098±1303*	-425±1868	5673±1899	0,705	-
	Ст <sup>2</sup>	46,1±10,7*	-1,7±14,2	50,3±17,2	-1,6±16,2	51,5±17,1	+3,2±15,3	53,9±15,8	0,178	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	7755±2360	-982±2025	7947±1748	-980±1771	7930±3162	-640±1629	8353±2216	0,826	-
	ЛР <sup>2</sup>	7476±2094	-732±1757	7686±1764	-853±1411	7712±3259	-685±1670	7758±2128	0,961	-
	Ст <sup>2</sup>	55,4±11,6	-2,7±13,0	49,8±12,7	-6,8±13,7	51,7±11,9	-3,4±17,9	54,1±12,3	0,729	-
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	29,5±7,4	+2,5±6,0	30,9±8,0*	+3,0±4,7	29,9±6,3	+1,7±4,5	27,8±7,4	0,492	-
	Ск <sup>1</sup>	9,85±2,49	+0,86±2,00	10,30±2,67*	+1,00±1,58	10,00±2,18	+0,60±1,58	9,34±2,73	0,469	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	302,8±38,1*	+9,2±35,5	296,5±25,9	-5,0±40,8	299,4±31,2	+0,6±25,1	288,0±34,9	0,507	-
	Ст <sup>2</sup>	17,1±3,3	+1,0±3,7	16,8±3,6	+0,3±4,7	16,1±3,7	+0,6±3,0	15,9±3,2	0,667	-
	Вн <sup>3</sup>	-2,15±30,40	+2,31±38,94	-3,51±18,46	-0,07±36,85	-0,86±23,21	-2,99±23,67	0,024±35,68	0,663	-
АС	Пр <sup>1</sup>	11,8±5,1	+2,0±2,6	12,0±6,7	+1,6±2,3	11,1±6,0	+1,9±3,5	11,7±5,1	0,892	-
	Ск <sup>1</sup>	3,27±1,41	+0,67±0,73	4,60±7,45	+1,82±7,63	2,98±1,41	+0,53±0,70	3,05±1,19	0,791	-
	Тч <sup>1</sup>	0,74±0,13	+0,00±0,16	0,70±0,21	-0,02±0,21	0,74±0,15	+0,00±0,20	0,76±0,11	0,928	-
	Эф <sup>1</sup>	27,5±15,6	+4,0±11,4	28,5±19,4	+3,9±9,2	27,0±17,5	+4,9±12,1	28,4±15,4	0,986	-

Продолжение Таблицы 5.11

Показатели тестов		1		2		3		Контроль	p1 Δ	p2
		≤ 22 года (70)		23-30 лет (66)		≥31 (62)				
		Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)			
ФПН П	Дн <sup>1</sup>	59,9±64,7	-13,3±65,9	73,5±11,6	+7,0±41,4	74,4±10,7	+34,0±92,2	72,6±14,7	0,315	-
	ПС <sup>1</sup>	1,65±0,41	+0,03±0,37	1,72±0,25	+0,11±0,26	1,67±0,24	+0,23±0,44	1,67±0,24	0,514	-
	ПСИ <sup>2</sup>	481,1±445,9	+70,3±433,6	381,8±70,4	-80,3±324,4	397,1±72,3	-236,8±608,2	400,5±93,1	0,626	-
	Им <sup>3</sup>	0,074±0,160*	+0,108±0,167	0,011±0,125	+0,053±0,181	-0,038±0,104	+0,013±0,265	0,009±0,154	0,194	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	1,84±0,64	-0,33±0,70	1,66±0,63*	-0,32±0,56	2,02±0,61	-0,10±0,58	1,90±0,77	0,088	-
	Ст <sup>2</sup>	2,18±0,67	-1,08±2,77	2,15±0,56	-0,26±0,71	3,03±2,34	-0,22±3,11	2,54±1,41	0,247	-
	Вз <sup>3</sup>	0,32±1,14	-0,51±0,86	0,63±2,64	-0,07±2,67	-0,18±1,02*	-0,45±0,84	0,38±1,20	0,819	-
	ТВз <sup>3</sup>	-31,0±128,9	+44,7±156,2	-22,6±124,0*	+81,1±171,5	-48,4±171,8	+57,1±230,1	-56,9±108,9	0,478	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	60,3±36,6	+3,5±50,0	63,3±43,0	+14,7±70,2	61,0±50,0	+0,0±44,9	64,4±28,6	0,121	-
	ПС <sup>1</sup>	1,29±0,30	+0,06±0,35	1,32±0,28	+0,07±0,33	1,27±0,29	+0,07±0,28	1,29±0,21	0,514	-
	Им <sup>3</sup>	0,09±0,17	+0,00±0,21	0,11±0,18	+0,05±0,20	0,05±0,22*	+0,03±0,28	0,072±0,114	0,345	-
Стру п	ПН <sup>2</sup>	0,78±0,15	+0,08±0,30	0,82±0,27	-0,07±0,57	0,88±0,32	-0,01±0,53	0,81±0,35	0,702	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,06±0,31	-0,72±2,95	1,05±0,76	+0,06±1,09	1,18±0,93	-0,48±3,27	1,26±1,84	0,847	-
	ФА <sup>3</sup>	22,9±22,9	-25,3±46,8	34,4±50,2	-11,6±68,1	39,7±59,3	-22,8±56,2	40,9±55,2	0,425	-
	Эф <sup>2</sup>	1458±410*	-465±482	1443±335*	-468±722	1625±520	-657±780	1852±733	0,691	-
Стрес с	СУ <sup>1</sup>	1,21±0,52	+0,05±0,66	1,23±0,45	+0,01±0,68	1,34±0,66	+0,11±0,74	1,30±0,51	0,941	-
	Тч <sup>1</sup>	0,51±0,06	+0,05±0,07	0,51±0,05	+0,02±0,10	0,51±0,05	+0,05±0,06	0,51±0,09	0,372	-
	Сл <sup>1</sup>	13,1±5,5	+4,4±6,1	14,6±6,7	+3,4±9,3	13,4±5,4	+4,4±4,2	12,7±7,4	0,988	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	26,5±3,4*	+1,7±3,3	25,9±3,2	+1,6±2,7	25,7±3,6	+2,8±3,3	24,3±4,1	0,291	-
	Ск <sup>1</sup>	9,68±2,05*	+0,77±1,53	8,98±2,06	+1,09±1,87	8,13±1,54	+0,57±1,76	8,27±2,02	0,434	-
	Тч <sup>1</sup>	0,90±0,09*	+0,05±0,07	0,89±0,09	+0,02±0,08	0,89±0,09	+0,03±0,09	0,86±0,09	0,203	-
	Эф <sup>1</sup>	78,5±18,3*	+10,7±15,6	75,7±17,3*	+6,6±13,5	75,5±17,5*	+11,8±14,5	68,4±18,3	0,174	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.

Оценка динамики когнитивных нарушений в ходе тимоаналептической терапии показала статистически значимые различия улучшения вербальной

кратковременной памяти («Память на слова») у пациентов с разной длительностью ДР (Таблица 5.12). У больных со стажем ДР более 8 месяцев показатели *продуктивность, точность и эффективность* вербальной кратковременной памяти, достоверно сниженные исходно по сравнению с контрольной группой (Таблица 4.51), отличались наибольшей степенью восстановления.

Таблица 5.12 – Итоговая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с разной длительностью ДР

Показатели тестов		1		2		3		Контроль M±СКО	p1 Δ	p2
		≤ 7 месяцев (69)		8-48 месяцев (68)		≥5 лет (61)				
		Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)			
ПС	Пр <sup>1</sup>	24,0±6,5	+0,6±4,4	25,6±3,9	+3,1±5,1	26,0±3,4	+3,6±4,4	24,4±4,5	<b>0,038</b>	1-3: <b>0,043</b>
	Ск <sup>1</sup>	15,7±4,4	+1,9±2,8	16,1±4,9	+2,2±3,8	15,4±3,0	+2,0±2,6	14,8±4,6	0,996	-
	Тч <sup>1</sup>	0,80±0,21	+0,02±0,15	0,86±0,12	+0,11±0,17	0,87±0,11	+0,12±0,15	0,81±0,15	<b>0,040</b>	1-3: <b>0,046</b>
	Эф <sup>1</sup>	65,8±30,1	+4,6±22,1	72,1±21,9	+15,7±21,9	73,8±20,2	+18,7±21,7	65,2±25,4	<b>0,045</b>	1-3: 0,057
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	27,7±6,6	-1,0±7,3	29,2±7,7	-0,3±8,5	28,8±6,9	+0,7±7,8	28,9±6,8	0,627	-
	Эф <sup>2</sup>	9319±2537	-792±2830	8319±2347	-694±2142	8580±2303	-861±2935	8625±2686	0,847	-
	ЛР <sup>2</sup>	5987±1789	-720±1895	5465±1674	-486±1632	5893±1615	-250±1742	5673±1899	0,370	-
	Ст <sup>2</sup>	52,6±14,1	+1,1±17,1	45,9±15,3*	-0,7±13,8	49,9±15,5	-0,7±15,4	53,9±15,8	0,722	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	7140±2036*	-1252±1246	7433±1604	-905±1995	9623±3349	-208±2157	8353±2216	0,147	-
	ЛР <sup>2</sup>	6965±2093	-1141±1225	7265±1608	-795±1746	9124±3325	-76±1821	7758±2128	0,177	-
	Ст <sup>2</sup>	55,1±15,0	-0,9±14,5	51,1±9,9	-6,1±15,4	50,9±9,7	-6,0±14,9	54,1±12,3	0,352	-
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	30,3±6,1*	+2,7±5,2	31,0±7,8*	+3,0±5,4	28,9±7,7	+1,5±4,8	27,8±7,4	0,283	-
	Ск <sup>1</sup>	10,11±2,0* 2	+0,93±1,73	10,35±2,65*	+1,03±1,85	9,62±2,55	+0,50±1,59	9,34±2,73	0,304	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	300,1±26,5	-1,4±28,4	297,5±29,4	-4,2±37,1	302,4±40,2	+13,5±36,3	288,0±34,9	0,263	-
	Ст <sup>2</sup>	17,1±3,5	+0,7±4,3	17,1±4,0	+0,1±4,0	16,0±2,7	+1,3±3,3	15,9±3,2	0,574	-
	Вн <sup>3</sup>	-1,19±18,36	-3,70±34,58	-0,81±25,58	+3,29±29,35	-5,31±28,00	-1,42±41,38	0,024±35,68	0,762	-
АС	Пр <sup>1</sup>	11,5±4,4	+2,0±3,4	11,9±6,9	+1,5±2,8	11,6±5,7	+2,1±2,2	11,7±5,1	0,593	-
	Ск <sup>1</sup>	3,25±1,18	+0,75±0,87	4,33±6,79	+1,61±6,89	3,05±1,41	+0,46±0,58	3,05±1,19	0,344	-
	Тч <sup>1</sup>	0,72±0,17	-0,03±0,20	0,70±0,20	-0,04±0,18	0,76±0,11	+0,06±0,18	0,76±0,11	0,501	-
	Эф <sup>1</sup>	26,4±14,2	+3,8±14,4	28,6±20,6	+3,4±10,8	27,7±15,4	+5,7±7,1	28,4±15,4	0,631	-

Продолжение Таблицы 5.12

Показатели тестов		1		2		3		Контроль	p1 Δ	p2
		≤ 7 месяцев (69)		8-48 месяцев (68)		≥ 5 лет (61)				
		Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)			
ФПН П	Дн <sup>1</sup>	75,5±10,6	+23,8±75,0	58,9±63,3	+0,9±91,5	74,0±12,9	+0,0±14,7	72,6±14,7	0,29 2	-
	ПС <sup>1</sup>	1,75±0,19	+0,20±0,39	1,62±0,42	+0,08±0,43	1,69±0,25	+0,08±0,23	1,67±0,24	0,63 8	-
	ПСПИ <sup>2</sup>	359,3±55,6*	- 176,9±501,0	495,8±434,5	-28,3±622,1	395,9±86,9	-23,4±96,0	400,5±93,1	0,24 9	-
	Им <sup>3</sup>	0,017±0,151	+0,028±0,254	0,022±0,164	+0,060±0,225	0,019±0,098	+0,071±0,133	- 0,009±0,154	0,95 9	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	1,87±0,70	-0,15±0,63	1,67±0,49	-0,42±0,54	2,05±0,68	-0,14±0,70	1,90±0,77	0,19 6	-
	Ст <sup>2</sup>	2,33±1,04	-0,36±2,06	2,29±0,93	-0,52±1,56	2,79±2,28	-0,84±3,72	2,54±1,41	0,37 9	-
	Вз <sup>3</sup>	0,73±2,57	-0,01±2,53	0,06±0,86	-0,59±0,70	-0,07±1,18	-0,47±1,00	0,38±1,20	0,34 0	-
	ТВз <sup>3</sup>	- 4,1±150,8*	+59,8±214,6	- 21,9±114,4*	+72,8±158,2	- 87,1±153,6	+42,6±188,9	- 56,9±108,9	0,85 5	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	59,0±53,8	+0,8±65,5	62,7±37,6	+11,4±61,5	62,4±36,7	+3,0±24,0	64,4±28,6	0,96 9	-
	ПС <sup>1</sup>	1,30±0,29	+0,07±0,36	1,30±0,30	+0,09±0,35	1,26±0,27	+0,02±0,20	1,29±0,21	0,43 6	-
	Им <sup>3</sup>	0,11±0,22	+0,02±0,28	0,09±0,17	+0,03±0,21	0,05±0,17	+0,02±0,20	0,072±0,114	0,45 8	-
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,84±0,29	-0,12±0,62	0,84±0,25	+0,03±0,42	0,78±0,23	+0,09±0,37	0,81±0,35	0,49 4	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,18±1,05	+0,23±1,39	0,98±0,37	-0,88±3,80	1,15±0,57	-0,38±1,13	1,26±1,84	0,41 0	-
	ФА <sup>3</sup>	35,5±56,2	-19,6±55,6	31,0±44,9	-20,7±58,8	30,0±37,5	-18,9±59,6	40,9±55,2	0,74 2	-
	Эф <sup>2</sup>	1463±406*	-582±697	1457±432*	-473±673	1615±442	-538±653	1852±733	0,84 1	-
Стрес с	СУ <sup>1</sup>	1,26±0,55	+0,06±0,72	1,29±0,53	+0,09±0,67	1,21±0,59	+0,00±0,68	1,30±0,51	0,51 5	-
	Тч <sup>1</sup>	0,51±0,05	+0,04±0,07	0,52±0,05	+0,05±0,09	0,49±0,06	+0,04±0,07	0,51±0,09	0,40 3	-
	Сл <sup>1</sup>	14,5±6,2	+5,1±5,2	14,1±5,8	+4,0±8,7	12,0±5,4	+3,0±4,6	12,7±7,4	0,20 1	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	25,4±4,1	+1,7±2,6	26,6±2,6*	+2,4±3,1	26,0±3,4*	+1,9±3,7	24,3±4,1	0,89 2	-
	Ск <sup>1</sup>	8,64±1,90	+0,63±1,57	9,49±2,11*	+1,08±1,44	8,68±1,86	+0,67±2,15	8,27±2,02	0,47 9	-
	Тч <sup>1</sup>	0,88±0,10	+0,01±0,09	0,90±0,08*	+0,04±0,08	0,90±0,09*	+0,04±0,07	0,86±0,09	0,15 3	-
	Эф <sup>1</sup>	73,5±19,9	+7,0±13,0	78,8±15,5*	+11,5±14,9	77,1±17,8*	+10,0±15,9	68,4±18,3	0,38 3	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.

Сравнительный анализ влияния терапии антидепрессантами на когнитивные нарушения у пациентов с разным числом перенесенных депрессивных эпизодов



также выявил достоверно лучшую динамику параметров вербальной кратковременной памяти («Память на слова») у больных со вторым депрессивным эпизодом (Таблица 5.13). Значимые различия между группами пациентов с разным числом эпизодов депрессии в анамнезе также касались *точности* оперативной памяти («Арифметический счет») и *полнезависимости* в тесте Струпа, однако эти показатели в целом не были нарушены исходно (Таблица 4.52), и их итоговые средние величины, несмотря на различную динамику, достоверно не отличались от контрольных значений.

Таблица 5.13 – Итоговая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с разным числом эпизодов ДР

Показатели тестов		1		2		3		Контроль M±СКО	p1 Δ	p2
		1 эпизод (121)		2 эпизода (43)		3 и более эпизодов (34)				
		Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)			
ПС	Пр <sup>1</sup>	25,1±5,1	+1,4±4,1	25,5±4,2	+6,4±6,5	25,4±3,9	+3,1±3,6	24,4±4,5	<b>0,00</b> <b>2</b>	1-2: <b>0,00</b> <b>2</b>
	Ск <sup>1</sup>	16,5±4,3*	+2,3±3,2	13,7±3,8	+1,1±3,4	14,4±3,0	+2,0±2,5	14,8±4,6	0,63 2	-
	Тч <sup>1</sup>	0,84±0,17	+0,05±0,1 4	0,86±0,11	+0,22±0,2 2	0,85±0,13	+0,10±0,1 2	0,81±0,15	<b>0,00</b> <b>2</b>	1-2: <b>0,00</b> <b>3</b>
	Эф <sup>1</sup>	70,4±25,6	+9,0±22,5	72,0±21,5	+27,8±18, 3	70,2±22,1	+16,1±20, 5	65,2±25,4	<b>0,00</b> <b>5</b>	1-2: <b>0,00</b> <b>5</b>
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	28,5±7,2	-1,2±7,9	28,7±7,8	+0,6±7,8	28,9±6,2	+2,8±7,5	28,9±6,8	0,08 9	-
	Эф <sup>2</sup>	8756±227 9	-643±2663	8716±315 3	-943±2564	8438±180 6	- 1126±242 4	8625±268 6	0,88 7	-
	ЛР <sup>2</sup>	5692±164 1	-617±1836	6015±203 1	-225±1414	5652±144 3	-271±1775	5673±189 9	0,46 8	-
	Ст <sup>2</sup>	48,5±13,2 *	+0,8±15,2	52,6±21,0	-0,9±15,8	47,1±13,5	-3,4±14,8	53,9±15,8	0,43 0	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	6934±175 1*	- 1171±1332	8751±295 4	-259±1955	9685±255 4	-811±2800	8353±221 6	0,09 7	-
	ЛР <sup>2</sup>	6786±179 9*	- 1097±1362	8366±309 0	-152±1436	9280±214 4	-529±2440	7758±212 8	0,09 7	-
	Ст <sup>2</sup>	52,1±13,9	-2,9±15,7	51,7±10,4	-6,6±16,5	55,8±6,0	-3,6±7,7	54,1±12,3	0,77 0	-
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	30,3±6,6*	+2,2±5,4	33,4±9,1*	+3,7±4,4	26,0±6,6	+2,3±4,7	27,8±7,4	0,65 5	-
	Ск <sup>1</sup>	10,13±2,2 4*	+0,75±1,8 3	11,13±3,0 2*	+1,24±1,4 7	8,66±2,21	+0,75±1,5 6	9,34±2,73	0,69 7	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	298,2±28, 5*	+0,2±24,6	300,0±29, 5	-2,5±48,6	304,9±48, 3	+15,7±44, 2	288,0±34, 9	0,55 8	-
	Ст <sup>2</sup>	17,1±3,7	+0,5±3,7	15,9±3,7	+0,0±4,5	16,7±2,1	+1,9±3,5	15,9±3,2	0,37 7	-
	Вн <sup>3</sup>	- 1,18±23,2 8	+2,55±35, 82	- 0,66±26,4 7	+2,66±29, 17	- 9,22±27,0 9	- 13,72±36, 24	0,024±35, 68	0,18 4	-

Продолжение Таблицы 5.13

Показатели тестов		1		2		3		Контроль	p1 Δ	p2
		1 эпизод (121)		2 эпизода (43)		3 и более эпизодов (34)				
		Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	M±СКО		
АС	Пр <sup>1</sup>	11,9±5,6	+1,7±2,8	13,1±7,9	+1,9±3,4	8,9±3,5*	+2,5±2,0	11,7±5,1	0,50 3	-
	Ск <sup>1</sup>	3,93±5,35	+1,25±5,41	3,58±1,72	+0,68±0,71	2,31±0,78*	+0,31±0,43	3,05±1,19	0,24 7	-
	Тч <sup>1</sup>	0,72±0,17	-0,03±0,17	0,70±0,18	-0,07±0,14	0,77±0,11	+0,14±0,23	0,76±0,11	<b>0,03 4</b>	2-3: <b>0,02 9</b>
	Эф <sup>1</sup>	28,0±16,8	+3,6±11,3	31,2±22,8	+3,9±11,5	21,8±10,6	+7,9±7,3	28,4±15,4	0,33 7	-
ФПН П	Дн <sup>1</sup>	67,7±47,5	+11,6±83,4	72,0±14,3	+1,7±14,4	70,8±11,8	-5,0±13,2	72,6±14,7	0,09 7	-
	ПС <sup>1</sup>	1,68±0,33	+0,14±0,41	1,75±0,21	+0,11±0,21	1,61±0,30	+0,01±0,25	1,67±0,24	0,21 5	-
	ПСПИ <sup>2</sup>	431,5±326,4	- 91,8±563,3	375,7±49,7	-49,3±85,3	423,1±103,9	-3,8±108,4	400,5±93,1	0,59 6	-
	Им <sup>3</sup>	0,015±0,152	+0,052±0,237	0,023±0,145	+0,067±0,122	0,037±0,072	+0,052±0,130	- 0,009±0,154	0,89 1	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	1,78±0,63	-0,25±0,60	1,95±0,66	-0,25±0,69	2,03±0,64	-0,25±0,71	1,90±0,77	0,92 4	-
	Сг <sup>2</sup>	2,35±1,08	-0,40±1,87	2,86±2,60	-0,74±3,55	2,29±0,65	-0,99±3,26	2,54±1,41	0,86 5	-
	Вз <sup>3</sup>	0,42±1,94	-0,25±1,89	0,11±1,24	-0,59±0,88	- 0,35±1,05*	-0,53±1,11	0,38±1,20	0,77 7	-
	ТВз <sup>3</sup>	- 32,3±129,8	+47,6±186,7	10,2±161,6*	+81,5±186,2	- 104,2±149,8	+88,0±191,3	- 56,9±108,9	0,45 6	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	60,3±47,1	+1,9±58,6	62,0±40,0	+14,0±59,3	66,2±21,8	+11,8±19,8	64,4±28,6	0,29 5	-
	ПС <sup>1</sup>	1,31±0,28	+0,06±0,35	1,24±0,33	+0,06±0,30	1,26±0,23	+0,07±0,17	1,29±0,21	0,90 3	-
	Им <sup>3</sup>	0,10±0,20	+0,04±0,24	0,09±0,20	+0,02±0,26	- 0,01±0,08*	-0,04±0,12	0,072±0,114	0,16 9	-
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,83±0,26	+0,01±0,46	0,77±0,23	-0,18±0,53	0,86±0,27	+0,16±0,49	0,81±0,35	<b>0,01 2</b>	2-3: <b>0,00 9</b>
	ЛД <sup>3</sup>	1,14±0,81	-0,19±2,25	0,97±0,31	-1,03±4,29	0,98±0,36	-0,57±1,49	1,26±1,84	0,26 0	-
	ФА <sup>3</sup>	33,2±49,7	-13,4±48,4	27,9±29,2	-41,4±66,3	31,6±48,2	-26,4±81,7	40,9±55,2	0,22 2	-
	Эф <sup>2</sup>	1445±405*	-540±590	1609±505	-528±992	1682±409	-458±639	1852±733	0,46 5	-
Стрес с	СУ <sup>1</sup>	1,27±0,53	+0,08±0,66	1,28±0,67	+0,10±0,83	1,18±0,46	-0,13±0,62	1,30±0,51	0,41 5	-
	Тч <sup>1</sup>	0,51±0,05	+0,05±0,07	0,50±0,06	+0,03±0,12	0,50±0,05	+0,04±0,05	0,51±0,09	0,85 4	-
	Сл <sup>1</sup>	14,1±6,0	+5,0±5,2	13,5±6,3	+2,0±11,0	11,8±4,0	+2,4±4,5	12,7±7,4	0,32 3	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	25,9±3,4*	+1,9±2,8	27,3±2,5*	+3,6±3,4	25,4±4,0	+0,8±3,9	24,3±4,1	0,14 2	-
	Ск <sup>1</sup>	9,20±2,06*	+0,88±1,56	8,95±1,77	+1,24±2,06	7,90±1,63	-0,02±1,91	8,27±2,02	0,07 4	-
	Тч <sup>1</sup>	0,89±0,09*	+0,03±0,09	0,93±0,07*	+0,06±0,06	0,90±0,10	+0,05±0,06	0,86±0,09	0,42 7	-
	Эф <sup>1</sup>	75,4±17,5*	+8,5±14,2	83,7±15,0*	+16,7±14,3	75,1±20,0	+7,7±16,2	68,4±18,3	0,11 7	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 Δ – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.

Таким образом, длительность ДР и количество перенесенных депрессивных эпизодов достоверно сказывались на динамике показателей вербальной кратковременной памяти в результате антидепрессивной терапии.

В то же время продолжительность актуального депрессивного состояния никак не влияла на изменения когнитивного функционирования при применении антидепрессантов, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий между группами пациентов с ДР, выделенными в зависимости от сроков текущей депрессии (Таблица 5.14).

Таблица 5.14 – Итоговая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с разной длительностью эпизода ДР

Показатели тестов		1		2		3		Контроль М±СКО	p1 Δ	p2
		≤ 4 месяцев (88)		5-7 месяцев (50)		≥8 месяцев (60)				
		Итог (М±СКО)	Δ (М±СКО)	Итог (М±СКО)	Δ (М±СКО)	Итог (М±СКО)	Δ (М±СКО)			
ПС	Пр <sup>1</sup>	24,0±5,3	+2,3±5,2	26,2±5,8*	+1,8±3,4	25,9±3,4	+2,9±5,1	24,4±4,5	0,80 0	-
	Ск <sup>1</sup>	14,3±3,9	+1,3±2,5	16,7±4,5*	+2,9±3,9	16,6±4,1*	+2,3±3,2	14,8±4,6	0,16 2	-
	Тч <sup>1</sup>	0,80±0,17	+0,08±0,18	0,88±0,18*	+0,06±0,11	0,86±0,11	+0,10±0,17	0,81±0,15	0,84 6	-
	Эф <sup>1</sup>	64,2±27,3	+11,2±22,2	77,9±23,5*	+11,4±21,4	73,0±20,6	+15,7±23,5	65,2±25,4	0,80 3	-
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	28,2±6,7	+1,1±7,6	27,2±6,3	-1,0±7,8	29,9±7,8	-1,0±8,2	28,9±6,8	0,27 0	-
	Эф <sup>2</sup>	8966±2642	- 603±2800	8865±2695	- 1294±2594	8340±1953	-633±2391	8625±2686	0,44 9	-
	ЛР <sup>2</sup>	6008±1754	- 109±1721	5625±1826	- 1013±1728	5577±1553	-543±1722	5673±1899	0,14 2	-
	Ст <sup>2</sup>	51,4±17,7	-1,6±14,6	53,2±15,9	+0,8±20,2	44,5±10,3*	+0,7±12,4	53,9±15,8	0,73 5	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8112±2095	- 975±2064	7740±2454	-848±1657	7592±3293	-680±1589	8353±2216	0,80 0	-
	ЛР <sup>2</sup>	7777±2252	- 901±1610	7470±2095	-646±1579	7520±3333	-614±1770	7758±2128	0,89 0	-
	Ст <sup>2</sup>	52,8±13,1	-2,9±13,2	56,0±11,4	-1,8±12,0	47,1±9,3	-9,6±20,6	54,1±12,3	0,53 4	-
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	28,6±7,3	+2,2±4,7	31,4±7,6*	+4,3±4,9	30,7±7,0*	+1,7±5,5	27,8±7,4	0,24 6	-
	Ск <sup>1</sup>	9,54±2,44	+0,75±1,58	10,49±2,51*	+1,44±1,61	10,25±2,40*	+0,59±1,88	9,34±2,73	0,25 5	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	305,3±29,7*	- 2,1±42,5±	303,6±46,6	+11,1±42,1	291,9±24,3	+1,5±20,8	288,0±34,9	0,86 5	-
	Ст <sup>2</sup>	16,8±3,7	+0,7±4,2	17,0±3,7	+0,4±4,7	16,6±3,3	+0,6±3,0	15,9±3,2	0,85 9	-
	Вн <sup>3</sup>	- 1,03±22,72	- 5,60±35,73	- 9,02±27,10	+0,89±29,87	- 0,22±25,29	- 7	+5,50±35,27	0,024±35,68	0,61 7

Продолжение Таблицы 5.14

Показатели тестов		1		2		3		Контроль	p1 Δ	p2
		≤ 4 месяцев (88)		5-7 месяцев (50)		≥ 8 месяцев (60)				
		Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)			
АС	Пр <sup>1</sup>	10,9±5,4	+1,7±3,2	11,6±5,6	+2,4±3,4	12,3±6,4	+1,7±2,2	11,7±5,1	0,491	-
	Ск <sup>1</sup>	3,08±1,46	+0,55±0,90	3,02±1,07	+0,61±0,50	4,31±6,45	+1,53±6,55	3,05±1,19	0,724	-
	Тч <sup>1</sup>	0,72±0,14	0,00±0,23	0,74±0,18	-0,01±0,19	0,73±0,18	-0,02±0,15	0,76±0,11	0,907	-
	Эф <sup>1</sup>	24,5±15,3	+2,9±12,7	28,7±17,4	+7,2±12,0	29,7±18,8	+3,9±8,7	28,4±15,4	0,320	-
ФПН П	Дн <sup>1</sup>	73,3±11,7	+23,9±82,1	75,1±12,7	+3,5±12,1	62,0±59,7	-5,6±71,6	72,6±14,7	0,745	-
	ПС <sup>1</sup>	1,67±0,24	+0,17±0,42	1,78±0,20	+0,08±0,23	1,64±0,40	+0,08±0,37	1,67±0,24	0,702	-
	ПС ПИ <sup>2</sup>	397,0±81,4	- 173,5±541,4	356,3±57,9*	-50,5±90,6	475,1±410,5	+11,7±498,6	400,5±93,1	0,551	-
	Им <sup>3</sup>	0,01±0,13 6	+0,01±0,235	0,04±0,12 4	+0,1±0,14	0,019±0,15 2	+0,074±0,2 05	- 0,009±0,15 4	0,301	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	1,9±0,58	-0,24±0,67	1,91±0,79	-0,17±0,70	1,74±0,57	-0,33±0,53	1,90±0,77	0,909	-
	Ст <sup>2</sup>	2,58±2,03	-0,51±3,21	2,22±0,57	-0,77±2,28	2,46±1,21	-0,43±1,67	2,54±1,41	0,950	-
	Вз <sup>3</sup>	0,07±0,95	-0,53±0,81	0,69±3,01	+0,09±2,94	0,14±0,97	-0,50±0,70	0,38±1,20	0,400	-
	ТВз <sup>3</sup>	- 51,0±176,1	+66,2±208,2	23,5±126,4*	+77,4±183,5	-57,3±97,3	+40,9±166,1	- 56,9±108,9	0,805	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	65,2±30,7	+18,0±54,5	53,9±61,4	-7,6±62,6	62,8±38,5	+2,7±48,9	64,4±28,6	0,307	-
	ПС <sup>1</sup>	1,25±0,27	+0,08±0,32	1,29±0,35	+0,06±0,32	1,33±0,26	+0,06±0,32	1,29±0,21	0,483	-
	Им <sup>3</sup>	0,084±0,1 73	- 0,022±0,257	0,092±0,2 47	+0,047±0,25 7	0,078±0,16 2	+0,054±0,1 78	0,072±0,11 4	0,193	-
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,84±0,31	-0,02±0,61	0,81±0,19	-0,11±0,50	0,82±0,24	+0,07±0,32	0,81±0,35	0,346	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,01±0,76	-0,18±1,35	1,22±0,90	+0,22±1,21	1,11±0,54	-0,85±3,68	1,26±1,84	0,679	-
	ФА <sup>3</sup>	39,8±56,9	-22,0±65,3	20,3±27,9	-27,7±53,9	30,8±42,3	-14,0±52,0	40,9±55,2	0,298	-
	Эф <sup>2</sup>	1607±503	-676±850	1451±257*	-380±520	1439±412*	-460±519	1852±733	0,850	-
Стрес с	СУ <sup>1</sup>	1,24±0,57	+0,01±0,76	1,18±0,40	-0,01±0,61	1,33±0,61	+0,14±0,66	1,30±0,51	0,739	-
	Тч <sup>1</sup>	0,51±0,05	+0,03±0,09	0,50±0,06	+0,04±0,07	0,52±0,05	+0,05±0,07	0,51±0,09	0,728	-
	Сл <sup>1</sup>	13,4±5,9	+3,0±8,4	13,9±5,6	+5,2±5,1	13,8±6,1	+4,4±5,7	12,7±7,4	0,613	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	25,2±4,3	+1,4±3,3	27,3±2,3*	+3,4±3,1	26,3±2,7*	+2,0±2,8	24,3±4,1	0,197	-
	Ск <sup>1</sup>	8,42±1,85	+0,46±1,91	8,79±1,76	+0,94±1,52	9,56±2,09*	+1,07±1,58	8,27±2,02	0,468	-
	Тч <sup>1</sup>	0,88±0,11	+0,01±0,10	0,93±0,05*	+0,06±0,07	0,90±0,08*	+0,04±0,06	0,86±0,09	0,155	-
	Эф <sup>1</sup>	72,9±21,1	+5,9±16,2	83,2±11,9*	+16,1±14,0	77,2±15,6*	+10,2±12,7	68,4±18,3	0,162	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 Δ – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.

Оценка влияния синдромальных особенностей депрессии на динамику когнитивных функций у пациентов с ДР выявила достоверно различные изменения показателя *стрессоустойчивость* («Стресс-тест») в процессе тимоаналептической терапии (Таблица 5.15). Оказалось, что данный индекс в среднем улучшился у пациентов с тоскливым и тревожным вариантами депрессии, мало изменился у больных с атипичной депрессией и даже ухудшился у пациентов с астенической и апатической формами депрессивного синдрома. Наибольшая разница в динамике

отмечалась между астеническим и тревожным вариантами. Пациенты с тревожной депрессией были единственной группой больных, в которой средний уровень стрессоустойчивости был исходно хуже, чем в контрольной группе (Таблица 4.54), поэтому только в их отношении можно говорить о редукции нарушений данного показателя. Итоговые показатели стрессоустойчивости во всех пяти группах больных значимо не отличались от контрольных значений.

Таблица 5.15 – Итоговая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с разными вариантами депрессивного синдрома

Показатель и тестов	1		2		3		4		5		Конт роль	p1 Δ	p 2	
	АП (27)		АС (24)		АТ (42)		ТС (53)		ТР (52)					
	Итог (M±CKO)	Δ (M±CKO)	Итог (M±CKO)	Δ (M±CKO)	Итог (M±CKO)	Δ (M±CKO)	Итог (M±CKO)	Δ (M±CKO)	Итог (M±CKO)	Δ (M±CKO)				M±CKO
ПС	Пр <sup>1</sup>	27,6±2,8*	+3,8±3,2	23,7±7,3	+2,4±4,2	24,5±4,1	+2,4±6,3	25,2±4,4	+1,7±3,9	25,0±4,6	+2,3±5,6	24,4±4,5	0,360	-
		17,9±4,2*	+3,7±3,6	13,4±4,1	+1,3±1,9	14,4±3,1	+1,2±3,1	16,3±3,5	+1,9±2,8	16,0±4,8	+2,0±3,4	14,8±4,6	0,088	-
		0,92±0,09*	+0,13±0,11	0,80±0,22	+0,08±0,15	0,81±0,14	+0,08±0,21	0,84±0,15	+0,06±0,13	0,83±0,15	+0,08±0,19	0,81±0,15	0,311	-
		83,7±18,0*	+23,8±19,5	66,1±29,3	+12,2±20,5	64,9±21,8	+9,5±22,7	69,9±24,5	+9,9±22,2	69,0±25,1	+11,6±24,8	65,2±25,4	0,154	-
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	30,2±9,4	-0,9±10,4	27,4±5,6	+1,4±8,0	28,9±8,3	-1,4±7,3	29,0±7,0	+1,1±8,4	27,5±4,9	-0,8±6,0	28,9±6,8	0,631	-
		8496±1822	-1286±2591	10617±4232	-300±2758	8916±2007	-111±2832	8108±2081	-1355±2524	8420±1965	-607±2363	8625±2686	0,485	-
		5723±1813	-927±1682	6827±2711	-42±1845	5778±1259	-305±1648	5611±1681	-578±2008	5427±1240	-444±1560	5673±1899	0,528	-
		46,3±9,6*	+0,5±16,9	55,9±25,9	-2,5±19,8	48,0±16,6*	+1,6±11,4	48,7±9,9	-1,0±2,0	49,5±15,2	-0,1±18,0	53,9±15,8	0,782	-
ИВ	ЭФ <sup>2</sup>	7892±2758	-694±2616	7252±1792	-89±211	7904±2221	-717±1606	9129±3441	-1068±2199	6831±1454*	1249±1929	8353±2216	0,745	-
		7707±2608	-710±2396	6780±1985	-243±311	7722±1918	-555±1628	8799±3529	-820±1705	6644±1497	1165±1771	7758±2128	0,752	-
		58,7±8,4	+3,9±13,5	48,5±7,2	-2,5±14,5	52,0±8,5	-4,0±12,5	56,6±16,1	-2,2±17,9	49,5±13,4	-6,7±16,7	54,1±12,3	0,935	-

Продолжение Таблицы 5.15

Показатель и тестов		1		2		3		4		5		Контр оль	p1 Δ	p 2
		АП (27)		АС (24)		АТ (42)		ТС (53)		ТР (52)				
		Итог (M±C КО)	Δ (M±C КО)	Итог (M±C КО)	Δ (M±C КО)	Итог (M±C КО)	Δ (M±C КО)	Итог (M±C КО)	Δ (M±C КО)	Итог (M±C КО)	Δ (M±C КО)			
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	32,2± 8,2*	+1,8± 3,6	28,9± 8,4	+3,5± 5,4	29,6± 9,5	+2,8± 6,8	29,7± 5,8	+2,4± 5,2	29,9± 5,8	+2,1± 4,9	27,8± 7,4	0, 90 0	-
	Ск <sup>1</sup>	10,73 ±2,73 *	+0,60 ±1,21	9,66± 2,82	+1,21 ±1,85	9,94± 3,23	+1,02 ±2,33	9,88± 1,92	+0,81 ±1,74	9,95± 1,93	+0,70 ±1,64	9,34± 2,73	0, 90 0	-
СМ Р	ЛР <sup>2</sup>	291,8± 22,9	+2,7±1 8,0	310,9 ±28,6 *	- 9,4±61 ,1	293,5 ±24,7	+1,6±2 2,5	309,8 ±45,6 *	+11,4± 46,7	296,7 ±31,0	- 0,3±25 ,5	288,0 ±34,9	0,9 64	-
	СТ <sup>2</sup>	16,6±3 ,2	+0,2±4 ,2	17,9± 3,2	+1,2±5 ,0	17,4± 4,7	+1,6±4 ,5	16,6± 3,3	+0,8±3 ,3	16,0± 3,3	- 0,1±3, 0	15,9± 3,2	0,6 11	-
	ВН <sup>3</sup>	- 5,16±2 8,25	+6,18± 38,85	5,12± 22,17	+11,28 ±26,35	3,22± 25,77	- 15,27± 44,08	- 9,28± 20,70	+0,26± 24,48	- 1,74± 24,66	- 0,53±3 2,74	0,024 ±35,6 8	0,4 18	-
АС	Пр <sup>1</sup>	12,9±6 ,4	+2,8±2 ,5	9,5±6, 0	+1,5±1 ,7	11,5± 6,1	+1,0±2 ,0	12,0± 5,1	+2,3±2 ,7	11,5± 6,1	+1,4±3 ,6	11,7± 5,1	0,2 60	-
	Ск <sup>1</sup>	3,30±1 ,59	+0,69± 0,52	6,44± 12,53	+4,11± 12,85	3,09± 1,54	+0,34± 0,67	3,38± 1,30	+0,74± 0,72	3,20± 1,37	+0,54± 0,72	3,05± 1,19	0,3 35	-
	Тч <sup>1</sup>	0,78±0 ,09	+0,03± 0,10	0,67± 0,26	+0,02± 0,30	0,75± 0,14	- 0,02±0 ,11	0,72± 0,14	- 0,01±0 ,16	0,70± 0,19	- 0,03±0 ,23	0,76± 0,11	0,5 09	-
	ЭФ <sup>1</sup>	32,1±1 7,1	+7,4±8 ,2	22,0± 18,1	+4,8±8 ,2	28,0± 17,8	+2,7±8 ,0	27,4± 16,9	+4,7±1 2,9	27,1± 17,8	+2,3±1 2,8	28,4± 15,4	0,4 74	-
ФП НП	ДН <sup>1</sup>	76,6±8 ,8	+4,0±1 3,4	68,3± 13,1	- 7,1±12 ,3	74,6± 10,4	+2,4±1 3,2	65,6± 57,8	- 8,6±58 ,5	62,7± 55,2	+32,6± 118,6	72,6± 14,7	0,2 75	-
	ПС <sup>1</sup>	1,77±0 ,23	+0,15± 0,20	1,69± 0,22	+0,06± 0,18	1,65± 0,25	+0,03± 0,27	1,66± 0,39	+0,02± 0,31	1,65± 0,37	+0,24± 0,54	1,67± 0,24	0,2 71	-
	ПС ПИ <sup>2</sup>	370,5± 64,8	- 52,1±6 3,9	393,8 ±77,1	- 25,4±8 1,1	394,1 ±80,9	- 22,9±1 10,0	471,4 ±438, 5	+72,9± 401,7	451,1 ±340, 5	- 248,9± 793,9	400,5 ±93,1	0,4 45	-
	ИМ <sup>3</sup>	- 0,011± 0,105	+0,069 ±0,160	0,045 ±0,17 1	+0,102 ±0,105	0,004 ±0,07 8	+0,061 ±0,096	0,053 ±0,17 9	+0,072 ±0,153	0,018 ±0,14 4	+0,002 ±0,330	- 0,009 ±0,15 4	0,9 33	-
БН П	Тч <sup>2</sup>	1,89±0 ,64	- 0,30±0 ,71	2,07± 0,83	- 0,13±0 ,65	1,79± 0,54	- 0,24±0 ,52	1,90± 0,72	- 0,33±0 ,68	1,72± 0,53	- 0,22±0 ,61	1,90± 0,77	0,3 49	-
	СТ <sup>2</sup>	2,20±0 ,94	- 0,73±1 ,43	2,63± 1,54	- 0,68±3 ,93	2,22± 0,81	- 0,65±2 ,42	2,44± 1,02	- 0,81±2 ,41	2,68± 2,26	- 0,07±2 ,39	2,54± 1,41	0,6 15	-
	Вз <sup>3</sup>	0,81±3 ,60	+0,11± 3,65	0,38± 1,34	- 0,51±0 ,90	0,19± 0,95	- 0,35±0 ,86	0,29± 1,11	- 0,47±0 ,74	- 0,13± 0,65*	- 0,49±0 ,67	0,38± 1,20	1,0 00	-
	ТВз <sup>3</sup>	- 31,7±9 8,6	+22,8± 157,8	48,8± 228,2 *	+138,2 ±248,0	- 48,9± 107,7	+38,3± 162,7	- 78,8± 119,7	+29,9± 180,8	- 20,6± 147,4	+92,2± 189,2	- 56,9± 108,9	0,4 94	-

Окончание Таблицы 5.15

Показатели тестов		1		2		3		4		5		Контр оль	p1 Δ	p2
		АП (27)		АС (24)		АТ (42)		ТС (53)		ТР (52)				
		Итог (M±C КО)	Δ (M±CK O)	Итог (M±CK O)	Δ (M±C КО)	Итог (M± CKO)	Δ (M±C КО)	Итог (M±C КО)	Δ (M±C КО)	Итог (M±C КО)	Δ (M±C КО)			
ДН	Дн <sup>1</sup>	67,5± 12,1	+2,7±14, 6	69,1± 10,7	+19,9 ±45,5	68,8± 18,0	+18,1 ±42,7	52,2± 62,7	- 5,5±7 8,3	56,6± 54,8	+1,3± 58,8	64,4±2 8,6	0,2 99	-
	ПС <sup>1</sup>	1,36± 0,16	+0,07±0, 16	1,31± 0,27	+0,13 ±0,35	1,31± 0,20	+0,12 ±0,30	1,21± 0,34	- 0,02± 0,39	1,29± 0,35	+0,06 ±0,33	1,29±0 ,21	0,6 12	-
	Им <sup>3</sup>	0,05± 0,09	+0,03±0, 14	0,10± 0,12	- 0,01± 0,14	0,04± 0,10	- 0,04± 0,21	0,11± 0,26	+0,04 ±0,30	0,11± 0,24	+0,06 ±0,25	0,072± 0,114	0,5 21	-
Стру п	ПН <sup>2</sup>	0,90± 0,31	0,00±0,3 9	0,80± 0,35	- 0,08± 0,74	0,84± 0,35	+0,01 ±0,62	0,76± 0,18	- 0,06± 0,35	0,83± 0,13	+0,07 ±0,40	0,81±0 ,35	0,2 98	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,02± 0,32	0,00±0,5 9	1,26± 1,19	+0,40 ±1,45	1,18± 1,09	- 0,43± 2,08	1,06± 0,64	- 0,08± 0,50	1,04± 0,20	- 1,19± 4,37	1,26±1 ,84	0,4 38	-
	ФА <sup>3</sup>	26,8± 43,3	- 31,1±53, 5	50,0± 61,5	- 5,8±7 3,4	56,1± 72,7	- 5,8±4 6,6	28,6± 32,3	- 11,4± 48,5	15,6± 11,4*	- 34,3± 62,8	40,9±5 5,2	0,4 12	-
	Эф <sup>2</sup>	1302± 369*	- 399±542	1462± 238*	- 268±4 13	1622 ±468	- 579±8 11	1477± 435*	- 727±7 64	1608± 473	- 535±6 52	1852± 733	0,6 06	-
Стре сс	СУ <sup>1</sup>	1,19± 0,36	- 0,07±0,3 7	1,08± 0,47	- 0,46± 0,73	1,18± 0,43	+0,01 ±0,57	1,41± 0,65	+0,18 ±0,71	1,28± 0,63	+0,24 ±0,78	1,30±0 ,51	<b>0,0</b> <b>16</b>	2- 3: 0,2 77 2- 4: 0,0 68 2- 5: <b>0,0</b> <b>11</b>
	Тч <sup>1</sup>	0,51± 0,06	+0,03±0, 07	0,51± 0,04	+0,02 ±0,15	0,50± 0,06	+0,04 ±0,06	0,50± 0,05	+0,04 ±0,07	0,52± 0,05	+0,06 ±0,06	0,51±0 ,09	0,6 51	-
	Сл <sup>1</sup>	15,4± 7,1	+5,8±5,4	15,1± 6,8	+2,8± 14,8	13,9± 6,5	+3,8± 5,7	12,6± 4,6	+3,5± 5,2	12,9± 5,2	+4,4± 4,5	12,7±7 ,4	0,7 47	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	26,1± 3,3	+2,8±3, 1	26,8±2, 4*	+1,9± 2,5	25,8± 3,4	+3,4± 2,9	26,2± 3,8*	+0,9± 3,3	25,8± 3,6	+1,8± 3,1	24,3±4 ,1	0,2 65	-
	Ск <sup>1</sup>	8,75± 1,80	+0,89± 1,45	9,55±2, 95	+0,97 ±1,77	8,49± 1,89	+0,82 ±2,02	9,07± 1,78*	+0,67 ±1,75	9,08± 1,92*	+0,83 ±1,74	8,27±2 ,02	0,9 89	-
	Тч <sup>1</sup>	0,89± 0,10	+0,04± 0,05	0,92±0, 07*	+0,06 ±0,08	0,89± 0,09	+0,01 ±0,06	0,91± 0,10*	+0,03 ±0,08	0,88± 0,08	+0,03 ±0,10	0,86±0 ,09	0,5 22	-
	Эф <sup>1</sup>	75,8± 18,5	+12,1± 12,8	81,3±1 4,2*	+12,2 ±14,5	75,6± 17,4	+11,5 ±11,2	78,5± 19,5*	+7,4± 16,2	74,2± 17,3	+8,1± 16,3	68,4±1 8,3	0,9 13	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 Δ – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.

Исходная тяжесть депрессии, оцениваемая по общему баллу шкалы MADRS, практически не влияла на динамику когнитивных нарушений у пациентов с ДР в процессе антидепрессивной терапии, за исключением показателя *стабильности* в





Продолжение Таблицы 5.16

Показатели тестов		1		2		3		Контроль	p1 Δ	p2
		MADRS≤22 (72)		MADRS=23-27 (61)		MADRS≥28 (65)				
		Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	M±СКО		
ДН	Дн <sup>1</sup>	57,8±49,7	-3,8±41,2	55,6±55,6	+6,7±77,5	70,0±12,5	+13,6±41,2	64,4±28,6	0,475	-
	ПС <sup>1</sup>	1,26±0,29	+0,02±0,25	1,29±0,35	+0,09±0,36	1,32±0,23	+0,09±0,34	1,29±0,21	0,467	-
	Им <sup>3</sup>	0,08±0,22	+0,05±0,24	0,11±0,23	+0,07±0,23	0,06±0,10	-0,04±0,21	0,072±0,114	0,132	-
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,88±0,36	-0,02±0,60	0,79±0,16	-0,04±0,45	0,79±0,21	+0,05±0,39	0,81±0,35	0,314	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,23±1,05	+0,02±1,63	1,01±0,28	-0,01±0,53	1,03±0,57	-1,06±3,95	1,26±1,84	0,410	-
	ФА <sup>3</sup>	43,5±60,4	-17,1±57,5	20,4±24,2	-26,1±49,8	32,1±45,4	-16,8±64,4	40,9±55,2	0,300	-
	Эф <sup>2</sup>	1615±497	-559±701	1387±367*	-401±522	1511±396*	-606±752	1852±733	0,311	-
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,17±0,54	-0,03±0,66	1,22±0,55	+0,06±0,71	1,38±0,55	+0,13±0,70	1,30±0,51	0,383	-
	Тч <sup>1</sup>	0,52±0,05	+0,05±0,06	0,50±0,06	+0,03±0,10	0,51±0,05	+0,05±0,06	0,51±0,09	0,438	-
	Сл <sup>1</sup>	14,1±5,8	+4,7±5,5	13,6±6,7	+3,1±8,9	13,3±5,2	+4,4±5,2	12,7±7,4	0,498	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	25,1±3,9	+2,0±3,0	26,8±2,9*	+2,0±3,0	26,2±3,2*	+2,1±3,3	24,3±4,1	0,799	-
	Ск <sup>1</sup>	8,36±1,80	+0,92±1,65	9,32±1,87*	+0,79±2,05	9,17±2,17*	+0,76±1,48	8,27±2,02	0,826	-
	Тч <sup>1</sup>	0,87±0,10	+0,02±0,10	0,91±0,07*	+0,03±0,07	0,90±0,09*	+0,05±0,06	0,86±0,09	0,573	-
	Эф <sup>1</sup>	71,9±19,1	+8,3±16,1	79,9±15,9*	+9,0±14,5	77,6±17,4*	+11,2±13,9	68,4±18,3	0,680	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 Δ – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.

Анализ динамики когнитивных нарушений в ответ на терапию антидепрессантами у пациентов с ДР, отнесенных к разным когнитивным кластерам, выявил некоторое число статистически значимых различий между больными с разными когнитивными профилями (Таблица 5.17).

Прежде всего следует отметить, что немногочисленные пациенты четвертого кластера, характеризовавшиеся, с одной стороны, худшими по сравнению с больными трех других кластеров когнитивными функциями, а с другой – наименее выраженной депрессивной симптоматикой (Таблицы 4.56 и 4.57), продемонстрировали наиболее отчетливую динамику когнитивных изменений по итогу 12-недельной тимоаналептической терапии. Прирост средних показателей

вербальной кратковременной памяти («Память на слова») и оперативной («Арифметический счет») памяти, избирательности внимания, сдерживающего контроля в тесте «go/no-go» (ФПП) и когнитивной гибкости в тесте «Динамичность» был наибольший у пациентов четвертого кластера. В результате из большинства исходно сниженных показателей к концу исследования только индексы *динамичность* в тесте «Динамичность» и *латентность* зрительно-моторной реакции были достоверно хуже контроля. Факт таких радикальных изменений когнитивных нарушений в ответ на антидепрессивную терапию у пациентов четвертого кластера свидетельствует в пользу гипотезы об их псевдодементной природе.

Динамика когнитивных функций у пациентов с ДР, относившихся к первому, самому многочисленному, кластеру, была оптимальной и привела к тому, что все итоговые средние когнитивные параметры у больных этой группы значимо не отличались от контрольных величин, а некоторые даже достоверно превосходили их, как в случае *стабильности* вербальной кратковременной памяти и избирательности внимания, а также *эффективности* выполнения теста Струпа.

Во втором кластере, в котором исходно были снижены только единичные показатели исполнительных функций, терапия антидепрессантами в среднем улучшила большинство когнитивных показателей, включая те, которые не были нарушены у большинства пациентов этой группы. В результате индексы вербальной кратковременной памяти, распределения внимания, когнитивной гибкости и даже понятийно-логического мышления у пациентов второго кластера достоверно превзошли контрольный уровень.

Особенностью терапевтической динамики когнитивных функций у пациентов, вошедших в третий кластер когнитивных нарушений, оказалось то, что их немногочисленные когнитивные нарушения, касающиеся преимущественно оперативной памяти, оказались рефрактерными к антидепрессивной терапии. Помимо этого, у них ухудшилась латентность зрительно-моторной реакции.

Таблица 5.17 – Итоговая динамика средних показателей когнитивных функций у пациентов с ДР, относящихся к разным типам (кластерам) профиля когнитивных нарушений

Показатели тестов		1		2		3		4		Контроль	p1 Δ	p2
		Кластер 1 (105)		Кластер 2 (62)		Кластер 3 (21)		Кластер 4 (10)				
		Итог (M±CK O)	Δ (M±CK O)	Итог (M±CK O)	Δ (M±CK O)	Итог (M±CK O)	Δ (M±CK O)	Итог (M±CK O)	Δ (M±CK O)			
ПС	Пр <sup>1</sup>	24,6±4,3	+2,9±6,2	27,5±2,5*	+2,7±2,6	27,5±2,7	+2,8±1,3	22,0±6,8	+6,8±4,2	24,4±4,5	0,319	-
	Ск <sup>1</sup>	16,1±3,9	+2,6±3,2	16,4±4,2	+1,9±3,5	15,9±4,2	+2,5±3,7	10,6±3,8	+2,4±1,0	14,8±4,6	0,940	-
	Тч <sup>1</sup>	0,82±0,14	+0,10±0,21	0,92±0,08*	+0,09±0,09	0,92±0,09	+0,09±0,04	0,77±0,16	+0,24±0,17	0,81±0,15	0,338	-
	Эф <sup>1</sup>	66,2±23,8	+13,3±26,9	83,1±16,1*	+16,9±16,1	83,0±18,0	+18,1±8,9	55,9±30,6	+27,8±19,0	65,2±25,4	0,689	-
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	27,4±6,7	-2,3±7,1	28,3±6,0	+0,4±5,0	31,1±12,2	+1,6±11,6	24,3±3,0	-3,5±6,6	28,9±6,8	0,114	-
	Эф <sup>2</sup>	8593±1965	-358±2812	8777±2374	-873±1928	7904±2030	-1130±2757	10024±5939	-2629±2169	8625±2686	0,357	-
	ЛР <sup>2</sup>	5411±1241	-576±1868	5802±1813	-554±1197	5346±2049	-540±2318	5954±3360	-1763±804	5673±1899	0,317	-
	Ст <sup>2</sup>	45,9±10,0*	+1,8±13,3	50,4±13,3	-2,3±18,8	46,1±17,0	+1,6±13,1	59,7±37,2	-11,3±16,6	53,9±15,8	0,427	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	7941±1068	-278±1144	7953±1146	-650±1004	7197±1001	-719±691	8926±3339	-2821±1413	8353±2216	<b>0,047</b>	1-4: <b>0,037</b>
	ЛР <sup>2</sup>	7560±1087	-231±1182	7148±1127	-671±955	6886±923,1	-654±651	8767±2823	-2405±1134	7758±2128	0,060	-
	Ст <sup>2</sup>	43,5±8,8*	-2,2±9,5	46,9±13,1	-6,8±12,1	51,31±9,9	+1,8±10,9	51,67±11,1	-2,4±12,1	54,1±12,3	0,155	-
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	28,7±7,1	+0,4±4,7	32,1±7,6*	+4,5±3,9	32,1±7,0	+5,1±2,9	22,7±2,9	+2,7±2,5	27,8±7,4	<b>0,008</b>	1-2: <b>0,02</b> 1-3: 0,082
	Ск <sup>1</sup>	9,57±2,36	+0,16±1,58	10,71±2,53*	+1,52±1,34	10,71±2,32	+1,71±0,97	7,55±0,96	+0,89±0,84	9,34±2,73	<b>0,011</b>	1-2: <b>0,027</b>
СМР	ЛР <sup>2</sup>	292,6±25,5	-5,1±21,2	296,9±24,2	+0,9±27,9	321,5±36,3*	+22,8±19,2	319,3±27,8*	-47,7±90,1	288,0±34,9	<b>0,040</b>	1-3: <b>0,049</b>
	Ст <sup>2</sup>	16,9±2,6	+0,4±3,8	15,9±3,5	+0,9±4,0	19,1±2,7*	+3,0±2,4	18,0±2,0	-2,4±4,6	15,9±3,2	0,142	-
	Вн <sup>3</sup>	4,00±26,44	-3,89±40,04	0,53±15,63	+4,53±24,11	-2,96±33,61	+7,25±37,76	11,67±15,32	+0,53±36,91	0,024±35,68	0,889	-
АС	Пр <sup>1</sup>	11,9±5,9	+2,4±2,4	13,0±6,2	+2,5±2,4	8,1±6,0*	-0,6±2,2	11,7±3,8	+6,3±4,9	11,7±5,1	<b>0,011</b>	1-3: <b>0,038</b> 2-3: <b>0,06</b> 3-4: <b>0,017</b>
	Ск <sup>1</sup>	3,14±1,36	+0,58±0,51	3,38±1,34	+0,59±0,54	2,57±1,40	+0,12±0,75	2,67±0,83	+1,00±1,51	3,05±1,19	0,382	-
	Тч <sup>1</sup>	0,74±0,15	+0,03±0,17	0,75±0,15	+0,02±0,17	0,63±0,23	-0,11±0,16	0,87±0,04*	+0,19±0,18	0,76±0,11	0,089	-
	Эф <sup>1</sup>	28,7±16,7	+6,3±8,9	32,1±18,3	+6,9±9,0	17,5±16,4	-2,4±8,8	32,9±11,3	+21,6±12,5	28,4±15,4	<b>0,016</b>	3-4: <b>0,01</b>

Продолжение Таблицы 5.17

Показатели тестов		1		2		3		4		Контроль	p1 Δ	p2
		Кластер 1 (105)		Кластер 2 (62)		Кластер 3 (21)		Кластер 4 (10)				
		Итог (M±CK O)	Δ (M±CK O)	Итог (M±CK O)	Δ (M±CK O)	Итог (M±CK O)	Δ (M±CK O)	Итог (M±CK O)	Δ (M±CK O)			
ФП НП	Дн <sup>1</sup>	66,3±47,6	+3,8±62,2	76,6±11,1	+16,0±58,6	70,4±5,9	+31,7±17,2	63,0±22,3	+98,4±178,9	72,6±14,7	0,368	-
	ПС <sup>1</sup>	1,65±0,33	+0,14±0,33	1,71±0,25	+0,15±0,33	1,74±0,17	+0,16±0,54	1,64±0,12	+0,70±0,54	1,67±0,24	0,098	-
	ПСП И <sup>2</sup>	435,9±293,0	-49,5±431,5	383,9±73,1	-126,5±410,5	388,6±51,1	-257,1±735,0	390,0±17,3	-740,0±1053,1	400,5±93,1	0,182	-
	Им <sup>3</sup>	0,03±0,12	+0,07±0,21	0,00±0,11	+0,06±0,19	-0,02±0,09	-0,04±0,21	0,04±0,35	-0,16±0,61	0,009±0,154	0,516	-
БН П	Тч <sup>2</sup>	1,80±0,52	-0,38±0,53	1,93±0,65	-0,14±0,70	1,44±0,36	-0,44±0,82	2,08±0,35	+0,52±0,41	1,90±0,77	<b>0,030</b>	3-4: 0,061 1-4: <b>0,036</b>
	Ст <sup>2</sup>	2,23±0,76	-0,74±2,11	2,23±0,77	-0,22±0,89	2,15±0,41	-0,44±0,88	2,49±0,78	+0,39±0,59	2,54±1,41	0,277	-
	Вз <sup>3</sup>	0,25±0,97	-0,54±0,80	0,18±1,30	-0,81±0,85	0,27±0,54	-0,21±1,00	0,34±0,93	+0,01±0,81	0,38±1,20	0,230	-
	ТВз <sup>3</sup>	-52,7±153,7	+22,2±205,4	-46,9±102,5	+54,5±154,1	-64,0±78,7	+42,7±166,8	-8,3±330,4	+58,8±230,2	-56,9±108,9	0,901	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	68,6±12,7	+16,2±50,8	68,5±14,6	+0,5±21,2	63,0±14,7	+4,9±19,1	54,6±7,8*	+43,4±104,2	64,4±28,6	0,504	-
	ПС <sup>1</sup>	1,33±0,17	+0,12±0,28	1,35±0,19	+0,10±0,32	1,37±0,28	+0,03±0,19	0,98±0,43	+0,13±0,14	1,29±0,21	0,896	-
	Им <sup>3</sup>	0,07±0,11	+0,02±0,14	0,04±0,09	-0,01±0,09	0,09±0,16	+0,06±0,13	0,18±0,12	+0,02±0,10	0,072±0,114	0,834	-
Стр уп	ПН <sup>2</sup>	0,83±0,28	+0,08±0,38	0,81±0,17	+0,08±0,25	0,86±0,12	-0,03±0,13	0,66±0,32	-0,69±0,97	0,81±0,35	0,099	-
	ЛД <sup>3</sup>	0,97±0,35	-0,29±1,06	1,09±0,29	-0,57±3,71	0,97±0,14	-0,03±0,18	0,88±0,49	+0,05±0,95	1,26±1,84	0,129	-
	ФА <sup>3</sup>	30,4±46,0	-19,6±48,3	22,9±14,7	-15,1±54,1	11,6±7,7	+1,2±10,2	43,9±60,6	-87,6±71,9	40,9±55,2	<b>0,023</b>	2-4: <b>0,044</b> 3-4: <b>0,023</b>
	Эф <sup>2</sup>	1457±410*	-516±557	1537±462*	-615±803	1297±228*	-333±257	1884±657	-1257±1431	1852±733	0,660	-
Стр есс	СУ <sup>1</sup>	1,24±0,57	+0,01±0,63	1,30±0,52	+0,17±0,65	1,21±0,47	-0,15±0,56	0,84±0,47	-0,70±0,38	1,30±0,51	0,052	-
	Тч <sup>1</sup>	0,50±0,06	+0,04±0,07	0,52±0,03	+0,06±0,07	0,53±0,03	+0,03±0,04	0,49±0,04	-0,08±0,25	0,51±0,09	0,495	-
	Сл <sup>1</sup>	13,4±6,1	+4,0±4,7	13,9±6,2	+4,5±6,0	14,4±6,2	+2,5±2,6	11,9±3,4	-8,2±24,3	12,7±7,4	0,606	-

Окончание Таблицы 5.17

Показатели тестов		1		2		3		4		Контроль	p1 Δ	p2
		Кластер 1 (105)		Кластер 2 (62)		Кластер 3 (21)		Кластер 4 (10)				
		Итог (M±CK O)	Δ (M±CK O)	Итог (M±CK O)	Δ (M±CK O)	Итог (M±CK O)	Δ (M±CK O)	Итог (M±CK O)	Δ (M±CK O)			
ИС	Пр <sup>1</sup>	25,1±3,9	+1,5±3,2	26,9±2,2*	+3,4±3,4	25,7±2,9	-0,3±2,2	22,0±8,2	+2,3±3,2	24,3±4,1	0,078	-
	Ск <sup>1</sup>	8,77±2,14	+0,82±1,62	8,78±2,16	+1,12±1,51	9,19±1,64	+0,15±2,40	7,70±2,77	+1,03±1,06	8,27±2,02	0,900	-
	Тч <sup>1</sup>	0,87±0,11	+0,01±0,08	0,92±0,06*	+0,06±0,06	0,88±0,08	-0,03±0,12	0,83±0,12	+0,02±0,16	0,86±0,09	0,175	-
	Эф <sup>1</sup>	71,9±20,5	+6,3±14,3	81,0±13,0*	+15,4±13,8	73,4±16,0	-3,1±16,5	60,3±32,2	+11,2±22,3	68,4±18,3	<b>0,047</b>	2-3: 0,051

Примечание – 1 большее число соответствует более высокому уровню показателя; 2 меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; 3 предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 Δ – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.

Таким образом, выделенная типология пациентов с ДР в зависимости от профиля преобладающих когнитивных нарушений оказалась значимой для последующей редукции когнитивных отклонений в ходе тимоаналептической терапии. У больных с четвертым типом профиля когнитивных нарушений, несмотря на худшие исходные показатели, отмечалось наиболее выраженное улучшение когнитивных нарушений, позволившее в итоге компенсировать большинство из них, кроме исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения. Третий тип профиля когнитивных нарушений, затрагивающий преимущественно оперативную память, оказался самым неблагоприятным в отношении их восстановления в ответ на антидепрессивную терапию. Второй тип профиля когнитивных нарушений у пациентов с ДР характеризовался как узостью спектра, так и хорошей терапевтической динамикой когнитивных нарушений. Большинство же пациентов с ДР относилось к первому типу профиля когнитивных нарушений, затрагивающему вербальную кратковременную память, зрительно-моторную реакцию и все исполнительные функции, которые успешно корректировались при применении антидепрессантов.

Сформированные в процессе анализа полученных данных (post hoc) три терапевтические группы пациентов с ДР (получавших монотерапию

антидепрессантом, либо сочетание антидепрессанта с нейрометаболическим/нейропротекторным препаратом, либо с транквилизатором/гипнотиком) имели почти идентичные исходные средние профили когнитивных функций (Таблица 5.18). Исключение составили показатели *продуктивности, точности и эффективности* вербальной кратковременной памяти и *продуктивности* образной кратковременной памяти. Оказалось, что изначально они были достоверно ниже у пациентов, которым впоследствии назначили нейрометаболические/нейропротекторные препараты в дополнение к основному антидепрессанту.

Таблица 5.18 – Сравнение исходных средних показателей когнитивных функций у больных с ДР в разных терапевтических группах

Показатели тестов		1	2	3	Контроль	p1	p2
		АД (96)	АД+Н (51)	АД+Т (51)			
		М±СКО	М±СКО	М±СКО			
ПС	Пр <sup>1</sup>	23,3±5,5	20,2±5,5*	23,0±6,4	24,4±4,5	<b>0,004</b>	1-2: <b>0,007</b> 2-3: <b>0,017</b>
	Ск <sup>1</sup>	14,2±3,4	13,0±3,1*	13,1±3,2	14,8±4,6	0,213	-
	Тч <sup>1</sup>	0,78±0,18	0,67±0,18*	0,77±0,20	0,81±0,15	<b>0,004</b>	1-2: <b>0,006</b> 2-3: <b>0,016</b>
	Эф <sup>1</sup>	60,0±22,8	44,1±23,6*	60,1±26,8	65,2±25,4	<b>0,004</b>	1-2: <b>0,006</b> 2-3: <b>0,016</b>
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	29,3±7,2	26,1±4,2*	28,7±5,0	28,9±6,8	<b>0,023</b>	1-2: <b>0,034</b> 2-3: 0,057
	Эф <sup>2</sup>	9635±2231*	9582±2832*	9573±3036	8625±2686	0,726	-
	ЛР <sup>2</sup>	6380±1662*	5879±1513	6327±2042*	5673±1899	0,200	-
	Ст <sup>2</sup>	48,1±12,3*	49,6±21,8*	50,0±15,7	53,9±15,8	0,553	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8041±2133	8576±2905	9030±2313	8353±2216	0,156	-
	ЛР <sup>2</sup>	7613±2007	8210±2743	8526±1893	7758±2128	0,115	-
	Ст <sup>2</sup>	49,5±14,1	53,0±14,4	59,5±7,7	54,1±12,3	0,439	-
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	28,0±6,2	26,3±4,0	26,7±5,5	27,8±7,4	0,370	-
	Ск <sup>1</sup>	9,32±2,08	8,78±1,32	8,91±1,83	9,34±2,73	0,374	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	298,0±28,1*	288,1±33,8	308,7±48,7*	288,0±34,9	0,220	-
	Ст <sup>2</sup>	16,5±4,1	15,9±3,7	16,8±4,9	15,9±3,2	0,767	-
	Вн <sup>3</sup>	-1,53±24,06	7,07±30,97	-5,87±21,63	0,024±35,68	0,236	-
АС	Пр <sup>1</sup>	10,5±6,0	9,7±4,9	9,6±4,2	11,7±5,1	0,943	-
	Ск <sup>1</sup>	2,73±1,47*	2,55±1,10*	2,57±0,98	3,05±1,19	0,971	-
	Тч <sup>1</sup>	0,75±0,13	0,75±0,12	0,74±0,16	0,76±0,11	0,920	-
	Эф <sup>1</sup>	25,4±15,7	23,5±13,9	23,0±12,3	28,4±15,4	0,876	-
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	63,2±51,0	63,7±53,9	48,5±79,5	72,6±14,7	0,934	-
	ПС <sup>1</sup>	1,57±0,34*	1,59±0,36	1,46±0,46*	1,67±0,24	0,481	-
	ПСПИ <sup>2</sup>	483,0±338,1*	469,1±340,5	603,1±578,8*	400,5±93,1	0,507	-
	Им <sup>3</sup>	-0,056±0,167*	-0,007±0,160	-0,006±0,278	-0,009±0,154	0,248	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	2,20±0,70*	2,13±0,79*	2,01±0,55*	1,90±0,77	0,268	-
	Ст <sup>2</sup>	3,09±1,96*	3,13±2,69*	2,52±0,69	2,54±1,41	0,264	-
	Вз <sup>3</sup>	0,78±1,31*	0,70±1,23	0,48±0,92	0,38±1,20	0,566	-
	ТВз <sup>3</sup>	-115,4±170,0*	-68,9±183,7	-113,5±156,1*	-56,9±108,9	0,435	-

Продолжение Таблицы 5.18

Показатели тестов		1	2	3	Контроль	p1	p2
		АД (96)	АД+Н (51)	АД+Т (51)			
		М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО		
ДН	Дн <sup>1</sup>	64,1±16,2*	48,2±54,4*	45,7±58,4*	64,4±28,6	0,151	-
	ПС <sup>1</sup>	1,26±0,17	1,19±0,35	1,16±0,36	1,29±0,21	0,689	-
	Им <sup>3</sup>	0,02±0,10*	0,07±0,20	0,07±0,22	0,072±0,114	0,142	-
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,86±0,40	0,87±0,53	0,82±0,34	0,81±0,35	0,859	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,06±0,81	2,19±4,21	1,07±0,54	1,26±1,84	0,438	-
	ФА <sup>3</sup>	53,6±67,3	71,5±75,2*	36,7±48,4	40,9±55,2	0,276	-
	Эф <sup>2</sup>	1992±802	2154±1003	2085±865	1852±733	0,670	-
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,28±0,61	1,27±0,57	1,08±0,42*	1,30±0,51	0,091	-
	Тч <sup>1</sup>	0,48±0,08*	0,47±0,07*	0,47±0,11*	0,51±0,09	0,272	-
	Сл <sup>1</sup>	10,3±5,2*	9,9±4,0*	9,8±8,0*	12,7±7,4	0,200	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	23,9±3,9	23,8±4,2	23,2±4,3	24,3±4,1	0,874	-
	Ск <sup>1</sup>	8,08±2,09	7,71±2,24	8,19±2,09	8,27±2,02	0,441	-
	Тч <sup>1</sup>	0,86±0,08	0,87±0,08	0,83±0,08*	0,86±0,09	0,130	-
	Эф <sup>1</sup>	66,6±16,8	67,7±16,8	61,8±17,2	68,4±18,3	0,558	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.

Сравнительный анализ динамики когнитивных нарушений у больных с ДР в ходе антидепрессивной терапии в разных терапевтических группах показал отсутствие достоверных различий между ними по результатам изменений почти всех когнитивных показателей, кроме индекса *возбуждения* в тесте «стоп-сигнал», (БНП), редуция которого была наименьшей в группе пациентов, принимавших антидепрессант в сочетании с нейрометаболическим/нейропротекторным препаратом (Таблица 5.19). Достоверно сниженные по сравнению с контролем исходные показатели кратковременной памяти в группе пациентов, которым дополнительно к антидепрессивной терапии назначались нейрометаболические/нейропротекторные препараты, улучшились в результате комбинированной терапии, перестав значимо отличаться от контрольных значений. Однако отнести эти улучшения на счет влияния курсового применения нейрометаболических/нейропротекторных средств не представляется возможным, так как средняя динамика всех показателей памяти была примерно одинаковой в трех группах, а итоговые показатели во второй группе были достоверно хуже, чем у больных, получавших монотерапию антидепрессантами (например, *продуктивность* в тесте «Память на слова» во второй группе 22,6±5,2 против

27,0±2,5 – в первой,  $p=0,001$  при парном сравнении групп с учетом поправки Бонферрони), и даже чем у пациентов, принимавших тимоаналептики вместе с транквилизаторами (например, *продуктивность* в тесте «Память на слова» во второй группе 22,6±5,2 против 25,1±5,7 – в третьей,  $p=0,045$  при парном сравнении групп с учетом поправки Бонферрони).

Таблица 5.19 – Итоговая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с ДР в разных терапевтических группах

Показатели тестов		1		2		3		Контроль	p1 Δ	p2
		АД (96)		АД+Н (51)		АД+Т (51)				
		Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	M±СКО		
ПС	Пр <sup>1</sup>	27,0±2,5*	+2,7±4,6	22,6±5,2	+2,5±6,1	25,1±5,7	+2,1±3,8	24,4±4,5	0,838	-
	Ск <sup>1</sup>	17,2±4,1*	+2,5±3,4	14,1±3,2	+1,4±2,3	15,1±4,6	+2,0±3,4	14,8±4,6	0,394	-
	Тч <sup>1</sup>	0,90±0,08*	+0,09±0,15	0,75±0,17	+0,08±0,20	0,84±0,18	+0,07±0,13	0,81±0,15	0,810	-
	Эф <sup>1</sup>	79,4±15,6*	+15,1±21,2	55,6±26,9	+11,9±27,0	71,4±26,2	+11,3±20,4	65,2±25,4	0,859	-
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	29,4±7,6	-0,6±9,0	26,7±6,1	+0,4±5,8	28,7±6,9	+0,0±7,5	28,9±6,8	0,474	-
	Эф <sup>2</sup>	8370±2005	-1200±2729	9051±2228	-115±2857	8951±2982	-592±2146	8625±2686	0,388	-
	ЛР <sup>2</sup>	5721±1604	-697±1950	5621±1415	-113±1695	5884±1991	-421±1435	5673±1899	0,252	-
	Ст <sup>2</sup>	47,2±11,2*	-0,9±13,9	51,4±17,8	0,5±16,4	50,6±18,0	+0,4±16,6	53,9±15,8	0,668	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	7211±1312*	-854±1285	7686±3734	-1564±1928	8657±2544	-758±1946	8353±2216	0,377	-
	ЛР <sup>2</sup>	6983±1241	-808±1148	7515±3850	-1399±1734	8333±2408	-584±1661	7758±2128	0,296	-
	Ст <sup>2</sup>	53,6±12,1	+1,8±12,0	50,3±9,6	-9,7±16,6	52,0±13,4	-8,2±15,0	54,1±12,3	0,105	-
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	31,5±8,1*	+2,9±5,2	27,2±4,6	+0,5±4,2	30,4±7,2*	+3,2±5,4	27,8±7,4	0,095	-
	Ск <sup>1</sup>	10,50±2,75*	+0,99±1,77	9,08±1,52	+0,21±1,42	10,13±2,41*	+1,09±1,84	9,34±2,73	0,136	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	295,8±29,0	+2,0±25,6	296,7±30,8	+4,2±21,2	306,5±36,5*	+0,3±51,1	288,0±34,9	0,897	-
	Ст <sup>2</sup>	16,7±3,3	+0,4±3,6	17,6±4,0	+1,8±3,5	16,2±3,5	+0,1±4,4	15,9±3,2	0,306	-
	Вн <sup>3</sup>	0,63±27,30	+5,94±34,23	3,35±23,77	+13,74±41,76	5,24±21,78	+2,05±27,12	0,024±35,68	0,339	-
АС	Пр <sup>1</sup>	12,6±6,9	+1,9±2,8	11,1±5,1	+2,3±3,4	10,6±4,5	+1,3±2,2	11,7±5,1	0,436	-
	Ск <sup>1</sup>	4,35±6,40	+1,48±6,48	3,09±1,14	+0,76±0,72	2,90±1,23	+0,45±0,68	3,05±1,19	0,175	-
	Тч <sup>1</sup>	0,72±0,16	-0,01±0,20	0,71±0,16	-0,03±0,14	0,75±0,18	+0,01±0,20	0,76±0,11	0,706	-
	Эф <sup>1</sup>	30,2±19,8	+4,8±10,1	25,4±16,0	+4,6±12,6	25,6±13,9	+3,0±10,6	28,4±15,4	0,725	-



Продолжение Таблицы 5.19

Показатели тестов		1		2		3		Контроль	p1 Δ	p2
		АД (96)		АД+Н (51)		АД+Т (51)				
		Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)			
ФПН П	Дн <sup>1</sup>	73,0±11,4	+6,8±46,8	73,4±11,5	+13,8±61,7	58,4±72,2	+2,8±102,0	72,6±14,7	0,711	-
	ПС <sup>1</sup>	1,71±0,25	+0,12±0,27	1,73±0,20	+0,14±0,33	1,60±0,45	+0,09±0,50	1,67±0,24	0,953	-
	ПСП И <sup>2</sup>	388,2±78,5	-68,9±296,4	375,2±57,2	-111,6±393,1	517,1±492,8	-38,6±714,0	400,5±93,1	0,966	-
	Им <sup>3</sup>	0,008±0,135	+0,060±0,157	0,018±0,148	+0,012±0,213	0,039±0,144	+0,082±0,267	-0,009±0,154	0,114	-
БНП	Тч <sup>2</sup>	1,92±0,68	-0,26±0,61	1,83±0,64	-0,23±0,59	1,75±0,57	-0,27±0,70	1,90±0,77	0,853	-
	Ст <sup>2</sup>	2,55±1,83	-0,63±2,65	2,47±1,31	-0,82±3,38	2,27±0,92	-0,23±0,94	2,54±1,41	0,755	-
	Вз <sup>3</sup>	0,37±2,35	-0,37±2,30	0,38±1,04	-0,14±0,88	-0,01±0,93	-0,51±0,66	0,38±1,20	<b>0,04</b>	1-2: <b>0,018</b>
	ТВз <sup>3</sup>	-45,0±145,2	+52,8±174,8	-21,4±169,6	+50,1±234,2	-28,1±112,8*	+78,0±162,8	-56,9±108,9	0,615	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	54,4±61,0	-9,7±56,0	68,2±18,7	+13,4±37,7	66,8±12,6	+22,1±59,5	64,4±28,6	0,175	-
	ПС <sup>1</sup>	1,25±0,35	-0,02±0,32	1,33±0,22	+0,10±0,25	1,32±0,21	+0,16±0,34	1,29±0,21	0,195	-
	Им <sup>3</sup>	0,12±0,25	+0,08±0,27	0,04±0,09	-0,02±0,11	0,07±0,11	-0,02±0,23	0,072±0,114	0,176	-
Стру п	ПН <sup>2</sup>	0,86±0,22	+0,07±0,29	0,85±0,33	+1,05±0,87	0,74±0,21	-0,07±0,48	0,81±0,35	0,183	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,07±0,51	-0,08±0,75	1,05±0,87	-1,35±4,66	1,16±0,79	+0,09±1,01	1,26±1,84	0,241	-
	ФА <sup>3</sup>	27,3±42,3	-14,8±49,0	44,2±62,5	-38,1±85,0	27,9±31,6	-10,0±27,1	40,9±55,2	0,063	-
	Эф <sup>2</sup>	1433±410*	-416±481	1565±461	-680±846	1555±424*	-543±711	1852±733	0,395	-
Стрес с	СУ <sup>1</sup>	1,28±0,51	+0,03±0,65	1,36±0,74	+0,07±0,94	1,15±0,42	+0,08±0,51	1,30±0,51	0,860	-
	Тч <sup>1</sup>	0,51±0,05	+0,04±0,07	0,51±0,06	+0,04±0,07	0,50±0,04	+0,04±0,10	0,51±0,09	0,843	-
	Сл <sup>1</sup>	14,2±6,3	+4,6±5,0	13,3±5,3	+4,0±5,7	13,3±5,8	+3,4±9,2	12,7±7,4	0,995	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	27,0±2,7*	+2,2±2,9	24,3±4,6	+1,3±3,9	26,3±2,4*	+2,4±2,6	24,3±4,1	0,433	-
	Ск <sup>1</sup>	9,17±1,85*	+0,73±1,79	8,32±2,10	+0,94±1,76	9,25±2,08*	+0,84±1,59	8,27±2,02	0,999	-
	Тч <sup>1</sup>	0,91±0,07*	+0,04±0,08	0,86±0,12	+0,00±0,09	0,89±0,07	+0,06±0,05	0,86±0,09	0,062	-
	Эф <sup>1</sup>	81,1±15,3*	+10,8±15,1	68,5±22,7	+4,5±16,2	76,5±13,7*	+12,3±11,5	68,4±18,3	0,128	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 Δ – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.

Таким образом, нарушения кратковременной памяти объективно выявлялись у пациентов с ДР, которым в дополнение к антидепрессантам назначались нейрометаболические/нейропротекторные препараты, что могло бы являться обоснованием и показанием для подобного рода комбинированной терапии. Однако результативность комбинированного применения тимоаналептиков с

нейрометаболическими/нейропротекторными препараты в настоящем исследовании не показало дополнительного прироста эффективности в отношении когнитивных нарушений по сравнению с монотерапией антидепрессантами. Данный факт не говорит о том, что применение препаратов, действие которых направлено на улучшение когнитивных функций, не целесообразно у депрессивных больных с когнитивными нарушениями, он лишь свидетельствует, что требуется дополнительный поиск средств, дающих в сочетании с антидепрессантами наилучший эффект в отношении когнитивных функций. Улучшение когнитивного статуса в среднем у пациентов, получавших монотерапию антидепрессантами, может быть отчасти следствием редукции депрессивной симптоматики, а отчасти результатом прокогнитивного эффекта определенных антидепрессантов.

Важно также отметить, что применение транквилизаторов в сочетании с антидепрессантами в итоге ни только не привело к ухудшению когнитивных функций у больных с ДР, но и способствовало улучшению средних показателей когнитивных функций, сопоставимому по степени с монотерапией антидепрессантами. Полученные данные полностью согласуются с результатами недавно опубликованного исследования Y. Duan и соавт. (2019).

Несмотря на ограничения настоящего исследования, в котором не предусматривалось рандомизированное сравнение отдельных антидепрессантов по их влиянию на когнитивные функции у больных с ДР, была предпринята попытка проанализировать наличие достоверных различий между когнитивными параметрами у пациентов, принимавших разные тимоаналептики.

Исходные средние показатели когнитивных функций в своем подавляющем большинстве достоверно не отличались у больных, принимавших разные антидепрессанты (Таблица 5.20). Исключение составили: индекс *эффективности* избирательности внимания, который был наилучшим в группе венлафаксина, и индекс *стабильности* зрительно-моторной реакции, оказавшийся лучшим в группе сертралина.

Близкими к статистически значимым ( $p=0,077$  по критерию Краскела-Уоллиса) были различия между группами пациентов, принимавших разные антидепрессанты, по средним параметрам вербальной кратковременной памяти. Они были ниже контрольных величин во многих группах больных, разделенных в зависимости от назначенного тимоаналептика, но только в группе пациентов, получавших сертралин, отличия были статистически значимыми по сравнению с контролем.

Таблица 5.20 – Сравнение исходных средних показателей когнитивных функций у больных с ДР в зависимости от принимаемого антидепрессанта

Показатели тестов	1		2		3		4		5		6		7		8		Контроль	p1	p2		
	вортиоксетин (13)	пароксетин (40)	сертралин (52)	флуоксетин (16)	циталоопрам и эсциталоопрам (51)	венлафаксин (8)	ТЦА (8)	другие (10)	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО					
ПС	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО				
	Pr <sup>1</sup>	26,8±2,9	21,5±7,2	22,3±4,5*	24,0±2,9	22,9±4,6	20,1±9,4	23,0±6,1	23,0±6,1	20,1±9,4	22,9±4,6	20,1±9,4	23,0±6,1	23,0±6,1	20,1±9,4	22,9±4,6	20,1±9,4	23,0±6,1	23,0±6,1	0,077	-
ПЛ	Ск <sup>1</sup>	14,6±3,7	13,2±3,3	13,5±2,8	13,2±0,7	13,9±3,6	13,2±0,7	14,2±2,0	14,9±3,1	13,9±3,6	14,9±3,1	14,2±2,0	14,2±2,0	14,2±2,0	14,9±3,1	11,9±4,7	14,8±4,6	14,8±4,6	14,8±4,6	0,905	-
	Тч <sup>1</sup>	0,89±0,10	0,72±0,23	0,74±0,15*	0,80±0,10	0,76±0,15	0,80±0,10	0,77±0,20	0,67±0,31	0,76±0,15	0,76±0,15	0,77±0,20	0,77±0,20	0,77±0,20	0,67±0,31	0,61±0,33	0,81±0,15	0,81±0,15	0,81±0,15	0,077	-
СМР	Эф <sup>1</sup>	78,1±18,0	53,1±29,1	53,3±22,5*	60,9±17,8	56,7±22,8	60,9±17,8	57,7±30,9	50,0±28,4	56,7±22,8	56,7±22,8	57,7±30,9	57,7±30,9	57,7±30,9	50,0±28,4	43,4±30,2	65,2±25,4	65,2±25,4	65,2±25,4	0,077	-
	Pr <sup>1</sup>	28,0±6,9	29,2±6,3	27,6±5,8	25,9±3,9	28,7±6,3	25,9±3,9	31,3±10,2	31,3±10,2	28,7±6,3	28,7±6,3	31,3±10,2	31,3±10,2	31,3±10,2	31,3±10,2	29,8±5,2	28,9±6,8	28,9±6,8	28,9±6,8	0,509	-
ИВ	Эф <sup>2</sup>	10505±2864*	10384±2015*	9397±2750*	9839±3027	9020±2260	9839±3027	9073±1650	9073±1650	9020±2260	9073±1650	9073±1650	9073±1650	9073±1650	9073±1650	10934±5329	8625±2686	8625±2686	8625±2686	0,166	-
	ЛР <sup>2</sup>	6810±2328*	6888±1474*	5934±1602	6050±1698	5960±1708	6050±1698	6035±1184	6035±1184	5960±1708	6035±1184	6035±1184	6035±1184	6035±1184	6035±1184	7332±2983	5673±1899	5673±1899	5673±1899	0,185	-
ОЧ	Ст <sup>2</sup>	58,6±17,7	46,7±14,2*	48,3±14,2*	47,2±20,5	48,9±15,0*	47,2±20,5	44,9±11,7	44,9±11,7	48,9±15,0*	44,9±11,7	43,8±8,8	43,8±8,8	43,8±8,8	44,9±11,7	61,4±31,3	53,9±15,8	53,9±15,8	53,9±15,8	0,391	-
	Эф <sup>2</sup>	8822±386	7919±2227	7782±2013	9344±2570	8834±3364	9344±2570	5990±1332	5990±1332	8834±3364	5990±1332	9726±2049	9363±792	9363±792	5990±1332	8353±2216	7758±2128	7758±2128	7758±2128	<b>0,039</b>	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	8680±185	7605±2015	7458±2120	8927±2406	8294±2917	8927±2406	5803±1290	5803±1290	8294±2917	5803±1290	8502±1859	8904±795	8904±795	5803±1290	7758±2128	7758±2128	7758±2128	7758±2128	0,070	-
	Ск <sup>1</sup>	60,9±11,1	55,3±12,6	47,0±14,9	54,7±12,6	54,6±15,3	54,7±12,6	38,9±12,9	38,9±12,9	54,6±15,3	38,9±12,9	57,0±12,3	54,1±3,7	54,1±3,7	38,9±12,9	54,1±12,3	54,1±12,3	54,1±12,3	54,1±12,3	0,242	-
АС	Pr <sup>1</sup>	29,2±5,4	25,5±4,6	26,3±4,8	26,8±4,4	28,1±6,4	26,8±4,4	29,1±5,0	29,1±5,0	28,1±6,4	29,1±5,0	26,3±8,1	27,5±7,1	27,5±7,1	29,1±5,0	27,8±7,4	27,8±7,4	27,8±7,4	27,8±7,4	0,595	-
	Ск <sup>1</sup>	9,72±1,80	8,48±1,52	8,78±1,62	8,93±1,46	9,36±2,14	8,93±1,46	9,71±1,66	9,71±1,66	9,36±2,14	9,71±1,66	8,77±2,72	9,16±2,37	9,16±2,37	9,71±1,66	9,34±2,73	9,34±2,73	9,34±2,73	9,34±2,73	0,595	-
СМР	ЛР <sup>2</sup>	297,6±21,3	306,1±36,7*	287,0±29,8	303,5±43,2	298,7±27,9*	303,5±43,2	297,8±38,1	297,8±38,1	298,7±27,9*	297,8±38,1	301,7±23,9	330,0±111,9	330,0±111,9	297,8±38,1	288,0±34,9	288,0±34,9	288,0±34,9	288,0±34,9	0,738	-
	Ст <sup>2</sup>	15,8±3,4	18,2±5,8	14,4±2,3*	16,1±5,3	17,1±3,7	16,1±5,3	14,9±2,3	14,9±2,3	17,1±3,7	14,9±2,3	17,8±4,7	18,2±6,9	18,2±6,9	14,9±2,3	15,9±3,2	15,9±3,2	15,9±3,2	15,9±3,2	<b>0,047</b>	3-5: 0,057 3-2: 0,075
АС	Вн <sup>3</sup>	-8,35±26,82	-4,95±23,81	1,50±25,32	-1,41±25,16	-0,01±21,90	-1,41±25,16	5,74±32,10	5,74±32,10	-0,01±21,90	5,74±32,10	9,42±13,79	23,10±53,94	23,10±53,94	5,74±32,10	0,024±35,68	0,024±35,68	0,024±35,68	0,024±35,68	0,911	-
	Pr <sup>1</sup>	10,6±6,0	9,5±4,1	10,3±5,4	9,4±3,2	10,4±6,2*	9,4±3,2	11,3±5,5	11,3±5,5	10,4±6,2*	11,3±5,5	8,5±3,5	7,6±2,3*	7,6±2,3*	11,3±5,5	11,7±5,1	11,7±5,1	11,7±5,1	11,7±5,1	0,952	-
АС	Ск <sup>1</sup>	2,87±1,47	2,59±0,92	2,73±1,35	2,28±0,81	2,72±1,44*	2,28±0,81	2,71±1,31	2,71±1,31	2,72±1,44*	2,71±1,31	2,30±0,14	1,93±0,62*	1,93±0,62*	2,71±1,31	3,05±1,19	3,05±1,19	3,05±1,19	3,05±1,19	0,829	-
	Тч <sup>1</sup>	0,72±0,18	0,73±0,14	0,74±0,16	0,83±0,05	0,74±0,11	0,83±0,05	0,83±0,04	0,83±0,04	0,74±0,11	0,83±0,04	0,73±0,26	0,80±0,06	0,80±0,06	0,83±0,04	0,76±0,11	0,76±0,11	0,76±0,11	0,76±0,11	0,357	-
АС	Эф <sup>1</sup>	25,0±15,4	22,7±12,8	24,6±14,3	24,7±8,0	24,8±17,2	24,6±14,3	29,7±14,8	29,7±14,8	24,8±17,2	29,7±14,8	20,7±17,1	18,9±5,6*	18,9±5,6*	29,7±14,8	28,4±15,4	28,4±15,4	28,4±15,4	28,4±15,4	0,922	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий по сравнению с контролем по критерию Манна-Уитни на уровне <0,05; ПС - память на слова, ПЛ - память на лица, ИВ - избирательность внимания, ОЧ - отыскивание чисел, СМР - сенсорная реакция, АС - арифметический счет, ФПНП - функциональная подвижность нервных процессов, ДН - динамичность, БНП - баланс нервных процессов, Струл - тест Струла, Стресс - стресс-тест, ИС - исключение слова.

Продолжение таблицы 5.20

Показатели тестов	1	2	3	4	5	6	7	8		p1	p2
								ТЦА (8)	другие (10)		
ФЛНП	вортиоксетин (13)										
	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО	М±СКО		
	Дн <sup>1</sup>	60,0±63,8	71,8±10,2	77,9±8,3	43,8±86,6	75,0±12,4	-45,2±169,4	72,0±9,0	72,6±14,7	0,728	-
	ПС <sup>1</sup>	1,52±0,35*	1,61±0,30	1,62±0,17	1,47±0,46*	1,56±0,15	0,87±0,96	1,61±0,23	1,67±0,24	0,364	-
БНП	ПСПИ <sup>2</sup>	520,0±428,8	426,6±107,8	404,0±13,4	604,7±573,1*	448,6±86,1	1370,0±1400,1	413,8±68,9	400,5±93,1	0,619	-
	Им <sup>3</sup>	-0,032±0,119	0,066±0,130*	0,001±0,309	0,002±0,219	-0,014±0,187	0,239±0,663	0,051±0,149	0,009±0,154	0,875	-
	Тч <sup>2</sup>	1,98±0,75	2,03±0,68	2,51±1,08*	2,14±0,63*	2,28±0,57*	2,03±0,76	2,15±0,55	1,90±0,77	0,597	-
	Ст <sup>2</sup>	2,28±0,72	3,36±2,54*	2,90±2,12	2,65±0,76*	3,55±1,29*	2,64±0,83	2,50±0,75	2,54±1,41	0,100	-
ДН	Вз <sup>3</sup>	0,54±1,37	0,64±1,27	1,30±1,77	0,78±1,08*	0,90±1,22	-0,09±1,11	0,82±0,78	0,38±1,20	0,391	-
	ТВз <sup>3</sup>	-72,0±114,9	-116,5±178,6*	-82,6±257,7	-63,4±150,1	-157,2±53,1*	-62,9±102,3	136,7±184,6	-56,9±108,9	0,315	-
	Дн <sup>1</sup>	69,3±11,2	63,1±14,1*	54,2±42,9*	59,2±37,8*	67,9±12,4	-0,3±93,7*	34,7±64,5	64,4±28,6	0,207	-
	ПС <sup>1</sup>	1,34±0,21	1,20±0,22*	1,22±0,33	1,26±0,21	1,29±0,11	0,96±0,37*	1,05±0,48	1,29±0,21	0,219	-
Стресс	Им <sup>3</sup>	0,089±0,087	0,041±0,199*	0,002±0,097*	0,05±0,178	0,024±0,103	-0,02±0,048*	0,148±0,326	0,072±0,114	0,187	-
	ПН <sup>2</sup>	0,80±0,20	0,84±0,46	0,81±0,42	0,90±0,45	0,84±0,59	0,80±0,01	0,85±0,46	0,81±0,35	0,995	-
	ЛД <sup>3</sup>	0,96±0,24	1,25±0,81	1,59±2,79	1,04±1,11	3,39±6,79	1,00±0,42	1,22±0,82	1,26±1,84	0,891	-
	ФА <sup>3</sup>	20,0±23,0	45,8±59,3	55,5±62,2	66,6±75,9	63,9±86,9	30,8±7,0	51,0±68,5	40,9±55,2	0,543	-
ИС	Эф <sup>2</sup>	2155±1039	2078±767	2006±832	1974±839	2442±1506	1836±53	2234±959	1852±733	0,909	-
	СУ <sup>1</sup>	1,34±0,45	1,09±0,42	1,30±0,63	1,24±0,65	1,24±0,33	0,88±0,62*	1,27±0,56	1,30±0,51	0,260	-
	Тч <sup>1</sup>	0,49±0,09	0,45±0,07*	0,47±0,06*	0,48±0,09*	0,50±0,04	0,41±0,08*	0,53±0,18	0,51±0,09	0,123	-
	Сл <sup>1</sup>	11,8±4,5	8,3±2,0*	9,5±3,6*	10,1±5,3*	13,5±8,4	8,7±3,6*	14,6±16,0	12,7±7,4	0,180	-
АС	Пр <sup>1</sup>	25,3±2,8	23,0±3,8	23,8±4,1	24,5±3,7	22,0±5,5	25,0±5,7	20,0±4,3*	24,3±4,1	0,148	-
	Ск <sup>1</sup>	7,72±1,46	8,17±2,33	8,11±2,55	8,16±1,71	7,66±2,53	10,29±1,36	6,75±2,12	8,27±2,02	0,396	-
	Тч <sup>1</sup>	0,90±0,07	0,82±0,09*	0,87±0,06	0,86±0,08	0,81±0,13	0,83±0,19	0,82±0,09	0,86±0,09	0,394	-
	Эф <sup>1</sup>	73,8±13,1	60,6±15,5	67,4±15,5	68,5±16,4	57,9±24,7	68,2±34,6	51,8±15,2*	68,4±18,3	0,147	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; р1 – значимость различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса; р2 – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий по сравнению с контролем по критерию Манна-Уитни на уровне <0,05; ПС – память на слова, ПЛ – память на лица, ИВ – избирательность внимания, ОЧ – отыскивание чисел, СМР – сенсорная реакция, АС – арифметический счет, ФЛНП – функциональная подвижность нервных процессов, ДН – динамичность, БНП – баланс нервных процессов, Стресс – тест Струпа, Стресс – тест-тест, ИС – исключение слова.

Анализ динамики когнитивных показателей в группах пациентов, принимавших разные антидепрессанты, выявил ряд особенностей, некоторые из которых оказались статистически значимыми (Таблица 5.21). Обратил на себя внимание тот факт, что единственной группой, в которой произошло ухудшение показателей вербальной кратковременной памяти, стали пациенты, принимавшие ТЦА. При применении венлафаксина, напротив, отмечалась самая выраженная положительная динамика индексов в тесте «Память на слова». Относительно небольшое количество пациентов в обеих группах, по-видимому, не позволило выявленным изменениям стать достоверными по сравнению с контрольными, хотя такая тенденция присутствовала ( $p=0,093$  по критерию Краскела-Уоллиса для индекса *эффективность* в тесте «Память на слова»). ТЦА и венлафаксин отрицательно повлияли на средние показатели избирательности внимания ( $p=0,089$  по критерию Краскела-Уоллиса для индекса *стабильность* в тесте «Избирательность внимания»), тогда как при применении других антидепрессантов отмечалась в целом положительная динамика. ТЦА, а также миртазапин и тразодон, оцениваемые вместе, имели тенденцию к отрицательному воздействию на распределение внимания («Отыскивание чисел»). ТЦА ожидаемо способствовали замедлению зрительно-моторной реакции, а вот подобное действие флуоксетина стало неожиданным по сравнению с другими СИОЗС, в среднем незначительно влиявшим на психомоторику. Такая особенность действия флуоксетина уже отмечалась и в других исследованиях (Mendhe P.P. et al., 2017).

Таблица 5.21 – Итоговая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с ДР в зависимости от принимаемого антидепрессанта

Показатели тестов	1		2		3		4		5		6		7		8		Контр оль	p1	p2
	вортиоксетин (13)		пароксетин (40)		сертралин (52)		флуоксетин (16)		циталолам и эсциталолам (51)		венлафаксин (8)		ТЦА (8)		другие (10)				
	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)			
ПС	Пр <sup>1</sup>	28,5±1,4*	+1,8±3,3	24,4±6,5	+4,0±4,6	25,2±4,5	+2,0±4,9	24,0±5,3	+0,0±1,7	25,8±3,9	+2,2±3,4	+10,3±9,9	22,3±4,0	0,7±5,7	20,0±5,9	+0,5±6,7	24,4±4,5	0,153	-
	Ск <sup>1</sup>	16,5±4,0	+2,2±3,5	15,3±4,8	+2,3±2,6	15,2±3,7	+1,5±3,4	16,9±6,7	+3,9±6,1	16,8±4,3*	+2,6±2,8	12,8±2,9	14,0±3,8	0,2±2,2	14,5±4,8	+2,0±2,1	14,8±4,6	0,643	-
	Тч <sup>1</sup>	0,95±0,05*	+0,06±0,11	0,81±0,21	+0,13±0,15	0,84±0,15	+0,07±0,16	0,80±0,18	0,00±0,06	0,86±0,13	+0,07±0,11	0,88±0,08	0,74±0,14	0,02±0,19	0,69±0,17	+0,03±0,24	0,81±0,15	0,179	-
ЭФ <sup>1</sup>	ЭФ <sup>1</sup>	89,0±9,5*	+11,5±21,8	67,7±8,2	+19,7±17,1	70,0±2,8	+12,0±25,5	62,6±3,2	+1,4±1,3	73,2±2,9	+13,3±20,4	76,0±6,2	52,2±3,0	5,6±3,1	44,3±5,8	1,7±2,2,7	65,2±2,5,4	0,093	-
	Пр <sup>1</sup>	29,2±7,2	+1,2±7,1	28,5±8,0	1,7±8,2	27,7±6,4	0,2±7,6	31,0±9,3	+5,3±1,0	29,1±6,9	+0,4±8,4	32,2±1,3	26,4±3,4	4,8±4,7	24,3±2,8	6,0±5,3	28,9±6,8	0,195	-
	ЭФ <sup>2</sup>	9690±306	815±3005	8902±3005	1300±3341	8444±1806	624±2810	7368±1283	1643±2097	8562±1801	508±2232	8625±1909	8313±2433	659±1392	10650±5976	109±2604	8625±2686	0,961	-
ЛР <sup>2</sup>	ЛР <sup>2</sup>	6420±205	390±1945	6170±1901	728±1832	5417±1407	426±1711	4959±1277	582±2222	5671±1468	297±1833	5990±1750	5410±2075	993±1611	6204±3223	1022±1129	5673±1899	0,911	-
	СГ <sup>2</sup>	57,6±21,5	1,0±16,7	52,6±17,1	+6,9±9,5	47,3±9,4*	0,4±13,4	40,2±12,1*	11,3±1,0	47,6±12,2*	1,3±15,5	47,0±12,6	38,9±6,8*	2,5±3,7	63,7±35,2	0,8±11,2	53,9±15,8	0,370	-
	ЭФ <sup>2</sup>	7746±114	1077±1535	6963±1498*	1182±1647	7565±1642	526±1454	10309±3304	531±1292	6583±1676*	1220±1749	6559±1345	9961±4635	+643±2561	7843±3640	162±2156	8353±2216	0,797	-
ИВ	ЛР <sup>2</sup>	7179±157	1502±1757	6719±1503*	1147±1483	7378±1583	532±1422	9926±3454	6529±1656*	888±1384	6334±1459	9524±4310	+672±2571	7718±3714	71±2068	7758±2128	0,706	-	
	СГ <sup>2</sup>	31,7±16,8*	29,2±5,6	53,1±10,0	2,1±12,7	52,9±8,3	+1,1±1,3,8	49,3±4,6	10,8±16,9	52,9±16,4	1,7±14,6	43,3±14,3	62,1±15,9	+7,9±6,6	52,3±11,3	3,5±6,4	54,1±12,3	0,089	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений динамики с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий итоговых показателей по сравнению с контролем по 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, Стрп – тест Струпа, Стресс – стресс-тест, ИС – исключение слова.

Продолжение таблицы 5.21

Показатели тестов	1		2		3		4		5		6		7		8		Контр-оль	p1	p2
	вортикоктетин (13)		пароксетин (40)		сертралин (52)		флуоксетин (16)		циталоопрам и эсциталоопрам (51)		венлафаксин (8)		ТЦА (8)		другие (10)				
	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)			
ОЧ	30,9±8,0	+1,8±4,6	28,4±4,9	+2,3±4,2	29,8±8,1	+3,7±5,4	38,0±4,2	+8,0±0,0	31,3±6,6*	+2,4±4,9	33,0±8,5	+3,0±2,0	23,0±1,3,9	3,3±10,5	25,3±3,8	-2,0±4,2	27,8±7,4	0,199	-
	10,30±2,67	+0,59±1,53	9,48±1,68	+0,79±1,47	9,98±2,75	+1,28±1,87	12,66±1,41	+2,66±0,00	10,44±2,20*	+0,81±1,63	11,00±2,84	+1,00±0,66	7,66±4,63	1,11±3,51	8,42±1,26	0,67±1,42	9,34±2,73	0,228	-
СМР	304,7±28,8	+8,9±2,9,7	296,3±24,9	+3,4±1,7,7	295,3±25,6	+4,8±2,1,0	326,7±89,7	+28,5±84,4	295,6±29,2	4,3±24,9	305,1±38,4	+7,3±5,2,6	307,4±24,9	+16,0±15,2	310,6±33,9	52,7±109,5	288,0±34,9	0,715	-
	17,0±4,4	+1,7±4,5	16,7±4,2	0,2±2,7	16,9±2,5	+2,7±2,5	18,7±2,6	+1,0±6,0	16,7±3,6	0,2±3,9	15,0±2,8	+0,1±4,2	13,9±3,8	2,1±2,1	19,8±2,3*	-0,5±8,9	15,9±3,2	0,089	-
Вн <sup>3</sup>	3,44±25,36	+12,17±34,67	3,53±1,7,29	+13,96±29,18	8,27±2,6,83	4,08±4,1,44	0,02±4,9,42	4,01±4,5,58	3,69±2,4,72	3,08±2,7,62	5,46±1,9,96	0,27±3,0,00	18,17±18,09	5,88±7,85	5,48±1,0,83	37,36±70,32	0,024±35,68	0,591	-
	12,4±5,1	+2,2±2,9	10,5±5,6	+1,8±2,0	10,6±5,8	+1,2±2,9	13,0±2,8	+2,5±0,7	12,8±6,8	2,1±3,1	14,3±6,2	+3,5±3,1	10,5±2,1	+2,0±5,7	9,8±2,9	+1,0±1,6	11,7±5,1	0,888	-
Ск <sup>1</sup>	3,07±1,24	+0,29±0,54	2,86±1,42	+0,52±0,67	3,13±1,53	+0,62±0,83	2,90±0,71	+0,40±0,00	3,42±1,55	+0,57±0,60	3,45±1,31	+0,85±0,64	2,80±0,28	+0,50±0,42	13,46±20,39	+11,21±21,08	3,05±1,19	0,753	-
	0,80±0,08	+0,08±0,21	0,75±0,19	+0,03±0,14	0,67±0,18	+0,05±0,21	0,90±0,02*	+0,05±0,05	0,72±0,14	0,00±0,13	0,82±0,11	0,00±0,16	0,75±0,08	+0,02±0,34	0,57±0,29	0,21±0,34	0,76±0,11	0,629	-
Эф <sup>1</sup>	31,4±13,5	+7,5±0,5	25,5±15,0	+5,1±6,2	23,3±1,7,1	+1,0±1,6	37,7±6,9	+9,6±4,3	30,6±2,0,1	+5,5±1,0,5	37,8±2,0,3	+9,6±1,3,8	24,2±8,2	+3,5±2,5,3	17,4±1,3,9	3,8±13,2	28,4±1,5,4	0,651	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений динамики с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий итоговых показателей по сравнению с контролем по 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.



Продолжение таблицы 5.21

Показатели тестов	1		2		3		4		5		6		7		8		Контр-оль	p1	p2
	вортиоксетин (13)		пароксетин (40)		сертралин (52)		флуоксетин (16)		циталопрам и эсциталопрам (51)		венлафаксин (8)		ТЦА (8)		другие (10)				
	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)			
ФП НП	Дн <sup>1</sup>	70,5±15,2	2,5±14,5	77,3±9,0	4,9±13,8	64,4±49,7	8,2±50,5	81,4±56,6	2,9±11,6	76,3±10,6	33,6±89,3	1,9±6,3	72,1±190,8*	26,9±360,2	66,8±8,3	5,8±10,5	72,6±14,7	0,531	-
	ПС <sup>1</sup>	1,78±0,29*	+0,05±0,22	1,76±0,16	+0,17±0,15	1,65±0,37	+0,04±0,31	1,88±0,00	+0,16±0,22	1,68±0,24	+0,20±0,44	+0,24±0,32	0,74±0,61*	0,13±1,57	1,67±0,25	0,01±0,22	1,67±0,24	0,424	-
ПС	ПС	355,5±86,8*	32,7±83,2	372,0±51,3	48,0±75,0	463,6±379,4	+45,0±356,9	320,0±42,4	75,0±63,6	395,0±66,3	214,0±592,3	110,0±105,4	1310±1146*	60,0±254,6	375,0±83,6	10,0±52,5	400,5±93,1	0,616	-
	Им <sup>3</sup>	0,068±0,165	+0,092±0,118,2	0,007±0,066	+0,107±0,122	0,029±0,134	+0,099±0,134	0,110±0,028	+0,05±0,099	0,007±0,136	0,012±0,259	0,042±0,085	0,222±0,314	0,017±0,977	0,045±0,211	+0,045±0,150	0,009±0,154	0,591	-
БН П	Тч <sup>2</sup>	1,97±0,59	0,06±0,59	1,88±0,66	0,31±0,69	1,74±0,63	0,21±0,66	2,38±1,03	+0,07±0,80	1,64±0,40	0,45±0,54	0,12±0,44	1,85±0,65	0,19±0,46	2,10±0,59	+0,08±0,52	1,90±0,77	0,139	-
	Ст <sup>2</sup>	2,05±0,64	0,26±0,67	2,55±1,48	0,79±2,97	2,32±0,88	0,66±2,55	2,74±1,27	1,77±4,58	2,26±0,76	0,30±1,00	1,54±1,70	4,16±4,93	+1,52±4,07	2,23±0,50	0,33±1,23	2,54±1,41	0,117	-
Вз <sup>3</sup>	Вз <sup>3</sup>	0,22±1,24	0,37±0,78	0,15±1,04	0,38±0,84	0,02±0,88	0,39±0,92	0,56±2,00	0,42±0,83	0,58±2,68	0,24±2,80	0,77±0,95	0,18±0,38	0,14±1,16	0,11±1,40	0,57±0,80	0,38±1,20	0,660	-
	ТВз <sup>3</sup>	36,7±188,3	+28,2±127,8	2,5±182,3*	+106,8±212,0	77,2±119,8	+13,6±119,8	8,5±180,8	+186,1±318,7	60,7±90,1	+3,4±173,8	+155,1±83,9	53,0±74,2*	+108,5±131,4	19,9±187,2	+140,3±210,1	56,9±108,9	<b>0,019</b>	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	61,6±12,4	7,9±14,6	63,5±49,4	+0,9±47,9	69,9±8,7	+9,6±35,7	46,4±85,8	14,8±93,7	61,0±40,9	+3,3±57,0	+3,0±10,8	24,6±76,0	+33,4±101,1	69,6±9,6	+65,4±75,3	64,4±28,6	0,050	-
	ПС <sup>1</sup>	1,34±0,19	0,00±0,19	1,33±0,28	+0,13±0,34	1,38±0,20	+0,10±0,26	1,21±0,39	0,03±0,41	1,29±0,28	+0,04±0,31	0,16±0,19	1,00±0,46	0,00±0,48	1,12±0,37	+0,32±0,41	1,29±0,21	<b>0,018</b>	2-6: 0,066
Им <sup>3</sup>	Им <sup>3</sup>	0,104±0,132	+0,003±0,127	0,07±0,198	+0,025±0,225	0,045±0,097	0,000±0,091	0,140±0,322	+0,136±0,379	0,090±0,198	+0,018±0,227	0,006±0,110	0,203±0,327	+0,216±0,332	0,119±0,130	0,185±0,474	0,072±0,114	0,339	-

Примечание — <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений динамики с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий итоговых показателей по сравнению с контролем по критерию Манна-Уитни на уровне <0,05; ПС - память на слова, ПЛ1 - 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, Струл - тест Струпа, Стресс - стресс-тест, ИС - исключение слова.

Окончание таблицы 5.21

Показатели тестов	1		2		3		4		5		6		7		8		p1	p2
	вортикоксетин (13)		пароксетин (40)		сертралин (52)		флуоксетин (16)		циталограм и эсциталограм (51)		венлафаксин (8)		ТЦА (8)		другие (10)			
	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)	Итог (M±C KO)	Δ (M±C KO)		
Стр уп	0,87±0,14	+0,11±0,29	0,72±0,22	0,17±0,67	0,81±0,17	+0,07±0,34	1,06±0,62	+0,14±0,07	0,85±0,24	0,00±0,40	0,27±0,79	0,67±0,00	0,12±0,01	0,96±0,50	+0,10±0,90	0,81±0,35	0,412	-
	1,05±0,17	+0,08±0,25	1,62±1,32*	+0,44±1,83	1,13±0,62	0,79±0,30	0,65±0,58	0,13±0,25	0,96±0,30	0,17±1,06	4,04±9,01	0,84±0,02	0,16±0,41	0,66±0,59	0,57±1,14	1,26±1,84	0,913	-
	12,7±9,9	6,2±23,7	34,2±4,0	16,1±34,1	30,1±1,7	19,4±5,4	75,8±07,6	0,9±4,2	26,4±7,2	29,8±5,9,9	81,2±9,7,0	17,4±2,1	13,4±5,0	83,0±9,2,5	+25,5±95,0	40,9±5,2	0,892	-
ЭФ <sup>2</sup>	1581±563	691±815	1532±353	494±643	1524±438*	446±413	1289±31	893±121	1421±438*	449±613	1927±376	1703±710	133±76	1481±260	815±978	1852±733	0,665	-
	1,16±0,31	0,20±0,69	1,14±0,65*	+0,06±0,62	1,28±0,47	0,02±0,77	1,60±0,92	+0,26±1,25	1,28±0,49	+0,11±0,56	1,44±0,56	0,97±0,38	+0,09±0,62	1,52±0,41	0,05±0,69	1,30±0,51	0,806	-
	0,53±0,05	+0,04±0,05	0,52±0,05	+0,07±0,07	0,49±0,05	+0,03±0,06	0,50±0,05	+0,05±0,07	0,52±0,04	+0,05±0,07	0,52±0,06	0,47±0,06	+0,05±0,05	0,49±0,09	0,05±0,23	0,51±0,09	0,696	-
ИС	18,2±7,4*	+7,0±4,5	15,0±6,0*	+6,8±5,6	12,7±6,1	+3,5±4,2	11,1±2,2	+1,7±5,9	13,4±5,0	+4,3±4,9	15,8±6,4	9,7±5,0	+1,0±1,5	11,4±4,2	6,2±21,8	12,7±7,4	<b>0,011</b>	<b>2-7: 0,046</b>
	28,1±1,6*	+2,8±2,4	24,8±2,4	+1,9±2,7	26,7±2,9*	+3,0±2,6	26,5±0,7	+6,5±2,1	25,7±4,1*	+0,4±3,0	25,7±5,9	24,0±4,2	1,0±1,4	25,2±4,3	+3,4±3,0	24,3±4,1	<b>0,003</b>	<b>3-5: 0,048</b>
	8,98±1,95	+1,26±1,63	8,90±2,37	+0,51±1,69	8,93±1,86	+0,83±1,67	8,79±0,47	+2,67±0,29	9,02±2,09	+0,49±1,78	8,72±0,87	10,2±3,25	0,08±1,89	9,10±2,42	+1,25±1,76	8,27±2,02	,130	-
ЭФ <sup>1</sup>	0,96±0,04*	+0,06±0,06	0,86±0,08	+0,04±0,05	0,92±0,07*	+0,04±0,07	0,88±0,02	+0,07±0,06	0,89±0,10	+0,01±0,10	0,86±0,17	0,80±0,14	0,03±0,05	0,86±0,12	+0,07±0,10	0,86±0,09	,310	-
	88,8±9,0*	+15,0±11,4	69,0±2,8	+8,9±1,0	80,4±5,1*	+13,3±11,6	75,5±4,6	+24,1±11,1	75,0±1,9*	+3,0±6,9	72,5±3,1,0	61,3±2,4,7	6,9±9,8	71,0±2,3,9	+16,5±15,2	68,4±1,8,3	<b>0,023</b>	-

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительные средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p1 – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела-Уоллиса; p2 – значимость парных сравнений динамики с учетом поправки Бонферрони; \* достоверность различий итоговых показателей по сравнению с контролем по 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, ФШП – функциональная подвижность нервных процессов, ДН – динамичность, БНП – баланс нервных процессов, Струп – тест Струпа, Стресс – стресс-тест, ИС – исключение слова.

ТЦА отрицательно повлияли на показатели сдерживающего контроля в тесте «go/no-go» (ФПНП), так что их итоговые значения оказались достоверно хуже контрольных величин.

Пароксетин положительно проявил себя в отношении прироста среднего максимального темпа (*пропускной способности*) формирования нового навыка в тесте «Динамичность», в то время как флуоксетин и особенно венлафаксин понизили данный параметр. Пароксетин и вортиоксетин также существенно улучшили исполнительные функции пациентов с ДР в условиях эмоционального напряжения («Стресс-тест»), особенно по сравнению с незначительным влиянием ТЦА.

Вортиоксетин, сертралин и в меньшей степени циталопрам/эсциталопрам продемонстрировали статистически значимый рост показателей понятийно-логического мышления.

По итогу исследования наибольшее число когнитивных показателей, достоверно отличавшихся от средних контрольных значений в лучшую сторону, отмечалось в группе пациентов, принимавших вортиоксетин (11 индексов), на втором месте располагался циталопрам/эсциталопрам (7 индексов), далее – пароксетин (6 индексов), сертралин (5 индексов) и на последнем месте из СИОЗС – флуоксетин (1 индекс). В группах пациентов, принимавших венлафаксин и миртазапин/тразодон итоговые средние показатели достоверно не отличались от контрольных значений, возможно из-за меньшего числа входивших в них больных. ТЦА, несмотря на небольшое число пациентов, принимавших их в ходе исследования, стали единственной группой антидепрессантов, в которой выявлялись показатели с достоверной отрицательной динамикой.

Таким образом, можно сделать вывод, что антидепрессанты по-разному влияют на когнитивные функции у пациентов с ДР. Эти различия касаются не только тимоаналептиков с отличающимися фармакодинамическими профилями, но и препаратов, относящихся к одной группе – СИОЗС.

Сравнительный *post hoc* анализ когнитивных функций у пациентов с ДР в зависимости от результативности антидепрессивной терапии, показал, что

респондеры отличались от нон-респондеров по некоторым исходным показателям (Таблица 5.22). Достоверное различие оказалось только одно, и оно относилось к среднему показателю *точности* оперативной памяти («Арифметический счет»). Исходные средние значения этого параметра как в общей выборке больных с ДР (Таблица 4.19), так и в группах респондеров и нон-респондеров статистически значимо не отличались от контрольных значений, тем не менее в группе респондеров исходный средний индекс был достоверно ниже ( $p=0,017$  по критерию Манна-Уитни) по сравнению с группой нон-респондеров. Еще двумя когнитивными показателями, отличия которых между группами респондеров и нон-респондеров были близки к статистически значимым, стали параметры когнитивной гибкости, оцениваемые в тесте Струпа, – *полнезависимость* ( $p=0,052$  по критерию Манна-Уитни), и *эффективность* ( $p=0,055$  по критерию Манна-Уитни). Величина *полнезависимости* в группе респондеров до начала терапии была лучше по сравнению с нон-респондерами, а индекс *эффективности* был хуже.

Наличие достоверных различий между респондерами и нон-респондерами по исходным когнитивным показателям дало основание рассматривать когнитивные функции в качестве потенциальных предикторов эффективности антидепрессивной терапии. Результаты применения модели множественной линейной регрессии для оценки прогностической значимости когнитивных параметров представлены ниже в соответствующем подразделе. Прежде был проведен анализ информативности показателя *точности* оперативной памяти («Арифметический счет») для прогнозирования положительного результата – ответа на терапию антидепрессантами (респонса) и сделан выбор его оптимального прогностического значения (так называемая точка отсечения, англ. – cut-off).

Таблица 5.22 – Сравнение исходных средних показателей когнитивных функций у больных с ДР в зависимости от ответа на терапию

Показатели тестов		Респондеры (151)	Нон-респондеры (47)	Контроль	p
		М±СКО	М±СКО	М±СКО	
ПС	Пр <sup>1</sup>	22,6±5,5*	21,8±7,1	24,4±4,5	0,900
	Ск <sup>1</sup>	13,7±3,2	13,3±3,7	14,8±4,6	0,723
	Тч <sup>1</sup>	0,75±0,18*	0,73±0,23	0,81±0,15	0,922
	Эф <sup>1</sup>	56,5±24,1*	54,7±28,2	65,2±25,4	0,909
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	28,6±6,7	27,8±3,8	28,9±6,8	0,966
	Эф <sup>2</sup>	9619±2746*	9562±1994*	8625±2686	0,818
	ЛР <sup>2</sup>	6244±1825*	6248±1414*	5673±1899	0,896
	Ст <sup>2</sup>	49,1±16,8*	48,6±12,2	53,9±15,8	0,645
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8503±2595	8349±2078	8353±2216	0,584
	ЛР <sup>2</sup>	8137±2391	7788±1850	7758±2128	0,782
	Ст <sup>2</sup>	54,1±13,4	50,8±13,3	54,1±12,3	0,373
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	27,2±5,9	27,6±4,1	27,8±7,4	0,781
	Ск <sup>1</sup>	9,06±1,95	9,18±1,37	9,34±2,73	0,808
СМР	ЛР <sup>2</sup>	298,9±37,0*	296,9±36,3	288,0±34,9	0,468
	Ст <sup>2</sup>	16,1±3,6	17,6±6,2	15,9±3,2	0,605
	Вн <sup>3</sup>	-0,27±27,14	-2,02±18,02	0,024±35,68	0,895
АС	Пр <sup>1</sup>	10,0±5,4*	10,3±4,7	11,7±5,1	0,474
	Ск <sup>1</sup>	2,65±1,31*	2,60±1,08	3,05±1,19	0,867
	Тч <sup>1</sup>	0,74±0,13	0,79±0,15	0,76±0,11	<b>0,017</b>
	Эф <sup>1</sup>	23,8±14,7	26,6±13,2	28,4±15,4	0,268
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	61,6±56,2	52,4±72,3	72,6±14,7	0,962
	ПС <sup>1</sup>	1,55±0,36*	1,52±0,46	1,67±0,24	0,855
	ПСПИ <sup>2</sup>	496,5±373,8*	555,4±535,9	400,5±93,1	0,574
	Им <sup>3</sup>	-0,042±0,173*	0,011±0,278	-0,009±0,154	0,782
БНП	Тч <sup>2</sup>	2,13±0,69*	2,12±0,70*	1,90±0,77	0,908
	Ст <sup>2</sup>	2,96±2,12*	2,92±1,37*	2,54±1,41	0,438
	Вз <sup>3</sup>	0,77±1,22*	0,42±1,12	0,38±1,20	0,162
	ТВз <sup>3</sup>	-103,8±175,5*	-98,1±155,8	-56,9±108,9	0,870
ДН	Дн <sup>1</sup>	57,8±36,5*	45,3±60,4*	64,4±28,6	0,926
	ПС <sup>1</sup>	1,22±0,28	1,20±0,29	1,29±0,21	0,907
	Им <sup>3</sup>	0,04±0,16*	0,06±0,18	0,072±0,114	0,514
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,82±0,40	0,99±0,51	0,81±0,35	<b>0,052</b>
	ЛД <sup>3</sup>	1,43±2,47	1,01±0,80	1,26±1,84	0,410
	ФА <sup>3</sup>	53,1±64,7	58,8±73,6	40,9±55,2	0,994
	Эф <sup>2</sup>	2125±904*	1764±630	1852±733	<b>0,055</b>
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,25±0,58	1,15±0,49	1,30±0,51	0,370
	Тч <sup>1</sup>	0,47±0,09*	0,47±0,06*	0,51±0,09	0,835
	Сл <sup>1</sup>	10,3±6,4*	9,5±3,2*	12,7±7,4	0,674
ИС	Пр <sup>1</sup>	23,8±4,0	23,4±4,3	24,3±4,1	0,722
	Ск <sup>1</sup>	8,00±2,17	8,05±1,93	8,27±2,02	0,753
	Тч <sup>1</sup>	0,86±0,08	0,83±0,10	0,86±0,09	0,203
	Эф <sup>1</sup>	66,5±16,4	62,7±18,9	68,4±18,3	0,478

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p - значимость различий между группами по критерию Манна-Уитни; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.

Построение ROC-кривой для соотношения между долями пациентов, верно и ошибочно классифицированных как респондеры по показателю *точность* в тесте

«Арифметический счет», показало достоверную (площадь под кривой – 0,659,  $p=0,016$ ) предсказательную вероятность (Рисунок 5.2).

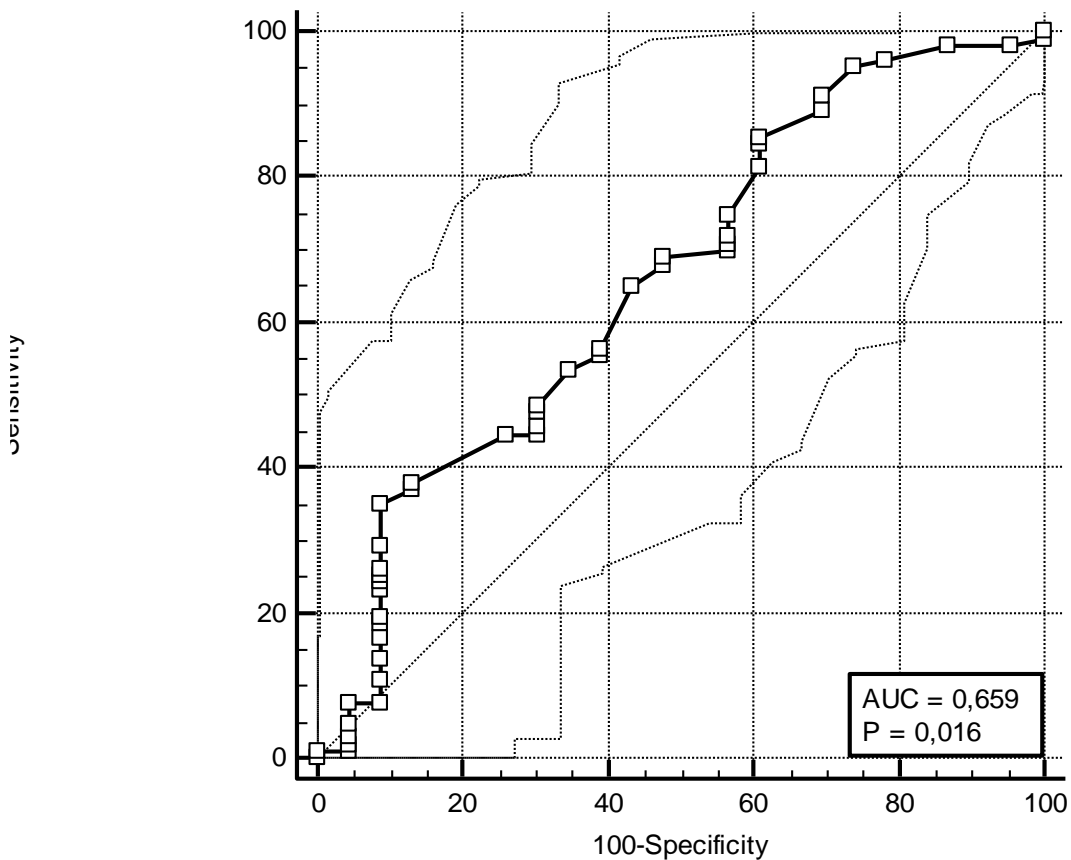


Рисунок 5.2 – Соотношение между долями пациентов, верно и ошибочно классифицированных как респондеры (ROC-кривая) по показателю точность в тесте «Арифметический счет»

Определение оптимального прогностического значения параметра *точность* в тесте «Арифметический счет» проводилось методом расчета индекса Юдена J (Таблица 5.23). Полученное значение точки cut-off означало, что при значении *точности* оперативной памяти меньше 0,714, вероятность положительного эффекта в ответ на антидепрессивную терапию увеличивалась в 4 раза. При этом чувствительность прогностической оценки составляла 34,95%, а специфичность – 91,3%.

Таблица 5.23 – Оптимальное значение показателя точность в тесте «Арифметический счет» для прогноза ответа на терапию антидепрессантами

Точка cut-off	Чувствительность	Специфичность	Нон-респондеры	Респондеры	LR	p
≤0,714 (25,4% от выборки)	34,95%	91,3%	6,2%	93,8%	4,0	0,014
>0,714 (74,6% от выборки)			22,3%	77,7%		

Примечание – LR – отношение правдоподобия; p - значимость различий между группами по критерию хи-квадрат.

Улучшение средних когнитивных показателей в ответ на тимоаналептическую терапию было ожидаемо более выраженным в группе респондеров по сравнению с нон-респондерами в отношении большинства параметров, а для шести индексов из тестов на вербальную кратковременную память, избирательность внимания, зрительно-моторную реакцию, сдерживающий контроль «go/no-go» и «стоп/сигнал», а также когнитивную гибкость разница была достоверной или очень близкой к статистически значимой (Таблица 5.24). Средние показатели *стабильности* избирательности внимания, *латентности* зрительно-моторной реакции и *предельной скорости переработки информации* в тесте «go/no-go» (ФПНП) в группе нон-респондеров ухудшились по сравнению с исходными величинами, что кардинально отличалось от положительной динамики у респондеров.

По аналогии с респонсом на антидепрессивную терапию сравнительный *post hoc* анализ когнитивных функций у пациентов с ДР был проведен в группах больных, достигших и не достигших симптоматической ремиссии. При сравнении исходных средних показателей обе группы очень мало отличались между собой (Таблица 5.25). Единственной достоверной разницей между группами стала лучшая *точность* понятийно-логического мышления до начала терапии антидепрессантами у пациентов, достигших в ходе 12 недель исследования симптоматической ремиссии.

Таблица 5.24 – Итоговая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с ДР в зависимости от ответа на терапию

Показатели тестов		Респондеры (151)		Нон-респондеры (47)		Контроль М±СКО	р Δ
		Итог (М±СКО)	Δ (М±СКО)	Итог (М±СКО)	Δ (М±СКО)		
ПС	Пр <sup>1</sup>	25,7±4,4*	+2,7±4,7	23,3±6,0	+1,4±5,5	24,4±4,5	0,098
	Ск <sup>1</sup>	16,0±4,3*	+2,4±3,1	14,4±3,8	+0,5±2,9	14,8±4,6	<b>0,052</b>
	Тч <sup>1</sup>	0,86±0,14*	+0,09±0,16	0,78±0,19	+0,05±0,18	0,81±0,15	0,069
	Эф <sup>1</sup>	72,9±23,6*	+14,9±21,9	60,6±25,5	+5,3±24,1	65,2±25,4	0,078
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	28,7±7,1	-0,2±8,1	28,4±7,1	-0,3±7,0	28,9±6,8	0,755
	Эф <sup>2</sup>	8680±2413	-879±2712	8784±2451	-396±2127	8625±2686	0,421
	ЛР <sup>2</sup>	5750±1666	-504±1860	5765±1829	-417±1262	5673±1899	0,543
	Ст <sup>2</sup>	49,0±15,2*	-0,5±14,7	49,8±15,4	+1,2±17,3	53,9±15,8	0,764
ИВ	Эф <sup>2</sup>	7862±2287	-1030±1758	7878±2926	-512±1886	8353±2216	0,614
	ЛР <sup>2</sup>	7660±2300	-865±1503	7513±2773	-500±1835	7758±2128	0,65
	Ст <sup>2</sup>	50,9±11,6	-7,8±15,5	56,2±12,5	+3,9±9,3	54,1±12,3	<b>0,01</b>
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	29,8±7,0*	+2,3±4,6	31,5±8,6	+3,1±7,2	27,8±7,4	0,567
	Ск <sup>1</sup>	9,94±2,33*	+0,78±1,55	10,55±2,96	+1,08±2,48	9,34±2,73	0,590
СМР	ЛР <sup>2</sup>	296,9±27,7*	-4,5±32,0	311,8±46,2*	+29,7±36,9	288,0±34,9	<b>0,000</b>
	Ст <sup>2</sup>	16,7±3,3	+0,4±3,9	16,7±4,3	+1,5±3,7	15,9±3,2	0,276
	Вн <sup>3</sup>	0,33±22,91	+2,33±34,39	- 13,68±28,99	-9,73±34,09	0,024±35,68	0,097
АС	Пр <sup>1</sup>	11,5±6,0	+1,8±2,8	12,4±5,5	+1,9±2,7	11,7±5,1	0,939
	Ск <sup>1</sup>	3,17±1,39	+0,57±0,67	5,65±10,00	+2,95±10,29	3,05±1,19	0,436
	Тч <sup>1</sup>	0,72±0,17	-0,01±0,17	0,77±0,16	+0,00±0,24	0,76±0,11	0,955
	Эф <sup>1</sup>	27,0±17,6	+4,2±10,9	30,9±16,2	+4,3±10,8	28,4±15,4	0,891
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	75,4±11,0	+13,6±57,6	40,0±86,1*	-19,5±106,5	72,6±14,7	<b>0,054</b>
	ПС <sup>1</sup>	1,72±0,22	+0,15±0,31	1,50±0,53	-0,05±0,53	1,67±0,24	0,194
	ПСПИ <sup>2</sup>	381,9±67,5	-108,6±375,7	598,3±604,8	+93,3±756,0	400,5±93,1	<b>0,035</b>
	Им <sup>3</sup>	0,014±0,136	+0,049±0,192	0,044±0,160	+0,076±0,272	- 0,009±0,154	0,562
БНП	Тч <sup>2</sup>	1,79±0,59	-0,33±0,60	2,03±0,76	0,00±0,68	1,90±0,77	<b>0,026</b>
	Ст <sup>2</sup>	2,32±0,93	-0,73±2,44	2,87±2,56	+0,06±2,60	2,54±1,41	0,195
	Вз <sup>3</sup>	0,21±0,97	-0,51±0,76	0,38±3,20	+0,16±3,15	0,38±1,20	0,242
	ТВз <sup>3</sup>	-40,4±142,1	+56,2±195,5	-11,7±142,1	+72,7±154,2	-56,9±108,9	0,604
ДН	Дн <sup>1</sup>	62,0±44,3	+3,3±56,2	59,7±39,4	+13,5±51,8	64,4±28,6	0,962
	ПС <sup>1</sup>	1,30±0,28	+0,06±0,32	1,27±0,31	+0,08±0,32	1,29±0,21	0,685
	Им <sup>3</sup>	0,08±0,19	+0,03±0,22	0,09±0,18	+0,00±0,27	0,072±0,114	0,772
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,83±0,24	+0,04±0,39	0,79±0,33	-0,19±0,78	0,81±0,35	0,094
	ЛД <sup>3</sup>	1,02±0,44	-0,52±2,69	1,42±1,39	+0,32±2,01	1,26±1,84	0,524
	ФА <sup>3</sup>	26,8±40,8	-23,9±53,5	57,6±62,8*	-0,3±72,6	40,9±55,2	0,161
	Эф <sup>2</sup>	1484±421*	-612±674	1610±464	-114±481	1852±733	<b>0,004</b>
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,27±0,57	+0,04±0,72	1,21±0,47	+0,12±0,58	1,30±0,51	0,495
	Тч <sup>1</sup>	0,51±0,05	+0,04±0,08	0,50±0,05	+0,04±0,05	0,51±0,09	0,355
	Сл <sup>1</sup>	14,1±6,1	+4,4±7,1	12,3±5,0	+3,1±5,3	12,7±7,4	0,1
ИС	Пр <sup>1</sup>	26,0±3,5*	+2,0±3,2	26,4±2,7*	+2,4±2,8	24,3±4,1	0,702
	Ск <sup>1</sup>	8,90±2,05	+0,78±1,75	9,40±1,73*	+0,97±1,53	8,27±2,02	0,652
	Тч <sup>1</sup>	0,90±0,09*	+0,03±0,08	0,88±0,09	+0,05±0,07	0,86±0,09	0,455
	Эф <sup>1</sup>	76,9±17,9*	+9,2±14,9	75,8±16,3	+11,9±13,8	68,4±18,3	0,628

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; р Δ - значимость различий по динамике между группами по критерию Манна-Уитни; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.



Таблица 5.25 – Сравнение исходных средних показателей когнитивных функций у больных с ДР в зависимости от достижения симптоматической ремиссии

Показатели тестов		Ремиссия (112)	Без ремиссии (86)	Контроль	p
		М±СКО	М±СКО	М±СКО	
ПС	Пр <sup>1</sup>	23,0±4,9*	21,4±7,3*	24,4±4,5	0,414
	Ск <sup>1</sup>	13,6±2,9	13,7±4,0	14,8±4,6	0,728
	Тч <sup>1</sup>	0,77±0,16*	0,72±0,23*	0,81±0,15	0,425
	Эф <sup>1</sup>	57,6±23,5*	53,2±27,1*	65,2±25,4	0,425
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	28,6±6,1	28,1±6,3	28,9±6,8	0,725
	Эф <sup>2</sup>	9434±2488*	9852±2732*	8625±2686	0,519
	ЛР <sup>2</sup>	6180±1732*	6339±1753*	5673±1899	0,740
	Ст <sup>2</sup>	48,7±15,1*	49,3±16,9*	53,9±15,8	0,746
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8195±2654	8586±2313	8353±2216	0,894
	ЛР <sup>2</sup>	7800±2407	8138±2135	7758±2128	0,970
	Ст <sup>2</sup>	54,4±15,1	52,3±12,5	54,1±12,3	0,129
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	27,7±5,5	26,4±5,7	27,8±7,4	0,330
	Ск <sup>1</sup>	9,22±1,82	8,81±1,91	9,34±2,73	0,329
СМР	ЛР <sup>2</sup>	296,6±29,9*	301,7±46,1	288,0±34,9	0,998
	Ст <sup>2</sup>	16,2±3,4	16,8±5,4	15,9±3,2	0,779
	Вн <sup>3</sup>	-0,79±27,04	-0,31±23,18	0,024±35,68	0,921
АС	Пр <sup>1</sup>	10,1±5,5*	10,0±4,9	11,7±5,1	0,699
	Ск <sup>1</sup>	2,66±1,32*	2,61±1,17*	3,05±1,19	0,946
	Тч <sup>1</sup>	0,75±0,12	0,76±0,17	0,76±0,11	0,146
	Эф <sup>1</sup>	24,1±15,0	24,7±13,2	28,4±15,4	0,522
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	61,9±55,4*	56,0±67,1	72,6±14,7	0,631
	ПС <sup>1</sup>	1,56±0,35*	1,52±0,42*	1,67±0,24	0,586
	ПСПИ <sup>2</sup>	488,7±360,4*	545,0±490,5*	400,5±93,1	0,817
	Им <sup>3</sup>	-0,052±0,161	0,008±0,251	-0,009±0,154	0,309
БНП	Тч <sup>2</sup>	2,06±0,67*	2,22±0,70*	1,90±0,77	0,091
	Ст <sup>2</sup>	2,87±2,01*	3,05±1,93*	2,54±1,41	0,141
	Вз <sup>3</sup>	0,73±1,23*	0,63±1,17*	0,38±1,20	0,754
	ТВз <sup>3</sup>	-99,8±158,4*	-105,9±186,0*	-56,9±108,9	0,942
ДН	Дн <sup>1</sup>	58,4±38,8*	50,5±48,1*	64,4±28,6	0,224
	ПС <sup>1</sup>	1,24±0,27	1,18±0,29*	1,29±0,21	0,260
	Им <sup>3</sup>	0,04±0,18*	0,05±0,16	0,072±0,114	0,698
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,80±0,36	0,95±0,52	0,81±0,35	0,063
	ЛД <sup>3</sup>	1,13±0,73	1,79±3,74	1,26±1,84	0,188
	ФА <sup>3</sup>	47,0±58,7	68,6±78,0	40,9±55,2	0,315
	Эф <sup>2</sup>	2117±861*	1929±875	1852±733	0,098
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,21±0,47	1,25±0,66	1,30±0,51	0,683
	Тч <sup>1</sup>	0,47±0,07*	0,48±0,10*	0,51±0,09	0,844
	Сл <sup>1</sup>	9,6±3,5*	10,7±7,8*	12,7±7,4	0,880
ИС	Пр <sup>1</sup>	24,1±3,7	22,9±4,7	24,3±4,1	0,233
	Ск <sup>1</sup>	8,03±2,10	7,97±2,20	8,27±2,02	0,990
	Тч <sup>1</sup>	0,87±0,07	0,83±0,10*	0,86±0,09	<b>0,032</b>
	Эф <sup>1</sup>	68,0±15,3	61,1±19,3*	68,4±18,3	0,085

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p - значимость различий между группами по критерию Манна-Уитни; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.

ROC-кривая, построенная для соотношения между долями пациентов, верно и ошибочно классифицированных как достигшие ремиссии по показателю

*точность* в тесте «Исключение слова», показало достоверную (площадь под кривой – 0,617,  $p=0,027$ ) предсказательную вероятность (Рисунок 5.3).

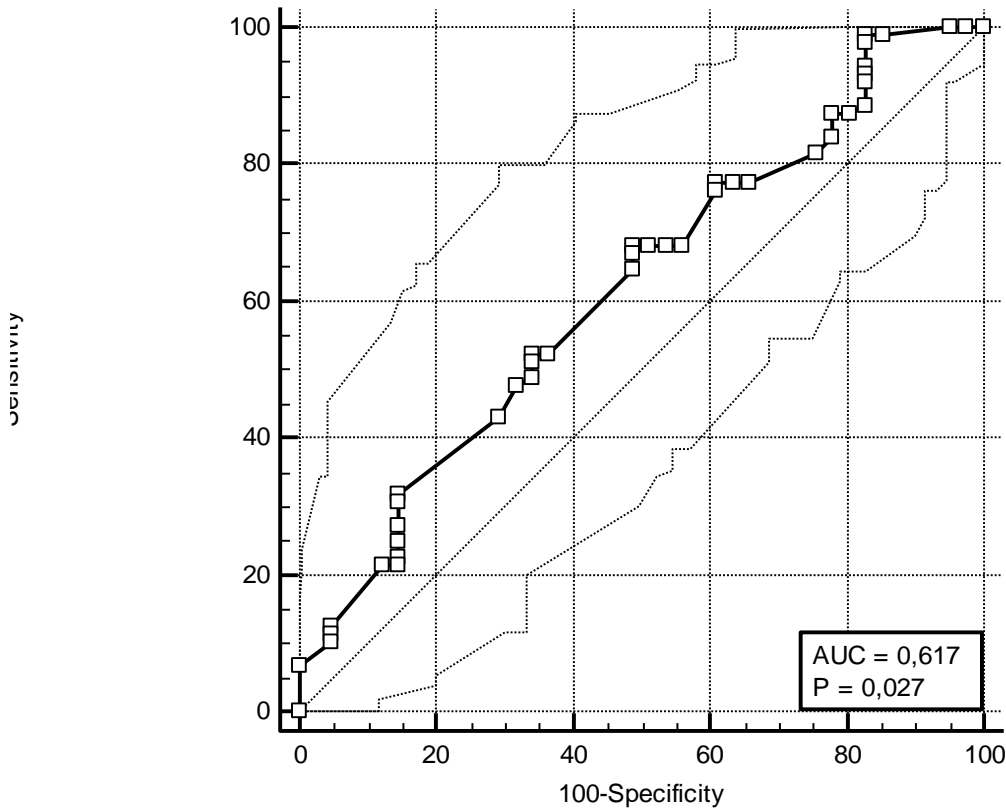


Рисунок 5.3 – Соотношение между долями пациентов, верно и ошибочно классифицированных как достигших симптоматической ремиссии (ROC-кривая) по показателю *точность* в тесте «Исключение слова»

Оптимальное прогностическое значение параметра *точность* в тесте «Исключение слова», определенное по индексу Юдена J, соответствовало уровню 0,857, то есть при большей величине *точности* понятийно-логического мышления вероятность достижения ремиссии возрастала почти в полтора раза (Таблица 5.26). Чувствительность прогностической оценки составляла 68,2%, а специфичность – 51,2%, что следует признать средним результатом, тем более что достоверность распределения пациентов при таком пороговом значении показателя оказалась лишь близкой к статистически значимой ( $p=0,056$  по критерию хи-квадрат).

Таблица 5.26 – Оптимальное значение показателя точность в тесте «Исключение слова» для прогноза достижения ремиссии

Точка cut-off	Чувствительность	Специфичность	Без ремиссии	Ремиссия	LR	p
≤0,857 (53,5% от выборки)	68,2%	51,2%	39,1%	60,9%	1,4	0,056
>0,857 (46,5% от выборки)			23,3%	76,7%		

Примечание – LR – отношение правдоподобия; p - значимость различий между группами по критерию хи-квадрат.

Сравнение динамики средних когнитивных показателей в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии в ходе антидепрессивной терапии, показало сходную картину с той, что была описана для групп респондеров и нон-респондеров (Таблица 5.27 и Таблица 5.24). Практически для тех же шести индексов из тестов на вербальную кратковременную память, избирательность внимания, зрительно-моторную реакцию, сдерживающий контроль «go/no-go» и «стоп/сигнал», а также когнитивную гибкость были обнаружены достоверные различия между группами. Из тех показателей, которые достоверно различались по средним значениям между группами, *стабильность* избирательности внимания и *латентность* зрительно-моторной реакции в группе больных, не достигших симптоматической ремиссии, ухудшились по сравнению с исходными величинами, тогда как при ремиссии все показатели в среднем улучшались.

Таблица 5.27 – Итоговая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с ДР в зависимости от достижения симптоматической ремиссии

Показатели тестов		Ремиссия (112)		Без ремиссии (86)		Контроль	p Δ
		Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)	Итог (M±СКО)	Δ (M±СКО)		
ПС	Пр <sup>1</sup>	25,9±4,3*	+2,4±4,0	23,8±5,4	+2,7±6,2	24,4±4,5	0,279
	Ск <sup>1</sup>	16,2±4,2*	+2,5±3,3	14,8±4,2	+1,0±2,5	14,8±4,6	<b>0,043</b>
	Тч <sup>1</sup>	0,86±0,14*	+0,08±0,13	0,80±0,17	+0,09±0,21	0,81±0,15	0,228
	Эф <sup>1</sup>	74,3±23,6*	+14,3±21,7	63,0±24,3	+10,6±24,2	65,2±25,4	0,152
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	28,6±7,0	-0,7±8,6	28,7±7,3	+0,5±6,7	28,9±6,8	0,264
	Эф <sup>2</sup>	8697±2219	-689±2843	8711±2727	-918±2147	8625±2686	0,482
	ЛР <sup>2</sup>	5770±1595	-479±2005	5726±1868	-497±1213	5673±1899	0,766
	Сг <sup>2</sup>	48,6±13,8*	+0,0±15,6	50,1±17,3	-0,5±14,7	53,9±15,8	0,710
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8204±2711	-713±1814	7634±2321*	-970±1809	8353±2216	0,377
	ЛР <sup>2</sup>	7968±2729	-553±1516	7368±2219	-885±1677	7758±2128	0,403
	Сг <sup>2</sup>	48,8±8,9*	-10,3±15,7	55,2±13,2	+0,3±12,7	54,1±12,3	<b>0,012</b>
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	29,7±6,4*	+2,1±4,5	31,1±9,1*	+3,4±6,5	27,8±7,4	0,265
	Ск <sup>1</sup>	9,90±2,14*	+0,70±1,50	10,41±3,11*	+1,16±2,22	9,34±2,73	0,259
СМР	ЛР <sup>2</sup>	297,0±28,0*	-1,9±26,1	304,6±38,8*	+9,1±47,7	288,0±34,9	<b>0,029</b>
	Сг <sup>2</sup>	16,7±3,3	+0,2±3,9	16,9±3,9	+1,3±3,8	15,9±3,2	0,104
	Вн <sup>3</sup>	-2,26±23,17	+1,61±34,79	-2,34±27,43	-2,76±34,25	0,024±35,68	0,435
АС	Пр <sup>1</sup>	11,5±5,9	+1,8±2,9	12,0±5,9	+2,0±2,6	11,7±5,1	0,934
	Ск <sup>1</sup>	3,20±1,39	+0,58±0,68	4,63±7,85	+1,99±8,02	3,05±1,19	0,406
	Тч <sup>1</sup>	0,71±0,17	-0,02±0,17	0,75±0,15	+0,02±0,23	0,76±0,11	0,699
	Эф <sup>1</sup>	27,1±17,5	+4,0±11,1	29,1±17,3	+4,9±10,3	28,4±15,4	0,901
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	75,5±11,2	+11,5±52,2	52,5±70,7	-2,6±101,6	72,6±14,7	0,111
	ПС <sup>1</sup>	1,73±0,22	+0,15±0,28	1,56±0,45	+0,04±0,52	1,67±0,24	0,245
	ПСПИ <sup>2</sup>	377,0±64,3	-95,2±327,5	533,2±490,4	-11,8±717,3	400,5±93,1	<b>0,038</b>
	Им <sup>3</sup>	0,006±0,132	+0,057±0,183	0,054±0,155	+0,048±0,264	-	0,842
БНП	Тч <sup>2</sup>	1,78±0,60	-0,30±0,64	1,95±0,69	-0,18±0,61	1,90±0,77	0,365
	Сг <sup>2</sup>	2,37±1,03	-0,60±2,27	2,56±1,96	-0,47±2,80	2,54±1,41	0,840
	Вз <sup>3</sup>	0,22±0,93	-0,48±0,77	0,30±2,49	-0,18±2,42	0,38±1,20	0,735
	ТВз <sup>3</sup>	-42,3±145,0	+36,5±204,0	-21,5±138,0	+95,2±152,1	-56,9±108,9	<b>0,036</b>
ДН	Дн <sup>1</sup>	61,5±43,0	+1,4±55,9	61,3±43,6	+11,7±54,1	64,4±28,6	0,161
	ПС <sup>1</sup>	1,31±0,25	+0,05±0,30	1,26±0,33	+0,09±0,35	1,29±0,21	0,624
	Им <sup>3</sup>	0,08±0,18	+0,04±0,22	0,09±0,20	+0,01±0,24	0,072±0,114	0,359
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,83±0,21	+0,05±0,35	0,80±0,33	-0,13±0,69	0,81±0,35	0,072
	ЛД <sup>3</sup>	1,03±0,43	-0,11±0,58	1,23±1,10	-0,99±4,61	1,26±1,84	0,587
	ФА <sup>3</sup>	23,5±36,7*	-19,9±47,7	51,9±59,3*	-19,5±76,3	40,9±55,2	0,450
	Эф <sup>2</sup>	1483±427*	-667±676	1556±435*	-206±539	1852±733	<b>0,001</b>
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,24±0,55	+0,01±0,74	1,28±0,55	+0,12±0,60	1,30±0,51	0,283
	Тч <sup>1</sup>	0,51±0,05	+0,05±0,07	0,51±0,05	+0,04±0,09	0,51±0,09	0,929
	Сл <sup>1</sup>	13,7±5,8	+4,6±4,6	13,7±6,0	+3,2±9,0	12,7±7,4	0,416
ИС	Пр <sup>1</sup>	26,0±3,6	+1,9±3,1	26,3±2,5*	+2,4±3,3	24,3±4,1	0,708
	Ск <sup>1</sup>	8,78±1,93	+0,75±1,76	9,61±2,11*	+1,01±1,58	8,27±2,02	0,553
	Тч <sup>1</sup>	0,90±0,09	+0,03±0,08	0,88±0,08	+0,05±0,07	0,86±0,09	0,254
	Эф <sup>1</sup>	77,0±18,4	+8,9±14,7	75,6±15,1	+12,1±14,7	68,4±18,3	0,417

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p Δ - значимость различий по динамике между группами по критерию Манна-Уитни; \* достоверность различий по сравнению с контролем по 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.

Таким образом, динамика когнитивных показателей зависела от результативности антидепрессивной терапии – достижение терапевтического ответа или симптоматической ремиссии приводило к значительному улучшению подавляющего большинства когнитивных параметров, а отсутствие терапевтического эффекта могло повлечь ухудшение отдельных когнитивных параметров, связанных с вниманием и психомоторикой. В то же время отдельные когнитивные показатели, оцененные перед назначением антидепрессантов, могут использоваться в качестве предикторов эффективности тимоаналептической терапии. Но прежде, чем рассмотреть роль когнитивных параметров в прогностической оценке эффективности терапии антидепрессантами, был предпринят анализ влияния множества факторов на динамику самих когнитивных нарушений.

### **5.3. Предикторы динамики когнитивных нарушений у больных с ДР в процессе терапии**

С целью выявления факторов, влияющих на динамику когнитивного дефицита у пациентов с ДР в ходе антидепрессивной терапии, для каждого нарушенного когнитивного показателя была построена модель множественной линейной регрессии, в которую были включены те же потенциальные детерминанты, которые использовались в прогностическом анализе когнитивного дефицита, а именно: общий балл и отдельные пункты шкалы MADRS, диагноз ДР, возраст начала заболевания, стаж болезни (месяцы), число перенесенных эпизодов, включая текущий, длительность депрессивного эпизода к моменту обращения (месяцы), клинический вариант депрессивного синдрома, имеющиеся в анамнезе сведения о наследственной отягощенности по психическому заболеванию, имеющиеся в анамнезе указания на отклонения или задержку психического развития, пол, возраст, уровень образования, семейный статус, трудовой статус, имеющиеся в анамнезе данные о каких-либо экзогенных вредностях, курение, употребление алкоголя. Дополнительно в качестве потенциальных причин когнитивных нарушений в модели были включены группы терапии, назначаемые антидепрессанты и типы (кластеры) профилей когнитивных нарушений.

Положительная динамика показателей вербальной кратковременной памяти у пациентов с ДР в ответ на проводимое лечение зависела от применяемого антидепрессанта, числа депрессивных эпизодов, исходного общего балла шкалы MADRS и длительности ДР (Таблица 5.28). Наибольший прирост показателей *продуктивность*, *точность* и *эффективность* в тесте «Память на слова» отмечался при применении венлафаксина, следом за ним – пароксетина, затем – всех остальных антидепрессантов (Таблица 5.21). Наибольшее увеличение параметров *продуктивность*, *точность* и *эффективность* в тесте «Память на слова» отмечалось в группе пациентов со вторым депрессивным эпизодом (Таблица 5.13). Повышение индексов *продуктивность* и *точность* в тесте «Память на слова» было тем больше, чем меньше был исходный общий балл шкалы MADRS (Таблица 5.16), и чем продолжительнее было ДР (Таблица 5.14). Скорость вспоминания слов существенно увеличивалась у пациентов с апатической депрессией (Таблица 5.15), с большей степенью редукции MADRS, имеющих постоянную трудовую занятость, а также курящих.

Таблица 5.28 – Предикторы терапевтической динамики когнитивных нарушений в тесте «Память на слова» у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Продуктивность <sup>1</sup>	Антидепрессант	6,706	0,005	0,328
	Число эпизодов	3,753	0,002	0,285
	MADRS исходный	-0,217	0,009	0,191
	Длительность ДР	0,014	0,042	0,114
Скорость <sup>1</sup>	Синдром	1,960	0,01	0,342
	MADRS редукция	-0,088	0,028	0,248
	Занятость (отсутствие)	-1,18	0,043	0,209
	Курение (отсутствие)	-1,378	0,047	0,201
Точность <sup>1</sup>	Антидепрессант	0,229	0,004	0,322
	Число эпизодов	0,116	0,004	0,231
	MADRS исходный	-0,007	0,013	0,170
	Длительность ДР	0,000	0,043	0,112
Эффективность <sup>1</sup>	Антидепрессант	18,51	0,045	0,398
	Число эпизодов	12,246	0,037	0,244

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Клинический вариант депрессивного синдрома стал основным предиктором динамики показателя эффективности образной кратковременной памяти при

терапии пациентов с ДР (Таблица 5.29). У больных с апатической и тоскливой формами депрессии отмечалось более выраженное улучшение *эффективности* вспоминания лиц (Таблица 5.15). Единственным фактором, достоверно влияющим на динамику *стабильности* в тесте «Память на лица», оказался выбор антидепрессанта. Лучшая динамика показателя *стабильности* была в группе пациентов, принимающих флуоксетин, а худшая – при применении пароксетина (Таблица 5.21).

Таблица 5.29 – Предикторы терапевтической динамики когнитивных нарушений в тесте «Память на лица» у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Эффективность <sup>2</sup>	Синдром	-1068,4	0,021	0,475
Латентность решения <sup>2</sup>	-			
Стабильность <sup>2</sup>	Антидепрессант	7,444	0,036	0,774

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Динамика задержки зрительно-моторной реакции у пациентов с ДР в ответ на терапию антидепрессантами зависела от типа (кластера) профиля когнитивных нарушений, степени редукции общего балла шкалы MADRS и применяемого антидепрессанта (Таблица 5.30). У больных с четвертым типом профиля когнитивных нарушений выявлялось наибольшее сокращение латентности сенсомоторной реакции, а у пациентов с третьим типом – ее увеличение (Таблица 5.17). Редукция общего балла шкалы MADRS благоприятно влияла на задержку реакции. Среди антидепрессантов выделились флуоксетин и ТЦА как препараты, увеличивающие латентность психомоторики (Таблица 5.21).

Таблица 5.30 – Предикторы терапевтической динамики когнитивных нарушений в тесте «Сенсомоторная реакция» у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Латентность <sup>2</sup>	Тип (кластер) профиля когнитивных нарушений	27,343	0,027	0,269
	MADRS редукция	1,657	0,004	0,226
	Антидепрессант	-45,157	0,019	0,170

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Достоверно важными предикторами динамики показателя *продуктивности* оперативной памяти у пациентов с ДР в ходе антидепрессивной терапии стали тип профиля когнитивных нарушений, вариант депрессивного синдрома и исходная выраженность депрессии, оцененная по суммарному баллу шкалы MADRS (Таблица 5.31). У больных с четвертым типом профиля когнитивных нарушений выявлялся наибольший прирост *продуктивности* оперативной памяти, а у пациентов с третьим типом – его снижение (Таблица 5.17). Апатический и тоскливый варианты депрессивного синдрома характеризовались наибольшим увеличением *продуктивности* оперативной памяти (Таблица 5.15). Рост *продуктивности* также был выше у пациентов с исходно менее выраженной депрессией (Таблица 5.16). *Скорость* арифметического счета зависела от выбора антидепрессанта – в большей степени она увеличивалась в группе больных, получавших венлафаксин (Таблица 5.21).

Таблица 5.31 – Предикторы терапевтической динамики когнитивных нарушений в тесте «Арифметический счет» у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Продуктивность <sup>1</sup>	Тип (кластер) профиля когнитивных нарушений	-2,725	0,005	0,51
	Синдром	-1,688	0,002	0,236
	MADRS исходный	-0,115	0,03	0,117
Скорость <sup>1</sup>	Антидепрессант	9,875	<0,001	0,909

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Для динамики всех достоверно сниженных показателей сдерживающего контроля, оцениваемого в тесте «go/no-go» (ФПНП), у пациентов с ДР в ходе антидепрессивной терапии прогностически важным оказался тип профиля когнитивных нарушений (Таблица 5.32). Наибольший положительный рост показателей отмечался у больных с четвертым типом когнитивного профиля (Таблица 5.17). Пропускная способность лучше восстанавливалась у пациентов женского пола (Таблица 5.8), а также с апатическим и тревожным вариантами депрессивного синдрома (Таблица 5.15). Значимым предиктором динамики параметров *предельной скорости переработки информации* и *импульсивности* в



тесте ФПНП стал выбор антидепрессанта. В частности, наибольшее сокращение минимального межсигнального интервала отмечалось при применении циталопрама/эсциталопрама и венлафаксина (Таблица 5.21).

Таблица 5.32 – Предикторы терапевтической динамики когнитивных нарушений в тесте ФПНП у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Пропускная способность <sup>1</sup>	Тип (кластер) профиля когнитивных нарушений	0,608	0,003	0,459
	Пол (мужской)	-0,214	0,014	0,301
	Синдром	-0,152	0,014	0,301
Предельная скорость переработки информации <sup>2</sup>	Тип (кластер) профиля когнитивных нарушений	-655,3	0,013	0,363
	Антидепрессант	-209,1	0,034	0,261
Импульсивность <sup>3</sup>	Антидепрессант	0,113	0,006	0,563
	Тип (кластер) профиля когнитивных нарушений	0,163	0,016	0,437

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

На динамику показателей *точность*, *стабильность* и *тренд по возбуждению* в тесте «стоп-сигнал» (БНП) достоверно оказывал влияние выбор антидепрессанта (Таблица 5.33). Изменение параметра *точность* зависело также от типа профиля когнитивных нарушений – у пациентов, относящихся к четвертому кластеру, динамика была отрицательной (Таблица 5.17). Возраст начала ДР оказался значимым предиктором для *стабильности* сдерживающего контроля – чем старше был возраст дебюта заболевания, тем хуже восстанавливался когнитивный показатель. Вариант депрессивного синдрома имел значение для динамики *тренда по возбуждению* – наименьшие изменения происходили у пациентов с апатической и тоскливой депрессией (Таблица 5.15).

Таблица 5.33 – Предикторы терапевтической динамики когнитивных нарушений в тесте БНП у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Точность <sup>2</sup>	Тип (кластер) профиля когнитивных нарушений	0,796	0,029	0,309
	Антидепрессант	0,302	0,034	0,292
Стабильность <sup>2</sup>	Антидепрессант	2,567	0,008	0,538
	Возраст начала ДР	0,068	0,006	0,462
Возбуждение <sup>3</sup>	-			
Тренд по возбуждению <sup>3</sup>	Антидепрессант	-115,3	<0,001	0,722
	Синдром	-72,622	0,018	0,278

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Вариант антидепрессивной терапии и выбор антидепрессанта оказались наиболее значимыми факторами, влиявшими на динамику показателей когнитивной гибкости, оцениваемых в тесте «Динамичность» (Таблица 5.34). Комбинированная терапия приводила к большему приросту *динамичности* и *пропускной способности*, а также снижению *импульсивности*, чем монотерапия антидепрессантом (Таблица 5.19). Сертралин, циталопрам/эсциталопрам и венлафаксин значительно других антидепрессантов повышали *динамичность*, а венлафаксин и мirtазапин/тразодон снижали *импульсивность* (Таблица 5.21). Для повышения скорости формирования нового навыка (*динамичность*) также важными предикторами оказались астенический и атипичный варианты депрессивного синдрома (Таблица 5.15). У пациентов с астенической и атипичной депрессией уменьшалась *импульсивность* в ответ на терапию антидепрессантами, тогда как при других вариантах синдрома она увеличивалась. Кроме того, редукция *импульсивности* была существеннее у пациентов с исходно более высоким общим баллом шкалы MADRS.

Таблица 5.34 – Предикторы терапевтической динамики когнитивных нарушений в тесте «Динамичность» у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Динамичность <sup>1</sup>	Терапия	-24,655	0,005	0,411
	Антидепрессант	36,612	0,021	0,279
	Синдромы	18,769	0,050	0,201
Пропускная способность <sup>1</sup>	Терапия	-0,165	0,002	0,804
Импульсивность <sup>3</sup>	Антидепрессант	0,179	0,002	0,337
	Терапия	0,111	0,003	0,253
	MADRS исходный	-0,009	0,008	0,210
	Синдромы	0,108	0,009	0,199

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Положительная динамика эффективности выполнения теста Струпа в ходе лечения определялась такими факторами, как большая степень редукции общего балла шкалы MADRS, применение венлафаксина, миртазапина и флуоксетина, тоскливый вариант депрессивного синдрома, наличие высшего образования и четвёртый тип профиля когнитивных нарушений (Таблица 5.35).

Таблица 5.35 – Предикторы терапевтической динамики когнитивных нарушений в тесте Струпа у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Эффективность <sup>2</sup>	MADRS редукция	30,048	<0,001	0,299
	Антидепрессант	-438,9	0,002	0,214
	Синдром	380,1	0,003	0,202
	Образование	507,1	0,003	0,193
	Тип (кластер) профиля когнитивных нарушений	-620,9	0,041	0,092

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

В процессе лечения пациентов с ДР восстановление исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения при выполнении «Стресс-теста» происходило лучше у больных, получавших вортиоксетин и пароксетин, и относящихся к первым двум типам профилей когнитивных нарушений (Таблица 5.36). У женщин существеннее была динамика показателя *точность*, а у некурящих пациентов – показателя *сложность*.

Таблица 5.36 – Предикторы терапевтической динамики когнитивных нарушений в Стресс-тесте у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Точность <sup>1</sup>	Антидепрессант	-0,074	0,029	0,366
	Пол (м)	-0,048	0,004	0,365
	Тип (кластер) профиля когнитивных нарушений	-0,095	0,013	0,269
Сложность <sup>1</sup>	Антидепрессант	7,176	<0,001	0,511
	Тип (кластер) профиля когнитивных нарушений	-12,329	<0,001	0,337
	Курение	3,006	0,036	0,0089

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение.

Обобщая данные о предикторах динамики когнитивных нарушений у больных с ДР в ответ на антидепрессивную терапию, можно выделить несколько групп факторов, влияющих на редукцию когнитивного дефицита.

Первая группа предикторов относилась к антидепрессивной терапии и включала как варианты лечения в виде комбинированной или монотерапии, так и выбор основного антидепрессанта. Влияние тимоаналептиков было установлено во всех когнитивных тестах, поэтому можно сделать вывод о том, что выбор антидепрессанта имел наибольшее значение для положительной динамики когнитивных нарушений.

Второй группой предикторов являлась типология профилей когнитивных нарушений. Было установлено, что четвертый тип когнитивного профиля являлся благоприятным для улучшения большинства когнитивных нарушений, кроме исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения. Восстановление эффективности исполнительных функций при эмоциональном стрессе происходило значительно у пациентов первых двух типов профилей когнитивных нарушений.

Третья группа предикторов включала факторы, относившиеся к ДР. В нее входили варианты депрессивного синдрома, исходная величина общего балла шкалы MADRS, а также степень его редукции, число эпизодов, общая продолжительность и возраст начала ДР.

Четвертая группа наиболее редких предикторов терапевтической динамики когнитивного дефицита относилась к социо-демографическим характеристикам и включала пол, уровень образования, постоянную трудовую занятость и курение.

Порядок выделенных групп предикторов соответствует уменьшению степени их важности для прогностической оценки динамики когнитивных нарушений у пациентов с ДР в ходе антидепрессивной терапии.

#### **5.4. Когнитивные предикторы редукции депрессивной симптоматики у пациентов с ДР**

Была предпринята попытка проанализировать, способны ли исходные показатели когнитивного функционирования являться прогностическими факторами для оценки эффективности антидепрессивной терапии. В качестве зависимых переменных в модели множественной линейной регрессии были выбраны абсолютное значение и процент редукции общего балла MADRS, а в качестве потенциальных предикторов учитывались все регистрируемые показатели психодиагностических тестов до начала терапии.

Статистический анализ показал, что прогностически значимыми для оценки эффективности терапии оказались показатели когнитивной гибкости, оцениваемые в тесте Струпа, и сдерживающего контроля, измеряемые в тесте «стоп-сигнал» (БНП) (Таблица 5.37). Для показателя средней абсолютной редукции MADRS единственным значимым предиктором оказался индекс полнезависимости в тесте Струпа, лучшие значения которого соответствовали большей редукции. Для редукции депрессивной симптоматики, выражаемой в проценте от исходного балла MADRS, положительными когнитивными предикторами стали более высокий уровень *возбуждения* и большая *точность* в тесте «стоп-сигнал» (БНП), а также менее выраженная *функциональная асимметрия* и большая *эффективность* в тесте Струпа.

Таблица 5.37 – Предикторы редукции депрессивной симптоматики у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Абсолютная редукция MADRS <sup>1</sup>	тест Струпа <i>полнезависимость</i>	1,624	0,012	0,353
Процент редукции MADRS <sup>1</sup>	БНП <i>возбуждение</i>	-6,638	0,006	0,294
	тест Струпа <i>функциональная асимметрия</i>	8,450	0,024	0,201
	БНП <i>точность</i>	5,687	0,028	0,189
	тест Струпа <i>эффективность</i>	-5,405	0,029	0,187

Примечание – <sup>1</sup> показатели редукции имели отрицательные значения, если в ходе терапии общий балл MADRS уменьшался и положительные – если возрастал, соответственно меньшему значению соответствовал лучший результат.

Таким образом, установлена связь между динамикой депрессивной симптоматики в ходе антидепрессивной терапии и исходными показателями когнитивных функций у пациентов с ДР. Как оказалось в результате исследования, достоверное положительное прогностическое значение имеют параметры исполнительных функций, а именно когнитивной гибкости (пластичности) и сдерживающего контроля.

## **ГЛАВА 6. Особенности социального познания у больных с депрессивными расстройствами**

Согласно современным психофизиологическим подходам, изучение особенностей социального познания у пациентов с ДР, проводится методами, направленными на выявление так называемых «горячих» когнитивных процессов. Социальное познание наиболее часто оценивается по способности распознавать эмоциональные выражения лиц (Demenescu L.R. et al., 2010).

Распространенной является точка зрения, что у депрессивных больных страдает распознавание эмоциональных состояний других людей вследствие тенденции к негативной интерпретации эмоциональных стимулов (Bourke C., Douglas K., Porter R., 2010; Knight M.J., Baune V.T., 2017).

Однако было высказано мнение, что психосоциальные нарушения при депрессии могут быть связаны не с повышенной восприимчивостью к негативной информации, а со снижением или искажением процессов распознавания позитивной информации (Gotlib I.H., Joormann J., 2010). Поэтому было выдвинуто предположение, что пациенты с депрессией могут хуже распознавать радостные лица, при этом у них может и не быть отличий в распознавании отрицательных эмоций по сравнению с недепрессивными субъектами.

В качестве парадигмы для изучения социального познания использовался тест распознавания эмоций (Penn Emotion Recognition Task-40) из Пенсильванской нейропсихологической батареи (WEB PennCNP) (Gur R.C. et al., 2002). Использование именно такой парадигмы для оценки социального познания связано с тем, что способность понимать мимическое выражение основных эмоций (страха, отвращения, радости) относится к ключевым компонентам социального функционирования и играет ключевую роль в правильном функционировании пациента в социуме.

Для изучения социального познания была сформирована отдельная выборка пациентов и группы контроля. Здоровые добровольцы были обследованы однократно, в то время как больные депрессией были обследованы повторно после завершения 12-недельного курса терапии антидепрессантами.

Исследование социального познания при помощи методики Penn emotion Recognition Task-40 (ER-40) было дополнено оценкой активации и деактивации зон головного мозга при помощи функционально магнитной резонансной томографии (фМРТ). При помощи обеих методик (ER-40 и фМРТ) сравнение осуществлялось в двух направлениях – 1) между группой контроля и пациентами с депрессией до лечения; и 2) между пациентами до и после лечения.

### **6.1 Социальное познание у больных с депрессивными расстройствами по данным методики ER-40.**

В исследование было включено 32 человека, из которых 16 составили группу пациентов с депрессивными расстройствами и 16 – контрольную группу здоровых лиц (Таблица 6.1). Средний возраст участников в исследовательской и контрольной группах был  $37,9 \pm 12,5$  и  $37,3 \pm 11,7$  года соответственно. В обеих группах большинство участников составляли женщины (87,5% среди пациентов и 81,25% в контроле). Между группами также не было значимых различий по числу лет полученного образования. Семейное положение участников исследования характеризовалось тем, что среди пациентов с депрессией большинство не состояло в браке (56,25%), а в контрольной группе таких людей было меньшинство (18,7%).

В исследовательской группе более половины пациентов были с первым депрессивным эпизодом, тогда как рекуррентная депрессия отмечалась у 37,5% больных. Выраженность депрессивной симптоматики была преимущественно легкой и средней. Средний общий балл по шкале депрессии MADRS составил  $26,3 \pm 4,4$ .



Таблица 6.1 – Общая характеристика участников исследования

Показатели	Пациенты (n=16)	Контроль (n=16)
Пол		
муж (%)	2 (12,5)	3 (18,75)
жен (%)	14 (87,5)	13 (81,25)
Возраст ( $\pm$ SD)	37,9 $\pm$ 12,5	37,3 $\pm$ 11,7
Образование, лет ( $\pm$ SD)	16,3 $\pm$ 1,7	16,4 $\pm$ 2,7
Семейное положение		
в браке (%)	6 (37,5)	13 (81,25)
холост (%)	9 (56,25)	3 (18,75)
разведен (%)	1 (6,25)	0
Диагноз основного заболевания		
Первичный депрессивный эпизод (%)	10 (62,5)	-
Рекуррентный депрессивный эпизод (%)	6 (37,5)	-
Исходный средний балл MADRS	26,3 $\pm$ 4,4	-

Анализ особенностей переработки эмоциональной информации в изучаемой выборке показал, что пациенты с депрессией правильно распознавали эмоциональные выражения лиц в таком же среднем числе случаев, что и здоровые добровольцы из контрольной группы (число верных ответов составило порядка 80%). При этом среднее время, которое депрессивные пациенты затрачивали на распознавание эмоций (2851,5 $\pm$ 711,1 мс), было большим по сравнению с участниками контрольной группы (2471,0 $\pm$ 541,4 мс), однако это различие не достигло статистической значимости (Таблица 6.2).

В отношении распознавания эмоций женских и мужских лиц, неярко и заметно выраженных эмоциональных проявлений никаких значимых различий между группами выявлено не было. В обеих группах женские лица и более яркие выражения эмоций распознавались несколько быстрее.

Таблица 6.2 – Показатели теста распознавания эмоций Penn Emotion Recognition Task-40

Показатели	Пациенты, фон (16)	Пациенты после 12 недель терапии (14)	Контроль (16)
Число верных ответов (% от 40 проб)	80,2±6.5	82,9±8.7	79,1±8.0
Время ответа (мс)	2851,5±711,1	2546,1±643,7	2471,0±541,4
Число верно распознанных женских лиц (% от 20 проб)	83,1±8,3	83,9±9,2	80,9±10,8
Число верно распознанных мужских лиц (% от 20 проб)	77,2±9.1	81,8±10.3	77,2±8.0
Время распознавания женских лиц (мс)	2771,0±736,9	2432,1±581,1	2338,1±511,1
Время распознавания мужских лиц (мс)	3043,3±1059,1	2675,6±770,4	2707,4±867,3
Число верных распознаваний неярких эмоций (% от 16 проб)	71,1±14,4	72,3±16,8	69,1±14,0
Число верных распознаваний ярких эмоций (% от 16 проб)	85,9±6,3	87,1±8,7	88,7±8,3
Время распознавания неярких эмоций (мс)	3117,2±887,3	2805,5±775,7	2812,5±769,6
Время распознавания ярких эмоций (мс)	2927,0±801,4	2599,3±766,4	2449,4±799,5
Число верных распознаваний гнева (% от 8 проб)	56,3±12,9	60,7±20,7	54,7±15,7
Число верных распознаваний страха (% от 8 проб)	78,9±17,5	79,5±22,3	77,3±21,0
Число верных распознаваний радости (% от 8 проб)	95,3±6,3	96,4±5,9	98,4±4,3
Число верных распознаваний печали (% от 8 проб)	83,6±14,2	82,1±13,6	85,2±13,1
Число верных распознаваний отсутствия эмоций (% от 8 проб)	86,7±16,8	95,5±6,2	79,7±20,3
Число ложноположительных распознаваний гнева (% от 32 проб)	1,6±3,0	0,4±1,1	1,0±1,9
Число ложноположительных распознаваний страха (% от 32 проб)	4,7±3,8	3,8±4,1	3,5±3,5
Число ложноположительных распознаваний радости (% от 32 проб)	1,2±1,9	0,9±1,5	1,8±2,3
Число ложноположительных распознаваний печали (% от 32 проб)	<b>7,0±6,3*</b>	<b>6,3±4,7*</b>	12,1±5,8

Продолжение Таблицы 6.2

Показатели	Пациенты, фон (16)	Пациенты после 12 недель терапии (14)	Контроль (16)
Число ложноположительных распознаваний отсутствия эмоций (% от 32 проб)	10,4±9,3	10,0±9,5	7,8±5,5
Время распознавания гнева (мс)	3339,3±1210,6	3163,0±999,5	2899,5±993,6
Время распознавания страха (мс)	4535,2±2988,2	4227,0±2200,1	4259,6±1939,8
Время распознавания радости (мс)	<b>2478,4±672,8*</b>	<b>1920,3±307,1#</b>	1795,3±232,2
Время распознавания печали (мс)	3251,6±980,5	3388,9±2231,9	2789,4±1038,4
Время распознавания отсутствия эмоций (мс)	2902,4±830,9	2429,2±873,1	2702,1±1291,4
Время ложноположительного распознавания гнева (мс)	6891,9±5369,1	5355,0±1849,8	4461,3±2429,8
Время ложноположительного распознавания страха (мс)	6771,0±4583,4	9423,4±11407,2	6789,0±5743,0
Время ложноположительного распознавания радости (мс)	4343,8±1181,4	4309,0±1634,3	7382,0±3651,2
Время ложноположительного распознавания печали (мс)	<b>6487,7±3280,1*</b>	<b>6555,8±4266,8*</b>	4340,8±1837,0
Время ложноположительного распознавания отсутствия эмоций (мс)	6681,7±4545,0	5628,7±4418,6	6628,7±2973,7

Примечание - \* статистически значимое ( $p < 0,05$ ) различие с контрольной группой по критерию Манна-Уитни, # статистически значимое ( $p < 0,05$ ) различие через 12 недель терапии антидепрессантами по критерию Уилкоксона

Судя по числу правильных ответов, лучше всего участники исследования как с депрессией, так и без нее идентифицировали радость (в среднем не менее 95% правильных ответов), а хуже всего – гнев (55%–56% правильных ответов). Доли правильных узнаваний страха (77%–79%), печали (84%–85%) и отсутствия эмоций (80%–86%) также не различались между группами.

Если учесть, что количество ложноположительных распознаваний гнева, как и ложноположительных распознаваний радости, в сравниваемых группах было практически одинаково небольшим (в среднем не более 6%), то получается, что почти половина изображений лиц, выражающих гнев, либо не распознавались как эмоциональные, либо ошибочно интерпретировались в основном как страх или печаль в обеих группах. При этом выявились некоторые отличия между пациентами с депрессией и участниками группы контроля. Депрессивные больные

чаще, хотя и статистически незначимо, ложно интерпретировали выражения лиц как неэмоциональные, а участники контрольной группы достоверно чаще ошибочно идентифицировали печальные выражения лиц. В случаях ложноположительного распознавания печали пациенты с депрессией затрачивали в среднем достоверно ( $p=0,04$ ) больше времени ( $6487,7\pm 3280,1$  мс) на принятие решения, чем участники контрольной группы ( $4340,8\pm 1837,0$  мс).

Важной особенностью депрессивных больных было также то, что несмотря на сопоставимую с участниками контрольной группы долю правильно распознанных радостных лиц, среднее время, затрачиваемое ими на определение радости ( $2478,4\pm 672,8$  мс), было статистически значимо ( $p=0,0002$ ) большим, по сравнению с лицами контрольной группы ( $1795,3\pm 232,2$  мс). Полученные результаты согласуются с представлениями исследователей о замедлении обработки информации, в особенности положительной, при депрессии (Hsu T.Y. et al., 2019).

В ходе проведения тимоаналептической терапии двое пациентов выбыли из анализа динамики состояния по причине неявки. У большинства из оставшихся 14 пациентов к концу 12 недели терапии удалось достичь существенной редукции депрессивной симптоматики. Средний общий балл шкалы MADRS снизился с  $26,3\pm 4,4$  до  $11,1\pm 8,9$ , то есть редукция в среднем составила 57,8%. Доля респондеров, оцениваемых по более чем 50% редукции исходного общего балла MADRS, оказалась 64,3% (9 пациентов).

Несмотря на положительную динамику депрессивной симптоматики у большинства пациентов, единственным параметром обработки эмоциональной информации, который статистически значимо изменился по сравнению с исходными значениями, стало среднее время распознавания радости. Оно достоверно сократилось в процессе терапии с  $2478,4\pm 672,8$  мс до  $1920,3\pm 307,1$  мс и приблизилось к контрольному значению. Остальные отличительные показатели, такие как число и время ложноположительных распознаваний печали оказались не чувствительны к терапии антидепрессантами.

С эволюционной и адаптационной точек зрения мимические выражения основных эмоций – это типичные социальные сигналы, которые распознаются автоматически и модифицируют межличностное поведение. Способность распознавать эмоции является важной составляющей онтогенеза человека, формирующейся с самого раннего детства. По всей видимости, даже тяжелое депрессивное состояние, при отсутствии психотической симптоматики, нарушений сознания и интеллекта, не способно привести к утрате этой базовой когнитивной функции. В исследовании не было найдено различий между депрессивными больными и людьми без депрессии ни по общему числу правильно распознанных эмоциональных и неэмоциональных лиц, ни даже по числу неярко выраженных, то есть труднее опознаваемых, эмоций. Полученные данные согласуются с исследованием К.М. Douglas и R.J. Porter (2010), в котором также не было выявлено статистически значимых отличий между пациентами с тяжелой депрессией и контрольными испытуемыми по точности распознавания гнева, радости, печали и страха.

Определенный интерес представляет тот факт, что субъекты без депрессии ошибочно трактовали эмоциональные стимулы как печальные достоверно чаще, чем депрессивные больные, тогда как последние значительно дольше сомневались при ошибочной интерпретации выражения лица как печального. Данный результат можно интерпретировать в поддержку тезиса, что смещение в сторону негативных эмоций свойственно людям и без депрессии.

В ходе исследования подтвердилось предположение о том, что у пациентов с депрессией не столько была изменена скорость распознавания негативных эмоций, сколько замедлена идентификация положительных. Так, увеличенное по сравнению с контролем время распознавания радостных лиц не только отличало депрессивных пациентов, но и являлось единственным параметром, имевшим положительную динамику в процессе терапии антидепрессантами.

## 6.2 Особенности активации коры больших полушарий по данным фМРТ при предъявлении социально значимых стимулов.

Для фМРТ исследования была сформирована выборка из 8 здоровых добровольцев и 16 пациентов с депрессией.<sup>10</sup> После курса лечения при помощи фМРТ было обследовано 11 пациентов с депрессией (2 пациента отказались проходить повторное фМРТ-исследование после лечения, у 3 пациентов по результатам тестирования лечение оказалось не эффективным)<sup>11</sup>. Клинические и демографические данные групп для фМРТ исследования представлены в Таблице 6.3.

Таблица 6.3 – Демографические и клинические данные исследуемых групп.

		Количество	Возраст (лет)	Пол (муж/жен)	Оценка по шкале MADRS
Здоровые добровольцы	Группа 1	8	37,3±9,7	3/5	-
Пациенты с депрессией	Группа 2	16	37,9±10,6	2/14	26,3±3,2
	Группа 2*	11	34,5±8,86	1/10	6,1±2,6

При анализе стандартных изображений МРТ головного мозга во всех группах не было выявлено структурных патологических изменений вещества головного мозга.

### 6.2.1 Результаты анализа данных фМРТ в группе здоровых добровольцев.

В результате обследования группы здоровых добровольцев при зрительных парадигмах с нейтральными и радостными лицами статистически значимых зон активации/деактивации выявлено не было.

При парадигме с печальными лицами были выявлены зоны активации и деактивации нейронов.

Области активации нейронов у здоровых добровольцев при демонстрации печальных лиц:

<sup>10</sup> Меньший объем выборки здоровых добровольцев при фМРТ связан с отказом некоторых участников контрольной группы от исследования.

<sup>11</sup> Отсев пациентов, не достигших ответа на лечение, из фМРТ-исследования, был связан с задачей изучения паттернов активации коры больших полушарий у пациентов, ответивших на терапию.

- лобная доля левого полушария, нижняя лобная извилина, поле Бродмана 47, левая островковая доля (Рисунок 6.1),

- правое полушарие, задняя мозжечковая доля, правая верхняя ножка мозжечка (Рисунок 6.2),

- левое полушарие, задняя мозжечковая доля, левая верхняя ножка мозжечка (Рисунок 6.3),

- правое полушарие, лимбическая доля, поясная извилина, левая дополнительная моторная область (Рисунок 6.4),

- правое полушарие, лобная доля нижняя лобная извилина, поле Бродмана 9, правая прецентральная извилина (Рисунок 6.5).

На Рисунках 6.1–6.5 представлены изображения головного мозга здоровых добровольцев при парадигме с печальными лицами с локализацией вышеуказанных областей активации нейронов.

Области активации нейронов при демонстрации печальных лиц здоровым добровольцам указаны в Таблице 6.4.

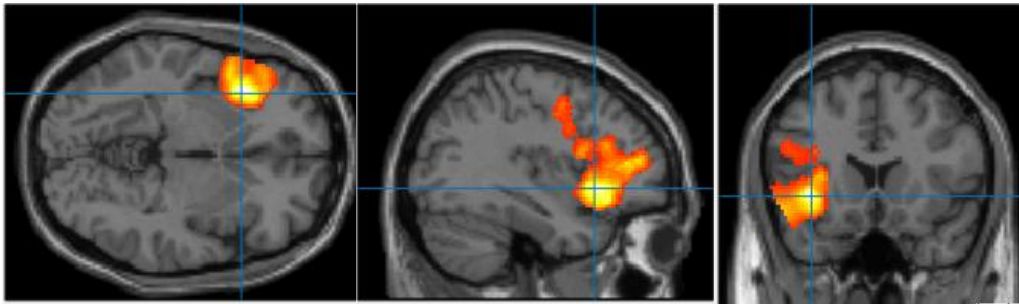


Рисунок 6.1 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у здоровых пациентов при демонстрации печальных лиц. Левое полушарие, лобная доля.

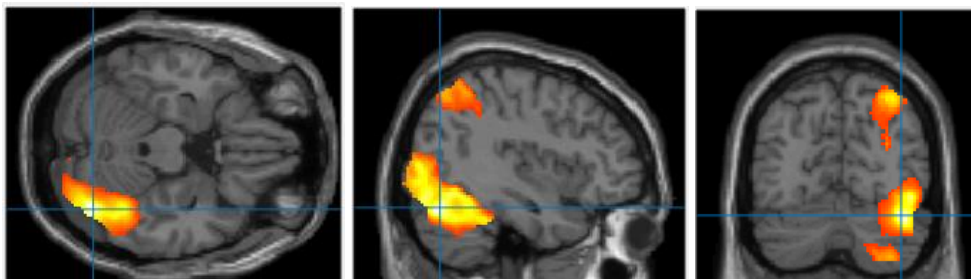


Рисунок 6.2 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у здоровых пациентов при демонстрации печальных лиц. Правое полушарие, задняя доля мозжечка.

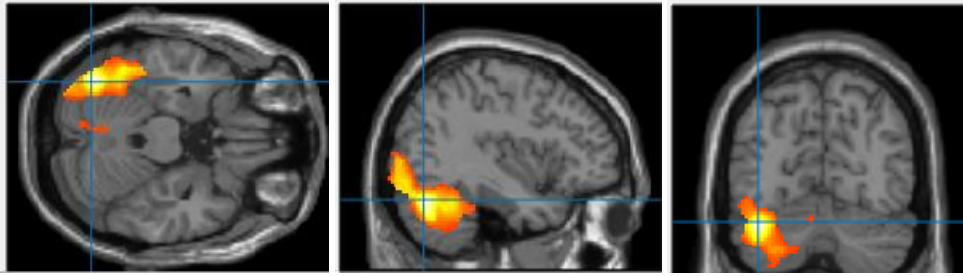


Рисунок 6.3 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у здоровых пациентов при демонстрации печальных лиц. Левое полушарие, задняя доля мозжечка.

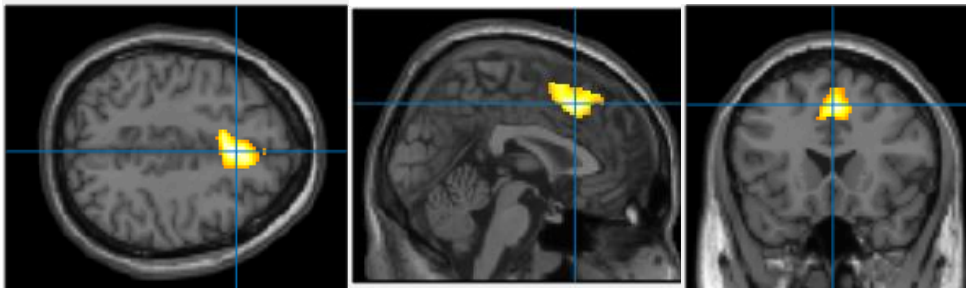


Рисунок 6.4 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у здоровых пациентов при демонстрации печальных лиц. Правое полушарие, лимбическая доля.



Рисунок 6.5 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у здоровых пациентов при демонстрации печальных лиц. Правое полушарие, лобная доля.



Таблица 6.4 – Зоны активации нейронов, выявленные у здоровых пациентов при демонстрации печальных лиц ( $p < 0,05$ ).

Выделенные зоны активации головного мозга у здоровых добровольцев	Объем зон в вокселях	$p_{FWEcorr} < 0,05$	T	MNI координаты пиков зон, мм		
				x	y	z
Лобная доля левого полушария, нижняя лобная извилина, поле Бродмана 47, левая островковая доля	4812	<0,001	10,45	-36	18	-4
Правое полушарие, задняя мозжечковая доля, правая верхняя ножка мозжечка	7760	<0,001	9,47	40	-70	-22
Левое полушарие, задняя мозжечковая доля, левая верхняя ножка мозжечка	4374	<0,001	6	-38	-70	-24
Правое полушарие, лимбическая доля, поясная извилина, левая дополнительная моторная область	1121	0,001	6	2	20	46
Правое полушарие, лобная доля нижняя лобная извилина, поле Бродмана 9, правая прецентральная извилина	3957	<0,001	5,66	52	10	32

Области деактивации нейронов у здоровых добровольцев при демонстрации печальных лиц:

- левое полушарие, лобная доля, средняя лобная извилина (орбитальная часть), поле Бродмана 10 (Рисунок 6.6),
- левое полушарие, височная доля, средняя височная извилина, левая угловая извилина (Рисунок 6.7),
- левое полушарие, левая клинообразная извилина (Рисунок 6.8),
- правое полушарие, височная доля, правая верхняя височная извилина (Рисунок 6.9).

На Рисунках 6.6–6.9 представлены изображения головного мозга здоровых добровольцев при парадигме с печальными лицами с локализацией вышеуказанных областей деактивации нейронов.

Области деактивации нейронов при демонстрации печальных лиц здоровым добровольцам указаны в Таблице 6.5.

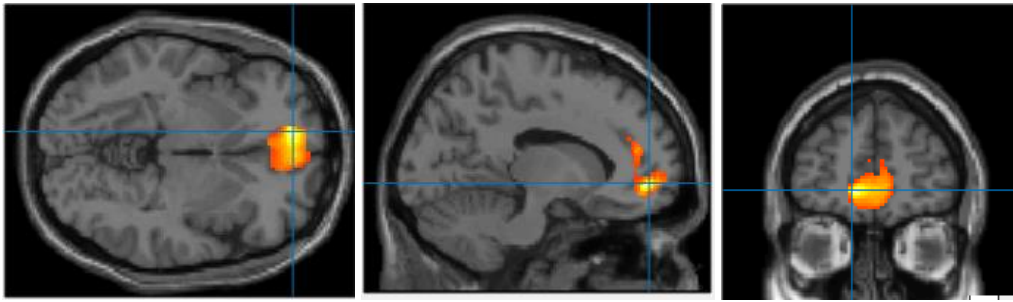


Рисунок 6.6 – Зоны нейрональной деактивации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у здоровых пациентов при демонстрации печальных лиц. Левое полушарие лобная доля, средняя лобная извилина.

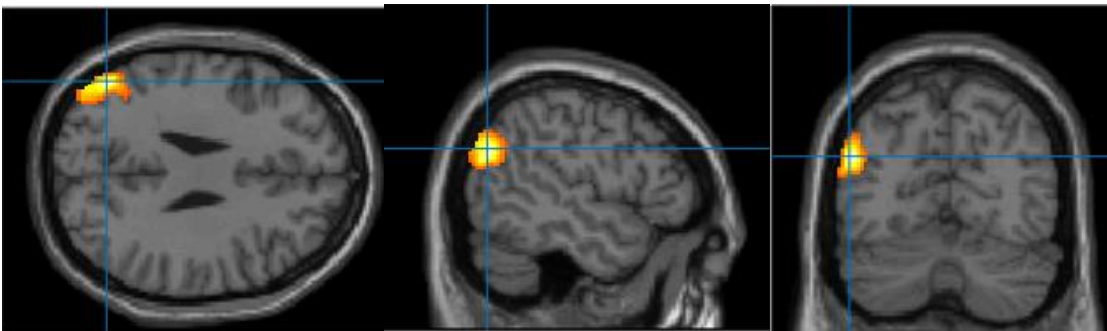


Рисунок 6.7 – Зоны нейрональной деактивации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у здоровых пациентов при демонстрации печальных лиц. Левое полушарие, височная доля, средняя височная извилина.

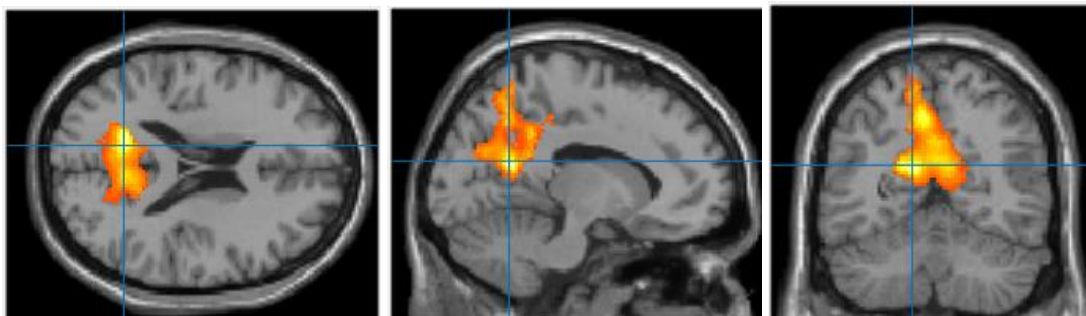


Рисунок 6.8 – Зоны нейрональной деактивации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у здоровых пациентов при демонстрации печальных лиц. Левое полушарие клинообразная извилина.

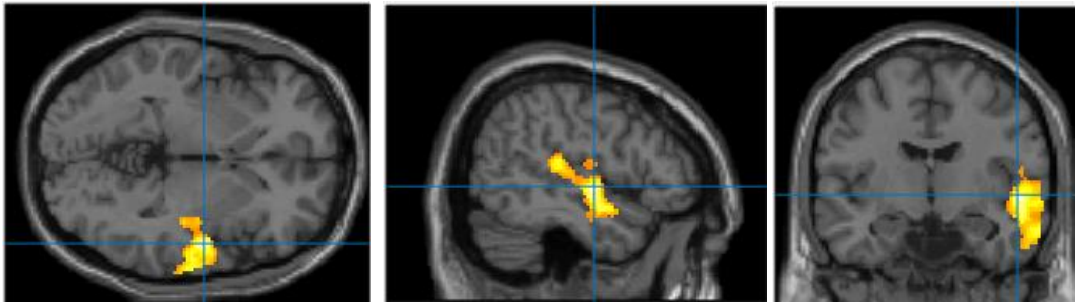


Рисунок 6.9 – Зоны нейрональной деактивации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у здоровых пациентов при демонстрации печальных лиц. Правое полушарие, височная доля, верхняя височная извилина.

Таблица 6.5 – Зоны деактивации нейронов, выявленные у здоровых пациентов при демонстрации печальных лиц ( $p < 0,05$ ).

Выделенные зоны активации головного мозга у здоровых добровольцев	Объем зон в вокселях	$p_{FWECorr} < 0,05$	T	MNI координаты пиков зон, мм		
				x	y	z
Левое полушарие, лобная доля, средняя лобная извилина (орбитальная часть), поле Бродмана 10	1992	<0,001	9,1	-12	52	-4
Левое полушарие, височная доля, средняя височная извилина, левая угловая извилина	763	0,011	8,5	-50	-68	28
Левое полушарие, левая клинообразная извилина	4564	<0,001	8,33	-12	-58	20
Правое полушарие, височная доля, правая верхняя височная извилина	1645	<0,001	6,36	52	-8	-2

### 6.2.2 Результаты анализа данных фМРТ в группе пациентов с ДР до лечения.

В результате обследования группы пациентов с депрессией до лечения – группа 2 (16 человек) при зрительных парадигмах с нейтральными, печальными и радостными лицами были выявлены зоны активации и деактивации нейронов.

Области активации нейронов у пациентов, страдающих депрессией при демонстрации нейтральных лиц:

- левое полушарие, затылочная доля, левая средняя затылочная извилина, поле Бродмана 18 (Рисунок 6.10),

- правое полушарие, задняя доля мозжечка, доля 6 правого полушария мозжечка (Рисунок 6.11).

На Рисунках 6.10–6.11 представлены изображения головного мозга пациентов с депрессией при парадигме с нейтральными лицами с локализацией вышеуказанных областей активации нейронов.

Области активации нейронов при демонстрации нейтральных лиц пациентам с депрессией указаны в Таблице 6.6.

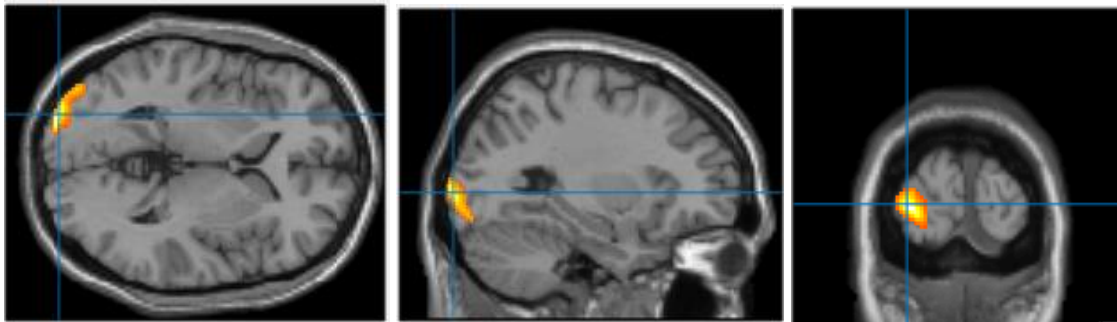


Рисунок 6.10 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации нейтральных лиц. Левое полушарие, затылочная доля, левая средняя затылочная извилина.



Рисунок 6.11 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации нейтральных лиц. Правое полушарие, задняя доля мозжечка.

Таблица 6.6 – Зоны активации нейронов, выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации нейтральных лиц ( $p < 0,05$ ).

Выделенные зоны активации головного мозга у пациентов с депрессией	Объем зон в вокселях	$p_{FWECorr} < 0,05$	T	MNI координаты пиков зон, мм		
				x	y	z
Левое полушарие, затылочная доля, левая средняя затылочная извилина, поле Бродмана 18	1350	0,004	7,78	-28	-96	2
правое полушарие, задняя доля мозжечка, долька 6 правого полушария мозжечка	2131	<0,001	7,32	42	-66	-22

Области деактивации нейронов у пациентов с депрессией при демонстрации нейтральных лиц:

- левое полушарие, лимбическая доля, задняя поясная извилина, поле Бродмана 30, левая шпорная борозда (Рисунок 6.12),
- правое полушарие, лобная доля (Рисунок 6.13).

На Рисунках 6.12–6.13 представлены изображения головного мозга пациентов с депрессией при парадигме с нейтральными лицами с локализацией вышеуказанных областей деактивации нейронов.

Области деактивации нейронов при демонстрации нейтральных лиц пациентам с депрессией указаны в Таблице 6.7.

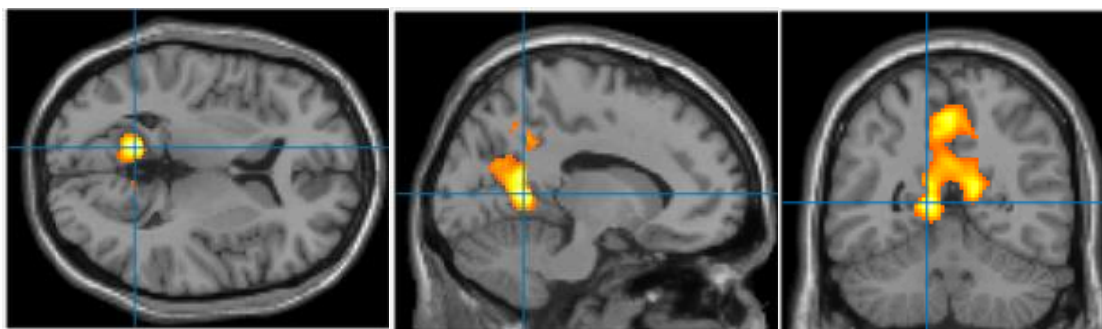


Рисунок 6.12 – Зоны нейрональной деактивации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации нейтральных лиц. Левое полушарие, лимбическая доля, задняя поясная извилина, поле Бродмана 30.

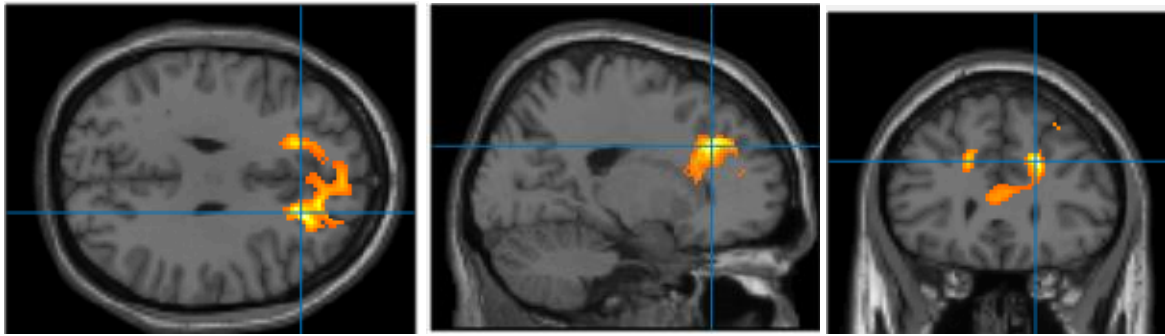


Рисунок 6.13 – Зоны нейрональной деактивации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации нейтральных лиц. Правое полушарие, лобная доля.

Таблица 6.7 – Зоны деактивации нейронов, выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации нейтральных лиц ( $p < 0,05$ ).

Выделенные зоны деактивации головного мозга у пациентов с депрессией	Объем зон в вокселях	$p_{FWEcorr} < 0,05$	T	MNI координаты пиков зон, мм		
				x	y	z
Левое полушарие, лимбическая доля, задняя поясная извилина, поле Бродмана 30, левая шпорная борозда	3102	$< 0,001$	7.45	-12	-54	6
Правое полушарие, лобная доля	3675	$< 0,001$	7,38	20	30	30

Области активации нейронов у пациентов, страдающих депрессией при демонстрации печальных лиц:

- правое полушарие, задняя мозжечковая доля, скат, долька 6 правого полушария мозжечка (Рисунок 6.14),
- правое полушарие, лобная доля, правая средняя лобная извилина (Рисунок 6.15),
- левое полушарие, задняя мозжечковая доля, скат, левая верхняя ножка мозжечка (Рисунок 6.16),
- левое полушарие, лобная доля, левая нижняя лобная извилина (треугольная часть) (Рисунок 6.17).

На Рисунках 6.14–6.17 представлены изображения головного мозга пациентов с депрессией при парадигме с печальными лицами с локализацией вышеуказанных областей активации нейронов.

Области активации нейронов при демонстрации печальных лиц пациентам с депрессией указаны в Таблице 6.8.

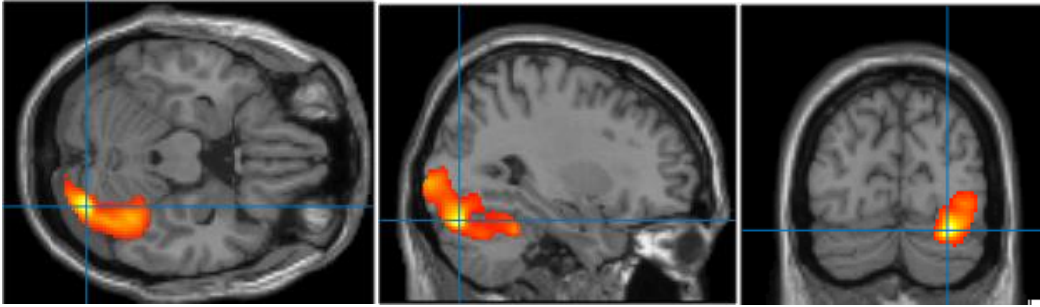


Рисунок 6.14 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации печальных лиц. Правое полушарие, задняя мозжечковая доля, скат, долька 6 правого полушария мозжечка.

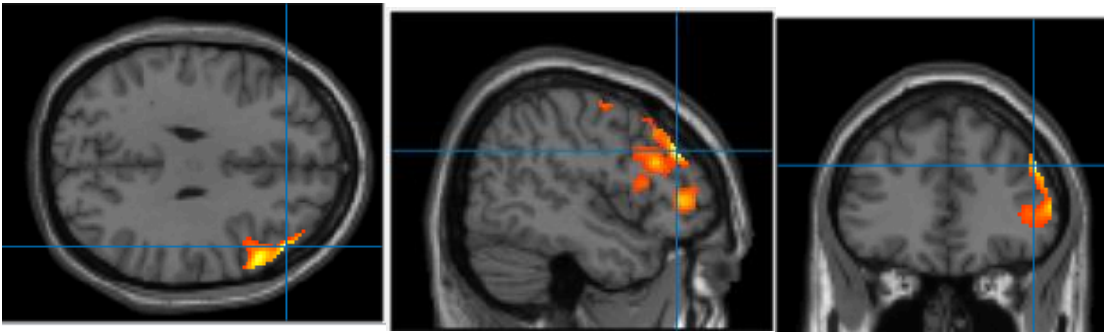


Рисунок 6.15 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации печальных лиц. Правое полушарие, лобная доля, правая средняя лобная извилина.



Рисунок 6.16 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации печальных лиц. Левое полушарие, задняя мозжечковая доля, скат, левая верхняя ножка мозжечка.

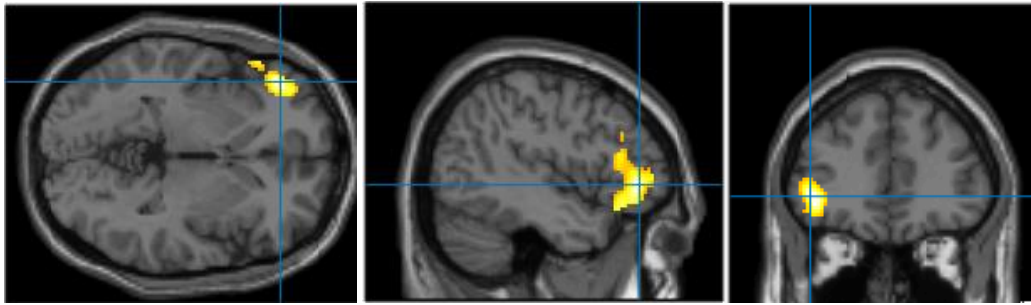


Рисунок 6.17 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации печальных лиц. Левое полушарие, лобная доля, левая нижняя лобная извилина (треугольная часть).

Таблица 6.8 – Зоны активации нейронов, выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации печальных лиц ( $p < 0,05$ ).

Выделенные зоны активации головного мозга у пациентов с депрессией	Объем зон в вокселях	$p_{FWEcorr} < 0,05$	T	MNI координаты пиков зон, мм		
				x	y	z
Правое полушарие, задняя мозжечковая доля, скат, доляка 6 правого полушария мозжечка	3988	<0,001	11,12	30	-78	-22
Правое полушарие, лобная доля, правая средняя лобная извилина	1586	0,001	9,28	48	36	30
Левое полушарие, задняя мозжечковая доля, скат, левая верхняя ножка мозжечка	2788	<0,001	7,43	-44	-70	-22
Левое полушарие, лобная доля, левая нижняя лобная извилина (треугольная часть)	1161	0,009	5,51	-44	40	-2

Области деактивации нейронов у пациентов с депрессией при демонстрации печальных лиц:

- правое полушарие, затылочная доля, предклинье, поле Бродмана 31, правая шпорная борозда (Рисунок 6.18),

- левое полушарие, лобная доля (Рисунок 6.19).

На Рисунках 6.18–6.19 представлены изображения головного мозга пациентов с депрессией при парадигме с печальными лицами с локализацией вышеуказанных областей деактивации нейронов.

Области деактивации нейронов при демонстрации печальных лиц пациентам с депрессией указаны в Таблице 6.9.



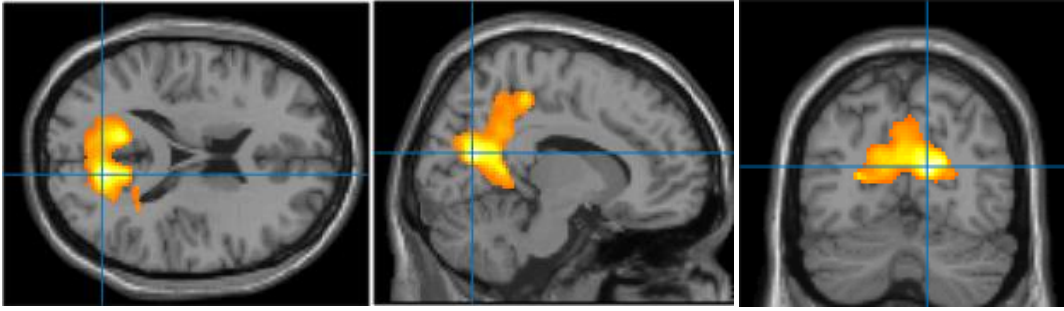


Рисунок 6.18 – Зоны нейрональной деактивации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации печальных лиц. Правое полушарие, затылочная доля, предклинье, поле Бродмана 31, правая шпорная борозда.

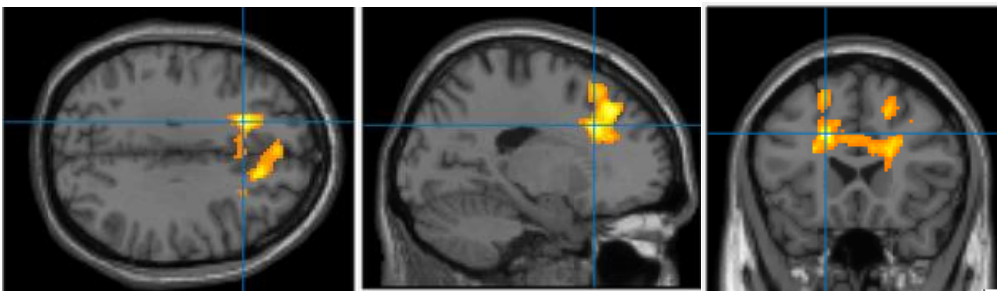


Рисунок 6.19 – Зоны нейрональной деактивации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации печальных лиц. Левое полушарие, лобная доля.

Таблица 6.9 – Зоны деактивации нейронов, выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации печальных лиц ( $p < 0,05$ ).

Выделенные зоны деактивации головного мозга у пациентов с депрессией	Объем зон в вокселях	$p_{FWECorr} < 0,05$	T	MNI координаты пиков зон, мм		
				x	y	z
Правое полушарие, затылочная доля, предклинье, поле Бродмана 31, правая шпорная борозда	6054	<0,001	6,94	12	-68	18
Левое полушарие, лобная доля	4406	<0,001	6,63	-18	22	32

Области активации нейронов у пациентов, страдающих депрессией при демонстрации радостных лиц:

- правое полушарие, затылочная доля, правая средняя затылочная извилина, поле Бродмана 19 (Рисунок 6.20),

- левое полушарие, задняя доля мозжечка, скат, долька 6 левого полушария мозжечка (Рисунок 6.21),

- левое полушарие, лобная доля, левая нижняя лобная извилина (треугольная часть) (Рисунок 6.22),

- правое полушарие, лобная доля, правая нижняя лобная извилина (треугольная часть), поле Бродмана 45 (Рисунок 6.23).

На Рисунках 6.20–6.23 представлены изображения головного мозга пациентов с депрессией при парадигме с радостными лицами с локализацией вышеуказанных областей активации нейронов.

Области активации нейронов при демонстрации радостных лиц пациентам с депрессией указаны в Таблице 6.10.

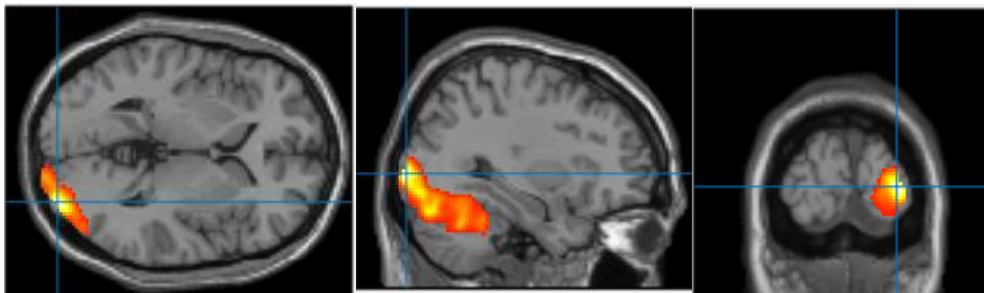


Рисунок 6.20 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации радостных лиц. Правое полушарие, затылочная доля, правая средняя затылочная извилина, поле Бродмана 19.

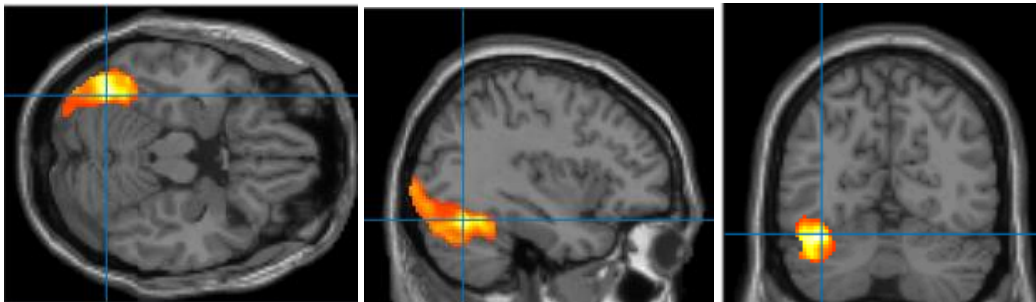


Рисунок 6.21 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации радостных лиц. Левое полушарие, задняя доля мозжечка, скат, долька 6 левого полушария мозжечка.

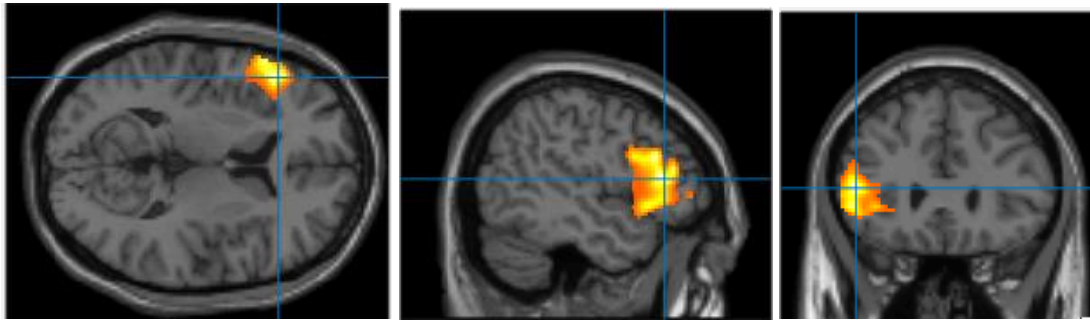


Рисунок 6.22 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации радостных лиц. Левое полушарие, лобная доля, левая нижняя лобная извилина (треугольная часть).

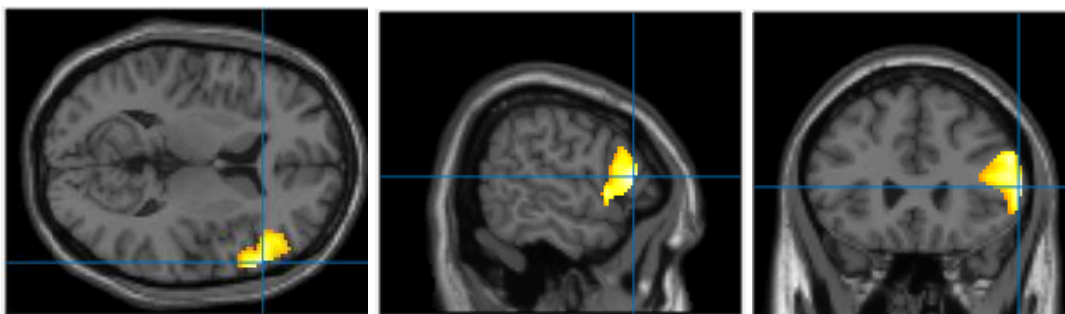


Рисунок 6.23 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации радостных лиц. Правое полушарие, лобная доля, правая нижняя лобная извилина (треугольная часть), поле Бродмана 45.

Таблица 6.10 – Зоны активации нейронов, выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации радостных лиц ( $p < 0,05$ ).

Выделенные зоны активации головного мозга у пациентов с депрессией	Объем зон в вокселях	$p_{FWECorr} < 0,05$	T	MNI координаты пиков зон, мм		
				x	y	z
Правое полушарие, затылочная доля, правая средняя затылочная извилина, поле Бродмана 19	3877	<0,001	11,10	32	-94	2
Левое полушарие, задняя доля мозжечка, скат, долька 6 левого полушария мозжечка	2870	<0,001	9,61	-36	-64	-20
Левое полушарие, лобная доля, левая нижняя лобная извилина (треугольная часть)	3181	<0,001	7,76	-48	28	10
Правое полушарие, лобная доля, правая нижняя лобная извилина (треугольная часть), поле Бродмана 45	1858	<0,001	5,79	60	26	10

При демонстрации пациентам с депрессией радостных лиц была выявлена только одна зона деактивации:

- левое полушарие, теменная доля, левое предклинье (Рисунок 6.24).

На Рисунке 6.24 представлено изображение головного мозга пациентов с депрессией при парадигме с радостными лицами с локализацией вышеуказанной области деактивации нейронов.

Область деактивации нейронов при демонстрации радостных лиц пациентам с депрессией указана в Таблице 6.11.

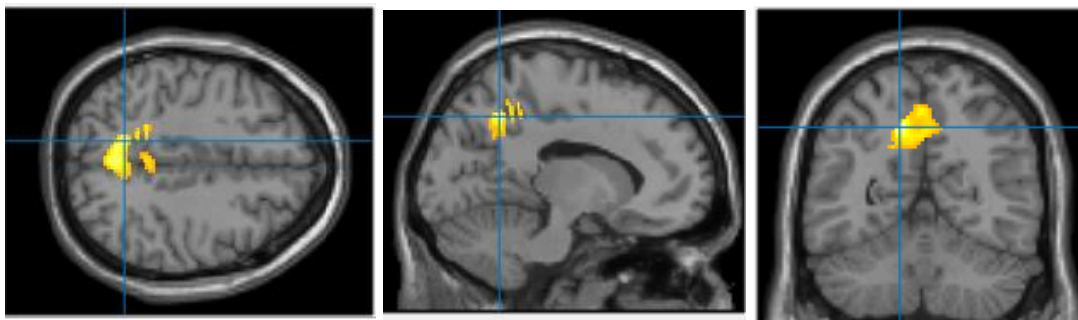


Рисунок 6.24 – Зоны нейрональной деактивации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией при демонстрации радостных лиц. Левое полушарие, теменная доля, левое предклинье.

Таблица 6.11 – Зоны деактивации нейронов, выявленные у пациентов с ДР при демонстрации радостных лиц ( $p < 0,05$ ).

Выделенные зоны деактивации головного мозга у пациентов с депрессией	Объем зон в вокселях	$p_{FWECorr} < 0,05$	T	MNI координаты пиков зон, мм		
				x	y	z
Левое полушарие, теменная доля, левое предклинье	839	0,012	5,35	-12	-56	44

### 6.2.3 Результаты анализа данных фМРТ в группе пациентов с ДР после лечения.

В результате обследования группы пациентов с депрессией после лечения – группа 2\* (11 человек) при зрительных парадигмах с нейтральными, печальными и радостными лицами зон деактивации нейронов выявлено не было.

Области активации нейронов у пациентов, группы 2\* при демонстрации нейтральных лиц:

- правое полушарие, затылочная доля, правая нижняя затылочная извилина, поле Бродмана 19 (Рисунок 6.25),

- правое полушарие, лобная доля, правая нижняя лобная извилина, поле Бродмана 44 (Рисунок 6.26),

- левое полушарие, лобная доля, левая нижняя лобная извилина (треугольная часть) (Рисунок 6.27),

- левое полушарие, затылочная доля, левая нижняя затылочная извилина (Рисунок 6.28).

На Рисунках 6.25–6.28 представлены изображения головного мозга пациентов группы 2\* при парадигме с нейтральными лицами с локализацией вышеуказанных областей активации нейронов.

Области активации нейронов при демонстрации нейтральных лиц пациентам группы 2\* указаны в Таблице 6.12.

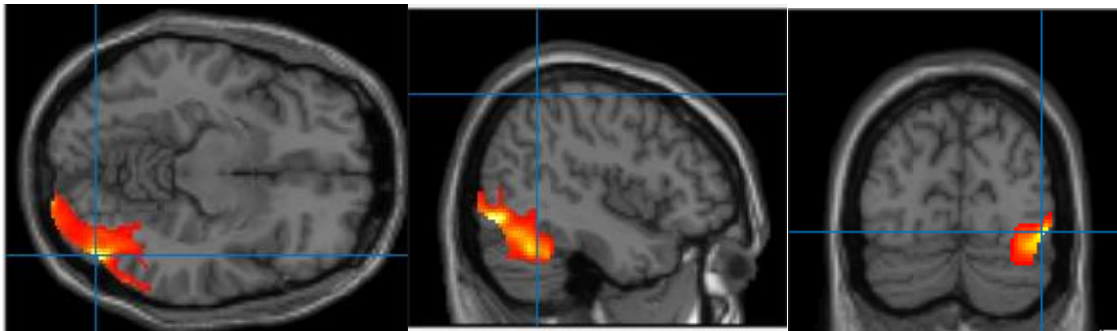


Рисунок 6.25 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией после лечения при демонстрации нейтральных лиц. Правое полушарие, затылочная доля, правая нижняя затылочная извилина, поле Бродмана 19.

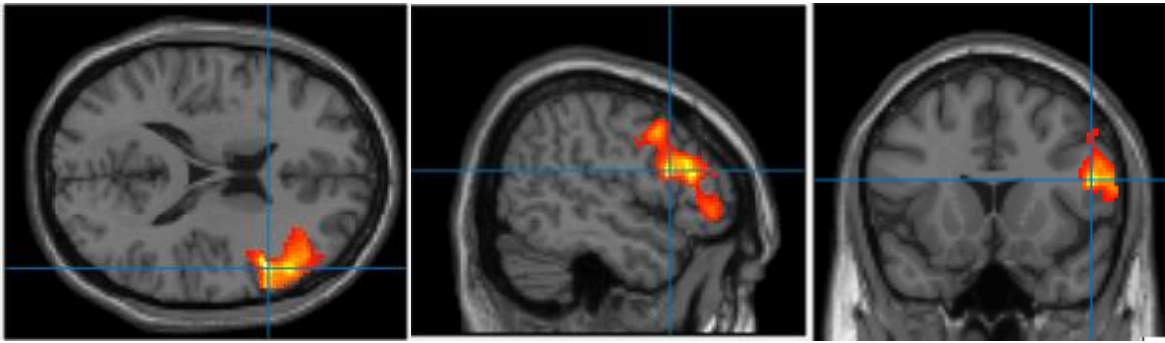


Рисунок 6.26 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией после лечения при демонстрации нейтральных лиц. Правое полушарие, лобная доля, правая нижняя лобная извилина, поле Бродмана 44.

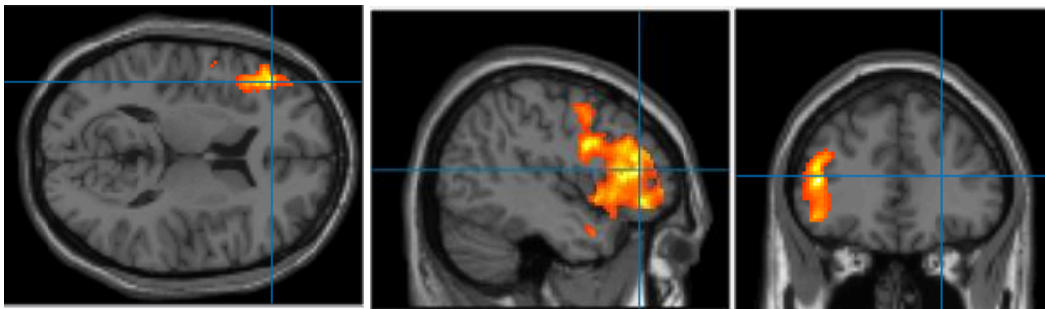


Рисунок 6.27 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией после лечения при демонстрации нейтральных лиц. Левое полушарие, лобная доля, левая нижняя лобная извилина (треугольная часть).

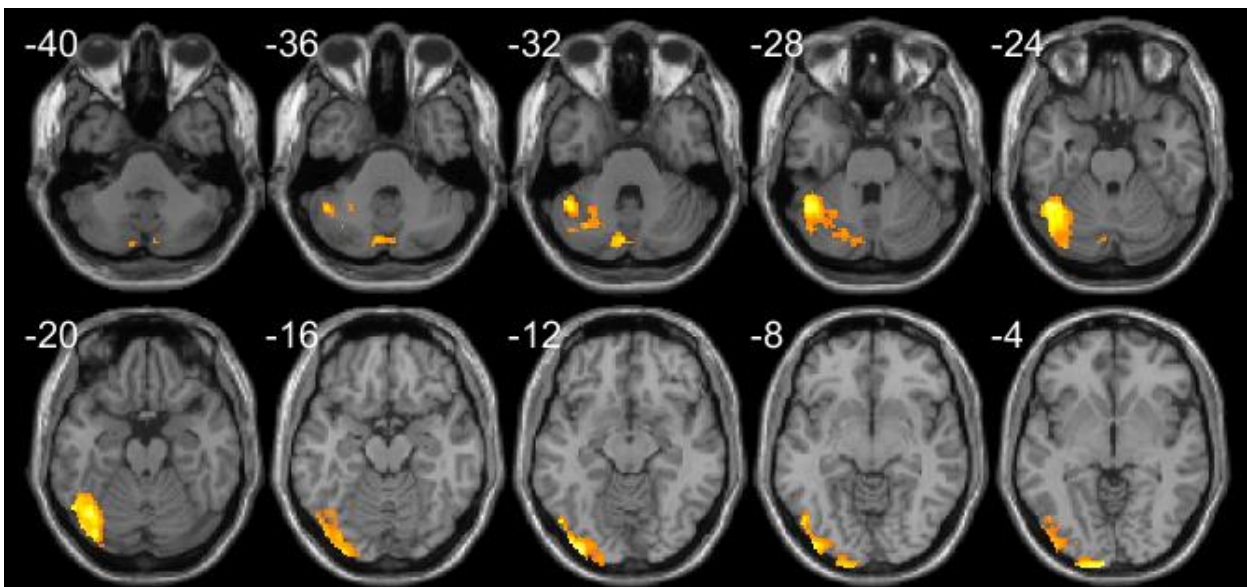


Рисунок 6.28 – Зоны нейрональной активации в аксиальной проекции (вид сверху), выявленные у пациентов с депрессией после лечения при демонстрации нейтральных лиц. Левое полушарие, затылочная доля, левая нижняя затылочная извилина.

Таблица 6.12 – Зоны активации нейронов, выявленные у пациентов с депрессией после лечения при демонстрации нейтральных лиц ( $p < 0,05$ ).

Выделенные зоны активации головного мозга у пациентов с депрессией после лечения	Объем зон в вокселях	$p_{FWECorr} < 0,05$	T	MNI координаты пиков зон, мм		
				x	y	z
Правое полушарие, затылочная доля, правая нижняя затылочная извилина, поле Бродмана 19	3709	$< 0,001$	13,48	46	-78	-10
Правое полушарие, лобная доля, правая нижняя лобная извилина, поле Бродмана 44	1849	$< 0,001$	12,38	52	16	18
Левое полушарие, лобная доля, левая нижняя лобная извилина (треугольная часть)	3599	$< 0,001$	9,59	-44	36	12
Левое полушарие, затылочная доля, левая нижняя затылочная извилина	2278	$< 0,001$	6,62	-14	-108	-2

При демонстрации печальных лиц пациентам группы 2\*, были обнаружены две области активации:

- правое полушарие, лобная доля, правая нижняя лобная извилина (Рисунок 6.29),

- правое полушарие, височная доля, правая нижняя височная извилина (Рисунок 6.30).

На Рисунках 6.29–6.30 представлены изображения головного мозга пациентов группы 2\* при парадигме с печальными лицами с локализацией вышеуказанных областей активации нейронов.

Области активации нейронов при демонстрации печальных лиц пациентам группы 2\* указаны в Таблице 6.13.

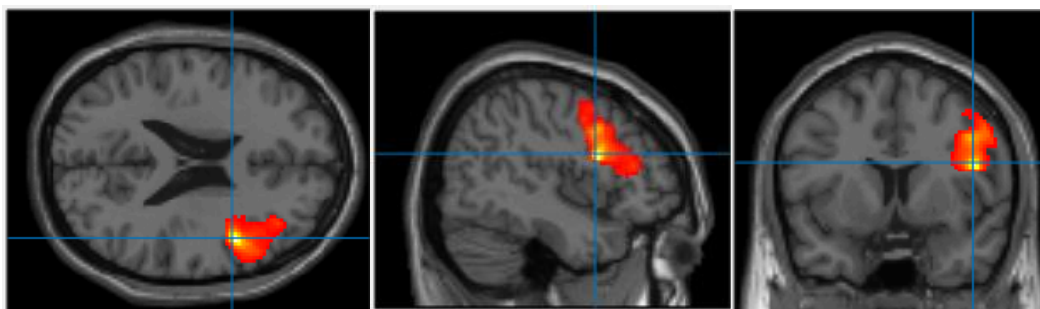


Рисунок 6.29 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией после лечения при демонстрации печальных лиц. Правое полушарие, лобная доля, правая нижняя лобная извилина.

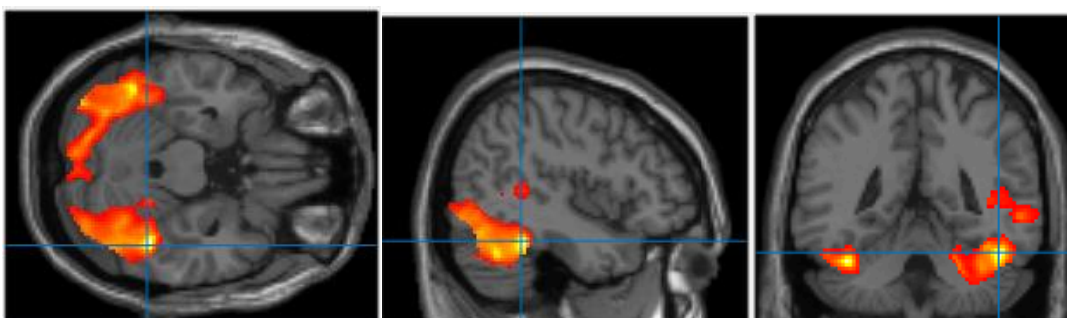


Рисунок 6.30 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией после лечения при демонстрации печальных лиц. Правое полушарие, височная доля, правая нижняя височная извилина.

Таблица 6.13 – Зоны активации нейронов, выявленные у пациентов с депрессией после лечения при демонстрации печальных лиц ( $p < 0,05$ ).

Выделенные зоны активации головного мозга у пациентов с депрессией после лечения	Объем зон в вокселях	$p_{FWEcorr} < 0,05$	T	MNI координаты пиков зон, мм		
				x	y	z
Правое полушарие, лобная доля, правая нижняя лобная извилина	23274	<0,001	14,68	46	8	22
Правое полушарие, височная доля, правая нижняя височная извилина	11147	<0,001	14,16	46	-44	-24

При демонстрации радостных лиц пациентам группы 2\*, были обнаружены две области активации:

- правое полушарие, задняя доля мозжечка, правая верхняя ножка мозжечка (Рисунок 6.31),



- левое полушарие, задняя доля мозжечка, скат, долька 6 левого полушария мозжечка (Рисунок 6.32).

На Рисунках 6.31–6.32 представлены изображения головного мозга пациентов группы 2\* при парадигме с радостными лицами с локализацией вышеуказанных областей активации нейронов.

Области активации нейронов при демонстрации радостных лиц пациентам группы 2\* указаны в Таблице 6.14.

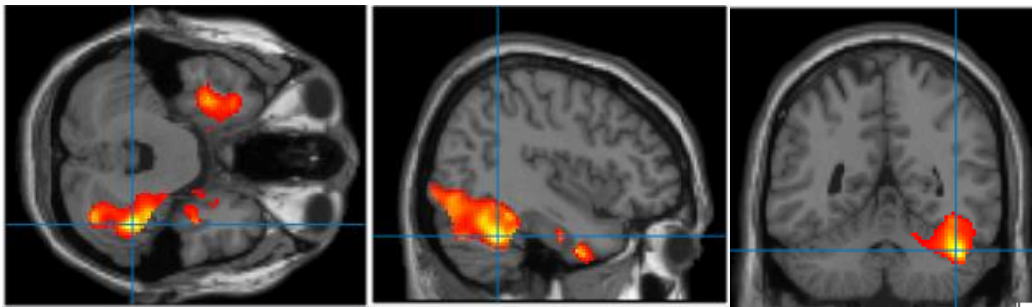


Рисунок 6.31 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией после лечения при демонстрации печальных лиц. Правое полушарие, задняя доля мозжечка, правая верхняя ножка мозжечка.

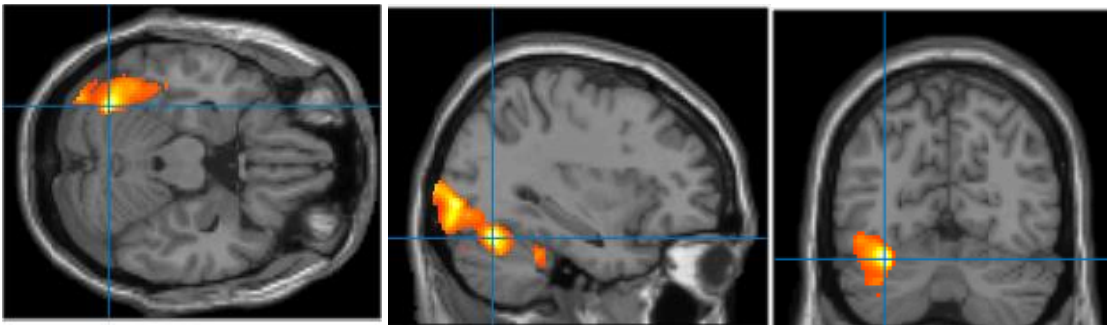


Рисунок 6.32 – Зоны нейрональной активации в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией после лечения при демонстрации печальных лиц. Левое полушарие, задняя доля мозжечка, скат, долька 6 левого полушария мозжечка.

Таблица 6.14 – Зоны активации нейронов, выявленные у пациентов с депрессией после лечения при демонстрации радостных лиц ( $p < 0,05$ ).

Выделенные зоны активации головного мозга у пациентов с депрессией после лечения	Объем зон в вокселях	$p_{FWEcorr} < 0,05$	T	MNI координаты пиков зон, мм		
				x	y	z
Правое полушарие, задняя доля мозжечка, правая верхняя ножка мозжечка	6818	$< 0,001$	14,47	42	-50	-32
Левое полушарие, задняя доля мозжечка, скат, долька 6 левого полушария мозжечка	3040	$< 0,001$	8,51	-32	-66	-22

#### 6.2.4 Результаты сравнения суммарных данных фМРТ между группами пациентов, страдающих депрессией, до и после лечения.

Нивелируя различия по полу и возрасту, при сравнении двух групп пациентов с депрессией до и после лечения (two-sample-t-test) было выявлено только одно статистически значимое увеличение активности нейронов головного мозга (при парадигме с демонстрацией радостных лиц). При демонстрации пациентам, второй и группы 2\*, печальных и нейтральных лиц, статистически значимых областей увеличения/уменьшения активности нейронов выявлено не было. При демонстрации радостных лиц, статистически значимых областей уменьшения активности также выявлено не было.

Область увеличения активации нейронов при сравнении двух групп пациентов с депрессией до и после лечения при демонстрации радостных лиц:  
- левое полушарие, лобная доля левая нижняя лобная извилина (треугольная часть) (Рисунок 6.33, Таблица 6.15).

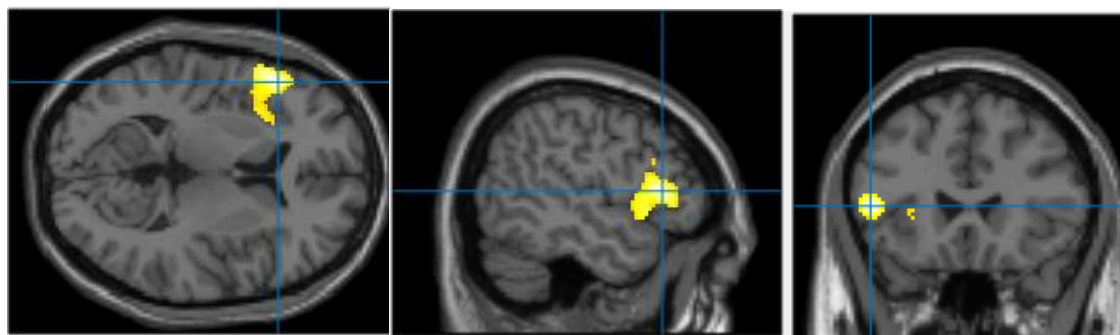


Рисунок 6.33 – Зоны активности нейронов в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией до лечения в сопоставлении с группой пациентов с

депрессией после лечения при демонстрации радостных лиц. Левое полушарие, лобная доля левая нижняя лобная извилина.

Таблица 6.15 – Зона активности нейронов, выявленная у пациентов с депрессией до лечения в сопоставлении с группой пациентов с депрессией после лечения при демонстрации радостных лиц (Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ ).

Выделенная зона активации головного мозга у пациентов с депрессией до лечения в сопоставлении с группой пациентов с депрессией после лечения при демонстрации радостных лиц	Объем зон в вокселях	$p_{FWECorr} < 0,05$	T	MNI координаты пиков зон, мм		
				x	y	z
Левое полушарие, лобная доля левая нижняя лобная извилина (треугольная часть)	1572	0,008	4,39	-50	24	8

### 6.2.5 Результаты сравнения суммарных данных фМРТ между группой пациентов, страдающих депрессией и контрольной группой.

При сравнении группы здоровых добровольцев (группа 1) и группы пациентов с депрессией до лечения (группа 2), были выявлены определенные особенности изменения активности нейронов головного мозга.

У пациентов второй группы в сравнении с группой контроля была установлена единственная статистически значимая зона деактивации нейронов при демонстрации печальных лиц. Стоит отметить, что при этом исследовании статистически значимых зон активации нейронов выявлено не было. Также, при демонстрации нейтральных и радостных лиц статистически значимых зон активации и деактивации выявлено не было.

Область деактивации нейронов при сравнении первой и второй группы (демонстрация печальных лиц):

- левое полушарие, лимбическая доля, поясная извилина (Рисунок 6.34, Таблица 6.16).

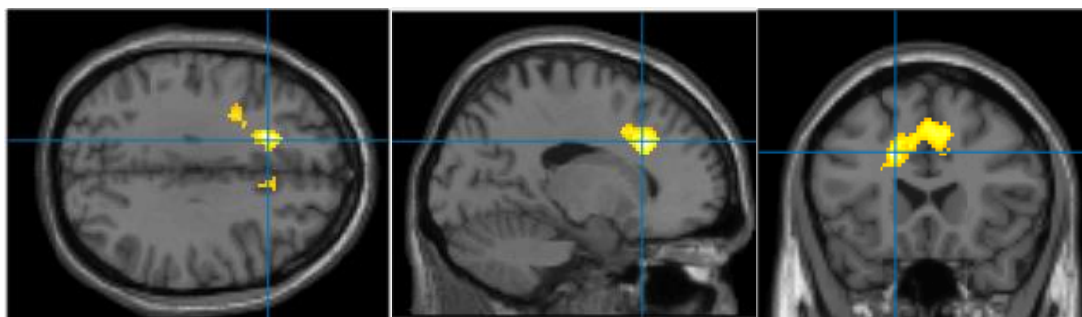


Рисунок 6.34 – Зоны активности нейронов в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные у пациентов с депрессией до лечения в сопоставлении с группой контроля при демонстрации печальных лиц. Левое полушарие, лимбическая доля, поясная извилина.

Таблица 6.16 – Зона деактивации нейронов, выявленная у пациентов с депрессией до лечения в сопоставлении с группой контроля при демонстрации печальных лиц (Two-sample-t-test,  $p < 0,05$ ).

Парадигма	Выявленные зоны деактивации	Объем зон в вокселях	$p_{FWECorr} < 0,05$	Т	MNI координаты пиков зон, мм		
					x	y	z
Демонстрация печальных лиц	Левое полушарие, лимбическая доля, поясная извилина	950	0,003	5,16	-16	22	32

Таким образом, при анализе данных групповой обработки здоровых добровольцев не было обнаружено статистически значимых зон активации/деактивации нейронов головного мозга при демонстрации им парадигм с нейтральными и радостными лицами. При парадигме с печальными лицами было зарегистрировано достоверное изменение активности нейронов ( $p=0,011$ ). Зоны активации в областях: правой и левой лобной доли, правой и левой задней мозжечковой доли и правой лимбической доли. А также были выявлены зоны деактивации в областях: левой лобной доли, левой височной доли и в области левого полушария в левой клинообразной извилине. Зоны, входящие в состав мозжечка и височной извилины в анализ не включались, так как они не являлись областью интереса.

Активация поясной извилины правой лимбической доли позволяет сделать вывод о непосредственном участии данной области в формировании

эмоциональной обработки (Bush G. et al., 2000). Также было зарегистрировано изменение активации префронтальной коры, в том числе полей Бродмана 9, 10 и 47. Известно, что в функции данной области входит: управление когнитивными процессами (Ellio R. 2003), участие в принятии решений (Duncan J. 2000; Green J. et al., 2001), определение эмоций других людей (Vermpohl F. 2006) и др.

При анализе данных групповой обработки пациентов с депрессией до лечения были выявлены зоны активации и деактивации нейронов при демонстрации всех видов парадигм.

Области активации нейронов при демонстрации нейтральных лиц: левая затылочная доля и правая задняя доля мозжечка. Области деактивации нейронов при демонстрации нейтральных лиц: левая лимбическая доля и правая лобная доля. Области активации нейронов при демонстрации печальных лиц: правая и левая лобная доля, правая и левая задняя мозжечковая доля. Области деактивации нейронов: правая затылочная доля и левая лобная доля. Области активации нейронов при демонстрации радостных лиц: правая затылочная доля, правая и левая лобная доля и левая задняя доля мозжечка. При демонстрации пациентам с депрессией радостных лиц была выявлена только одна зона деактивации в области левой теменной доли. Одна из основных функций поясной извилины лимбической доли – формирование внимания (Pardo J.V. 1990; Roland P.E. 1993). Уменьшение BOLD – сигнала в этом регионе свидетельствует о снижении концентрации внимания. Замедленное внимание является одним из симптомов пациентов с депрессией.

Известно, что префронтальная кора имеет широкий спектр нейронных связей и сложных структурных схем, участвующих в обработке эмоциональной информации (DeYoung C.G., et al. 2010). Снижение BOLD – сигнала в префронтальной коре косвенно свидетельствует об ослаблении нейронных связей между корой и другими областями головного мозга, тем самым уменьшается передача эмоциональной информации. Кроме того, левая префронтальная кора тесно связана с системой поощрения, которая контролирует выработку дофамина (Tranel D., 2002). Деактивация коры снизит выработку гормона, тем самым

усугубит отрицательное состояние пациентов с депрессией. Зоны, входящие в состав мозжечка, затылочной и теменной доли в анализ не включались, так как они не являлись областью интереса.

При анализе данных групповой обработки пациентов с депрессией после лечения при демонстрации им парадигм с нейтральными, печальными и радостными лицами статистически значимых зон деактивации нейронов выявлено не было.

Области активации нейронов при демонстрации нейтральных лиц: правая и левая лобная и затылочная доли. При демонстрации печальных лиц было обнаружено две зоны активации в области правой лобной и правой височной долях. При демонстрации радостных лиц, также было обнаружено две зоны активации в области: правой и левой задней доли мозжечка. Нижняя лобная извилина является областью Брока (Fauci, et.al, 1998). Из литературы известно, что поле Бродмана 44 является частью специализированной теменно-премоторной системы согласования наблюдения и выполнения (система зеркальных нейронов) (Binkofski F., Buccino G., 2006). Эта область мозга участвует в распознавании полимодальных действий: отвечает за восприятие музыки (Brown S. et al., 2006), участвует в подавлении избирательного ответа в задачах (Forstmann, Birte U. et al., 2008), связана с движением рук (Rizzolatti G. 2002), а также входит в состав центра речи (Azcoaga J.E. 1985).

При сравнении суммарных данных фМРТ между группами пациентов, страдающих депрессией, до и после лечения было выявлено только одно статистически значимое увеличение активности нейронов головного мозга (при парадигме с демонстрацией радостных лиц). При демонстрации печальных и нейтральных лиц, статистически значимых областей увеличения/уменьшения активности нейронов выявлено не было. При демонстрации радостных лиц, статистически значимых областей уменьшения активности также выявлено не было. Зона увеличения активации нейронов при демонстрации радостных лиц в области левой лобной доли. Вероятно, что более сильная фронтальная активация

на радостные лица у пациентов с депрессией до лечения может отражать повышенные требования к процессам регуляции эмоционального состояния.

При сравнении суммарных данных фМРТ между здоровыми добровольцами и пациентами, страдающими депрессией, до лечения была обнаружена единственная статистически значимая зона деактивации нейронов - при демонстрации печальных лиц. Стоит отметить, что при этом исследовании статистически значимых зон активации нейронов выявлено не было. Также, при демонстрации нейтральных и радостных лиц статистически значимых зон активации и деактивации выявлено не было. Зона деактивации нейронов при демонстрации печальных лиц была выявлена в области левой лимбической доли. По-видимому, более сильное угнетение лимбической доли на печальные лица у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми людьми может отражать уменьшение концентрации внимания, что негативно сказывается на регуляции эмоционального состояния (Pardo J.V., 1990; Roland P.E., 1993).

В ходе анализа особенностей социального познания у пациентов с ДР было установлено, что основные функции данного вида когнитивных функций в депрессии остаются интактными – так же, как и группа контроля, депрессивные больные способны к распознаванию лиц и делают это в полной мере корректно. Наиболее существенным отличием депрессивных больных является замедление ответа при предоставлении радостных лиц, которое приходило в норму после лечения антидепрессантами. Описанное изменение динамики когнитивных процессов соотносится с уменьшением активности нижней части левой лобной доли при успешном лечении.

## ГЛАВА 7. Взаимосвязь когнитивных нарушений и социального функционирования у больных с депрессивными расстройствами

Социальное функционирование больных с ДР оценивалось с помощью структурированного опросника PSP, отражающего оценку социального статуса пациента исследователем, и самоопросника Q-LES-Q-SF, воспроизводящего субъективную удовлетворенность пациента уровнем своего социального функционирования.

### 7.1. Анализ исходного уровня социального функционирования больных с ДР

При анализе исходных средних показателей социального функционирования во всей выборке пациентов было показано, что ДР оказывает существенное негативное влияние на его уровень. Описанное негативное воздействие в равной мере выявлялось как при самооценке пациентом своего благополучия, так и при объективной оценке исследователем. Общие баллы обеих шкал Q-LES-Q-SF ( $34,3 \pm 5,6$ ) и PSP ( $59,2 \pm 7,2$ ) были достоверно ниже у пациентов с депрессией по сравнению с участниками группы контроля ( $53,9 \pm 7,8$  по шкале Q-LES-Q-SF,  $78,4 \pm 7,5$  по шкале PSP), сопоставимой по основным социо-демографическим параметрам (Таблица 7.1). Подобный уровень снижения в целом сходен с результатами зарубежных исследований, в которых оценивалось социальное функционирование пациентов с депрессиями (Langlieb A.M., Guico-Pabia C.J., 2012; Jha M. et al., 2014; Bellino S. et al., 2018).

Таблица 7.1 – Исходные показатели социального функционирования у пациентов с ДР

Шкала	Пациенты	Контрольная группа	Границы средних рангов контрольной группы	Значимость различий по t-критерию	Значимость различий по критерию Манна-Уитни
	M±СКО	M±СКО		p	p
Q-LES-Q-SF	34,3±5,6	53,9±7,8	52-55	<0,001	<0,001
PSP	59,2±7,2	78,4±7,5	78-79	<0,001	<0,001

Все пациенты с ДР субъективно оценивали уровень своего социального функционирования как «низкий» (Таблица 7.2). Подобная оценка в целом соотносилась с результатами шкалы PSP, по данным которой 4 пациента (1,9%)



была описаны, как имеющие уровень социального функционирования «ниже среднего», что нельзя трактовать как наличие статистически значимых отличий.

Таблица 7.2 – Исходное распределение пациентов по уровням социального функционирования

Шкала	Число пациентов с «низким» показателем	Число пациентов с показателем «ниже среднего»	Число пациентов с показателем в пределах среднего ранга	Число пациентов с показателем «выше среднего»	Число пациентов с «высоким» показателем
Q-LES-Q-SF	100% (211)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
PSP	98,1% (207)	1,9% (4)	0% (0)	0% (0)	0% (0)

При оценке корреляции между показателями двух шкал (Таблица 7.3) было выявлено, что они достоверно коррелируют ( $p=0,003$  и  $p=0,012$ ), однако уровень корреляции как по Пирсону, так и по Спирмену следует квалифицировать как слабый ( $<0,5$ ). По-видимому, слабая корреляция объясняется тем, что несмотря на общность предмета оценки (социальное функционирование), имелись определенные расхождения между объективным и субъективным подходами. Так, шкала PSP, являясь объективным инструментом, отражала оценку фактического уровня функционирования больных с акцентом на формальные аспекты (наличие работы, учебы, социальных отношений), в то время как Q-LES-Q-SF в большей степени отражала субъективную удовлетворенность пациентом собственным функционированием, удовлетворенность качеством социальной жизни. Например, наличие трудовой занятости на момент обследования однозначно повышало балл шкалы PSP, в то время как пациент мог быть неудовлетворен своей работой и субъективно оценить этот показатель низко. В итоге у ряда больных с ДР выявлялись расхождения между объективной оценкой их социального статуса и субъективной удовлетворенностью им. Слабый уровень корреляции тем самым выступает в качестве обоснования использования обеих методик (объективной и субъективной) при оценке социального функционирования пациентов с ДР.

Таблица 7.3 – Парные корреляции между показателями шкал социального функционирования у больных с ДР

Шкалы		Q-LES-Q-SF
PSP	корреляция Пирсона	$r=0,383$ , $p=0,003$
	корреляция Спирмена	$\rho=0,326$ , $p=0,012$

При дальнейшем анализе отличия между методами оценки социального функционирования становятся еще более очевидными (Таблица 7.4). Так, было выявлено статистически достоверное различие между оценками социального функционирования у пациентов с ДР в зависимости от уровня образования по данным шкалы Q-LES-Q-SF, но не шкалы PSP. При этом результаты кажутся на первый взгляд парадоксальными – лица с полным и неполным высшим образованием оценивали уровень своего социального функционирования в депрессии достоверно ниже ( $p=0,004$ ), чем пациенты со средним или средним специальным образованием. По-видимому, полученный результат отражает повышенную требовательность к своему уровню функционирования у лиц с более высоким образованием. В отношении трудового статуса были получены противоположные результаты – субъективное восприятие собственного социального функционирования достоверно не зависело от того, работает пациент или нет. В свою очередь, по данным PSP отличия социального функционирования в зависимости от трудового статуса были наиболее достоверными ( $p<0,001$ ), при этом уровень функционирования неработающих индивидов был закономерно ниже. Полученный результат соотносится с данными зарубежных исследований, в которых трудовой статус оценивается в качестве одного из важнейших предикторов социального функционирования депрессивных больных (Kupferberg A., Vicks L., Hasler G., 2016). Прочие социально-демографические параметры (пол, возраст, семейное положение) не оказывали существенного влияния на уровень социального функционирования.

Таблица 7.4 – Сравнение исходных показателей социального функционирования в разных группах пациентов с ДР

Параметры		Q-LES-Q-SF		PSP	
		М±СКО	p*	М±СКО	p*
Пол	Мужчины	34,9±5,1	0,634	57,2±6,7	0,183
	Женщины	34,1±5,7		59,8±7,3	
Возраст	18-26 лет	34,3±4,7	0,649	58,3±6,9	0,055
	27-35 лет	33,0±4,2		56,5±4,6	
	36-57 лет	35,2±7,2		62,2±8,3	
Образование	Среднее и специальное	38,4±4,4	<b>0,004</b>	60,0±7,6	0,747
	Полное и неполное высшее	33,4±5,4		59,1±7,2	
Семейное положение	Одинокое	34,1±5,4	0,882	58,7±7,4	0,467
	Семейные	34,6±6,0		60,6±6,8	
Трудовая занятость	Нет	33,2±4,6	0,238	55,1±5,9	<b>&lt;0,001</b>
	Да	35,3±6,2		63,0±6,2	
Диагноз	ДЭ	34,2±5,3	0,968	58,8±6,0	0,054
	РДР	34,4±5,9		61,4±7,7	
	ХДР	34,1±5,9		53,8±6,8	
Возраст начала ДР	≤ 22 года	34,3±4,9	0,111	57,9±7,3	0,529
	23-30 лет	33,1±5,1		59,6±7,1	
	≥31 года	37,0±6,9		60,5±7,6	
Длительность ДР	≤ 7 месяцев	34,5±5,4	0,950	59,4±5,9	0,080
	8-48 месяцев	33,8±4,8		55,5±7,4	
	≥5 лет	34,4±6,3		61,2±7,9	
Число эпизодов	1	34,3±5,2	0,432	58,5±6,0	0,580
	2	35,2±6,3		59,3±8,0	
	3 и более	33,0±5,3		60,8±8,8	
Длительность эпизода	≤ 4 месяцев	34,5±5,9	0,904	61,2±7,2	<b>0,006</b> 1-3: <b>0,005<sup>#</sup></b>
	5-7 месяцев	34,7±5,1		58,3±5,2	
	≥8 месяцев	33,3±5,2		53,3±5,8	
Синдромальный вариант депрессии	апатический	37,8±5,2	0,364	56,3±3,7	0,512
	астенический	35,0±4,5		56,5±7,4	
	атипичный	35,6±5,7		61,9±6,9	
	тоскливый	34,2±6,2		59,7±7,2	
	тревожный	32,1±4,8		58,1±8,0	
MADRS общий балл	≤22	35,2±5,3	0,523	59,8±6,8	0,536
	23-27	33,8±5,2		60,1±7,5	
	28 и более	33,7±6,2		57,9±7,6	

Примечание – \* значимость различий между группами; # значимость попарного сравнения с учетом поправки Бонферрони

Еще одним неожиданным результатом, представленным в Таблице 7.4 является малое число отличий по уровню социального функционирования в зависимости от клинических особенностей депрессивного эпизода. Так, субъективное восприятие собственного социального функционирования по

данным шкалы Q-LES-Q-SF не обнаруживало достоверных отличий в зависимости от нозологического диагноза, синдромальной картины аффективного эпизода, времени его дебюта, длительности или формальной тяжести согласно MADRS. В свою очередь, по данным PSP уровень социального функционирования был достоверно ниже у пациентов с длительно протекающим депрессивным эпизодом ( $p=0,005$  после поправки Бонферрони). Кроме того, хуже социальное функционирование было у пациентов с хронической депрессией (отличие на уровне тенденции,  $p=0,054$ ). Особого обсуждения заслуживает отсутствие достоверных отличий по уровню социального функционирования (по обоим шкалам) в зависимости от тяжести депрессии по шкале MADRS. Данный результат, согласуясь с мнением некоторых исследователей (Godard J. et al., 2012), ставит под сомнение наличие прямой связи между уровнем социального функционирования и тяжестью депрессии, а также заставляет искать другие факторы, ответственные за нарушение социального функционирования, в том числе нейрокогнитивные.

Выявленные отличия находят свою подтверждение при проведении корреляционного анализа между баллами опросников социального функционирования и основными социо-демографическими и клиническими параметрами (Таблица 7.5). Так, уровень образования демонстрирует отрицательную и слабую, но статистически достоверную корреляцию с результатами Q-LES-Q-SF, а трудовой статус положительную статистически достоверную корреляцию средней степени с результатами PSP. Также PSP демонстрирует слабую, однако достоверную корреляцию с возрастом, что может отражать более выраженное влияние депрессии на социальное функционирование лиц младшего возраста.

Длительность депрессивного эпизода закономерно обнаруживала слабую отрицательную корреляцию с результатами PSP. Наличие слабой отрицательной статистически достоверной корреляции баллов Q-LES-Q-SF с синдромальным вариантом депрессивного синдрома отражает ухудшение социального функционирования в ряду от апатической до тревожной депрессии. Кроме того, были выявлены также определенные корреляции между социальным

функционированием и клиническими параметрами. Внутреннее напряжение было единственным отдельным симптомом шкалы MADRS, который обнаруживал слабую отрицательную корреляцию с результатами как Q-LES-Q-SF, так и PSP, подтверждая негативное влияние внутреннего напряжения на социальное функционирование. Кроме того, баллы Q-LES-Q-SQ обнаруживали слабую отрицательную корреляцию с фактором 1 по MADRS (группирующим симптомы наблюдаемой и высказываемой печали).

Таблица 7.5 – Парные корреляции между исходными показателями шкал социального функционирования и клинико-демографическими характеристиками пациентов с ДР

Показатели тестов	Коэффициенты корреляции Спирмена	
	Q-LES-Q-SF	PSP
Пол	-0,063	0,175
Возраст	0,078	<b>0,286*</b>
Образование	<b>-0,382**</b>	-0,042
Семейное положение	0,02	0,095
Трудовая занятость	0,155	<b>0,542**</b>
Диагноз	0,022	-0,045
Возраст начала ДР	0,059	0,162
Длительность ДР	-0,107	0,115
Число эпизодов	-0,069	0,132
Длительность эпизода	-0,166	<b>-0,353**</b>
Синдромальный вариант депрессии	<b>-0,260*</b>	-0,03
MADRS общий балл	-0,21	-0,109
MADRS объективные (видимые) признаки подавленности	-0,168	-0,075
MADRS субъективные признаки подавленности	-0,211	-0,04
MADRS внутреннее напряжение	<b>-0,262*</b>	<b>-0,402**</b>
MADRS недостаточный сон	0,091	-0,056
MADRS снижение аппетита	0,093	-0,017
MADRS нарушение концентрации внимания	-0,172	-0,159
MADRS апатия	-0,122	-0,067
MADRS утрата способности чувствовать	-0,196	-0,146
MADRS пессимистические мысли	-0,174	0,037
MADRS суицидальные мысли	-0,119	-0,034
MADRS фактор 1	<b>-0,270*</b>	-0,015
MADRS фактор 2	-0,194	-0,07
MADRS фактор 3	-0,129	-0,053
MADRS фактор 4	-0,012	-0,246
MADRS фактор 5	0,231	0,064

Примечание – \*\* корреляция значима на уровне <0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне <0,05 (двухсторонняя).

При корреляционном анализе взаимосвязи между исходными показателями когнитивных и социальных функций было выявлено несколько слабых корреляций. Так, в методике «стоп-сигнал» (БНП) показатель *возбуждения* демонстрировал статистически достоверную слабую отрицательную корреляцию как с результатами Q-LES-Q-SF, так и с результатами PSP. Также было выявлено наличие слабой отрицательной корреляции *левополушарного доминирования* в тесте Струпа с показателями шкалы PSP. Заслуживает упоминания, что оба показателя, демонстрировавших корреляцию с социальным функционированием, относились к исполнительным функциям.

С учетом выявленных корреляций была предпринята дополнительная попытка ответить на вопрос, что больше влияет на социальное функционирование пациентов с ДР при помощи модели множественной линейной регрессии. В данную модель в качестве потенциальных предикторов были включены следующие факторы: пол, возраст, уровень образования, семейное положение, трудовая занятость, возраст начала ДР, длительность ДР, диагноз, синдромальный вариант депрессии, число эпизодов, продолжительность эпизода, исходные общий балл и отдельные пункты MADRS, а также все показатели когнитивных тестов.

Таблица 7.6 – Парные корреляции между исходными показателями шкал социального функционирования и когнитивными функциями у пациентов с ДР

Показатели тестов		Коэффициенты корреляции Спирмена	
		Q-LES-Q-SF	PSP
ПС	Пр <sup>1</sup>	0,203	0,044
	Ск <sup>1</sup>	-0,026	0,014
	Тч <sup>1</sup>	0,204	0,042
	Эф <sup>1</sup>	0,208	0,044
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	-0,117	-0,063
	Эф <sup>2</sup>	0,054	0,185
	ЛР <sup>2</sup>	0,082	0,235
	СТ <sup>2</sup>	-0,118	0,073
ИВ	Эф <sup>2</sup>	0,001	-0,015
	ЛР <sup>2</sup>	0,008	-0,008
	СТ <sup>2</sup>	0,168	0,097
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	-0,073	-0,172
	Ск <sup>1</sup>	-0,06	-0,172
СМР	ЛР <sup>2</sup>	-0,017	0,138
	СТ <sup>2</sup>	0,215	0,027
	Вн <sup>3</sup>	0,109	0,116
АС	Пр <sup>1</sup>	-0,083	-0,109
	Ск <sup>1</sup>	-0,103	-0,068
	Тч <sup>1</sup>	0,042	-0,112
	Эф <sup>1</sup>	-0,09	-0,142
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	0,046	-0,068
	ПС <sup>1</sup>	0,172	0,043
	ПСПИ <sup>2</sup>	-0,102	-0,011
	Им <sup>3</sup>	0,117	-0,052
БНП	Тч <sup>2</sup>	-0,213	-0,158
	СТ <sup>2</sup>	-0,027	0,098
	Вз <sup>3</sup>	<b>-0,338*</b>	<b>-0,314*</b>
	ТВз <sup>3</sup>	-0,04	-0,091
ДН	Дн <sup>1</sup>	0,088	-0,167
	ПС <sup>1</sup>	0,123	-0,051
	Им <sup>3</sup>	-0,022	-0,202
Струп	ПН <sup>1</sup>	0,059	0,076
	ЛД <sup>3</sup>	0,066	<b>-0,291*</b>
	ФА <sup>3</sup>	0,054	0,159
	Эф <sup>2</sup>	0,116	0,01
Стресс	СУ <sup>1</sup>	-0,171	-0,159
	Тч <sup>1</sup>	-0,155	0,054
	Сл <sup>1</sup>	-0,195	0,182
ИС	Пр <sup>1</sup>	-0,026	0,005
	Ск <sup>1</sup>	-0,124	-0,052
	Тч <sup>1</sup>	0,172	0,049
	Эф <sup>1</sup>	0,057	0,035

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; 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; \*\* корреляция значима на уровне  $<0,01$  (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне  $<0,05$  (двухсторонняя).

Как показал анализ, предикторы социального функционирования по шкалам Q-LES-Q-SF и PSP оказались различными (Таблица 7.7).

Субъективная оценка социального функционирования у пациентов с ДР зависела от уровня образования, варианта депрессивного синдрома и некоторых когнитивных параметров. Более низкой субъективной оценке способствовали: более высокий уровень образования, тревожный вариант депрессивного синдрома, более высокий уровень возбуждения при реакции на движущийся объект (БНП) и худшие показатели понятийно-логического мышления.

Объективный социальный статус депрессивных больных, оцениваемый по шкале PSP, во многом предопределялся характеристиками ДР и когнитивного функционирования. Снижению объективной оценки социального статуса способствовали: выраженное внутреннее напряжение по шкале MADRS, большая длительность депрессивного эпизода, отсутствие трудовой занятости, низкая способность к освоению нового навыка («Динамичность») и низкая скорость распределения внимания («Отыскивание чисел»).

Обобщая полученные данные, следует подчеркнуть, что социальное функционирование и его нарушение у депрессивных больных является сложным конструктом, на который оказывают влияние различные факторы, в числе которых социо-демографические, клинические и нейрокогнитивные. Данное утверждение доказывается тем, что предикторами результативности оценок по шкалам Q-LES-Q-SF и PSP оказались показатели из всех описанных выше групп параметров.



Таблица 7.7 – Предикторы исходных показателей социального функционирования у пациентов с ДР

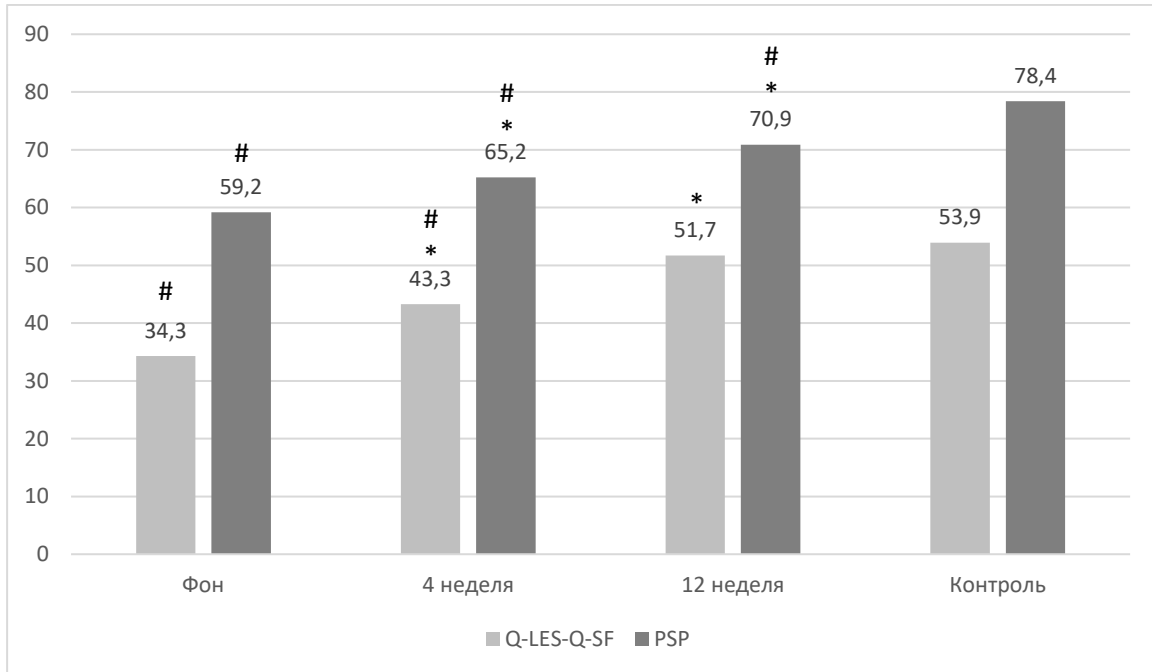
Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Q-LES-Q-SF	Среднее образование	5,23	0,001	0,287
	Синдром тревожной депрессии	-3,129	0,017	0,146
	Исключение слова <i>точность</i>	1,399	0,021	0,134
	БНП <i>возбуждение</i>	-1,449	0,03	0,119
PSP	MADRS внутреннее напряжение	-4,865	<0,001	0,33
	Трудовая занятость	-5,744	<0,001	0,268
	Динамичность <i>динамичность</i>	4,551	0,017	0,089
	Длительность эпизода	-0,179	0,017	0,089
	Отыскивание чисел <i>скорость</i>	2,28	0,024	0,08

Также упоминания заслуживает тот факт, что на момент включения в исследование не было продемонстрировано явной взаимосвязи уровня социального функционирования с основными клиническими параметрами, которые учитываются при установлении диагноза и подборе лекарственной терапии – нозологическим диагнозом и формальной тяжестью депрессии. В связи с этим проблема сниженного уровня социального функционирования заслуживает дополнительного внимания и оценки как в рутинной клинической практике, так и при выполнении исследований.

## 7.2. Оценка динамики социального функционирования у пациентов с ДР в ходе антидепрессивной терапии.

При анализе динамики улучшения социального функционирования на фоне антидепрессивной терапии было установлено, что уже к четвертой неделе произошло статистически достоверное улучшение как по данным шкалы Q-LES-Q-SF, так и по данным шкалы PSP, что является безусловным доказательством положительного влияния антидепрессивной терапии на социальный статус депрессивных больных. Тем не менее, было также установлено более выраженное влияние антидепрессивной терапии на субъективное восприятие социального функционирования, которое стало очевидным к 12 неделе. На момент завершения курса терапии по данным Q-LES-Q-SF пациенты не демонстрировали статистически достоверных отличий от участников группы контроля. В свою

очередь, показатели шкалы PSP, несмотря на явное улучшение, к концу курса терапии все же демонстрировали достоверно отличающиеся в худшую сторону средние показатели у пациентов с ДР по сравнению с участниками группы контроля (Рисунок 7.1).



Примечание - \* значимость различий по сравнению с исходным уровнем по критерию Уилкоксона  $<0,05$ ; # значимость различий по сравнению с контролем по критерию Манна-Уитни  $<0,05$

Рисунок 7.1 – Динамика социального функционирования в процессе терапии у пациентов с ДР

Описанные особенности подтверждаются при дальнейшем рассмотрении и сравнении динамики баллов социального функционирования, представленной в Таблицах 7.8–7.10.

Анализ социального функционирования с делением на страты (низкий – ниже среднего – средний – выше среднего – высокий уровень) на фоне терапии позволил подтвердить озвученный выше тезис о наличии существенных отличий между субъективным и объективным восприятием уровня социального функционирования (Таблица 7.8). Так, результаты шкалы Q-LES-Q-SF продемонстрировали тенденцию к существенному улучшению на фоне терапии безотносительно собственно эффекта. Так, по завершению курса лечения лишь около 30% по-прежнему сообщали о том, что их социальное функционирование является низким, в то время как 24% и 30% соответственно сообщали о

функционировании на среднем уровне и на уровне выше среднего. Наконец, было несколько пациентов (6 наблюдений, 3,9%), которые по результатам лечения оценили свое социальное функционирование как высокое. В свою очередь, по результатам PSP более 60% пациентов после завершения курса терапии оставались с низким уровнем социального функционирования, около 30% оценивались как «уровень ниже среднего», и лишь 5,2% и 3,2% пациента были квалифицированы как лица с социальным функционированием среднего уровня и выше среднего. Пациентов, которые после курса лечения оценивались как имеющие высокий уровень социального функционирования, не было вовсе. Подобные отличия могут быть отчасти объяснены двумя способами. Во-первых, вряд ли закономерным было бы ожидать немедленное или существенное улучшение социального статуса у пациентов (например, нахождение работы), только что завершивших курс антидепрессивной терапии. Во-вторых, существенное улучшение субъективной оценки социального функционирования может быть следствием эффекта плацебо – пациенты, получающие психиатрическую помощь, более склонны оценивать свое состояние как удовлетворительное не только в аспекте симптомов, но и способности функционировать.

Таблица 7.8 – Распределение пациентов по уровням социального функционирования в результате антидепрессивной терапии

Шкала	Число пациентов с «низким» показателем	Число пациентов с показателем «ниже среднего»	Число пациентов с показателем в пределах среднего ранга	Число пациентов с показателем «выше среднего»	Число пациентов с «высоким» показателем
Q-LES-Q-SF	29,2% (45)	12,3% (19)	24,0% (37)	30,5% (47)	3,9% (6)
PSP	60,4% (93)	31,2% (48)	5,2% (8)	3,2% (5)	0% (0)

Еще более существенные отличия были выявлены при сравнении баллов шкал в группах респондеров/нон-респондеров и ремиттеров/нон-ремиттеров. Как можно убедиться из Таблицы 7.9, респондеры и нон-респондеры демонстрировали достоверную динамику баллов по шкале Q-LES-Q-SF, однако итоговый балл после лечения в группах респондеров и нон-респондеров был различным и отличался достоверно ( $p < 0,001$ ). Также стоит отметить, что в группе респондеров динамика

среднего балла Q-LES-Q-SF была настолько существенной, что в результате лечения не было выявлено статистически достоверных отличий с результатами группы контроля.

В свою очередь, по результатам опросника PSP также было выявлено наличие положительной динамики по сравнению с исходными значениями, однако ни в одной из групп итоговый результат не приблизился к показателям группы контроля. Кроме того, не было выявлено статистически значимых отличий между респондерами и нон-респондерами по результатам теста PSP ( $p=0,556$ ). Иными словами, объективно оцениваемое социальное функционирование демонстрировало улучшение по мере терапии, однако степень этого улучшения не зависела, собственно, от наличия терапевтического респонса и, вероятно, отражала факторы иного рода (участие в терапевтическом процессе, активация, расширение круга общения за счет посещения врача и общения с другими пациентами и т. д.).

Таблица 7.9 – Социальное функционирование у пациентов с ДР в зависимости от ответа на терапию

	Респондеры (151)			Нон-респондеры (47)			Контроль	р Δ
	Исходно	12 недель	Δ	Исходно	12 недель	Δ		
Q-LES-Q-SF	34,0±5,8 *	53,7±6,1	+19,8±6,3	35,0±5,0 *	44,8±7,8 *	+9,8±7,9	53,9±7,8	<0,001
PSP	60,4±7,1 *	72,2±4,6 *	+11,8±4,7	55,5±6,5 *	66,6±4,4 *	+11,1±5,1	78,4±7,5	0,556

Примечание – р - значимость различий между группами по критерию Манна-Уитни; \* достоверность различий по сравнению с контролем по критерию Манна-Уитни на уровне <0,05.

В целом аналогичные результаты были получены при сравнении участников группы контроля с пациентами, разделенными на достигших и не достигших симптоматической ремиссии. По результатам шкалы Q-LES-Q-SF было выявлено наличие достоверной динамики как в группе ремиттеров, так и в группе нон-ремиттеров, причем итоговые результаты между группами отличались статистически значимо ( $p=0,001$ ). Закономерным образом в группе ремиттеров показатели Q-LES-Q-SF по итогам лечения не демонстрировали достоверных отличий от группы контроля. В свою очередь результаты PSP даже после выделения пациентов, достигших ремиссии, по-прежнему статистически

достоверно отличались в худшую сторону от группы контроля и от результатов группы нон-ремиттеров ( $p=0,727$ ). Подобный результат выступает в качестве существенного свидетельства того, что объективное улучшение социального функционирования не соотносится в точности по времени с клиническим улучшением.

Таблица 7.10 – Социальное функционирование у пациентов с ДР в зависимости от достижения ремиссии

	Ремиссия (112)			Без ремиссии (86)			Контроль	p Δ
	Исходно	12 недель	Δ	Исходно	12 недель	Δ		
Q-LES-Q-SF	34,1±5,4*	54,1±5,7	+20,0±6,1	34,5±6,1*	47,0±8,4*	+12,5±8,6	53,9±7,8	0,001
PSP	60,3±6,7*	72,0±4,7*	+11,7±4,3	57,4±8,1*	68,9±5,5*	+11,5±5,7	78,4±7,5	0,727

Примечание – p Δ - значимость различий по динамике между группами по критерию Манна-Уитни; \* достоверность различий по сравнению с контролем по критерию Манна-Уитни на уровне <0,05.

При сравнении динамики баллов Q-LES-Q-SF и PSP между различными группами, выделенными по социо-демографическому и клиническому признаку (Таблица 7.11), были получены закономерности, соотносимые с таковыми при оценке социального функционирования пациентов на момент включением в исследование (Таблица 7.4). Так, достоверно лучшая динамика показателей Q-LES-Q-SF была обнаружена у лиц с высшим образованием ( $p=0,027$ ). Такой результат кажется на первый взгляд противоречивым, так как на момент включения в исследование у пациентов с высшим образованием социальное функционирование было хуже. Однако данное противоречие не является неразрешимым и может быть объяснено тем фактом, что лица с более высоким образовательным уровнем более остро воспринимали социальные ограничения, связанные с депрессией, и в то же время испытывали больше преимуществ и чувствовали себя лучше после разрешения депрессивного эпизода.

Таблица 7.11 – Сравнение динамики показателей социального функционирования в разных группах пациентов с ДР

Параметры		Δ Q-LES-Q-SF		Δ PSP	
		M±CKO	p*	M±CKO	p*
Пол	Мужчины	+20,0±7,9	0,237	+13,3±3,8	0,133
	Женщины	+16,9±7,8		+11,2±4,9	
Возраст	18-26 лет	+19,2±8,5	0,33	+12,4±4,6	0,143
	27-35 лет	+16,6±5,9		+12,6±3,4	
	36-57 лет	+16,4±8,4		+10,1±5,4	
Образование	Среднее и специальное	+12,8±7,7	<b>0,027</b>	+12,0±4,7	0,698
	Полное и неполное высшее	+18,6±7,5		+11,6±4,8	
Семейное положение	Одинокие	+17,2±7,9	0,469	+12,0±4,9	0,533
	Семейные	+18,4±7,9		+10,8±4,3	
Трудовая занятость	Нет	+15,3±8,3	<b>0,035</b>	+13,6±4,1	<b>0,003</b>
	Да	+19,6±6,8		+9,8±4,6	
Диагноз	ДЭ	+18,6±7,7	0,213	+12,2±4,0	0,196
	РДР	+18,0±7,5		+10,4±5,4	
	ХДР	+12,9±8,4		+13,6±4,1	
Возраст начала ДР	≤ 22 года	+18,1±9,3	0,177	+11,9±4,7	0,9
	23-30 лет	+18,8±6,4		+11,6±4,9	
	≥31 года	+13,8±7,8		+11,3±4,8	
Длительность ДР	≤ 7 месяцев	+19,3±7,3	0,12	+12,2±3,9	0,431
	8-48 месяцев	+13,6±8,0		+12,5±5,6	
	≥5 лет	+18,0±7,8		+10,5±5,0	
Число эпизодов	1	+18,2±7,6	0,67	+12,3±3,8	0,417
	2	+16,1±7,9		+11,6±5,8	
	3 и более	+18,2±8,6		+10,3±4,9	
Длительность эпизода	≤ 4 месяцев	+19,1±7,5	0,111	+10,8±4,4	0,182
	5-7 месяцев	+16,4±7,2		+11,9±5,6	
	≥8 месяцев	+13,5±8,5		+14,1±4,6	
Синдромальный вариант депрессии	апатический	+14,0±5,7	0,417	+11,0±7,0	0,481
	астенический	+13,3±9,0		+12,8±4,6	
	атипичный	+16,6±9,5		+9,9±4,6	
	тоскливый	+19,4±7,3		+11,8±4,9	
	тревожный	+18,8±6,6		+12,7±4,1	
MADRS исходный общий балл	≤22	+16,8±8,6	0,878	+10,9±4,3	0,514
	23-27	+18,5±6,7		+11,2±4,6	
	28 и более	+17,4±8,3		+12,8±5,3	

Примечание – \* значимость различий между группами; # значимость попарного сравнения с учетом поправки Бонферрони

Еще более любопытные результаты касались трудового статуса. В то время как субъективное восприятие улучшения было более отчетливым у лиц с высшим образованием ( $p=0,035$ ), объективный прогресс в социальном функционировании был достоверно выше у лиц, не занятых в трудовой деятельности ( $p=0,003$ ). По-

видимому, большая динамика субъективного восприятия у трудоустроенных пациентов была связана с тем, что они становились более социально активными после редукции депрессивной симптоматики, мешавшей им функционировать в полной мере. С другой стороны, большой прирост объективного уровня социального функционирования у неработающих пациентов связан с тем, что определенная часть неработавших на момент включения в исследование больных, за время 12-недельного курса терапии находила себе работу, либо активизировалась в какой-либо другой сфере, тем самым получая большие баллы при объективной оценке.

Как и в случае с оценкой на момент включения в исследование, дополнительная информация была получена при помощи корреляционного анализа (Таблица 7.12). Так, объективный уровень социального функционирования обнаруживал слабую отрицательную корреляцию с возрастом пациентов, что отражает хорошо известные и объяснимые трудности социальной адаптации, свойственные людям пожилого возраста. Слабые, но статистически значимые корреляции динамики баллов Q-LES-Q-SF с образованием и трудовым статусом (положительные) и отрицательная слабая корреляция динамики PSP с трудовым статусом согласуется с результатами, представленными в Таблице 7.11, и подтверждают их достоверность. Кроме того, при корреляционном анализе было выявлено наличие слабых отрицательных корреляций длительности ДР в целом с динамикой PSP и длительности актуального депрессивного эпизода с динамикой Q-LES-Q-SF. Интерпретация этих результатов заставляет предположить, что при затяжных депрессиях субъективное восприятие социального функционирования нормализуется хуже, чем при относительно коротких депрессивных эпизодах. В свою очередь, объективный уровень социального функционирования хуже восстанавливался у пациентов с длительно протекавшим ДР, что в полной мере отражает накапливающее негативное влияние аффективного заболевания на основные сферы функционирования. Депрессивные больные по мере течения заболевания теряют профессиональные навыки, друзей, меняется их стереотип

жизни, что закономерным образом нарушает способность к адаптации за относительно короткий 12-недельный курс лечения.

Таблица 7.12 – Парные корреляции между динамикой показателей шкал социального функционирования и клинико-демографическими характеристиками пациентов с ДР

Показатели тестов	Коэффициенты корреляции Спирмена	
	$\Delta$ Q-LES-Q-SF	$\Delta$ PSP
Пол	-0,162	-0,176
Возраст	-0,168	<b>-0,285*</b>
Образование	<b>0,294*</b>	-0,037
Семейное положение	0,074	-0,115
Трудовая занятость	<b>0,280*</b>	<b>-0,399**</b>
Диагноз	-0,204	0,004
Возраст начала ДР	-0,205	-0,111
Длительность ДР	-0,04	<b>-0,267*</b>
Число эпизодов	-0,029	-0,167
Длительность эпизода	<b>-0,268*</b>	0,153
Синдромальный вариант депрессии	0,235	0,109
MADRS общий балл	0,065	0,2
MADRS объективные (видимые) признаки подавленности	0,104	0,118
MADRS субъективные признаки подавленности	0,169	0,152
MADRS внутреннее напряжение	0,102	<b>0,338**</b>
MADRS недостаточный сон	-0,067	-0,008
MADRS снижение аппетита	-0,146	-0,002
MADRS нарушение концентрации внимания	0,014	0,208
MADRS апатия	0,01	0,187
MADRS утрата способности чувствовать	0,054	0,117
MADRS пессимистические мысли	0,223	-0,076
MADRS суицидальные мысли	0,051	0,096
MADRS фактор 1	0,191	0,081
MADRS фактор 2	0,12	0,028
MADRS фактор 3	-0,037	0,205
MADRS фактор 4	0,01	0,151
MADRS фактор 5	-0,2	-0,059
MADRS процент редукции	<b>-0,449**</b>	-0,063

Примечание – \*\* корреляция значима на уровне  $<0,01$  (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне  $<0,05$  (двухсторонняя).

Корреляции клинических параметров с динамикой социального функционирования были менее многочисленны. Упоминания заслуживает слабая корреляция внутреннего напряжения по MADRS с динамикой PSP. Полученные результаты следует интерпретировать следующим образом – объективное улучшение социального функционирования было более отчетливым у пациентов с



большим уровнем тревоги. Подобный результат может быть связан с тем, что тревога является одним из наиболее легко поддающихся курации симптомов с одной стороны, а с другой стороны, высокий уровень тревоги может оказывать существенное влияние на функционирование, приводя к избеганию работы, досуга или встречи с друзьями.

Наконец, корреляционный анализ продемонстрировал, что редукция общего балла MADRS наиболее важна для субъективной удовлетворенности собственным уровнем функционирования, что в полной мере согласуется с описательными статистиками, изложенными в Таблицах 7.9 и 7.10, а также с сопутствующими тезисами, озвученными в обсуждении данных таблиц.

Динамика социального функционирования обнаруживала существенно большее число достоверных корреляций с результатами когнитивных тестов, причем в большей степени обнаруживались корреляции с динамикой субъективной оценки (Таблица 7.13). Так, субъективное улучшение коррелировало со скоростью арифметического счета, а также точностью и сложностью стресс-теста. Динамика объективного уровня социального функционирования обнаруживала связь лишь с показателем *левополушарности* в тесте Струпа.

Как и в случае с оценкой социального функционирования на момент включения в исследование, для установления предикторов динамики было выполнено исследование на модели множественной линейной регрессии. Анализ предикторов изменения социального функционирования на фоне терапии обнаружил различные предикторы улучшения Q-LES-Q-SF и PSP (Таблица 7.14). При этом предикторами динамики по обоим шкалам также оказались социо-демографические, клинические и когнитивные параметры.

Более выраженной положительной динамике балла Q-LES-Q-SF в ходе антидепрессивной терапии способствовали высокий уровень образования, большая редукция общего балла MADRS, лучшая *точность* исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения (Стресс-тест) и большая *полнезависимость* в тесте Струпа, в то время как наличие нарушений концентрации внимания, оцениваемое по MADRS выступало в качестве предиктора худшей динамики.

Таблица 7.13 – Парные корреляции между динамикой показателей шкал социального функционирования и когнитивными функциями у пациентов с ДР

Показатели тестов		Коэффициенты корреляции Спирмена	
		Δ Q-LES-Q-SF	Δ PSP
ПС	Пр <sup>1</sup>	-0,111	-0,009
	Ск <sup>1</sup>	0,212	-0,028
	Тч <sup>1</sup>	-0,113	-0,006
	Эф <sup>1</sup>	-0,113	-0,007
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	-0,062	-0,064
	Эф <sup>2</sup>	-0,143	-0,124
	ЛР <sup>2</sup>	-0,127	-0,242
	СТ <sup>2</sup>	-0,158	-0,03
ИВ	Эф <sup>2</sup>	-0,06	-0,039
	ЛР <sup>2</sup>	-0,071	-0,061
	СТ <sup>2</sup>	-0,09	-0,125
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	0,108	0,188
	Ск <sup>1</sup>	0,093	0,183
СМР	ЛР <sup>2</sup>	0,002	0,025
	СТ <sup>2</sup>	-0,058	-0,03
	Вн <sup>3</sup>	0,021	-0,156
АС	Пр <sup>1</sup>	0,268	0,047
	Ск <sup>1</sup>	<b>0,355*</b>	0,03
	Тч <sup>1</sup>	0,043	0,078
	Эф <sup>1</sup>	0,225	0,086
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	0,042	0,052
	ПС <sup>1</sup>	0,039	0,033
	ПСПИ <sup>2</sup>	-0,114	-0,103
	Им <sup>3</sup>	-0,074	-0,035
БНП	Тч <sup>2</sup>	-0,094	-0,014
	СТ <sup>2</sup>	-0,165	-0,062
	Вз <sup>3</sup>	0,121	0,186
	ТВз <sup>3</sup>	-0,085	0,02
ДН	Дн <sup>1</sup>	-0,038	0,234
	ПС <sup>1</sup>	0,005	0,034
	Им <sup>3</sup>	-0,132	0,06
Струп	ПН <sup>1</sup>	-0,204	-0,227
	ЛД <sup>3</sup>	0,02	<b>0,443**</b>
	ФА <sup>3</sup>	-0,146	-0,192
	Эф <sup>2</sup>	-0,006	0,073
Стресс	СУ <sup>1</sup>	0,267	0,203
	Тч <sup>1</sup>	<b>0,362*</b>	0,043
	Сл <sup>1</sup>	<b>0,420**</b>	-0,034
ИС	Пр <sup>1</sup>	0,212	-0,066
	Ск <sup>1</sup>	0,29	0,05
	Тч <sup>1</sup>	0,071	-0,038
	Эф <sup>1</sup>	0,179	-0,079

Примечание – <sup>1</sup> большее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>2</sup> меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; <sup>3</sup> предпочтительнее средние уровни показателя, крайние

отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; 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; \*\* корреляция значима на уровне <0,01 (двухсторонняя), \* корреляция значима на уровне <0,05 (двухсторонняя).

Предикторами улучшения объективного социального функционирования, оцениваемого по шкале PSP, в ответ на терапию антидепрессантами являлись: более молодой возраст больных, отсутствие трудовой занятости на момент включения в исследование, лучшая способность формировать новые навыки («Динамичность»), а также левополушарность в тесте Струпа.

Таблица 7.14 – Предикторы динамики показателей социального функционирования у пациентов с ДР

Зависимый показатель	Предиктор	Коэффициент	Значимость	Важность
Δ Q-LES-Q-SF	Стресс-тест <i>точность</i>	5,123	<0,001	0,321
	MADRS процент редукации	-0,140	0,001	0,215
	Образование среднее	-6,038	0,004	0,151
	тест Струпа <i>полнезависимость</i>	-2,014	0,006	0,136
	MADRS нарушение концентрации внимания	-2,039	0,044	0,071
Δ PSP	Трудовая занятость (отсутствие)	3,561	<0,001	0,212
	Динамичность <i>динамичность</i>	4,28	0,001	0,157
	тест Струпа <i>левополушарное доминирование</i>	4,389	0,003	0,136
	Возраст	-0,143	0,009	0,101

В результате исследования было показано отсутствие прямого параллелизма между объективным уровнем социального функционирования (измеренного при помощи шкалы PSP) и его субъективным восприятием (по данным шкалы Q-LES-Q-SF). Установлено, что социальное функционирование представляет собой гетерогенный конструкт, в формирование которого осуществляют вклад социо-демографические, клинические и нейрокогнитивные параметры, что в полной мере согласуется с принятой в настоящее время биопсихосоциальной парадигмой. Нарушения исполнительных функций, прежде всего сдерживающего контроля и когнитивной гибкости, а также нарушения внимания являются значимыми когнитивными прогностическими факторами, ухудшающими социальное функционирование у пациентов с ДР.

При оценке динамики уровня социального функционирования на фоне антидепрессивной терапии было установлено, что субъективное восприятие социального функционирования улучшается достоверно быстрее и полнее, нежели объективное. Кроме того, только субъективное восприятие социального функционирования демонстрировало отчетливую связь с положительной динамикой тяжести депрессии по данным шкалы MADRS. На этом основании можно сделать вывод, что для объективного улучшения социального функционирования недостаточно только лекарственной терапии, по-видимому, требуется комбинирование с социо-реабилитационными мероприятиями. Среди когнитивных предикторов восстановления социального функционирования у пациентов с ДР наибольшее значение имеют высокие показатели когнитивной гибкости.

Относительная независимость нарушений социального функционирования от клинических проявлений депрессии заставляет рассматривать их в качестве отдельной терапевтической мишени.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы когнитивных нарушений при ДР повышается вслед за ростом распространенности депрессий среди населения (Wittchen H.U. et al., 2011; WHO, 2017; Lim G.Y. et al., 2018), происходящим преимущественно за счет увеличения доли непсихотических форм (Александровский Ю.А., 2000; Rihmer Z., Angst J., 2005), а также в связи с пониманием той важной роли, которую когнитивный дефицит играет в структуре депрессивной симптоматики (Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Краснов В.Н. и соавт., 2013; Шмуклер А.Б., 2016; Knight M.J., Vaune B.T., 2018; Pan Z. et al., 2019; Semkowska M. et al., 2019; Oyesanya M., Harmer C.J., Young A.H., 2020), в достижении эффективности антидепрессивной терапии (Potter G.G. et al., 2004; Groves S.J., Douglas K.M., Porter R.J., 2018) и в восстановлении социального функционирования (McIntyre R.S. et al., 2013; Knight M.J., Vaune B.T., 2017; Fiorillo A. et al., 2018) у больных с ДР.

В последние годы исследования когнитивных нарушений при ДР приобретают качественно новый уровень. Можно констатировать, что этап накопления противоречивых и трудно сопоставимых друг с другом результатов постепенно уходит в прошлое. Современные публикации представляют собой систематические обзоры и мета-анализы, обобщающие данные десятков и сотен работ, по четырем основным направлениям исследований: нейропсихологическая структура когнитивных нарушений (Murrrough J.W. et al., 2011; Rock P.L. et al., 2014; Semkowska M. et al., 2019), патофизиология когнитивного дефицита и его нейробиологические корреляты (Price J.L., Drevets W.C., 2010; Carvalho A.F. et al., 2014; Okon-Singer H. et al., 2015; Park C. et al., 2019), влияние лечения в особенности психофармакотерапии на когнитивные функции (Solé B. et al., 2015; Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R.S., 2016; Vaune B.T., Brignone M., Larsen K.G., 2018) и взаимосвязь депрессии, когнитивных нарушений и социального функционирования (Knight M.J., Lyrtzis E., Vaune B.T., 2020) при ДР.

Очевидно, что в практику исследований психических расстройств прочно внедрилась нейропсихологическая парадигма, согласно которой когнитивная деятельность обычно концептуализируется в рамках функциональных доменов.

Эти домены имеют иерархическую организацию: нижняя часть относится к базовым сенсорным и перцептивным процессам, а верхняя – к элементам исполнительного функционирования и когнитивного контроля (Harvey P.D., 2019). Домены не являются независимыми друг от друга, и исполнительное функционирование контролирует базовые процессы. Тестовые методики обычно нацелены на оценку доменов памяти, внимания, психомоторики и исполнительных функций, включающих оперативную память, когнитивный контроль и когнитивную гибкость. Тщательный подбор задач может выявить функциональные паттерны, характерные для тех или иных психических состояний. Нейропсихологический подход стал неотъемлемой частью не только исследовательской систематики психических расстройств RDoC (Insel T.R., 2014), но и клинической диагностики, в частности DSM-5 (APA, 2013).

В одном из наиболее часто цитируемых обзоров было показано, что у пациентов с ДР как в состоянии депрессии, так и в ремиссии, по сравнению с участниками контрольной группы выявляются умеренные когнитивные нарушения в доменах исполнительных функций, внимания и, в некоторой степени, памяти (Rock P.L. et al., 2014). Наиболее полный и актуальный мета-анализ, обобщивший данные 252 исследований, показал, что у больных с ДР, достигших симптоматической ремиссии после депрессивного эпизода, выявлялся умеренный дефицит избирательного внимания, рабочей и долговременной памяти, ухудшавшийся при повторных эпизодах (Semkovska M. et al., 2019).

Таким образом, когнитивные нарушения при ДР не могут рассматриваться исключительно в качестве эпифеномена, вторичного по отношению к аффективным симптомам, а представляют собой одну из ключевых составляющих депрессии, заслуживающих самостоятельной оценки.

Нейробиологическая и психофизиологическая основы когнитивных нарушений при ДР, несмотря на ряд выявляемых особенностей, тесно переплетаются с патогенетическими механизмами депрессии. Согласно полученным за последние годы данным, при ДР выявляются структурно-функциональные изменения в гиппокампе, миндалевидном теле (амигдале),

передней части поясной извилины, префронтальной коре – областях, ответственных в том числе и за когнитивное функционирование (Koolschijn P.C. et al., 2009; McKinnon M.C. et al., 2009; Foland-Ross L.C. et al., 2013; Korgaonkar M.S. et al., 2013; Roiser J.P., Sahakian B.J., 2013; Palmer S.M., Crewther S.G., Carey L.M., 2015; Park C. et al., 2019). Во многих работах обсуждается общность нейробиологических путей развития эмоциональных и когнитивных нарушений, включающих генетические, метаболические, нейромедиторные, нейромодуляторные, гормональные, иммунные, трофические и нейропластические звенья патогенеза (Disner S.G., 2011; Moylan S. et al., 2013; Carvalho A.F. et al., 2014; Okon-Singer H. et al., 2015).

Развитие дискурса когнитивных нарушений при ДР и понимание нейробиологических механизмов, лежащих в их основе, станут критическими важными шагами на пути к оптимальному лечению расстройств настроения.

В настоящее время не существует одобренных методов лечения когнитивной дисфункции при ДР (Keefe R.S. et al., 2014). Тем не менее влияние стандартных методов антидепрессивной терапии изучалось в некоторых исследованиях. В целом данные показывают, что большинство стандартных методов лечения депрессии приводит к улучшению когнитивных функций. Однако доказательства по-прежнему ограничены небольшим количеством исследований, небольшими размерами выборок и отсутствием рандомизированных плацебо-контролируемых протоколов. (Chakrabarty T., Haddjipavlou G., Lam R. W., 2016; Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R.S., 2016).

Вопрос об активной коррекции когнитивных нарушений при ДР остается открытым. На сегодняшний день предлагаются разные методы лечения, включающие антидепрессанты с мультимодальным действием, психостимуляторы, нейромодуляторы и нейропротекторы, когнитивно-бихевиоральная психотерапия (Бобров А.Е. и соавт., 2014; Roiser J.P. et al., 2012). Однако сравнительных исследований эффективности подобной терапии проведено недостаточно. Незаработанными остаются и дифференциальные показания для их применения.

Обзор имеющихся на сегодняшний день данных литературных источников показал, что когнитивные нарушения при ДР являются актуальной междисциплинарной проблемой, исследование которой способно расширить представления о патогенезе не только когнитивных, но и самих аффективных расстройств. Кроме того, разработка инструментов для более объективного измерения когнитивного дефицита может улучшить диагностику ДР и внести лепту в текущие и будущие усилия по совершенствованию классификации психопатологических синдромов и психических расстройств. Это может позволить выявить паттерны когнитивного дефицита более чувствительные к определенным методам лечения или имеющими прогностическую ценность.

В результате целью настоящего исследования стало установление структуры, терапевтической динамики и прогностической значимости когнитивных нарушений у больных с непсихотическими ДР для обоснования практических рекомендаций по совершенствованию их диагностики и терапии.

Исследование было спланировано как открытое нерандомизированное проспективное наблюдательное. После завершения набора клинического материала проводился *post hoc* анализ полученных результатов исследования.

В исследование включались взрослые, трудоспособные (18–60 лет) пациенты обоего пола, находившиеся на амбулаторном, полустационарном или стационарном лечении, с первичным или рекуррентным депрессивными эпизодами без психотических симптомов или с дистимией (определяемыми на основании критериев МКБ-10). После первоначального обследования больным с ДР назначалась антидепрессивная терапия, при этом выбор антидепрессантов, доз препаратов и сроков лечения осуществлялся лечащим врачом-психиатром или психотерапевтом, исходя из клинической целесообразности и в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями и стандартами терапии. Помимо применения антидепрессантов в случае клинической потребности допускалось назначение нейрометаболических/нейропротекторных препаратов (фенотропил, пирацетам, фенибут, пантокальцин, мексидол) или транквилизаторов/гипнотиков (бензодиазепины, z-гипнотики, антагонисты H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов).



Наряду с клинико-психопатологическим обследованием применялась психометрическая оценка выраженности депрессивной симптоматики с использованием шкалы депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS), а также субъективная (шкала Q-LES-Q-SF) и объективная (шкала PSP) оценки социального функционирования участников.

Исследование когнитивных функций у больных с ДР проводилось согласно парадигме нейрокогнитивных доменов, включающей оценку таких психических процессов как память, внимание, психомоторная реакция, исполнительных функций и социального познания.

Оценка основных когнитивных функций пациентов с ДР осуществлялось 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 Шульте), скорости реакции (простая зрительно-моторная реакция), исполнительных 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 выбора 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).

Особенности переработки эмоциональной информации в контексте социального познания у пациентов с ДР изучались с помощью теста распознавания эмоций (Penn Emotion Recognition Task-40) из Пенсильванской нейропсихологической батареи (WEB PennCNP).

Выявление различий между нейрональной активностью в различных регионах головного мозга у пациентов с ДР и здоровых добровольцев проводилось в ходе функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ).

Математико-статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel, MedCalc и SPSS и включала разнообразные методы описательной статистики, сравнения выборок (параметрические и непараметрические критерии), классификации выборок (иерархический кластерный анализ), объединения нескольких переменных в общий фактор (факторный анализ), поиска связей между переменными (корреляционный анализ), поиска предикторов (множественной линейной регрессии). При этом уровень значимости статистических критериев оценивался по вероятности ошибки первого рода и соответствовал 0,05, а уровень мощности – по разнице (1 – вероятность ошибки второго рода), которая соответствовала не менее 0,8.

Для контроля показателей когнитивных функций исследуемых пациентов была набрана сопоставимая по среднему возрасту и половому составу группа здоровых добровольцев в составе 131 человека, прошедшего психодиагностическое обследование. В качестве контроля уровня социального функционирования была набрана группа из 72 психически здоровых лиц трудоспособного возраста, также сопоставимая по среднему возрасту и половому составу с основной выборкой. Абсолютные показатели тестовых методик и шкал, определенные у участников контрольных групп, были ранжированы по квантилям на средние, выше или ниже среднего, высокие или низкие.

В исследование были включены 211 пациентов с непсихотическими ДР, которые по своему гендерному и возрастному составу соответствовали контингенту больных, самостоятельно обращающихся в городскую амбулаторную психиатрическую службу г. Москвы.

Анализ клинико-психопатологической оценки депрессивных состояний у больных с ДР показал, что в выборке преобладали пациенты с первичным депрессивным эпизодом (100 пациентов, 47,4%), больных с рекуррентной

депрессией было меньше (72 наблюдения, 34,1%). Третью нозологическую группу сформировали пациенты с хронической депрессией (39 пациентов, 19%), в которую, помимо больных с дистимией, вошли также пациенты с так называемыми двойными депрессиями и затяжным депрессивным эпизодом.

Спонтанно жалобы на нарушения когнитивных функций высказывались 42% больных с непсихотическими ДР (89 человек). В целом, для депрессий в изучаемой выборке более характерными были клинически выявляемые нарушения комплексного внимания (трудности переключения внимания между стимулами различной модальности, мышление и выполнение задач проходило легче в отсутствие раздражающих стимулов и т. д.), исполнительных функций (сложности при выполнении комплексных задач, трудности переключения с одного задания на другое и т. д.), научения и памяти (забывчивость в бытовых вещах, трудности вспоминания недавних событий и т. д.). Перцептивно-моторные навыки, речь и социальное познание нарушались реже, что согласуется с данными литературы (Perini G. et al., 2019). Выраженные проявления когнитивного дефицита не были выявлены ни у одного из пациентов, что, по-видимому, связано с особенностями изучаемой выборки, в которую не включались пациенты с психотическими и органическими психическими расстройствами, а также больные пожилого возраста.

Анализ спонтанных жалоб на когнитивное функционирование у больных с ДР в изучаемой выборке установил, что их частоты в существенной степени зависят от ведущего депрессивного синдрома.

У пациентов с апатическими депрессиями преобладали нарушения исполнительных функций, что согласуется с данными об их связи с апатией, полученными на выборках пациентов с органическим поражением ЦНС (Tiel C. et al., 2019). Наиболее типичными были трудности инициации действия, быстрого переключения между делами и полная неспособность выполнять работу, требующую последовательного переключения между различными процессами. Для пациентов этой группы была характерна диссоциация между декларируемым субъективным чувством заторможенности и объективной оценкой,

констатировавшей в отсутствии или слабую выраженность таковой, особенно в сравнении с другими вариантами депрессивного синдрома. Таким образом, речь шла именно о трудностях инициации и поддержания активности, то есть о нарушении исполнительных функций.

Профиль клинически выявляемых когнитивных нарушений при астеническом варианте депрессивного синдрома был существенно шире и характеризовался нарушением избирательного внимания и в меньшей степени – исполнительных функций. Истинных нарушений памяти и научения (неспособность вспомнить недавние события, необходимость подсказок при просмотре фильмов и сериалов) при астенических депрессиях выявлено не было. Характерными чертами когнитивной дисфункции при астенических депрессиях были связь со степенью утомления и выраженное торможение когнитивных функций при необходимости поддерживать высокий уровень активности в течение длительного времени. При большой выраженности астенической депрессии систематическое выполнение работы оказывалось вовсе невозможным из-за быстрого нарастания рассеянности, объективно верифицируемой забывчивости (ошибки в текстах, оговорки), неспособности сосредоточить внимание. В отличие от других типов депрессии, пациенты отчётливо ощущали наличие когнитивных нарушений, тяготились ими, рассматривали как одну и ключевых причин для обращения к врачу.

При атипичных депрессиях спектр когнитивной дисфункции был наиболее широким и разнообразным, что не позволяло выделить какой-то один клинически описываемый профиль. В целом было зарегистрировано нарушение исполнительных функций, комплексного внимания, памяти, речи и перцептивно-моторных навыков. Наиболее характерной чертой когнитивных нарушений при этом типе депрессий была их большая изменчивость, что, по-видимому, связано с существенным вкладом патохарактерологических (истерических) факторов.

Для тоскливого варианта депрессивного синдрома было характерно наличие дисфункции в доменах комплексного внимания, исполнительных функций, а также речи. Нарушения комплексного внимания и исполнительных функций были в

целом аналогичным таковым при апатических и астенических депрессиях, однако в отличие от астенических депрессий нарушения внимания характеризовались большей тотальностью, мало зависели от отдыха или утомления. Нарушения речи проявлялись трудностями в подборе слов, обеднением речи, меньшей речевой гибкостью, формализмом и лаконичностью ответов. В отличие от апатических депрессий, пациенты были менее склонны описывать имеющиеся у них симптомы как заторможенность, однако фактически психомоторное замедление было наиболее выражено в этой группе пациентов. Когнитивные нарушения при тоскливых депрессиях подчинялись закономерностям суточного ритма, достигая пика выраженности в утренние часы, что коррелировало с нарастанием психомоторной заторможенности, и ослабевали к вечеру по мере послабления аффективной симптоматики. При этом когнитивные нарушения у пациентов с тоскливыми депрессиями реже всего становились предметом жалоб, что, по-видимому, связана с большой тяжестью самой депрессии и избирательным вниманием пациентов к таким труднопереносимым симптомам, как витальная тоска, неотвязные размышления о бесперспективности бытия.

При тревожных депрессиях клинически выявлялись преимущественно нарушения комплексного внимания, характеризующиеся рассеянностью, трудностями удержания большого объёма информации, бытовой забывчивостью (забытые ключи, оставленный без присмотра кофе). Кроме того, отчётливо отмечалось нарушение внимания при выполнении работы – пациенты сообщали, что стали совершать больше ошибок при составлении документов, получали больше нареканий из-за выполненной с дефектами работы. Несмотря на достаточно большую выраженность нарушений внимания пациенты редко фиксировались на них в связи с большой выраженностью собственно тревожной симптоматики. Изолированное нарушение внимания в целом характерно для тревожных расстройств, причём, по данным литературы (Najmi S. et al., 2012), при изолированной тревоге происходит исключительно нарушение функции внимания при переходе от малого объёма информации к большому, а при сопутствующей депрессии спектр нарушений внимания становится шире.

Таким образом, клиническая картина когнитивных нарушений и спектр вовлечённых нейрокогнитивных доменов отличались в зависимости от ведущих клинических особенностей депрессивного синдрома. Наибольшее число жалоб на когнитивное функционирование при этом было характерно для пациентов с наименее тяжелыми депрессиями – астеническими и атипичными.

При комплексном психодиагностическом обследовании частота встречаемости отдельных когнитивных нарушений у больных с ДР составила 99,5%. В изучаемой выборке был только один пациент, у которого не было выявлено ни одного низкого, по сравнению с контрольными значениями, показателя когнитивных функций. Выявленные при психодиагностическом обследовании данные не только существенно превосходят показатель спонтанных жалоб на нарушения когнитивных функций (42%), но и часто расходятся с ним, что говорит о большей объективности психодиагностического метода.

В то же время отсутствовали пациенты, у которых были нарушены в той или иной степени все измеряемые когнитивные параметры. 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 (53,6%). Дальнейшее расширение спектра когнитивных нарушений встречалось редко – доля пациентов с более чем девятью низкими показателями не превышала 5% от всей выборки.

Наибольшее число случаев нарушений отдельных когнитивных доменов было установлено при оценке исполнительных функций (сдерживающего контроля – в 65,9%-81,5%, когнитивной гибкости – в 70,1%-74,9%, оперативной памяти – 52,6%). Более чем в половине случаев нарушались психомоторные функции (59,7%) Реже страдали показатели кратковременной памяти (30,8%-48,3%) и внимания (18,5%-36,0%).

Психодиагностика исходных когнитивных функций позволила построить усредненный когнитивный профиль для больных с непсихотическими ДР, который, по сравнению с контрольной группой, характеризовался следующими

особенностями: сниженными показателями 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.

Между показателями когнитивных тестов было выявлено множество парных корреляций, что привело к гипотезе о возможной системной организации выявленных связей. Взятые за основу представления о многоуровневой иерархии когнитивных функций (Wang Y., 2011; Diamond A., 2013; Coulacoglou C., Saklofske D.H., 2017; Tiego J., 2018) получили развитие в моделях связей когнитивных функций у пациентов с ДР. Построенные с помощью метода анализа путей (англ. path analysis) в рамках структурного моделирования (англ. structural equation modeling, SEM), модели объясняли наличие или отсутствие нарушений в высших когнитивных доменах количеством отклонений в связанных с ними базовых когнитивных процессах.

Проведенный кластерный анализ позволил выделить четыре группы пациентов с различными профилями когнитивных нарушений.

Первый кластер, в который вошли 109 пациентов (51,7%), был самым многочисленным. Больные этой группы отличались сочетанием замедления сенсомоторной реакции с нарушениями психодинамических исполнительных функций – сдерживающего контроля и когнитивной гибкости. 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.

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 чаще страдала образная кратковременная память, чем вербальная. Нарушения внимания отмечались несколько чаще, чем у пациентов первой группы, однако они также не доминировали по встречаемости. В целом второй тип профиля когнитивных нарушений был более благоприятным, чем первый.

Особенностью пациентов третьего кластера, численность которых составила 23 наблюдения (10,9%), 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 оперативной памяти. Внимание было затронуто меньше, чем у четверти больных с третьим вариантом когнитивного профиля.

Самым неблагоприятным в отношении когнитивных функций стал четвертый кластер. Он был самым малочисленным по сравнению с другими тремя группами больных (15 наблюдений, 7,1%). Пациенты с четвертым типом профиля когнитивных нарушений характеризовались, с одной стороны, наличием дефицита в большинстве когнитивных доменов, но с другой – своеобразной неравномерностью таких нарушений. Многие когнитивные показатели, в особенности относящиеся к исполнительным функциям, оперативной памяти и сенсомоторной реакции, были у них худшими, по сравнению с больными трех других кластеров. В то же время показатели исполнительных методик «стоп-сигнал» и «Стресс-теста» в среднем были лучшими в этом кластере по сравнению с другими и достоверно не отличались от контрольных значений. Все пациенты четвертого кластера характеризовались истероидными чертами личности разной степени выраженности – от акцентуированного до психопатического уровня. Данные факты позволяют расценивать проявления когнитивного дефицита у больных, вошедших в четвертый кластер, как близкие по своей природе к псевдодеменции.

Как показал дальнейший анализ, выделение групп пациентов, отличающихся по профилям когнитивных нарушений, имеет большое прогностическое значение.



Результаты сравнений усредненных когнитивных профилей в разных группах пациентов, отличающихся по полу, возрасту, диагнозу ДР, числу перенесенных эпизодов, длительности и возрасту начала заболевания, степени выраженности депрессии, клиническим вариантам депрессивного синдрома, показали, что 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, роста числа эпизодов ДР, а также в зависимости от клинического варианта депрессивного синдрома (расширение в ряду: апатический – тревожный – тоскливый – астенический – атипичный). Таким образом, усредненный когнитивный профиль депрессивных больных зависел от факторов, как непосредственно связанных с ДР, так и не относящихся напрямую к заболеванию. Вместе с этим нарушения сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций и способности к безошибочным действиям и антиципации в условиях эмоционального напряжения выявлялись у пациентов с ДР вне зависимости от большинства вышеперечисленных факторов, что свидетельствует об их наибольшей чувствительности к отклонениям при депрессиях.

Определение предпосылок возникновения когнитивных нарушений (предикторов), в особенности их связи с депрессивной симптоматикой являлось одной из важных задач исследования.

Как показал анализ множественной линейной регрессии, достоверное прогностическое значение для ухудшения когнитивных функций имели клинические характеристики, такие как диагноз, общая продолжительность и возраст начала ДР, число депрессивных эпизодов в анамнезе и острота актуального состояния, синдромальный вариант депрессии, ее тяжесть, а также выраженность отдельных симптомов, что свидетельствует о ведущей роли депрессии в возникновении когнитивного дефицита.

Особого внимания заслуживает симптом снижения аппетита в качестве предиктора нарушения исполнительных функций, а именно оперативной памяти и сдерживающего контроля в парадигме «go/no-go», что, с одной стороны, свидетельствует об имеющемся существенном нарушении нейробиологических механизмов, участвующих в регуляции не только поведения и эмоций, но и когнитивных процессов, а с другой – может способствовать дальнейшему усугублению метаболических, эндокринных и иммунных aberrаций, замыкающих патологический круг и приводящих к серьезным коморбидным, в том числе когнитивным, расстройствам.

Среди факторов, имеющих прогностическое значение для когнитивных нарушений, но непосредственно не относящихся к ДР, были выявлены пол, возраст, наличие соматической отягощенности и экзогенных вредностей, в особенности курения и употребления алкоголя. Все эти факторы либо имеют преимущественно биологическую природу, либо оказывают значительное влияние на нее.

Таким образом, когнитивные нарушения при ДР формируются в индивидуальном нейробиологическом контексте, определяемом предрасположенной уязвимостью и отрицательными средовыми воздействиями, – тем, что в сочетании может формировать так называемую «патологически измененную почву» по С. Г. Жислину (1965), а также клиническими и патогенетическими особенностями депрессии. Предлагаемая концептуальная нейробиологическая модель когнитивных нарушений при ДР предполагает зависимость выраженности когнитивного дефицита от совокупности нейробиологических отклонений, обусловленных эндогенной предрасположенностью, экзогенными провокациями и патофизиологией аффективного расстройства. В случае отсутствия значимой уязвимости когнитивного функционирования и негативных средовых воздействий когнитивные нарушения будут определяться преимущественно клиническими и патогенетическими особенностями ДР и могут не проявляться при легких депрессиях. Справедливо и другое: в случае имеющих к моменту развития

аффективной патологии выраженной предрасположенности и/или отклонений вследствие негативных средовых воздействий даже нетяжелые депрессивные состояния могут сопровождаться выраженными когнитивными нарушениями.

Анализ терапевтической динамики проводился на выборке из 198 пациентов (93,8% от всех наблюдений), у которых были получены результаты лечения. Полностью завершили исследование 154 пациента (72,9% от всех наблюдений), то есть доля выбывших из исследования на этапе оценки терапии составила 22,2%.

Общая динамика среднего балла шкалы MADRS в процессе терапии антидепрессантами свидетельствует о высокой средней эффективности проводимой тимоаналептической терапии (редукция в среднем  $-68,6 \pm 24,1\%$ ). По итогу исследования доля респондеров составила 76,3%, а доля больных, достигших симптоматической ремиссии, – 56,6%. Показатели эффективности антидепрессивной терапии достоверно отличались между группами больных с разными диагнозами только на 4-й неделе исследования, что явилось следствием более медленной редукции общего балла MADRS при хронических ДР. Различий по динамике депрессивной симптоматики между группами пациентов с разными вариантами депрессивного синдрома в ходе исследования выявлено не было.

В зависимости от видов терапии пациенты выборки разделились на тех, кто получал монотерапию антидепрессантом (48,5%), тех, кто принимал антидепрессант в сочетании с нейрометаболическим/нейропротективным препаратом (25,8%), и тех, кому дополнительно к тимоаналептику назначали транквилизатор или гипнотик (25,8%). Различия между терапевтическими группами по среднему уровню общего балла шкалы MADRS оказались статистически значимыми на 4-й неделе терапии ( $p=0,004$  по критерию Краскела-Уоллиса) и близки к значимым на 12-й неделе ( $p=0,05$ ) из-за того, что в третьей группе редукция MADRS происходила не так быстро, как в первых двух.

В зависимости от применявшихся антидепрессантов участники исследования разделились на восемь групп, из которых численность шести была неравной, но достаточной для оценки действия отдельных препаратов – вортиоксетина (6,6%), пароксетина (20,2%), сертралина (26,3%), флуоксетина

(8,0%), эсциталопрама вместе с циталопрамом (25,8%) и венлафаксина (4,0%). Пациенты, принимавшие трициклические антидепрессанты (кломипрамин и амитриптилин – 4,0%) были объединены в отдельную группу. Последняя группа включала больных, принимавших остальные тимоаналептики (миртазапин и тразодон – 5,0%). Наиболее часто пациентам с непсихотическими ДР назначались антидепрессанты из класса СИОЗС. При более выраженных депрессиях врачи-психиатры отдавали предпочтение СИОЗСН, ТЦА или миртазапину. Применение ТЦА (преимущественно кломипрамина) давало худшие результаты в отношении редукции общего балла MADRS, числа респондеров и больных, достигших симптоматической ремиссии. Еще одним антидепрессантом, продемонстрировавшим несколько более низкую эффективность в сравнении с большинством других препаратов, оказался флуоксетин. Наилучшую эффективность при средней тяжести депрессии продемонстрировали эсциталопрам/циталопрам, вортиоксетин и сертралин. Полученные результаты согласуются с данными современных мета-анализов сравнительной эффективности терапии антидепрессантами (Cipriani A., 2018; Monden R. et al., 2018).

Антидепрессивная терапия оказывала в целом положительное влияние на подавляющее большинство нарушений когнитивных функций, что может быть следствием редукции депрессивной симптоматики, с одной стороны, а с другой – вероятным прокогнитивным эффектом антидепрессивной терапии. Исключение составила задержка зрительно-моторной реакции, которая сохранялась достоверно выше контрольного уровня на протяжении всего исследования. Данный факт уже встречался ранее в исследованиях (Andersson S., Lövdahl H., Malt U.F., 2010) и может быть объяснен, вероятнее всего, особенностью ДР, проявлявшейся стойкостью замедления сенсомоторной реакции к действию антидепрессантов. Скорее всего, замедление сенсомоторной активности у пациентов с ДР относится к тем когнитивным нарушениям, которые имеют самостоятельную динамику, неконгруэнтную депрессивной симптоматике, и сохраняются после достижения ремиссии.

Динамика когнитивных нарушений при терапии антидепрессантами во многом зависела от выраженности исходных отклонений когнитивных параметров.

С другой стороны, динамика когнитивных показателей была обусловлена результативностью антидепрессивной терапии: достижение терапевтического ответа или симптоматической ремиссии приводило к значительному улучшению подавляющего большинства когнитивных параметров, а отсутствие терапевтического эффекта могло ухудшить отдельные когнитивные параметры, связанные с вниманием и психомоторикой.

Сравнительный анализ динамики когнитивных нарушений у больных с ДР в ходе антидепрессивной терапии в разных терапевтических группах показал отсутствие достоверных различий между ними по результатам изменений подавляющего большинства когнитивных показателей. Тот факт, что в группе пациентов, получавших терапию антидепрессантом в сочетании с нейрометаболическим/нейропротекторным препаратом, исходно оказались самые низкие показатели кратковременной памяти, достоверно отличающиеся от средних показателей двух других терапевтических групп, дает основание для назначения такого рода комбинации. Однако средняя результативность применения нейрометаболических/нейропротекторных препаратов получается не выше, чем монотерапия антидепрессантом. С другой стороны, обнадеживает, что непродолжительное присоединение к антидепрессанту транквилизатора/гипнотика не приводит к какому-либо существенному ухудшению средних показателей когнитивных функций.

Вместе с тем действие разных антидепрессантов на когнитивные функции у больных с ДР оказалось различным. Эти различия касаются не только тимоаналептиков с отличающимися фармакодинамическими профилями, но и препаратов, относящихся к одной группе, – СИОЗС. Прежде всего следует отметить отрицательное влияние ТЦА на восстановление когнитивной деятельности и способность даже ухудшить показатели исполнительных функций. По итогу исследования наибольшее число когнитивных показателей, достоверно отличавшихся от средних контрольных значений в лучшую сторону, отмечалось в

группе пациентов, принимавших вортиоксетин (11 индексов), на втором месте располагался циталопрам/эсциталопрам (7 индексов), далее – пароксетин (6 индексов), сертралин (5 индексов) и на последнем месте из групп СИОЗС – флуоксетин (1 индекс). В группах пациентов, принимавших венлафаксин и миртазапин/тразодон, итоговые средние показатели достоверно не отличались от контрольных значений, возможно, из-за меньшего числа входивших в них больных.

Анализ предикторов динамики когнитивных нарушений в ходе тимоаналептической терапии, построенный на модели множественной линейной регрессии, также отвел важную роль выбору антидепрессивной терапии, при которой выбор антидепрессанта имеет наибольшее значение для положительной динамики когнитивных нарушений.

Второй по значимости группой предикторов оказалась типология профилей когнитивных нарушений. Восстановление эффективности исполнительных функций при эмоциональном стрессе происходило полнее у пациентов первых двух типов профилей когнитивных нарушений. Третий тип профиля когнитивных нарушений, затрагивавший преимущественно оперативную память, оказался самым неблагоприятным в плане их восстановления в ответ на антидепрессивную терапию. Четвертый тип когнитивного профиля (с чертами псевдодеменции) являлся благоприятным для улучшения большинства когнитивных нарушений, кроме исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения.

Третья по значимости группа предикторов включала факторы, относящиеся к ДР. В нее вошли варианты депрессивного синдрома, исходная величина общего балла шкалы MADRS, а также степень его редукции, число эпизодов, общая продолжительность и возраст начала ДР.

Четвертая группа наименее значимых предикторов терапевтической динамики когнитивного дефицита включала такие факторы, как пол, уровень образования, постоянную трудовую занятость и курение.

Попытка проанализировать способность исходных показателей когнитивного функционирования оказывать влияние на эффективность

антидепрессивной терапии показала, что значимыми предикторами оказались показатели когнитивной гибкости, оцениваемые в тесте Струпа, и сдерживающего контроля, измеряемые в тесте «стоп-сигнал» (БНП).

Исследование особенностей переработки эмоциональной информации в контексте социального познания у пациентов с ДР установило, что у них не нарушалась точность распознавания эмоциональных выражений лиц. Данный факт не кажется неожиданным, если учесть, что способность распознавать эмоции является важной составляющей онтогенеза человека, формирующейся с раннего детства, и даже тяжелое депрессивное состояние, при отсутствии психотической симптоматики, нарушений сознания и интеллекта, не способно привести к нарушению этой базовой когнитивной функции. Однако пациенты с ДР отличались от участников контрольной группы достоверным замедлением идентификации радостных лиц. Это либо свидетельствует в пользу сложности переключения процессов переработки эмоциональной информации (например, за счет преобладания деактивирующих процессов), либо является результатом снижения внимания у больных с депрессией.

Сопровождающие исследование социального познания данные фМРТ-обследования свидетельствуют о снижении BOLD-сигнала в префронтальной коре по сравнению с участниками контрольной группы, косвенно подтверждая ослабление нейронных связей между корой и другими областями головного мозга, приводящее к уменьшению передачи эмоциональной информации.

Антидепрессивная терапия в течение 12 месяцев приводила к исчезновению зон деактивации и увеличению активации нейронов при демонстрации радостных лиц в области левой лобной доли. Нейрофизиологические данные соотносятся с достоверным увеличением скорости идентификации радостных лиц, произошедшим в результате лечения.

Исследование показало, что депрессия и когнитивные нарушения оказывают негативное влияние на уровень социального функционирования больных с ДР. Так, низкой субъективной оценке способствовали: высокий уровень образования, тревожный вариант депрессивного синдрома, более высокий уровень возбуждения

при реакции на движущийся объект (БНП) и худшие показатели понятийно-логического мышления. Снижению объективной оценки социального статуса способствовали: выраженное внутреннее напряжение по шкале MADRS, большая длительность депрессивного эпизода, отсутствие трудовой занятости, низкая способность к освоению нового навыка («Динамичность») и низкая скорость распределения внимания («Отыскивание чисел»). Не было продемонстрировано явной взаимосвязи между исходным уровнем социального функционирования и нозологическим диагнозом, а также тяжестью депрессии, оцениваемой по общему баллу MADRS. В связи с этим проблема сниженного уровня социального функционирования заслуживает дополнительного внимания и оценки как в рутинной клинической практике, так и при выполнении исследований.

В процессе антидепрессивной терапии происходило статистически достоверное улучшение социального функционирования как по данным шкалы Q-LES-Q-SF, так и по данным шкалы PSP, что является безусловным доказательством положительного влияния терапии тимоаналептиками на социальный статус депрессивных больных. Влияние антидепрессивной терапии было более выраженным в отношении субъективного восприятия социального функционирования. Общий балл шкалы Q-LES-Q-SF улучшался как в группе респондеров, так и в группе нон-респондеров, однако в группе респондеров прирост был достоверно большим. Менее значительное улучшение объективно оцениваемого по шкале PSP социального функционирования не зависело от наличия терапевтического ответа и, вероятно, объяснялось другими причинами (участие в терапевтическом процессе, активация, расширение круга общения за счет посещения врача и общения с другими пациентами и т. д.). Аналогичные результаты были получены при сравнении участников группы контроля с пациентами, разделенными на достигших и не достигших симптоматической ремиссии. Подобный результат выступает в качестве существенного свидетельства того, что объективное улучшение социального функционирования не совпадает по времени с клиническим улучшением.



Более выраженной положительной динамике балла Q-LES-Q-SF в ходе антидепрессивной терапии способствовали высокий уровень образования, большая редукция общего балла MADRS, лучшая точность исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения (Стресс-тест) и большая полнезависимость в тесте Струпа, в то время как наличие нарушений концентрации внимания, оцениваемое по MADRS, выступало в качестве предиктора худшей динамики.

Предикторами улучшения объективного социального функционирования, оцениваемого по шкале PSP, в ответ на терапию антидепрессантами являлись: более молодой возраст больных, отсутствие трудовой занятости на момент включения в исследование, лучшая способность формирования новых навыков («Динамичность»), а также левополушарность в тесте Струпа.

Обобщение результатов исследования позволило обосновать практические рекомендации по диагностике и терапии больных с ДР.

## ВЫВОДЫ

1. Когнитивные нарушения выявляются у значительного числа больных с непсихотическими ДР, находящихся в состоянии депрессии, как за счет активно предъявляемых жалоб (в 42% случаев), так и в результате комплексного психодиагностического обследования (99,5% случаев). При комплексном психодиагностическом обследовании более чем у половины пациентов (53,6%) определяется от 6 до 8 сниженных когнитивных показателей. Случаи нарушения большего числа когнитивных параметров при непсихотических депрессиях встречаются крайне редко – не более 5%.
2. Клинико-психопатологические проявления когнитивных нарушений у больных с непсихотическими ДР характеризуются значительной неоднородностью и во многом определяются ведущими клиническими особенностями депрессивного синдрома. Среди основных вариантов депрессивного синдрома (апатический, астенический, атипичный, тоскливый и тревожный) больше всего когнитивные нарушения выявляются при астенической и атипичной депрессиях.
3. Разработанная система комплексного психодиагностического обследования позволяет выявить характерные для пациентов с непсихотическими ДР когнитивные дисфункции.
  - 3.1. Наиболее характерными являются нарушения исполнительных функций (в особенности параметры когнитивной гибкости, сдерживающего контроля и оперативной памяти), скорости сенсомоторной реакции и кратковременной памяти. При этом параметры внимания и понятийно-логического мышления изменяются редко.
  - 3.2. Когнитивные функции имеют доказанную иерархическую структуру, а их нарушения подчиняются модели взаимосвязей, в которой дисфункция когнитивных процессов на базовом уровне организации приводят к отклонениям более высокоорганизованных функций.
  - 3.3. Выделенные 4 типа профилей когнитивных нарушений отличаются по соотношению когнитивных параметров, значимому для прогностической оценки их динамики в ответ на антидепрессивную терапию.

4. Предлагаемая концептуальная нейробиологическая модель когнитивных нарушений при непсихотических ДР предполагает зависимость выраженности когнитивного дефицита от совокупности нейробиологических отклонений, обусловленных эндогенной предрасположенностью, экзогенными провокациями и патофизиологическими особенностями аффективного расстройства. Когнитивные нарушения зависят от целого ряда факторов (предикторов), которые можно разделить на группы:

4.1. К первой группе предикторов относятся факторы, свидетельствующие о ведущей роли клинических характеристик депрессии в возникновении когнитивного дефицита. К ним относятся диагноз, общая продолжительность и возраст начала ДР, число депрессивных эпизодов в анамнезе и их длительность, синдромальный вариант депрессии, ее тяжесть, а также выраженность отдельных симптомов, в частности гипотимии, нарушения концентрации внимания и снижения аппетита.

4.2. Ко второй группе предикторов относятся факторы, имеющие преимущественно биологическую природу либо оказывающие значительное влияние на нее. Сюда относятся пол, возраст, наличие соматической отягощенности и экзогенных вредностей, в особенности курения и употребления алкоголя.

5. Антидепрессивная терапия больных с непсихотическими ДР оказывает в целом положительно влияет на подавляющее большинство нарушений когнитивных функций, что может быть, с одной стороны, следствием редукции депрессивной симптоматики, а с другой – влиянием целого ряда других факторов.

5.1. Динамика когнитивных нарушений при терапии антидепрессантами во многом зависит от выраженности исходных отклонений когнитивных параметров: чем эти нарушения значительнее, тем существеннее их редукция.

5.2. Единственной когнитивной дисфункцией, устойчивой к действию антидепрессантов, оказывается латентность психомоторной реакции, сохраняющаяся в течение всего периода исследования.

- 5.3. Исходная тяжесть депрессии, оцениваемая по общему баллу шкалы MADRS, практически не влияет на динамику когнитивных нарушений в процессе антидепрессивной терапии.
- 5.4. Нарушения кратковременной памяти, объективно выявляемые у пациентов, часто являются основанием для назначения нейрометаболических/нейропротекторных препаратов в сочетании с антидепрессантами. Однако улучшение результативности комбинированного применения тимоаналептиков с нейрометаболическими/нейропротекторными препаратами не было подтверждено.
- 5.5. Применение транквилизаторов и гипнотиков в сочетании с антидепрессантами при терапии больных с ДР не приводит в целом к ухудшению когнитивных функций и даже способствует их улучшению, сопоставимому по степени с монотерапией антидепрессантами.
- 5.6. Антидепрессанты по-разному влияют на когнитивные функции у пациентов с ДР. Эти различия касаются не только тимоаналептиков с отличающимися фармакодинамическими профилями, но и препаратов, относящихся к одной группе, – СИОЗС. ТЦА являются единственной группой антидепрессантов, применение которых приводит к достоверному отрицательному влиянию на исполнительные функции.
- 5.7. Исходный уровень параметров исполнительных функций, а именно когнитивной гибкости (пластичности) и сдерживающего контроля имеет достоверно положительное прогностическое значение для степени редукции депрессивной симптоматики в ответ на терапию антидепрессантами.
6. На основании комплексной оценки динамики непсихотических ДР выделены несколько групп факторов (предикторов), влияющих на редукцию когнитивного дефицита:
- 6.1. Первая по значимости группа предикторов относится к антидепрессивной терапии и включает как варианты лечения в виде комбинированной или монотерапии, так и выбор основного антидепрессанта. Влияние

тимоаналептиков установлено во всех когнитивных тестах, что позволяет сделать вывод о том, что подбор антидепрессанта имеет наибольшее значение для положительной динамики когнитивных нарушений.

- 6.2. Второй по значимости группой предикторов является типология профилей когнитивных нарушений. Восстановление эффективности исполнительных функций при эмоциональном стрессе происходит гораздо лучше у пациентов, относящихся к первым двум типам профилей когнитивных нарушений. Третий тип профиля когнитивных нарушений, затрагивающий преимущественно оперативную память, оказался самым неблагоприятным в отношении их восстановления в ответ на антидепрессивную терапию. Четвертый тип когнитивного профиля (с чертами псевдодеменции) являлся благоприятным для редукции большинства когнитивных нарушений, кроме исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения.
- 6.3. Третья по значимости группа предикторов определяется факторами, относящимися к клиническим особенностям ДР. В нее входят варианты депрессивного синдрома, исходная величина общего балла шкалы MADRS, а также степень его редукции, число эпизодов, общая продолжительность и возраст начала ДР.
- 6.4. Четвертая группа наименее значимых предикторов терапевтической динамики когнитивного дефицита включает пол, уровень образования, постоянную трудовую занятость и курение.
7. У пациентов с непсихотическими ДР, при достаточной в целом способности обрабатывать эмоциональную информацию в контексте социального познания, замедлена идентификация радостных лиц, сопровождающаяся снижением BOLD-сигнала в префронтальной коре, косвенно подтверждающим ослабление нейронных связей между корой и другими областями головного мозга. Антидепрессивная терапия приводит к исчезновению зон деактивации и увеличению активации нейронов при демонстрации радостных лиц в области левой лобной доли, а также к достоверному увеличению скорости идентификации положительных эмоций.

8. Социальное функционирование у больных с непсихотическими ДР достоверно снижено согласно субъективным и объективным оценкам. Степень его нарушения у депрессивных больных зависит от целого ряда факторов, в числе которых социо-демографические, клинические и нейрокогнитивные.
9. В ходе терапии антидепрессантами субъективное восприятие социального функционирования больными с ДР улучшается достоверно быстрее и полнее, нежели изменение их объективного социального статуса. Среди когнитивных предикторов восстановления социального функционирования у пациентов с непсихотическими ДР наибольшее значение имеют высокие показатели когнитивной гибкости.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразность проведения психодиагностического обследования когнитивных функций у пациентов с непсихотическими ДР обусловлена частотой когнитивных нарушений, их отрицательным влиянием на результативность антидепрессивной терапии и восстановление социального функционирования.
2. Исследование когнитивного функционирования больных с непсихотическими ДР должно осуществляться с использованием комплексного подхода, позволяющего составить индивидуальный когнитивный профиль пациента, состоящий из оценок показателей памяти, внимания, сенсомоторной реакции и исполнительных функций, включая оперативную память, сдерживающий контроль и когнитивную гибкость. Рекомендовано оценивать когнитивное функционирование в динамике лечения, совместно с объективной оценкой психопатологических нарушений. Отсутствие субъективных жалоб на ухудшение когнитивного функционирования не должно исключать необходимость проведения обследования.
3. Группу риска в отношении выраженности когнитивных нарушений среди пациентов с непсихотическими ДР составляют лица с рекуррентным ДР; более старшим возрастом начала заболевания и/или большей продолжительностью ДР; с большим числом перенесенных эпизодов и меньшим временем, прошедшим от начала эпизода; с астеническим и атипичным вариантами депрессивного синдрома; большей выраженностью гипотимии, нарушений концентрации внимания и снижения аппетита, оцениваемых по шкале MADRS; имеющие соматическую отягощенность; пожилого возраста; женского пола; курящие и злоупотребляющие алкоголем.
4. Антидепрессанты оказывают положительное влияние на редукцию когнитивных нарушений у пациентов с ДР. Адекватный подбор антидепрессанта является главным предиктором положительной динамики когнитивных нарушений в ходе тимоаналептической терапии. Препаратами

выбора для улучшения когнитивных функций у пациентов с непсихотическими ДР являются вортиоксетин, циталопрам/эсциталопрам, пароксетин и сертралин.

5. В случае выраженных когнитивных нарушений не рекомендовано назначение ТЦА – единственной группы антидепрессантов, чье отрицательное влияние на исполнительные функции достоверно подтверждено.
6. Применение нейрометаболических/нейропротекторных препаратов в комбинации с антидепрессантами может быть рекомендовано при выраженном снижении памяти и способности к сосредоточению, однако следует учитывать тот факт, что назначение комбинации нейрометаболических/нейропротекторных и тимоаналептических препаратов в среднем оказывает положительное действие на когнитивную дисфункцию, сопоставимое с монотерапией антидепрессантами.
7. В случае клинической необходимости краткосрочное назначение транквилизаторов/гипнотиков может быть рекомендовано пациентам с непсихотическими ДР без существенного риска негативного влияния на их когнитивные функции.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 5-HTTLPR – промоторная область, связанная с переносчиком серотонина
- APA – Американская психиатрическая ассоциация (англ. American Psychiatric Association)
- BOLD – зависимый от уровня кислорода в крови (англ. blood-oxygen-level-dependent)
- DSM – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (англ. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders)
- GAF – Шкала глобального функционирования (англ. Global Assessment of Functioning)
- HDRS – Шкала депрессии Гамильтона (англ. Hamilton Depression Rating Scale)
- MADRS – Шкала депрессии Монтгомери–Асберг (англ. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)
- Q-LES-Q-SF – Сокращенный вариант шкалы удовлетворенности жизнью (англ. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short-Form)
- PSP – Шкала социально-ориентированного и социального функционирования (англ. Personal and Social Performance Scale)
- RDoC – проект Исследовательских критериев доменов (англ. Research Domain criteria)
- АД – артериальное давление
- БНП – баланс нервных процессов
- ВМПФК – вентромедиальная префронтальная кора
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДР – депрессивное расстройство
- ИМАО – ингибиторы моноаминооксидазы
- МКБ – Международная классификация болезней
- ОФК – орбитофронтальная кора
- ПБ – поле Бродмана
- ППИ – передняя часть поясной извилины
- ПФК – префронтальная кора
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- СИОЗН – селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
- СПРРМ – сеть пассивного режима работы мозга
- ТЦА – трициклические антидепрессанты

ФЗ – фаза запоминания

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ФПНП – функциональная подвижность нервных процессов

ФУ – фаза узнавания

ЧД – частота дыхания

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова, А.С. Ремиссия при терапии антидепрессантами: признак стабилизации состояния или признак снижения активности процесса? / А.С. Аведисова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 33-37.
2. Аведисова, А.С. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве А.С. Аведисова, М.П. Марачев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т.112, №3. – С. 18-23.
3. Аведисова, А.С. Влияние антидепрессантов на интеллектуально-мнестические функции как отражение их поведенческой токсичности А.С. Аведисова, С.А. Спасова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2000. – № 2. – С. 30–34.
4. Александров, Ю.И. Психофизиология: Учебник для вузов. 4-е изд. / под ред. Ю. И. Александрова. – СПб.: Питер, 2014. – 464 с.
5. Александровский, Ю.А. Пограничные психические расстройства / Ю.А. Александровский – М.: Медицина, 2000. – 301 с.
6. Алексеев, А.А. Понятие об исполнительных функциях в психологических исследованиях: перспективы и противоречия (Электронный ресурс) / Алексеев А.А., Рупчев Г.Е. // Психологические исследования: электрон. науч. журн. 2010. N 4(12). URL: <http://psystudy.ru> (дата обращения: 22.10.2014). 0421000116/0036.
7. Алфимова, М.В. Влияние тревоги на когнитивные процессы при депрессивном синдроме / М.В. Алфимова, И.А. Лапин, Е.В. Аксенова и др. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т.27, №1. – С. 5-12.
8. Алфимова, М.В. Эмоциональная реактивность при депрессивных расстройствах (аналитический обзор) / М.В. Алфимова, Т.С. Мельникова // Российский психиатрический журнал. – 2012. – № 2. – С. 30-38.
9. Амунц, В.В. К вопросу об асимметрии структурной организации мозга мужчин и женщин. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия / В.В. Амунц; Ред. Н.Н. Боголепов, В.Ф. Фокин. – М.: Научный мир, 2004. – С. 214-219.
10. Аппаратно-программный психодиагностический комплекс Мультипсихометр-05. Методическое руководство, часть 1. – 2007.
11. Аппаратно-программный психодиагностический комплекс Мультипсихометр-05. Методическое руководство, часть 2. – 2007.
12. Аристотель. Риторика. Поэтика / Аристотель // 2-е изд., перераб– М.: Лабиринт, 2007. – 256 с.
13. Балашова, М.В. Особенности переработки эмоциональной информации у больных с депрессивными расстройствами / М.В. Балашова, И.В. Плужников, Г.Е. Рупчев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 8. – С. 11-17.
14. Барденштейн, Л.М. Хронические депрессии: дистимия / Л.М. Барденштейн // Российский медицинский журнал. – 2012. – №5. – С. 32-34.
15. Барденштейн, Л.М. Основы психофармакотерапии: учебное пособие для студентов медицинских ВУЗов. / Л.М. Барденштейн, Я.М. Славгородский, А.В.

- Молодецких, Г.А. Алешкина. – Москва: РИО МГМСУ, 110с. – Москва: РИО МГМСУ, 2018. – 110 с.
16. Беккер, Р.А. О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях (обзор литературы с комментариями) / Р.А. Беккер, Ю.В. Быков // *Consilium Medicum*. – 2016. - №4. – С. 57-61.
  17. Беккер, Р.А. Когнитивные нарушения при депрессиях: клиническое значение и современные возможности терапии / Р.А. Беккер, Ю.В. Быков // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2015. – Т.4, №17. – С. 40-45.
  18. Бобров, А.Е. Когнитивные нарушения при органических и тревожно-депрессивных расстройствах у больных первичной медицинской помощи / А.Е. Бобров, Д.М. Царенко // *Психические расстройства в общей медицине*. – 2012. – № 1. – С. 21-25.
  19. Бобров, А.Е. Когнитивные нарушения при депрессии и перспективы применения антидепрессантов с прокогнитивным эффектом / Бобров А. Е., Краснослободцева Л. А., Мутных Е. М., Курсаков А. А. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2014. – Т. 114, № 11-2. – С. 10-14.
  20. Бодалев, А.А. Общая психодиагностика. / Бодалев А.А., Столин В.В., Аванесов В.С. – СПб.: Изд-во «Речь», 2000. – 440 с.
  21. Буренина, Н.И. Патологические телесные сенсации в форме телесных фантазий (типология, клиника, терапия): автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.06 / Буренина Наталья Игоревна. – М., 1997. – 23 с.
  22. Вассерман, Л.И. Нейрокогнитивный дефицит и депрессивные расстройства: структурно-функциональный подход в сравнительных многомерных исследованиях / Л.И. Вассерман, Н.А. Ананьева, Е.Л. Вассерман и др. // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. – 2013. – №4. – С. 58-67.
  23. Вассерман, Л.И. Когнитивные расстройства при депрессиях: нейропсихологическое и МРТ-исследование / Л.И. Вассерман, М.В. Иванов, Н.И. Ананьева и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2015. – Т. 115, №1-2. – С. 13-19.
  24. Величковский, Б.М. Когнитивная наука: Основы психологии познания. В 2 т. Т.1. / Борис М. Величковский. – М.: Смысл: Издательский центр «Академия», 2006. – 448 с.
  25. Вертоградова, О. П. Депрессия (психопатология, патогенез)./ О.П. Вертоградова – М.: Наука, 1980.
  26. Вертоградова, О.П. Депрессивные идеи в структуре рекуррентной и биполярной непсихотической депрессии и их терапевтическая динамика / О.П. Вертоградова, О.В. Целищев // *Российский психиатрический журнал*. – 2011. – № 3. – С. 31–37.
  27. Википедия – свободная энциклопедия (Электронный ресурс). - <http://wikipedia.org> . - (дата обращения: 01.07.2016).
  28. Вольф, Н.В. Половой деморфизм функциональной организации мозга при обработке речевой информации. Функциональная межполушарная асимметрия.

- / Н.В. Вольф, О.М. Разумникова // Хрестоматия / Ред. Н.Н. Боголепов, В.Ф. Фокин. – М.: Научный мир, 2004. – С. 386-410.
29. Воронова, Е.И. Реактивные (психогенные) депрессии / Е.И. Воронова, Э.Б. Дубницкая // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – №2. – С. 75-85.
30. Всемирная организация здравоохранения. Охрана психического здоровья: проблемы и пути их решения. Отчёт о Европейской конференции ВОЗ на уровне министров. – 2006. – 185 с.
31. Гвоздецкий, А.Н. Влияние когнитивных функций на качество жизни при ремиссии рекуррентной депрессии / А.Н. Гвоздецкий, Н.Н. Петрова, И.М. Акулин // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – №1 (39). – С. 61-64.
32. Григорьева, В.Н. Когнитивная нейрореабилитация больных с очаговыми поражениями головного мозга: учеб. Пособие / В.Н. Григорьева, М.С. Ковязина, А.Ш. Тхостов – М.: УМК «Психология»: Издво МПСИ, 2006. – 256 с.
33. Гурович, И.Я. Нейрокогнитивный дефицит у больных шизофренией / И.Я. Гурович, А.Б. Шмуклер, Ю.С. Зайцева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – 4(2S) – С. 75-78.
34. Жислин, С.Г. Очерки клинической психиатрии / С.Г. Жислин – М.: «Медицина», 1965. – 320 с.
35. Захаров, В.В. Дифференциальная диагностика когнитивных нарушений / В.В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2015. – №3 – С. 8-17.
36. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения при депрессии / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2015. – №1. – С. 14-21.
37. Захаров, В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно – Москва, 2005.
38. Иванов, М.В. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия / М.В. Иванов, Н.Г. Незнанов – СПб.: Изд-во НИПНИ им. В.М.Бехтерева, 2008. – 288 с.
39. Ильин, Е.П. Дифференциальная психофизиология мужчины и женщины / Е.П. Ильин – СПб.: Питер, 2007. – 544 с.
40. Ильин, Е.П. О специфичности показателей быстроты зрительно моторных реакций / Е.П. Ильин, В.П. Умнов // Психомоторика. Сборник научных трудов (под ред. Б.А. Ашмарина и Е.П. Ильина). – Л.: ЛГУ, 1976. – С. 44-48.
41. Ильин, С.А. Применение циклической транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии при терапевтически резистентных депрессиях / С.А. Ильин, Э.Э. Цукарзи, С.Н. Мосолов // Биологические методы терапии психических расстройств (Доказательная медицина – клинической практике): монография / С.Н. Мосолов – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 1015-1029.
42. Каннабих, Ю.В. Циклотимия, её симптоматология и течение / Ю.В. Каннабих – М.: Печатня С.И. Яковлева, 1914. – 418 с.

- 43.Краснов, В.Н. Современные подходы к терапии депрессий / В.Н. Краснов // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 12. – С. 553–555.
- 44.Краснов, В.Н. Расстройства аффективного спектра / В.Н. Краснов– М.: Практическая медицина, 2011. – 432 с.
- 45.Краснов, В.Н. Взаимосвязи когнитивных и эмоциональных нарушений при депрессиях (обзор литературы) / В.Н. Краснов, М.В. Алфимова, Т.С. Мельникова, А.М. Фролов // Доктор.Ру. – 2013. – № 5 (83). – С. 1–6.
- 46.Кругликов, Р.И. Нейрохимические механизмы памяти и научения / Р.И. Кругликов – М.: Наука, 1981.
- 47.Левин, О.С. Когнитивные и нейропсихиатрические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях / О.С. Левин, М.А. Аникина, Е.Е. Васенина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – Спецвыпуск №2. – С. 22–30
- 48.Личко, А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков: монография / А.Е. Личко // Издание 2-е, дополненное и переработанное. – Ленинград: Медицина, 1983. – 256 с.
- 49.Лурия, А.Р. Основы нейропсихологии: учеб. пособие для студ. учреждений высш. проф. образования, 8-е изд. / А.Р. Лурия – М.: Издательский центр «Академия», 2013. – 384 с.
- 50.Марачев, М.П. История и современность термина «Атипичная депрессия» / М.П. Марачев // Российский психиатрический журнал. – 2011. – №3. – С. 83-91.
- 51.Марута, Н.А. Восстановление социального функционирования – основная цель терапии депрессии / Н.А. Марута // нейроNEWS. – 2013. – № 8. – С. 16-19.
- 52.Международная классификация болезней (10 пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. – Санкт-Петербург, 1994. – 300 с.
- 53.Михайлова, Е.С. Нейрофизиологические механизмы нарушения распознавания эмоций при эндогенной депрессии / Е.С. Михайлова, М.Я. Цуцульковская, И.В. Олейчик // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2000. – №1. – С. 38-43.
- 54.Мосолов, С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С.Н. Мосолов // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 12. – С. 852–857.
- 55.Мосолов, С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С.Н. Мосолов – М., 1995.
- 56.Мосолов, С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия / С.Н. Мосолов– М.: АМА-Пресс, 2007. – 64 с.
- 57.Мосолов, С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова / С.Н. Мосолов – 2012. – Т. 11, № 11–2. – С. 29–40.
- 58.Мосолов, С.Н. Валидизация стандартизированных клинико-функциональных критериев ремиссии при шизофрении / С.Н. Мосолов, А.В. Потапов, А.А. Шафаренко, А.Б. Костюкова, И.Н. Забелина // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 36-42.
- 59.Озеров, В.П. Психомоторные способности человека / В.П. Озеров– Дубна: Феникс+, 2002. – 320 с.

60. Потапчик, Е.Г. Доступность медицинской помощи для населения (по материалам мониторинга экономических процессов в здравоохранении) / Е.Г. Потапчик, Е.В. Селезнева, С.В. Шишкин – М.: Изд. дом Высшей школы экономики. – 2011. – 36 с.
61. Семке, В.Я., Ипохондрические состояния в общесоматической практике: монография / В.Я. Семке, В.Н. Судаков, Л.С. Свердлов – Томск: Издательство Том. университета, 1991. – 169 с.
62. Симонов, П.В. Эмоциональный мозг / П.В. Симонов – М: Наука, 1981. – 215 с.
63. Сеницкий, В.Н. Депрессивные состояния: Патофизиологическая характеристика, клиника, лечение, профилактика / В.Н. Сеницкий – Киев: Наукова думка, 1986. – 272 с.
64. Смулевич, А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А.Б. Смулевич – М.: МИА, 2003. – 432 с.
65. Смулевич, А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей / А.Б. Смулевич – М.: МИА, 2007. – 256 с.
66. Смулевич, А.Б. Психические расстройства в клинической практике / А.Б. Смулевич – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 720 с.
67. Смулевич, А.Б. С Депрессии в пространстве психической и соматической патологии / А.Б. Смулевич – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2014. – 624 с.
68. Файзуллоев, А.З. Особенности психофизиологических эффектов антидепрессантов / А.З. Файзуллоев, Р.В. Ахапкин // Фарматека. – 2012. – № 19. – С. 62–65.
69. Федоров, Н.В. Социальное функционирование больных с фармакорезистентными депрессивными расстройствами: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 / Федоров Николай Вячеславович. – СПб., 2011. – 21 с.
70. Хомская, Е.Д. Нейропсихология: Хрестоматия. 3-е изд. / Е.Д. Хомская – СПб.: Питер, 2011. – 992 с.
71. Шамрей, В.К. Нейровизуализационная диагностика депрессивных расстройств / В.К. Шамрей, Е.Ю. Абриталин, Д.А. Тарумов, А.В. Корзенев – СПб., 2013. – 115 с.
72. Шмуклер, А.Б. Значение когнитивных нарушений для оценки патогенеза, клинической картины и лечения депрессии / А.Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 57-62.
73. Шмуклер, А.Б. Когнитивные нарушения в структуре депрессивного синдрома / А.Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 72-76.
74. Янушко, М.Г. Стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами» (ВАС-А) на основе нормативных данных российской популяции / М.Г. Янушко, М.В. Шаманина, Т.А. Аристова и др. // Российский психиатрический журнал. – 2015. – № 2. – С. 68–75.
75. Янушко, М.Г. Показатели когнитивного функционирования у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством / М.Г. Янушко, М.В. Шаманина, М.В. Иванов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – №3. – С. 26-31.

76. Abelson, R.P. Computer simulation of "hot" cognition / R.P. Abelson // S.S. Tomkins & S. Messick (eds.), *Computer simulation of personality*. New York: Wiley, 1963.
77. Airaksinen, E. Cognitive functions in depressive disorders: Evidence from a population-based study / E. Airaksinen et al. // *Psychological Medicine*. – 2004. – Vol. 34. – P. 83-91.
78. Aker, M. Inhibition and response to error in remitted major depression / M. Aker et al. // *Psychiatry Res*. – 2016. – Vol. 235. – P. 116-122.
79. Akhtar-Danesh, N. Relation between depression and sociodemographic factors / N. Akhtar-Danesh, J. Landeen // *Int. J. Ment. Health. Syst*. – 2007. – 1: 4.
80. Allain, H. Antidepressants and cognition: comparative effects of moclobemide, viloxazine and maprotiline / H. Allain et al. // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1992. – Vol. 106, Suppl. – P. 56-61.
81. Alon, U. Network motifs: theory and experimental approaches / U. Alon // *Nat Rev Genet*. – 2007. – Vol. 8 (6). – P. 450-461.
82. Amado-Boccarda, I. Cognitive impact of antidepressants / I. Amado-Boccarda, J.M. Danion // *Encephale*. – 1994. – Vol. 20 (1). – P. 215-222.
83. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.)*. Washington: American Psychological Association, 1980.
84. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.)*. Washington: American Psychological Association, 1994.
85. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*. Washington: American Psychological Association, 2013.
86. Andreasson, A. A putative role for cytokines in the impaired appetite in depression / A. Andreasson et al. // *Brain Behav. Immun*. – 2007. – Vol. 21. – P. 147-152.
87. Andersson, S. Neuropsychological function in unmedicated recurrent brief depression / S. Andersson, H. Lövdahl, U.F. Malt // *J. Affect. Disord*. – 2010. – Vol. 125 (1-3). – P. 155-164.
88. Ariza, M. Differences in visual vs. verbal memory impairments as a result of focal temporal lobe damage in patients with traumatic brain injury / M. Ariza et al. // *Brain Injury*. – 2006. – Vol. 20 (10). – P. 1053-1059.
89. Arnold, M.B. Emotion, motivation, and the limbic system / M.B. Arnold // *Ann NY Acad Sci*. – 1969. – Vol. 159 (3). – P. 1041-1058.
90. Aron, A. R. Inhibition and the right inferior frontal cortex / A. R. Aron et al. // *Trends Cogn. Sci*. – 2004. – Vol. 8. – P. 170-177.
91. Ashby, W.R. The contribution of information theory to pathological mechanisms in psychiatry / W.R. Ashby // *Br J Psychiatry*. – 1968. – Vol. 114 (517). – P. 1485-1498.
92. Ashcraft, M.H. *Cognition*. 5th ed. / M.H. Ashcraft, G.A. Radvansky – Boston: Prentice Hall, 2010. – 592 p.
93. Austin, M.P. Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology / M.P. Austin et al. // *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. – 2001. – Vol. 178. – P. 200-206.
94. Azcoaga, J.E. *Neurolingüística y fisiopatología. Afasiología* / J.E. Azcoaga – Buenos Aires: El Ateneo, 1985. – 292 p.



95. Baars, B.J. *Cognition B. Consciousness: Introduction to Cognitive Neuroscience* / B.J. Baars – Burlington, MA: Academic Press/Elsevier, 2010. – 653 p.
96. Baddeley, A.D. *Working memory* / A.D. Baddeley, G. Hitch // G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. (Vol. 8). – NY: Academic Press, 1974. – P. 47-89.
97. Baune, B.T. *A Network Meta-Analysis Comparing Effects of Various Antidepressant Classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a Measure of Cognitive Dysfunction in Patients with Major Depressive Disorder* / B.T. Baune, M. Brignone, K.G. Larsen // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2018. – Vol. 21 (2). – P. 97-107.
98. Baune, B.T. *Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression – a systematic review* / B.T. Baune, L. Renger // *Psychiatry Res.* – 2014. – Vol. 219. – P. 25-50.
99. Bech, P. *Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS): Psychometric analysis as outcome measure in the treatment of patients with major depression in the remission phase* / P. Bech, M. Lunde, M. Undén // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* – 2002. – Vol. 6 (3). – P. 141-146.
100. Beck, A.T. *Cognitive therapy and the emotional disorders* / A.T. Beck – New York: New American Library, 1976.
101. Beevers, C.G. *Serotonin transporter genetic variation and biased attention for emotional word stimuli among psychiatric inpatients* / C.G. Beevers et al. // *J. Abnorm. Psychol.* – 2007. – N. 116. – P. 208-212.
102. Bellino, S. *Predictors of Real-World Functioning Improvement in a Sample of Psychiatric Outpatients* / S. Bellino et al. // *Neuropsychiatry.* – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 335-343.
103. BERPPOHL, F. *Attentional modulation of emotional stimulus processing: an fMRI study using emotional expectancy* / F. BERPPOHL et al. // *Human Hum. Brain Mapp.* – 2006. – Vol. 27 (8). – P. 662-677.
104. Bessa, J.M. *A transdimensional approach to the behavioral aspects of depression* / J.M. Bessa et al. // *Front. Behav. Neurosci.* – 2009. – Vol. 3: 1.
105. Billeke, P. *Social cognition in major depressive disorder: A new paradigm?* / P. Billeke, S. Boardman, P.M. Doraiswamy // *Translational Neuroscience.* – 2013. – Vol. 4. – P. 437-447.
106. Binkofski, F. *The role of ventral premotor cortex in action execution and action understanding* / F. Binkofski, G. Buccino // *J. Physiol. Paris.* – 2006. – Vol. 99 (4-6). – P. 396-405.
107. Biringer, E. *Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression* / E. Biringer et al. // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* – 2005. – Vol. 255. – P. 373-380.
108. Boland, R.J. *Course and outcome of depression* / R.J. Boland, M.B. Keller // I.H. Gotlib, C.L. Hammen (eds.), *Handbook of Depression.* – 2009. – P. 23-43.
109. Bora, E. *Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal-thalamic circuits in major depressive disorder* / E. Bora et al. // *Psychol. Med.* – 2012. – Vol. 42. – P. 671-681.

110. Bora, E. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis / E. Bora et al. // *Psychol Med.* – 2013. – Vol. 43 (10). – P. 2017-2026.
111. Bortolato, B. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review / B. Bortolato, A.F. Carvalho, R.S. McIntyre // *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets.* – 2014. – Vol. 13. – P. 1804-1818.
112. Bortolato, B. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? / B. Bortolato et al. // *BMC Medicine.* – 2016. – Vol. 14: 9.
113. Bourke, C. Processing of facial emotion expression in major depression: a review / C. Bourke, K. Douglas, R. Porter // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 44 (8). – P. 681-696.
114. Briley, M. Improvement of social adaptation in depression with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors / M. Briley, C. Moret // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2010. – Vol. 6. – P. 647-655.
115. Broca, P. Pert de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe anterieur gauche en cerveau / P. Broca // *Bulletin de la Societe Anthropology.* – 1861. – Vol. 2. – P. 235-238.
116. Brodmann, K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. – Barth, Leipzig, 1909. / K. Brodmann // Translated and edited by Garey L. as Brodmann's Localisation in the Cerebral Cortex. – Smith-Gordon, London, 1994 / Springer Science, 2006. – 298 p.
117. Brown, S. Music and language side by side in the brain: a PET study of the generation of melodies and sentences / S. Brown, M.J. Martinez, L.M. Parsons // *Eur. J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 23 (10). – P. 2791-2803.
118. Bruder, G.E. Abnormal Functional Brain Asymmetry in Depression: Evidence of Biologic Commonality Between Major Depression and Dysthymia / G.E. Bruder et al. // *Psychiatry Res.* – 2012. – Vol. 196 (2-3). – P. 250-254.
119. Burt, D.B. Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity / D.B. Burt et al. // *Psychol. Bull.* – 1995. – N. 117. – P. 285-305.
120. Bush, G. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex / G. Bush, P. Luu, M.I. Posner // *Trends. Cogn. Scd.* – 2000. – Vol. 4. – P. 215-222.
121. Buyukdura, J.S. Psychomotor retardation in depression: Biological underpinnings, measurement, and treatment / J.S. Buyukdura, S.M. McClintock, P.E. Croarkina // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 35 (2). – P. 395-409.
122. Carlisle, N.B. Flexibility in Attentional Control: Multiple Sources and Suppression / N.B. Carlisle // *Yale. J. Biol. Med.* – 2019. – Vol. 92 (1). – P. 103-113.
123. Carney, R. Treatment-resistant depression and mortality after acute coronary syndrome / R. Carney, K. Freedland // *Am. J. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 166. – P. 410-417.
124. Carvalho, A.F. Cognitive dysfunction in depression – pathophysiology and novel targets / A.F. Carvalho et al. // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* – 2014. – Vol. 13. – P. 1819-1835.

125. Cassano, G.B. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients / G.B. Cassano et al. // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63 (5). – P. 396-402.
126. Castaneda, A.E. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults / A.E. Castaneda et al. // *Journal of Affective Disorders*. – 2008. – Vol. 106 (1-2). – P. 1-27.
127. Castrén, E. Role of brain-derived neurotrophic factor in the aetiology of depression: implications for pharmacological treatment / E. Castrén, T. Rantamäki // *CNS Drugs*. – 2010. – Vol. 24 (1). – P. 1-7.
128. Cattell, R.B. *Abilities: Their Structure, Growth, and Action* / R.B. Cattell – Boston: Houghton Mifflin, 1971.
129. Chakrabarty, T. *Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: Assessment, Impact, and Management* / T. Chakrabarty, G. Hadjipavlou, R.W. Lam // *Focus*. – 2016. – Vol. 14 (2). – P. 194-206.
130. Chakrabarti, S. Mood disorders in the international classification of Diseases-11: Similarities and differences with the diagnostic and statistical manual of mental Disorders 5 and the international classification of Diseases-10 / S. Chakrabarti // *Indian journal of social psychiatry*. – 2018. – Vol. 34 (5). – P. 17-22.
131. Chan, T. Neuropsychiatric symptoms and executive function impairments in Alzheimer's disease and vascular dementia: The role of subcortical circuits / T. Chan, F.K. Sudo, A.B. Calmon // *Dementia & Neuropsychologia*. – 2019. – Vol. 13 (3). – P. 293-298.
132. Chen, C.H. Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment / C.H. Chen, K. Ridler, J. Suckling et al. // *Biological Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62. – P. 407-414.
133. Christensen, M.C. Validation of the University of California San Diego Performance-based Skills Assessment (UPSA) in major depressive disorder: Replication and extension of initial findings / M.C. Christensen, L.B. Sluth, R.S. McIntyre // *J. Affect. Disord.* – 2019. – Vol. 245. – P. 508-516.
134. Cipriani, A. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis / A. Cipriani // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391 (10128) – P. 1357-1366.
135. Clark, L. Neurocognitive mechanisms in depression: implications for treatment / L. Clark et al. // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2009. – Vol. 32. – P. 57-74.
136. Codony, X. 5-HT<sub>6</sub> receptors and cognition / X. Codony et al. // *Curr Opin Pharmacol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 94-100.
137. Cohen, J.D. The vulcanization of the human brain: A neural perspective on interactions between cognition and emotion / J.D. Cohen // *J. Econ. Perspect.* – 2005. – Vol. 19. – P. 3-24.
138. Cohen, R. Impairments of attention and effort among patients with major affective disorders / R. Cohen et al. // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2001. – Vol. 13. – P. 385-395.

139. Conner, K.R. Meta-analysis of depression and substance use among individuals with alcohol use disorders / K.R. Conner, M. Piquart, S.A. Gamble // *J. Subst. Abuse Treat.* – 2009. – Vol. 37 (2). – P. 127-137.
140. Conradi, H.J. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study / H.J. Conradi, J. Ormel, P. de Jonge // *Psychol. Med.* – 2011. – Vol. 41. – P. 1165-1174.
141. Cooney, R.E. Remembering the good times: neural correlates of affect regulation / R.E. Cooney et al. // *Neuroreport.* – 2007. – N. 18. – P. 1771-1774.
142. Coulacoglou, C. Chapter 5 - executive function, theory of mind, and adaptive behavior / C. Coulacoglou, D.H. Saklofske // *Psychometrics and psychological assessment.* – San Diego: Academic Press, 2017. – P. 91-130.
143. Cserjesi, R. Altered executive function in obesity. Exploration of the role of affective states on cognitive abilities / R. Cserjesi et al. // *Appetite.* – 2009. – Vol. 52. – P. 535-539.
144. Cullen, K.R. Neural correlates of antidepressant treatment response in adolescents with major depressive disorder / K.R. Cullen // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* 2016. – Vol. 26 (8). – P. 705-712.
145. Degl'Innocenti, A. Executive deficits in major depression / A. Degl'Innocenti, H. Ågren, L. Bäckman // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1998. – Vol. 97. – P. 182-188.
146. Demenescu, L.R. Impaired attribution of emotion to facial expressions in anxiety and major depression / L.R. Demenescu et al. // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5 (12): e15058.
147. DeYoung, C.G. Testing predictions from personality neuroscience brain structure and the big five / C.G. DeYoung et al. // *Psychological science.* – 2010. – Vol. 21 (6). – P. 820-828.
148. Diamond, A. Executive functions / A. Diamond // *Annu. Rev. Psychol.* – 2013. – Vol. 64. – P. 135-168.
149. Disner, S.G. Neural mechanisms of the cognitive model of depression / S.G. Disner // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2011. – Vol. 12 (8). – P. 467-477.
150. Douglas, K.M. Recognition of disgusted facial expressions in severe depression. / K.M. Douglas, R.J. Porter // *Br. J. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 197 (2). – P. 156-157.
151. Duan, Y. The effect of short-term use of benzodiazepines on cognitive function of major depressive disorder patients being treated with antidepressants / Y. Duan et al. // *J. Affect. Disord.* – 2019. – Vol. 256. – P. 1-7.
152. Duncan, J. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands / J. Duncan, A.M. Owen // *Trends in Neurosciences.* – 2000. – Vol. 23 (10). – P. 475-483.
153. Duncan, S. Affect is a form of cognition: A neurobiological analysis / S. Duncan, L.F. Barrett // *Cogn Emot.* – 2007. – Vol. 21 (6). – P. 1184–1211.
154. Dunn, T.W. Change in Psychosocial Functioning and Depressive Symptoms during Acute-Phase Cognitive Therapy for Depression / T.W. Dunn et al. // *Psychol. Med.* – 2012. – Vol. 42, N 2. – P. 317-326.
155. Egner, T. Prefrontal cortex and cognitive control: motivating functional hierarchies / T. Egner // *Nat. Neurosci.* – 2009. – Vol. 12. – P. 821-822.

156. Ekman, P. An argument for basic emotions / P. Ekman // *Cogn. Emot.* – 1992.– Vol. 6. – P. 169-200.
157. Elliott, R. Executive functions and their disorders / R. Elliott // *British Medical Bulletin.* – 2003. – Vol. 65. – P. 49-59.
158. Elliott, R. Affective cognition and its disruption in mood disorders / R. Elliott et al. // *Neuropsychopharmacology* – 2011. – Vol. 36 (1). – P. 153-182.
159. Ellis, H.C. Resource allocation model of the effects of depressed mood states on memory / H.C. Ellis, P.W. Ashbrook // K. Fiedler, J.P. Forgas (eds.) *Affect, Cognition, and Social Behavior.* Gottingen: Hogrefe, 1988. – P. 25-43.
160. Endicott, J. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: A New Measure / J. Endicott, et al. // *Psychopharmacol. Bull.* – 1993. – Vol. 29 (2). – P. 321-326.
161. Epp, A.M. A systematic meta-analysis of the Stroop task in depression / A.M. Epp et al. // *Clinical Psychology Review.* – 2012. – Vol. 32 (4). – P. 316-328.
162. Eriksson, J. Neurocognitive architecture of working memory / J. Eriksson et al. // *Neuron.* – 2015. – Vol. 88 (1). – P. 33-46.
163. Fairweather, D.B. Citalopram compared to dothiepin and placebo: effects on cognitive function and psychomotor performance / D.B. Fairweather et al. // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* – 1997. – Vol. 12 (2). – P. 119-126.
164. Fairweather, D.B. Effects of fluvoxamine and dothiepin on psychomotor abilities in healthy volunteers / D.B. Fairweather et al. // *Pharmacol Biochem Behav.* – 1996. – Vol. 53 (2). – P. 265-269.
165. Fava, M. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment / M. Fava et al. // *The Journal of Clinical Psychiatry.* – 2006. – Vol. 67. – P. 1754-1759.
166. Feinstein, J.S. The human amygdala and the induction and experience of fear / J.S. Feinstein et al. // *Curr Biol.* – 2011. – Vol. 21 (1). – P. 34-38.
167. Fergusson, D.M. Mental health, educational, and social role outcomes of adolescents with depression / D.M. Fergusson, L.J. Woodward // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59 (3). – P. 225-231.
168. Fiorillo, A. Assessment and management of cognitive and psychosocial dysfunctions in patients with major depressive disorder: A Clinical Review / A. Fiorillo et al. // *Front. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 9: 493.
169. Fitzgerald, P.B. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression / P.B. Fitzgerald et al. // *Hum. Brain Mapp.* – 2008. – Vol. 29. – P. 683-695.
170. Foland-Ross, L.C. The neural basis of difficulties disengaging from negative irrelevant material in major depression / L.C. Foland-Ross et al. // *Psychol Sci.* – 2013. – Vol. 24 (3). – P. 334-344.
171. Fournier, J.C. Neuroticism and individual differences in neural function in unmedicated major depression: findings from the EMBARC study / J.C. Fournier et al. // *Biol. Psychiatry. Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* – 2017. – Vol. 2 (2). – P. 138-148.
172. Friedrich, M.J. Depression is the leading cause of disability around the world / M.J. Friedrich // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317 (15): 1517.

173. Gabrys, R.L. Cognitive control and flexibility in the context of stress and depressive symptoms: the Cognitive Control and Flexibility Questionnaire / R.L. Gabrys et al. // *Front. Psychol.* – 2018. – Vol. 9: 2219.
174. Gaynes, B.N. Major depression symptoms in primary care and psychiatric care settings: a cross-sectional analysis / B.N. Gaynes et al. // *Ann. Fam. Med.* – 2007. – Vol. 5. – P. 126-134.
175. Georgiadi, E. Electrophysiological evidence for abnormal error monitoring in recurrent major depressive disorder / E. Georgiadi et al. // *Psychophysiology.* – 2011. – Vol. 48. – P. 1192-1202.
176. Gladwin, T.E. "Hot" cognition and dual systems: Introduction, criticisms, and ways forward / T.E. Gladwin, B. Figner // E.A. Wilhelms, V.F. Reyna (Eds.), *Neuroeconomics, judgment, and decision making* – New York: Psychological Press, 2014. – P. 157-180.
177. Godard, J. Psychosocial and neurocognitive functioning in unipolar and bipolar depression: a 12-month prospective study / J. Godard et al. // *Psychiatry Res.* – 2012. – Vol. 196. – P. 145-153.
178. Gohier, B. Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression / B. Gohier et al. // *Journal of Affective Disorders.* – 2009. – Vol. 116. – P. 100-105.
179. Goldstein, B.J. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders--III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics / B.J. Goldstein, P.J. Goodnick // *J Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 12 (3), Suppl. B. – P. 55-87.
180. Gonda, X. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression / X. Gonda et al. // *Anna Gener. Psychiatry.* – 2015 – Vol. 14. – P. 27.
181. Gorwood, P. Neurobiological mechanisms of anhedonia / P. Gorwood et al. // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2008. – Vol. 10 (3). – P. 291-299.
182. Gorwood, P. Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients / P. Gorwood et al. // *Am J Psychiatry.* – 2008. – Vol. 165 (6). – P. 731-739.
183. Gotlib, I.H. Neuroimaging and depression: current status and unresolved issues / I.H. Gotlib, J.P. Hamilton // *Curr. Dir. Psychol. Sci.* – 2008. – N. 17. – P. 159-163.
184. Gotlib, I.H. Cognition and depression: current status and future directions / I.H. Gotlib, J. Joormann // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 285-312.
185. Graham, J. Meta-analytic evidence for neuroimaging models of depression: state or trait? / J. Graham et al. // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 151 (2). – P. 423-431.
186. Grant, D.A. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a weight type card sorting problem / D.A. Grant, E. Berg // *J. Exp. Psychol.* – 1948. – Vol. 38. – P. 404-411.
187. Grant, M.M. Cognitive disturbances in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment / M.M. Grant et al. // *Biol. Psychiatry.* – 2001. – N. 50. – P. 35-43.
188. Greene, J.D. An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment / J.D. Greene et al. // *Science.* – 2001. – Vol. 293 (5537). – P. 2105-2518.

189. Greenwood P.M. Neuronal and cognitive plasticity: a neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging / P.M. Greenwood, R. Parasuraman // *Front. Aging Neurosci.* – 2010. – Vol. 2: 150.
190. Groves, S.J. A systematic review of cognitive predictors of treatment outcome in major depression / S.J.Groves, K.M.Douglas, R.J. Porter // *Front. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 9: 382.
191. Gualtieri, C.T. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials / C.T. Gualtieri, D.W. Morgan // *J. Clin. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69. – P. 1122-1130.
192. Gur, R.C. A method for obtaining 3-dimensional facial expressions and its standardization for use in neurocognitive studies. / R.C. Gur et al. // *Journal of Neuroscience Methods.* – 2002. – Vol. 115 (2). – P. 137-143.
193. Haber, S.N. The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus / S.N. Haber, R. Calzavara // *Brain Res. Bull.* – 2009. – Vol. 78. – P. 69-74.
194. Hamilton, J.P. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination / J.P. Hamilton et al. // *Biol. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 70. – P. 327-333.
195. Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1960. – Vol. 23 (1). – P. 56-62.
196. Hammar, A. Selective impairment in effortful information processing in major depression / A. Hammar et al. // *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS.* – 2003. – Vol. 9. – P. 954-959.
197. Holdnack, J. Social perception and WAIS-IV performance in adolescents and adults diagnosed with Asperger's syndrome and autism / J. Holdnack, G. Goldstein, L. Drozdick // *Assessment.* – 2011. – Vol. 18 (2). – P. 192-200.
198. Harlow, J.M. Passage of an iron rod through the head / J.M. Harlow // *Boston Medical & Surgical Journal.* – 1848. – Vol. 39 (20). – P. 389-393.
199. Hartlage, S. Automatic and effortful processing in depression / S. Hartlage et al. // *Psychol. Bull.* – 1993. – N. 113. – P. 247-278.
200. Harvey, P.D. Domains of cognition and their assessment / P.D. Harvey // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2019. – Vol. 21(3). – P. 227-237.
201. Hasselbalch, B.J. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review / B.J. Hasselbalch, U. Knorr, L.V. Kessing // *J. Affect. Disord.* – 2011. – Vol. 134. – P. 20-31.
202. Hasler, G. Discovering endophenotypes for major depression / G. Hasler et al. // *Neuropsychopharmacology.* – 2004. – Vol. 29 (10). – P. 1765-1781.
203. Hawley, C.J. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value / C.J. Hawley, T.M. Gale, T. Sivakumaran // *J. Affect. Disord.* – 2002. – Vol. 72 (2). – P. 177-184.
204. Hayden, E. Early-emerging cognitive vulnerability to depression and the serotonin transporter promoter region polymorphism / E. Hayden et al. // *J. Affect. Disord.* – 2008. – Vol. 107, N. 1. – P. 227-230.

205. Healy, D. The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression / D. Healy, T. McMonagle // *J. Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 11, 4 Suppl. – P. 25-31.
206. Herrmann, L.L. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review / L.L. Herrmann, M. Le Masurier, K.P. Ebmeier // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 79. – P. 619-624.
207. Herrera-Guzmán, I. Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder / I. Herrera-Guzmán et al. // *Psychiatry Res.* – 2008. – Vol. 160 (1). – P. 72-82.
208. Herrera-Guzmán, I. Major Depressive Disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with Major Depressive Disorder in recovery / I. Herrera-Guzmán et al. // *J. Affect. Disord.* – 2010. – Vol. 123 (1-3). – P. 341-350.
209. Hertel, P.T. Memory for emotional and nonemotional events in depression: a question of habit? / P.T. Hertel // Reisberg D., Hertel P. (eds.), *Memory and Emotion.* – New York: Oxford Univ. Press, 2004. - P. 186-216.
210. Hertel, P.T. Depressive deficits in memory. Focusing attention improves subsequent recall / P.T. Hertel, S.S. Rude // *J. Exp. Psychol.* – 1991. N. 120. – P. 301-309.
211. Hofmann, S.G. Effect of treatments for depression on quality of life: A meta-analysis / S.G. Hofmann et al. // *Cognitive Behaviour Therapy* 2017. – Vol. 46(4). – P. 265-286.
212. Hollon, S.D. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR\*D clinical trial / S.D. Hollon et al. // *J. Psychiatr. Res.* – 2006. – Vol. 40. – P. 59-69.
213. Hsu, T.Y. Temporal preparation, impulsivity and short-term memory in depression / T.Y. Hsu et al. // *Front. Behav. Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – P. 258.
214. Hyttel, J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) / J. Hyttel // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1994. – Vol. 9 (1). – P. 9-26.
215. Insel, T.R. The NIMH research domain criteria (RDoC) project: precision medicine for psychiatry / T.R. Insel // *Am. J. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 171. – P. 395-397.
216. Ishak, W.W. A descriptive analysis of quality of life using patient-reported measures in major depressive disorder in a naturalistic outpatient setting / W.W. Ishak et al. // *Qual Life Res.* – 2013. – Vol. 22, No 3. – P. 585-596.
217. Jaeger, J. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder / J. Jaeger et al. // *Psychiatry Res.* – 2006. – Vol. 145 (1). – P. 39-48.
218. Jha, M.K. Improvement in self-reported quality of life with cognitive therapy for recurrent major depressive disorder / M.K. Jha et al. // *Journal of affective disorders.* – 2014. – Vol. 167. – P. 37-43.
219. Joormann, J. Mood regulation in depression: differential effects of distraction and recall of happy memories on sad mood / J. Joormann et al. // *J. Abnorm. Psychol.* – 2007. – N. 116. – P. 484-490.



220. Joormann, J. Emotion regulation in depression: relation to cognitive inhibition / J. Joormann, I.H. Gotlib // *Cognition and Emotion*. – 2010. – Vol. 24 (2). – P. 281-298.
221. Kandel, E.R. Principles of neural science. 5th ed. / E.R. Kandel et al. – New York, Chicago, San-Francisco: McGraw-Hill Companies, 2012.
222. Kandalaft, M.R. The Wechsler ACS social perception subtest: a preliminary comparison with other measures of social cognition / M.R. Kandalaft et al. // *J. Psychoeduc. Assess.* – 2012. – Vol. 30 (5). – P. 455-465.
223. Kashdan, T.B. Psychological flexibility as a fundamental aspect of health / T.B. Kashdan, J. Rottenberg // *Clinical Psychology Review*. – 2010. – Vol. 30 (7). – P. 865-878.
224. Keefe, R.S. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review / R.S. Keefe et al. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75. – P. 864-876.
225. Keller, A.S. Paying attention to attention in depression / A.S. Keller et al. // *Transl Psychiatry*. – 2019. – Vol. 9 (1): 279.
226. Keller, A.S. Deep phenotyping of attention impairments and the “Inattention Biotype” in major depressive disorder / A.S. Keller, T.M. Ball, L.M. Williams // *Psychol. Med.* – 2020. – Vol. 50(13). – P. 2203-2212.
227. Kennedy, N. Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review / N. Kennedy et al. // *Bipolar Disord.* – 2007. – Vol. 9, No 1-2. – P. 25-37.
228. Kessing, L.V. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder / L.V. Kessing // *Psychol Med.* – 1998. – Vol. 28(5). – P. 1027-1038.
229. Kessing, L.V. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders / L.V. Kessing, P.K. Andersen // *Acta Psychiatrica Scand.* – 2017. – Vol. 135. – P. 51-64.
230. Kingslake, J. The effects of using the PReDicT Test to guide the antidepressant treatment of depressed patients: study protocol for a randomised controlled trial / J. Kingslake et al. // *Trials*. – 2017. – Vol. 18 (1): 558.
231. Klein, D.F. Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders / D.F. Klein, J.M. Davis // *Br. J. Psychiatry*. – 1969. – Vol. 117. – P. 351-352.
232. Knight, M.J. The role of cognitive impairment in psychosocial functioning in remitted depression / M.J. Knight, T. Air, B.T. Baune // *J. Affect. Disord.* – 2018. – Vol. 235, N 9. – P. 129-134.
233. Knight, M.J. Psychosocial dysfunction in major depressive disorder – rationale, design, and characteristics of the Cognitive and Emotional recovery training Program for depression (CErt-d) / M.J. Knight, B.T. Baune // *Front. Psychiatry*. – 2017. – Vol. 9: 493.
234. Knight, M.J. Cognitive dysfunction in major depressive disorder / M.J. Knight, B.T. Baune // *Curr. Opin. Psychiatry*. – 2018. – Vol. 31 (1). – P. 26-31.
235. Knight, M.J. The association of cognitive deficits with mental and physical quality of life in major depressive disorder / M.J. Knight, E. Lyrtzis, B.T. Baune // *Compr. Psychiatry*. – 2020: 152147.

236. Koolschijn, P.C. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies / P.C. Koolschijn et al. // *Hum. Brain Mapp.* – 2009. – Vol. 30 (11). – P. 3719-3735.
237. Korgaonkar, M.S. Using standardized fMRI protocols to identify patterns of prefrontal circuit dysregulation that are common and specific to cognitive and emotional tasks in major depressive disorder: first wave results from the iSPOT-D study. / M.S. Korgaonkar et al. // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 38 (5). – P. 863-871.
238. Kraepelin, E. *Lectures on Clinical Psychiatry* / E. Kraepelin – London: Balliere, Tindall & Cox, 1912. – 368 p.
239. Kupferberg, A. Social functioning in major depressive disorder / A. Kupferberg, L. Bicks, G. Hasler // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 2016. – Vol. 69. – P. 313-332.
240. Ladouceur, C.D. Altered error-related brain activity in youth with major depression / C.D. Ladouceur et al. // *Developmental Cogn. Neurosci.* – 2012. – Vol. 2. – P. 351-362.
241. Lam, R.W. The effects of desvenlafaxine on neurocognitive and work functioning in employed outpatients with major depressive disorder / R.W. Lam et al. // *J. Affect. Disord.* – 2016. – Vol. 203. – P. 55-61.
242. Landro, N.I. Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression / N.I. Landro et al. // *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology.* – 2001. – Vol. 14. – P. 233-240.
243. Langlieb, A.M. Beyond symptomatic improvement: assessing real-world outcomes in patients with major depressive disorder / A.M. Langlieb, C.J. Guico-Pabia // *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 12(2): PCC.09r00826.
244. Lanteaume, L. Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdala / L. Lanteaume et al. // *Cereb. Cortex.* – 2007. – Vol. 17. – P. 1307-1313.
245. Larochette, A.-C. Additive neurocognitive deficits in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and depressive symptoms / A.-C. Larochette et al. // *Arch. Clin. Neuropsychol.* – 2011. – Vol. 26. – P. 385-395.
246. Lau, J.Y.F. The genetics of mood disorders / J.Y.F. Lau, T.C. Eley // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 313-337.
247. LeDoux, J. Emotional networks and motor control: A fearful view / J. LeDoux // *Progress in Brain Research.* – 1996. – Vol. 107. – P. 437-446.
248. Lee, L. Mental state decoding abilities in clinical depression / L. Lee et al. // *J. Affect. Disord.* – 2005. – Vol. 86 (2). – P. 247-258.
249. Lezak, M.D. *Neuropsychological assessment* 5th ed. / M.D. Lezak et al. – New York: Oxford University Press, 2012.
250. Lim, G.Y. Prevalence of depression in the community from 30 Countries between 1994 and 2014 / G.Y. Lim et al. // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8: 2861.
251. Liu, C.-H. Voxel-based morphometry study of the insular cortex in female patients with current and remitted depression / C.-H. Liu et al. // *Neuroscience.* – 2014. – Vol. 262. – P. 190-199.

252. Logan, G.D. On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control / G.D. Logan, W.B. Cowan // *Psychological Review*. – 1984. – Vol. 91. – P. 295-327.
253. MacLean, P.D. Psychosomatic disease and the visceral brain: Recent developments bearing on the Papez theory of emotion / P.D. MacLean // *Psychosomatic Medicine*. – 1949. – Vol. 11. – P. 338-353.
254. Majer, M. Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders / M. Majer et al. // *Psychol Med*. – 2004. – Vol. 34 (8). – P. 1453-1463.
255. Mansur, R.B. Diabetes mellitus and disturbances in brain connectivity: abidirectional relationship? / R.B. Mansur et al. // *Neuromol. Med*. – 2014. – Vol. 16. – P. 658-668.
256. Marazziti, D. Cognitive impairment in major depression / D. Marazziti et al. // *Eur J Pharmacol*. – 2010. – Vol. 626 (1). – P. 83-86.
257. Martin, M.M. A new measure of cognitive flexibility / M.M. Martin, R.B. Rubin // *Psychological Reports*. – 1995. – Vol. 76. – P. 623-626.
258. Mateus-Pinheiro, A. Cell genesis and dendritic plasticity: a neuroplastic pas de deux in the onset and remission from depression / A. Mateus-Pinheiro et al. // *Mol. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 8. – P. 748-750.
259. Mathews, A. Cognitive vulnerability to emotional disorders / A. Mathews, C. MacLeod // *Annu. Rev. Clin. Psychol*. – 2005. – Vol. 1. – P. 167-195.
260. Mauzer, K.T. Social competence in schizophrenia premorbid adjustment social skill and domains of functioning / K.T. Mauzer et al. // *J. Psychiatr. Res*. – 1990. – Vol. 24. – P. 51-63.
261. Mayberg, H.S. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression / H.S. Mayberg // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. – 1997. – Vol. 9. – P. 471-481.
262. McCabe, D.P. The relationship between working memory capacity and executive functioning: evidence for a common executive attention construct / D.P. McCabe et al. // *Neuropsychology*. – 2010. – Vol. 24 (2). – P. 222-243.
263. McDowell, I. *Measuring Health: A guide to rating scales and questionnaires*. 3rd ed. / I. McDowell – New York: Oxford University Press, 2006. – 748 p.
264. McIntyre, R.S. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions / R.S. McIntyre et al. // *Depress. Anxiety*. – 2013. – Vol. 30. – P. 515-527.
265. McIntyre, R.S. The prevalence, measurement, and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder / R.S. McIntyre et al. // *CNS Drugs*. – 2015. – Vol. 29. – P. 577-589.
266. McIntyre, R.S. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder (MDD): a meta-analysis of three randomized controlled trials / R.S. McIntyre et al. // *Int. J. Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 19: pyw055.
267. McKinnon, M.C. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder / M.C. McKinnon et al. // *J. Psychiatry Neurosci*. – 2009. – Vol. 34 (1). – P. 41-54.

268. Mendhe, P.P. Comparison of effect of antidepressants on psychomotor functions / P.P. Mendhe et al. // *Indian J. Psychol. Med.* – 2017. – Vol. 39 (1). – P. 69-75.
269. Meyer-Lindenberg, A. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine / A. Meyer-Lindenberg et al. // *Nature Rev. Neurosci.* – 2011. – Vol. 12. – P. 524-538.
270. Millan, M.J. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy / M.J. Millan et al. // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2012. – Vol. 11 (2). – P. 141-168.
271. Millan, M.J. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application / M.J. Millan // *Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 110. – P. 135-370.
272. Mitterschiffthaler, M.T. Neural basis of the emotional Stroop interference effect in major depression / M.T. Mitterschiffthaler et al. // *Psychol. Med.* – 2008. – Vol. 38(2). – P. 247-256.
273. Miyake, A. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis / A. Miyake et al. // *Cognitive Psychology.* – 2000. – Vol. 41 (1). – P. 49-100.
274. Mohn, C. Neurocognitive profile in major depressive disorders: relationship to symptom level and subjective memory complaints / C. Mohn, B.R. Rund // *BMC Psychiatry.* – 2016. – Vol. 16: 108.
275. Monden, R. The comparative evidence basis for the efficacy of second-generation antidepressants in the treatment of depression in the US: A Bayesian meta-analysis of Food and Drug Administration reviews / R. Monden et al. // *J. Affect. Disord.* – 2018. – Vol. 235. – P. 393-398.
276. Moll, J. The neural basis of human moral cognition / J. Moll et al. // *Nature Rev. Neurosci.* – 2005. – Vol. 6. - P. 799–809.
277. Montgomery, S.A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S.A. Montgomery, M. Asberg // *British Journal of Psychiatry*, 1979. – Vol. 134, No 4. – P. 382-389.
278. Montgomery, S.A. Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis / S.A. Montgomery, S. Kasper // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1995. – Vol. 9 (4). – P. 33-40.
279. Morosini, P.L. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning / P.L. Morosini et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000. – Vol. 101 (4). – P. 323-329.
280. Motter, J.N. Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: a meta-analysis / J.N. Motter et al. // *J. Affect. Disord.* – 2016. – Vol. 189. – P. 184-191.
281. Moylan, S. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications / S. Moylan et al. // *Mol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 18 (5). – P. 595-606.

282. Murrough, J.W. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies / J.W. Murrough et al. // *Neurobiol. Learn. Mem.* – 2011. – Vol. 96(4). – P. 553-563.
283. Naismith, S.L. Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors / S.L. Naismith et al. // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* – 2003. – Vol. 25. – P. 866–877.
284. Naismith, S.L. Disability in major depression related to self-rated and objectively measured cognitive deficits: a preliminary study / S.L. Naismith et al. // *BMC Psychiatry.* – 2007. – Vol. 7: 32.
285. Najmi, S. Attentional impairment in anxiety: inefficiency in expanding the scope of attention / S. Najmi, J.M.Kuckertz, N. Amir // *Depression and anxiety.* – 2012. – Vol. 29(3). – P. 243–249.
286. Neisser, U. *Cognitive psychology* / U. Neisser – New York: Appleton-Century-Crofts, 1967. – 351 p.
287. Nieoullon, A. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition / A. Nieoullon, A. Coquerel // *Curr Opin Neurol.* – 2003. – Vol. 16, Suppl. 2. – P. 3–9.
288. Nixon, N. Prefrontal cortex function in remitted major depressive disorder / N. Nixon et al. // *Psychol. Med.* 2013. – Vol. 43. – P. 1219-1230.
289. Nolen-Hoeksema, S. The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms / S. Nolen-Hoeksema // *J. Abnorm. Psychol.* – 2000. – N. 109. – P. 504-511.
290. Nummenmaa, L. Bodily maps of emotions / L. Nummenmaa et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2014. – Vol. 111 (2). – P. 646-651.
291. Oberauer, K. Working memory and attention – a conceptual analysis and review / K.Oberauer // *Journal of Cognition.* – 2019. – Vol. 2(1): 36. – P. 1-23.
292. Ochsner, K. Cognitive emotion regulation: insights from social cognitive and affective neuroscience / K. Ochsner, J. Gross // *Curr. Dir. Psychol. Sci.* – 2008. – Vol. 17. – P. 153-158.
293. Okon-Singer, H. The neurobiology of emotion-cognition interactions: fundamental questions and strategies for future research / H. Okon-Singer et al. // *Front. Hum. Neurosci.* – 2015. – Vol. 9: 58.
294. Olvet, D.M. Depression symptom severity and error-related brain activity / D.M. Olvet, D.N. Klein, G. Hajcak // *Psychiatry Res.* – 2010. – Vol. 179. – P. 30-37.
295. Oyesanya, M. Editorial: Cognition in mood disorders / M. Oyesanya, C.J. Harmer, A.H. Young // *Front. Psychiatry.* – 2020. – Vol. 10: 1013.
296. Paelecke-Habermann, Y. Attention and executive functions in remitted major depression patients / Y. Paelecke-Habermann et al. // *J Affect Disord.* – 2005. – Vol. 89 (1–3). – P. 125-135.
297. Palmer, S.M. A meta-analysis of changes in brain activity in clinical depression / S.M. Palmer, S.G. Crewther, L.M. Carey // *Front. Hum. Neurosci.* – 2015. – Vol. 8: 1045.

298. Palmwood, E.N. Electrophysiological indicators of inhibitory control deficits in depression / E.N. Palmwood, J.W. Kropf, R.F. Simons // *Biol Psychol.* – 2017. – Vol. 130. – P. 1-10.
299. Pan, Z. Cognitive impairment in major depressive disorder / Z. Pan et al. // *CNS Spectr.* – 2019. – Vol. 24 (1). – P. 22-29.
300. Papez, J.W. A proposed mechanism of emotion / J.W. Papez // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* – 1937. – Vol. 7. – P. 103-112.
301. Paradiso, S. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression / S. Paradiso et al. // *J Nerv Ment Dis.* – 1997. – Vol. 185(12). – P. 748-754.
302. Pardo, J.V. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm / J.V. Pardo et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1990. – Vol. 87. – P. 256-259.
303. Park, C. Predicting antidepressant response using early changes in cognition: A systematic review / C. Park et al. // *Behav. Brain. Res.* – 2018. – Vol. 353. – P. 154-160.
304. Park, C. The neural systems of emotion regulation and abnormalities in major depressive disorder / C. Park et al. // *Behavioural Brain Research.* – 2019. – Vol. 367. – P. 181-188.
305. Park, S.C. Does age at onset of first major depressive episode indicate the subtype of major depressive disorder?: the clinical research center for depression study / Park S.C. et al. // *Yonsei Med. J.* – 2014. – Vol. 55(6). – P. 1712-1720.
306. Pérez-Edgar, K. Variations in the serotonin-transporter gene are associated with attention bias patterns to positive and negative emotion faces / K. Pérez-Edgar et al. // *Biol Psychol.* – 2010. – Vol. 83 (3). – P. 269-271.
307. Perini, G. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments / G. Perini et al. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2019. – 15. – P. 1249-1258.
308. Pessoa, L. On the relationship between emotion and cognition / L. Pessoa // *Nature Rev Neurosci.* – 2008. – Vol. 9. – P. 148–158.
309. Peters, A.T. Domain-specific impairment in cognitive control among remitted youth with a history of major depression / A.T. Peters et al. // *Early Interv Psychiatry.* – 2017. – Vol. 11(5). – P. 383-392.
310. Picciotto, M.R. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior / M.R. Picciotto et al. // *Neuron.* – 2012. – Vol. 76 (1). – P. 116-129.
311. Porter, R.J. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder / R.J. Porter et al. // *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science.* – 2003. – Vol. 182. – P. 214-220.
312. Potter, G.G. Prefrontal neuropsychological predictors of treatment remission in late-life depression / G.G. Potter et al. // *Neuropsychopharmacology.* – 2004. – Vol. 29 (12). – P. 2266-2271.
313. Potter, G.G. Appetite loss and neurocognitive deficits in late-life depression / G.G. Potter, D.R. McQuoid, D.C. Steffens // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 30 (6). – P. 647-654.

314. Preiss, M. Cognitive deficits in the euthymic phase of unipolar depression / M. Preiss et al. // *Psychiatry Res.* – 2009. – Vol. 169 (3). – P. 235-239.
315. Price, J.L. Neurocircuitry of mood disorders / J.L. Price, W.C. Drevets // *Neuropsychopharmacology.* – 2010. – Vol. 35. – P. 192-216.
316. Raddatz, R. Histamine H3 antagonists for treatment of cognitive deficits in CNS diseases / R. Raddatz et al. // *Curr Top Med Chem.* – 2010. – Vol. 10. – P. 153–169.
317. Radden, J. The nature of melancholy: from Aristotle to Kristeva / J. Radden – Oxford: Oxford University Press, 2000. – 322 p.
318. Rainville, P. Basic emotions are associated with distinct patterns of cardiorespiratory activity / P. Rainville et al. // *Int J Psychophysiol.* – 2006. – Vol. 61 (1). – P. 5-18.
319. Raud, L. Differences in unity: The go/no-go and stop signal tasks rely on different mechanisms / L. Raud et al. // *NeuroImage.* – 2020. – Vol. 210. – P. 1-41.
320. Reischies, F.M. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression – A neuropsychological analysis / F.M. Reischies, P. Neu // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* – 2000. – Vol. 250. – P. 186-193.
321. Repantis, D. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review / D. Repantis et al. // *Pharmacol Res.* – 2010. – Vol. 61 (6). – P. 473-481.
322. Rihmer, Z. Mood disorders: epidemiology / Z. Rihmer, J. Angst // B.J. Sadock, V.A. Sadock (eds.). *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* – 8th ed. – 2005. – P. 1575-1582.
323. Rizzolatti, G. Motor and cognitive functions of the ventral premotor cortex / G. Rizzolatti, L. Fogassi, V. Gallese // *Current Opinion in Neurobiology.* – 2002. – Vol. 12. – P. 149-154.
324. Risch, N. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis / N. Risch et al. // *JAMA.* – 2009. – N. 301. – P. 2462-2471.
325. Rock, P.L. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis / P.L. Rock et al. // *Psychol. Med.* – 2014. – Vol. 44 (10). – P. 2029-2040.
326. Roiser, J.P. Cognitive mechanisms of treatment in depression / J.P. Roiser et al. // *Neuropsychopharmacology.* – 2012. – Vol. 37 (1). – P. 117-136.
327. Roiser, J.P. Hot and cold cognition in depression / J.P. Roiser, B.J. Sahakian // *CNS Spectrums.* – 2013. – Vol. 18 (03). – P. 139-149.
328. Roland, P.E. The frontal lobes and limbic system / P.E. Roland // In: *Brain activation.* New York: Wiley-Liss, 1993. – P. 341-364.
329. Rolls, E.T. A non-reward attractor theory of depression / E.T. Rolls // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* – 2016. – Vol. 68. – P. 47-58.
330. Rosenblat, J.D. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / J.D. Rosenblat, R. Kakar, R.S. McIntyre // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2016. – Vol. 19 (2): pyv082.

331. Rush, J.A. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report / J.A. Rush et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163. – P. 1905-1917.
332. Sachdev, P.S. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach / P.S. Sachdev et al. // *Nat. Rev. Neurol.* – 2014. – Vol. 10, N11. – P. 634-642.
333. Saha, S. Appetite and weight loss symptoms in late life depression predict dementia outcomes / S. Saha et al. // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 24 (10). – P. 870–878.
334. Sarter, M. agonist-induced cognition enhancement: integration of cognitive and neuronal mechanisms / M. Sarter et al. // *Biochem Pharmacol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 658–667.
335. Scheurich, A. Experimental evidence for a motivational origin of cognitive impairment in major depression / A. Scheurich et al. // *Psychol. Med.* – 2008. – N. 38. – P. 237-246.
336. Scott, W.A. Cognitive complexity and cognitive flexibility / W.A. Scott // *American Sociological Association.* – 1962. – Vol. 25. – P. 405-414.
337. Semkovska, M. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis / M. Semkovska et al. // *Lancet Psychiatry.* – 2019. – Vol. 6 (10). – P. 851-861.
338. Shalev, N. Manipulating perceptual parameters in a continuous performance task / N. Shalev, G. Humphreys, N. Demeyere // *Behav. Res. Methods.* – 2018. – Vol. 50 (1). – P. 380-391.
339. Sheline, Y.I. The default mode network and self-referential processes in depression / Y.I. Sheline et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2009. – Vol. 106. – P. 1942-1947.
340. Siegle, G.J. Affective interference: an explanation for negative attention biases in dysphoria? / G.J. Siegle et al. // *Cogn. Ther. Res.* – 2002. – Vol. 26. – P. 73–87.
341. Simmons, W.K. Appetite changes reveal depression subgroups with distinct endocrine, metabolic, and immune states / W.K. Simmons et al. // *Mol. Psychiatry.* – 2020. – Vol. 25 (7). – P. 1457-1468.
342. Simons, C.J.P. Cognition as predictor of current and follow-up depressive symptoms in the general population / C.J.P. Simons et al. // *Acta Psychiatrica Scan.* – 2009. – Vol. 120. – P. 45-52.
343. Smith, M.J. Experimental evidence for two dimensions of cognitive disorders in depressives / M.J. Smith et al. // *Journal of Psychiatric Research.* – 1994. – Vol. 28 (4). – P. 401-411.
344. Snaith, R.P. Grade scores of the Montgomery Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales / R.P. Snaith et al. // *Br J Psychiatry.* – 1986. – Vol. 148. – P. 599–601.
345. Snyder, H.R. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review / H.R. Snyder // *Psychol. Bull.* – 2013. – Vol. 139. – P. 81-132.
346. Solé, B. Cognition as a target in major depression: new developments / B. Solé et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 25 (2). – P. 231-247.



347. Sözeri-Varma, G. Relationship of apathy with depressive symptom severity and cognitive functions in geriatric depression / G. Sözeri-Varma et al. // *Noro Psikiyatr. Ars.* – 2019. – Vol. 56 (2). – P. 133-138.
348. Stange, J.P. Inflexibility as a vulnerability to depression: a systematic qualitative review / J.P. Stange, L.B. Alloy, D.M. Fresco // *Clin. Psychol. (New York).* – 2017. – Vol. 24 (3). – P. 245-276.
349. Stemme, A. The neurodynamics underlying attentional control in set shifting tasks / A. Stemme, G. Deco, A. Busch // *Cogn. Neurodyn.* – 2007. – Vol. 1 (3). – P. 249-259.
350. Storbeck, J. On the interdependence of cognition and emotion / J. Storbeck, G.L. Clore // *Cognition and Emotion.* – 2007. – Vol. 21. – P. 1213-1238.
351. Stotland, N.L. Recovery from depression / N.L. Stotland // *Psychiatric Clin North Am.* – 2012. – Vol. 35. – P. 37-49.
352. Stroop, J.R. Studies of interference in serial verbal reactions / J.R. Stroop // *J. Exp. Psychol.* – 1935. – Vol. 18. – P. 643-662.
353. Stuhmann, A. Facial emotion processing in major depression: a systematic review of neuroimaging findings / A. Stuhmann et al. // *Biol. Mood Anxiety Disord.* – 2011. – Vol. 1: 10.
354. Sumiyoshi, T. Relationship of cognitive impairment with depressive symptoms and psychosocial function in patients with major depressive disorder: Cross-sectional analysis of baseline data from PERFORM-J / T. Sumiyoshi et al. // *J. Affect. Disord.* – 2019. – Vol. 258. – P. 172-178.
355. Suslow, T. Detection of facial expressions of emotions in depression / T. Suslow et al. // *Percept. Mot. Skills.* – 2001. – Vol. 92 (3 Pt 1). – P. 857-68.
356. Szanto, K. Social emotion recognition, social functioning, and attempted suicide in late-life depression / K. Szanto et al. // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 20 (3). – P. 257-265.
357. Tavares, T.J.V. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression / T.J.V. Tavares et al. // *Biological Psychiatry.* – 2007. – Vol. 62. – P. 917-924.
358. Tiego, J. A Hierarchical Model of Inhibitory Control / J. Tiego // *Front. Psychol.* – 2018. – Vol. 9, 1339. – P. 1-25.
359. Tiel, C. Neuropsychiatric symptoms and executive function impairments in Alzheimer's disease and vascular dementia: The role of subcortical circuits / C. Tiel, F.K. Sudo, A.B. Calmon // *Dementia & Neuropsychologia.* – 2019. – Vol. 13(3). – P. 293-298.
360. Thompson, A.E. The influence of gender and other patient characteristics on health care-seeking behavior: a QUALICOPC study / A.E. Thompson et al. // *BMC family practice.* – 2016. – Vol. 17: 38.
361. Tranel, D. Asymmetric functional roles of right and left ventromedial prefrontal cortices in social conduct, decision-making, and emotional processing / D. Tranel, A. Bechara, N.L. Denburg // *Cortex.* – 2002. – Vol. 38. – P. 589-612.

362. Trivedi, M.H. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment / M.H. Trivedi, T.L. Greer // *J. Affect. Disord.* – 2014. – Vol. 152-154. – P. 19-27.
363. Tse, W.S. The Impact of Depression on Social Skills / W.S. Tse, A.J. Bond // *The Journal of Nervous and Mental Disease.* – 2004. – Vol. 192 (4). – P. 260-268.
364. Uher, R. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the aetiology of mental illness: review and methodological analysis / R. Uher, P. McGuffin // *Mol. Psychiatry.* – 2008. – N. 13. – P. 131-146.
365. Van Horn, J.D. Mapping Connectivity Damage in the Case of Phineas Gage. / J.D. Van Horn et al. // *PloS ONE.* – 2012. – Vol. 7 (5): e37454.
366. Velligan, D.I. Cognitive dysfunction in schizophrenia and its importance for the clinical outcome: the role of atypical antipsychotics / D.I. Velligan, A.L. Miller // *J. Clin. Psychiat.* – 1999. – Vol. 60 (Suppl. 23). – P. 25–28.
367. Verbruggen, F. Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms / F. Verbruggen, G.D. Logan // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2009. – Vol. 33 (5). – P. 647-661.
368. Vythilingam, M. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: Effects of treatment / M. Vythilingam et al. // *Biological Psychiatry.* – 2004. – Vol. 56. – P. 101–112.
369. Wang, P.S. Effects of major depression on moment-in-time work performance / P.S. Wang et al. // *The American Journal of Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161. – P. 1885–1891.
370. Wang, Y. Towards the synergy of cognitive informatics, neural informatics, brain informatics, and cognitive computing / Y. Wang // *International Journal of Cognitive Informatics and Natural Intelligence*, 2011. – Vol. 5 (1). – P. 75-93.
371. Warden, D. The STAR\*D Project results: a comprehensive review of findings / D. Warden et al. // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2007. – Vol. 9. – P. 449-459.
372. Ware, J. SF-36 Health Survey Update / J. Ware // *Spine.* – 2000. – Vol. 25, 24. – P. 3130-3139.
373. Weightman, M.J. A review of the role of social cognition in major depressive disorder / M.J. Weightman, T.M. Air, B.T. Baune // *Front. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 5. – P. 179.
374. Weiland-Fiedler, P. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression / P. Weiland-Fiedler et al. // *J. Affect. Disord.* – 2004. – Vol. 82 (2). – P. 253-258.
375. Weisenbach, S.L. Depression and cognitive impairment in older adults / S.L. Weisenbach et al. // *Curr Psychiatry Rep.* – 2012. – Vol. 14. – P. 280–288.
376. Wilkin, D. Measures of need and outcome for primary health care / D. Wilkin, L. Hallam, M.A. Doggett. – Oxford: Oxford University Press, 1992.
377. Willis, S.L. Theories of cognitive plasticity / S.L. Willis, K.W. Schaie, M. Martin // V. Bengtson, M. Silverstein, N. Putney, D. / *Gans Handbook of Theories of Aging.* New York: Springer, 2009. – P. 295-322.

378. Wingo, A.P. Correlates of recovery of social functioning in type I and II bipolar disorder patients / A.P. Wingo et al. // *Psychiatry Res.* – 2010. – Vol. 177, N 1-2. – P. 131-134.
379. Withall, A. A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of major depressive disorder / A. Withall, L.M. Harris, S.R. Cumming // *J. Affect. Disord.* – 2010. – Vol. 123. – P. 150-157.
380. Wittchen, H.U. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 / H.U. Wittchen et al. // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2011. – Vol. 21 (9). – P. 655-679.
381. World Health Organization. Depression and other common mental disorders global health estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.
382. Zimmerman, M. Implications of using different cut-offs on symptom severity scales to define remission from depression / M. Zimmerman, M.A. Posternak, I. Chelminski // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 19 (4). – P. 215-220.
383. Zimmerman, M. Why do some depressed outpatients who are in remission according to the Hamilton Depression Rating Scale not consider themselves to be in remission? / M. Zimmerman et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73 (6). – P. 790-795.
384. Zisook, S. Preadult onset vs. adult onset of major depressive disorder: a replication study / S. Zisook et al. // *Acta Psychiatr Scand.* – 2007. – Vol. 115. – P. 196-205.
385. Zuckerman, H. Recognition and treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder / H. Zuckerman et al. // *Front. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 9: 655.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А. Клиническая иллюстрация №1

*Пациентка Г. И. Ф., 28 лет.*

Анамнез: наследственность манифестной психопатологической симптоматикой не отягощена.

Родилась от нормально протекающей беременности, единственный ребенок в семье. Развивалась согласно возрастным нормам. Эпизодов сногворения, снохождения, детских страхов не помнит. Росла физически крепкой, болела редко. По характеру формировалась общительной, деятельной, активной. На протяжении жизни легко заводила новые знакомства, имела широкий круг друзей, перед которыми, однако душевные переживания раскрывала с неохотой. ДДУ посещала, где адаптировалась без труда, режимом не тяготилась. В школу пошла с 7 лет, училась преимущественно на хорошо. Тревожной в отношении учебы не была, много времени на освоение учебных дисциплин не тратила, быстро схватывала большую часть материала. Больше нравились гуманитарные предметы, иностранные языки, изобразительное искусство, литература. Отношения с одноклассниками были ровные, имела несколько близких подруг. Помимо школы посещала музыкальную школу по классу фортепиано. Также посещала спортивные секции, нравилась легкая атлетика, в возрасте 18 лет получала 2 разряд. В дальнейшем занятия спортом прекратила, однако вплоть до начала заболевания регулярно делала зарядку, периодически совершала утренние пробежки. Менструации с 13 лет, установились сразу, были болезненными в первые 2-3 цикла, сопровождалась раздражительностью. Интерес к противоположному полу с 15 лет, была влюбчивой, ревнивой. С 17 лет периодически употребляла алкоголь в компаниях, однако зависимости от алкоголя не формировала. Никогда не курила, испытывала отвращение к запаху дыма.

После окончания школы, не сформировав конкретных интересов, поступила по совету родителей в ВУЗ на специальность «менеджмент». С учебой справлялась, участвовала в работе институтского профсоюза. Обзавелась множеством новых приятелей. С младших курсов подрабатывала, съехала от родителей, снимая с двумя подругами квартиру.

После окончания ВУЗа устроилась на работу менеджером в коммерческую фирму. С работой справлялась успешно, получала похвалы от руководства, стремилась к карьерному росту.

В возрасте 24 лет познакомилась в компании друзей с молодым человеком, испытывала чувство влюбленности, самостоятельно настояла на начале отношений. В течение нескольких месяцев встречалась с молодым человеком, однако отношения с ним складывались неровно – тяготилась нежеланием партнера завести семью, отсутствием у него серьезных планов на будущее. В связи с этим неоднократно устраивала молодому человеку скандалы, после которых в течение нескольких дней испытывала чувство подавленности, наплывы мыслей тягостного характера о перспективах отношений с ним.

В итоге рассталась с молодым человеком в возрасте 25 лет, после чего отметила ухудшение настроения с преобладанием вялости, апатии, чувствовала себя «деморализованной», прокручивала в голове диалог с объектом симпатий,

обвиняла его в своем плохом самочувствии. Рассматривала свое состояние как следствие тягостного расставания с объектом влюбленности, решила взять отпуск на 2 недели для того, чтобы оправиться от психической травмы. В течение 2 недель залеживалась дома, испытывала нежелание куда-либо идти, с соседками по квартире общалась пассивно, раздражалась на их попытки развеселить. За это время переживания, связанные с молодым человеком полностью дезактуализировались, однако непривычная вялость и чувство апатии сохранялось. Выйдя на работу после отпуска, отметила, что стало труднее справляться с привычным объемом работы – стала отвлекаться во время выполнения рабочих обязанностей за компьютером, подолгу не могла отвлечься от просмотра новостей в социальных сетях. Стала менее инициативной, утратила интерес к карьерным вопросам. Также стала отмечать непривычно нежелание чем-либо заниматься в выходные, выпавшись стала проводить по несколько часов за просмотром сериалов в интернете, особенно не вникая в сюжет, сократила круг общения со знакомыми, прекратила любительские занятия спортом. Новых романов не заводила.

В возрасте 26 лет обратилась на консультацию к психологу, была рекомендована психотерапия, которой занималась нерегулярно, спустя два месяца занятий – бросила. По рекомендации знакомых обращалась в частном порядке к психиатру, был диагностирован депрессивный эпизод, рекомендована терапия эсциталопрамом. На фоне приема терапии отмечала появление нервозности, выраженной тошноты, нарушения сна, в связи с чем от приема лекарства отказалась. В связи с сохранением симптомов и для подбора терапии обратилась за помощью в ПКБ им. Ю. А. Каннабиха.

Психическое состояние: выглядит соответственно возрасту, нормостенического телосложения. Одет в джинсы и зеленый свитер, на голове в виде обруча повязан синий платок. Волосы длинные, аккуратно убраны в хвост. Декоративной косметикой пользуется умеренно. Мимика выразительная, соответствует теме беседы. Сидит расслабленно, выражение лица спокойное. Голос умеренной громкости, модулированный. Речь в нормальном темпе. Формальных расстройств мышления не выявлено. Словарный запас достаточный.

Жалобы на равномерно сниженное в течение дня настроение, с преобладанием чувства подавленности, безрадостности, апатии, беспокоит чувство «серости» окружающего мира. Сообщает, что в последние годы потеряла какую-либо мотивацию, утратила интерес к карьерному росту, досугу, испытывает равнодушие по отношению к ранее радовавшим событиям. При детальном расспросе выявляются отчетливые трудности при выполнении даже несложной работы – тяжело собраться с мыслями перед выполнением рабочих заданий, часто отвлекается при выполнении монотонной работы, жалуется на «прокрастинацию» – перед выполнением рабочих поручений в течение минимум нескольких минут просматривается статьи развлекательного содержания в интернете, отвлекается на фотографии в социальных сетях. На нарушениях работоспособности не фиксируется, считает их прямым следствием плохого самочувствия.

Испытывает опасения за будущее, не может отделаться от мысли, что стала «измененной», не сможет поправиться, вернуться к прежнему уровню физического и умственного функционирования.

На момент осмотра отрицает наличие сколько-нибудь значимых переживаний, связанных с бывшим молодым человеком – не интересуется его жизнью, вообще равнодушна к любым вопросам романтического характера.

Несмотря на имеющиеся симптомы удерживается на работе, однако сообщает, что в последние годы в отличие от нескольких своих коллег фактически остается на одной должности, опасается перевода на другую работу из страха не справиться с ней. Кроме того, отмечается в существенной степени пострадало социальное функционирование – сузила круг общения, с неохотой выходит из квартиры по выходным, перестала заниматься зарядкой, утренними пробежками.

Сон формально не нарушен, однако по утрам чувствует себя разбитой, уставшей. Аппетит достаточный, в весе за последние годы не теряла. Острой психотической симптоматики не выявляется, суицидальные мысли отрицает.

Соматический статус: нормостенического сложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, розовой окраски. Опорно-двигательный аппарат без особенностей. Высыпаний нет. Дыхание не нарушено. ЧД – 12 в минуту. При аускультации легких звук везикулярный, хрипов нет. АД 110/70, ЧСС – 78 в минуту. Ритм правильный. Тоны сердца ясные. При пальпации живот безболезненный, печень по краю реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный. Физиологические отправления не нарушены. Заключение терапевта: практически здорова.

Неврологический статус: сознание ясное, продуктивному контакту доступна. Менингеальных знаков не выявлено. Лицо симметричное, мимические пробы выполняет удовлетворительно. Глазодвигательных нарушений не выявлено. Язык по средней линии, тропика не нарушена. Сила в руках и ногах сохранена, D=S. Тонус нормальный. Координаторные пробы выполняет без затруднений. В позе Ромберга устойчива. Походка не изменена. Тазовые функции контролирует. Заключение невролога: практически здорова.

В результатах общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, ЭКГ, ЭЭГ – без существенных отклонений.

Обсуждение. На момент осмотра состояние пациентки определяется депрессивным синдромом, ведущими симптомами которого является подавленность, вялость, снижение мотивации, ангедония, чувство серости окружающего мира. В связи с этим синдромальная квалификация состояния как апатической депрессии не вызывает больших затруднений.

Применительно к теме исследования следует подчеркнуть наличие у пациентки достаточно отчетливых когнитивных нарушений, ограничивающихся доменом исполнительных функций – трудности инициации психической деятельности, затруднения при выполнении работы, сложности поддержания высокого уровня активности на протяжении длительного времени. Однако, данные жалобы не являются в данном наблюдении ведущими, что характерно для

пациентов с апатическими депрессиями в целом и выявляются лишь при подробном расспросе.

При оценке течения заболевания следует принять во внимание два фактора. Во-первых, описанное депрессивное состояние манифестировало в прямой связи с психотравмирующим событием (расставание с молодым человеком), однако в дальнейшем эту связь утратило. Во-вторых, депрессивный эпизод является единственным, однако имеет затяжной характер (2 года).

Отсутствие существенного вклада психогенных факторов на всем протяжении заболевания, а также тот факт, что переживания по поводу разрыва с молодым человеком никак не отражаются в денотате депрессии на момент поступления, позволяют исключить круг расстройств, связанных со стрессом. Роль психического стресса в данном случае ограничивается исключительно манифестацией депрессивного эпизода.

Длительно существующая апатическая симптоматика заставляет поставить вопрос о дифференциальном диагнозе с расстройством шизофренического спектра. Тем не менее, наличие у пациентки шизофренической патологии можно исключить на основании отсутствия патогномичных симптомов шизофрении (расстройства мышления, обманы восприятия) и констатации того факта, что апатия в обсуждаемом случае обнаруживает неразрывную связь с собственно сниженным настроением.

Формальная длительность эпизода более 2 лет предполагает возможность установления в данном случае диагноза «дистимия», однако тяжесть депрессии не позволяет этого сделать – выраженность психопатологической симптоматики и ее влияние на качество жизни и продуктивность пациентки существенно выше и в большей степени соответствует диагностическим критериям депрессивного эпизода средней степени.

В связи с описанными соображениями в данном случае диагноз может быть сформулирован следующим образом: депрессивный эпизод легкой степени без соматических симптомов (F32.10), затяжная апатическая депрессия.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Клиническая иллюстрация №2

*Пациент Р. И. Н., 34 года.*

Анамнез: наследственность психопатологически отягощена. Отец в течение жизни перенес несколько эпизодов патологически сниженного настроения с преобладанием апатии, чувства бессилия, не справлялся с работой. Первые эпизод отметил в возрасте 35 лет, после 50 лет был консультирован психиатром, получал терапию антидепрессантами, на фоне чего самочувствие нормализовалось, вышел в стойкую ремиссию.

Беременность и роды матери без патологии. Родился младшим ребенком в полной семье. Раннее развитие своевременное. Рос физически слабым, часто болел, перенес практически все детские инфекции. Страдал заиканием, посещал специализированные заведения (логопедический сад), в 14 лет вылечился после полугодовых посещения специалиста. Энуреза, снохождения, сноговорения, детских страхов не было. С детства часто беспокоили двусторонние сдавливающие головные боли, был склонен к повышенной утомляемости, рассеянности, плохо переносил духоту, особенно в межсезонный период. По характеру формировался спокойным, мягким, малообщительным, много читал, любил фантазировать на тему прочитанных книг фантастического содержания, много времени проводил в одиночестве. ДДУ посещал, адаптировался нормально, имел 1–2 друзей, не хотел вовлекаться в подвижные игры, предпочитал проводить время в одиночестве или за общением с немногочисленными друзьями.

Обучение в школе начал своевременно. Первые два класса учился в специализированной французской школе, где с трудом тянул программу иностранного языка, отставал от сверстников, в третьем классе перевелся в обычную школу. Учился удовлетворительно, отставал от других, был рассеянным, плохо усваивал материал, больше интересовали точные науки, но по ним тоже имел удовлетворительные оценки. С трудом выступал у доски, тяготился прикованным к себе вниманием, время от времени казалось, что одноклассники негативно к нему настроены, посмеиваются над неспособностью четко и понятно ответить на вопрос учителя. С другими детьми общался мало, имел несколько друзей, не умея постоять за себя самостоятельно надеялся на их помощь, во всем на них полагался. Будучи моторно неловким, не любил физкультуру, тяготился необходимостью выполнять физические упражнения, сдавать нормативы.

В подростковом возрасте пробовал алкоголь в компании, с 9 класса курил сигарет, «нравился вкус дыма». В остальном, нарушений поведения в подростковом возрасте не отмечалось, оставался послушным, полагался на мнение окружающих. Интерес к противоположному полу с 14 лет, влюблялся в девушек, однако не мог подойти, объясниться, в компании противоположного пола стеснялся.

С 15 лет, окончив 9 классов школы, поступил в колледж, где отношения со сверстниками были лучше, стал более общительным, общался в большой компании однокурсников. Учился поначалу плохо (1 курс), с последующих курсов заинтересовался учебой, добивался усвоения материала путем многократного повторения. Окончив колледж поступил на 3 курс ВУЗа на специальность



«метрология, сертификация и стандартизация», где так же хорошо справлялся с учебой, зазубривая материал. Свободное время проводил за пешими прогулками с близким другом, занимался фитнесом, посещал бассейн, увлекался фотографированием. Любил путешествовать, летние каникулы проводил в отъездах, стремился уединиться в горах, нравился горный воздух, тишина.

В 22 года познакомился с девушкой, в 24 года женился на ней и поселился в доме ее родителей. Отношения в браке складывались ровно, в быту был покладистым, не склонным к конфликтам, делегировал супруге решение всех существенных вопросов, касающихся быта. В 25 лет стал отцом.

После окончания ВУЗа устроился на работу в небольшую фармацевтическую компанию, занимался обеспечением госзаказов в области стоматологии. Был у начальства на хорошем счету, отличался педантичным отношением к заполнению документов, за 3 года дорос до должности заведующего складом. Работал в маленькой частной фармацевтической компании (госзакупки по стоматологии).

Впервые психическое неблагополучие отметил в возрасте 29 лет, когда без видимой причины появилась выраженная утомляемость, стал хуже справляться с возложенными на него обязанностями, испытывал несвойственную ранее рассеянность, допускал ошибки при заполнении документации. В то же время появилась раздражительность, труднее стало себя контролировать, несколько раз срывался на родных, кричал, что было ранее совершенно не свойственно. Усилились головные боли, стал через день принимать препараты из группы НПВС. Нарушился ночной сон по типу частых ночных пробуждений. Состояние продлилось около двух месяцев и прошло самостоятельно, вновь чувствовал себя полностью здоровым.

В течение последующих четырех лет перенес еще один эпизод со сходными жалобами без явной связи с временем года или событиями на работе. Вновь трактовал психическое неблагополучие как следствие переутомления и не обращался за помощью. Состояние обошлось приблизительно в течение трех месяцев.

Текущий эпизод пятый, развился в возрасте 34 лет. Как и в прошлые разы стал отмечать ухудшение психического самочувствия, которое на этот раз стало более выраженным – снизилось настроение, появилось чувство бессилия, практически полностью перестал справляться с выполнением рабочих обязанностей, испытывал стойкое чувство усталости, рассеянности, стойко нарушился сон по типу трудностей засыпания, частых пробуждений, с утра чувствовал себя разбитым, с трудом собирался на работу, головные боли сдавливающего характера приобрели стойкий ежедневный характер.

Был вынужден взять больничный, непродолжительное время лечился у невролога витаминами и сосудистыми препаратами без заметного эффекта. Был направлен в ПКБ им. Ю. А. Каннабиха.

Психический статус: сознание не помрачено. Ориентирован всесторонне верно. Выглядит младше своего возраста, одет опрятно и аккуратно, следит за собой. Несколько суетлив, неусидчив ерзает на стуле, смотрит в разные стороны. Мимика напряженная, однообразная, взгляд исподлобья, старается избегать

зрительного контакта с собеседником. В беседу вступает охотно, ищет помощи и сочувствия, подробно и детально сообщает жалобы. На вопросы отвечает после пауз, фиксирован на снижение работоспособности и интеллектуальной продуктивности.

На первом плане жалобы на патологически выраженную утомляемость, просыпаясь по утрам уже чувствует себя разбитым, усталым, обессиленным. Испытывает трудности при необходимости заставить себя что-либо сделать, с трудом собирается на работу, во время выполнения несложных рабочих обязанностей вынужден периодически делать паузы, чтобы дать себе отдохнуть. Чувство утомления преимущественно распространяется на психическую сферу, в большей степени устает от чтения, общения с окружающими людьми, тем не менее, отмечает и некоторое снижение физической активности – тяжелее стоять в автобусе, носить пакеты с продуктами.

Озабочен собственным когнитивным функционированием. Сообщает, что по мере нарастания утомления чувствует себя «поглупевшим», непривычно рассеянным, не может длительное время выполнять даже несложную интеллектуальную работу. При этом отмечает возросшую раздражительность – переговоры коллег, шум машин за окном дополнительно отвлекают внимание, с трудом сдерживается, чтобы не закричать, требуя тишины. Часто отдыхает для восстановления трудоспособности, однако после отдыха отмечает трудности возвращения к рабочим обязанностям.

Спонтанно жалоб на сниженное настроение не предъявляет, однако при детальном расспросе сообщает, что наряду с утомляемостью также ощущает подавленность, безрадостность, оценивает свое состояние пессимистически, ловит себя на мысли, что может не поправиться, остаться в таком состоянии на всю жизнь.

Также беспокоят двухсторонние головные боли сдавливающего характера, на высоте которых отмечает появление тошноты. Сообщает, что боли усиливаются по мере нарастания утомления, более выражены были во время пребывания на работе. Кроме головных болей также время от времени беспокоит чувство тошноты, головокружения. Сон нарушен по типу трудностей засыпания, частых пробуждений ночью. Аппетит достаточный, в весе не терял. Суицидальные мысли отрицает.

Соматический статус: астенического сложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, розовой окраски. Опорно-двигательный аппарат без особенностей. Высыпаний нет. Дыхание не нарушено. ЧД – 11 в минуту. При аускультации легких звук везикулярный, хрипов нет. АД 120/80, ЧСС – 82 в минуту. Ритм правильный. Тоны сердца ясные. При пальпации живот безболезненный, печень по краю реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный. Физиологические отправления не нарушены. Заключение терапевта: практически здоров.

Неврологический статус: сознание ясное, продуктивному контакту доступен. Менингеальных знаков не выявлено. Лицо симметричное, мимические пробы выполняет удовлетворительно. Глазодвигательных нарушений не выявлено. Язык

по средней линии, трофика не нарушена. Сила в руках и ногах сохранена, D=S. Тонус нормальный. Координаторные пробы выполняет без затруднений. В позе Ромберга устойчив. Походка не изменена. Тазовые функции контролирует. Заключение невролога: головная боль напряжения.

В результатах общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, ЭКГ, ЭЭГ – без существенных отклонений.

Обсуждение: при клинической оценке на первый план у данного пациента выходят жалобы, относящиеся к астеническому симптомокомплексу – утомляемость, чувство бессилия, раздражительность, нарушения концентрации внимания. Тем не менее, квалификация статуса как астенического была бы некорректна в связи с наличием также гипотимических симптомокомплексов – подавленности, сниженного настроения, пессимистической оценки себя и своего будущего. В связи с этим, можно констатировать, что на момент осмотра состояние пациента определяется астенической депрессией.

Примечательно, что жалобы на когнитивное функционирование в данном клиническом примере выходят на первый план, являясь одной из основных, наряду с утомляемостью, причин обращения за медицинской помощью. Когнитивные нарушения в обсуждаемом клиническом примере более многообразны и относятся преимущественно к двум доменам – домену комплексного внимания и исполнительных функций. Как и большинства других пациентов с астеническими депрессиями выраженность когнитивной дисфункции напрямую связана со степенью утомления пациента.

Также в статусе выявляются соматические симптомы (головные боли, головокружение, тошнота), которые можно рассматривать как часть депрессивного симптомокомплекса.

До развития текущего депрессивного эпизода пациент перенес два периода необъяснимой утомляемости. Ретроспективная оценка наличия депрессии в данном случае может быть затруднена, однако наследственная отягощенность по аффективной патологии и отчетливо фазный характер утомляемости убедительно свидетельствуют в пользу наличия трактовки описанных эпизодов как депрессий и заставляют отвергнуть возможный диагноз неврастения.

С учетом этого итоговый диагноз может быть сформулирован следующим образом: рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени с соматическими симптомами (F33.11), астеническая депрессия.

## ПРИЛОЖЕНИЕ В. Клиническая иллюстрация №3

*Пациентка С. А. Ф., 18 лет.*

Анамнез: наследственность психопатологически отягощена. Отец злоупотребляет алкоголем в форме запоев.

Беременность матери (тройня) без особенностей после ЭКО, роды раньше срока (со слов, 7 месяцев). Раннее развитие соответствовало возрастным нормам, в течение первых лет жизни наблюдалась неврологом. По характеру формировалась капризной, демонстративной, любила обращенное на себя внимание, отличались выраженной эмоциональностью, легко переносила на себя эмоции, которые видела в художественных произведениях, получала удовольствие, когда плакала, «был близок элемент мученичества». Тянулась к творческой деятельности, сочиняла стихи с 8 лет. Отмечались выраженные детские страхи, не могла оставаться одна в квартире, боялась темноты, временами казалось, что любимая игрушка может ожить. Посещала ДДУ, где адаптировалась плохо, слезами пыталась уговорить родителей оставить ее дома. Детские инфекционные заболевания (ветрянка) перенесла без осложнений.

Обучение в школе начала своевременно. В начальных классах училась отлично, предпочитала гуманитарные науки, писала хорошие сочинения, с интонацией читала стихи, точные науки не любила, тем не менее, зазубривала, стремясь к идеальной успеваемости. Интересовалась психологией, занималась самоанализом, любила размышлять о себе. С одноклассниками близких отношений не имела, отношения были ровными. По настоянию матери посещала музыкальную школу по классу фортепиано (после окончания – 3 года занималась вокалом), поначалу нравилось заниматься, потом охладела к процессу обучения, осознав, что не обладает выдающимся талантом. Тем не менее, музыкальную школу закончила.

Менструации с 13 лет, цикл регулярный, с тянущими болями внизу живота, сильной раздражительностью. С того же возраста поменялась по характеру (стала более раскрепощенной, общительной, завела нескольких друзей), ухудшилась учеба (скатилась с оценок «отлично» до «хорошо»), стала проводить много времени в компании сверстников, начала выпивать, втайне от родителей курила. При этом заметных колебаний настроения не было. С 14 лет интерес к противоположному полу — была склонна идеализировать объекты влюбленности, часто их меняла, отличалась влюбчивостью. Несколько раз на фоне конфликтов с объектами романтического интереса наносила себе неглубокие порезы в области предплечий.

Школу закончила с хорошими отметками. После окончания школы по настоянию матери поступила в ВУЗ на филологический факультет. Сумела поступить на бюджетное отделение, однако учеба в ВУЗе не понравилась. С трудом усваивала новый для нее материал, тяготилась тем, что в компании сокурсников не может быть на ведущих ролях по успеваемости. С одногруппниками отношения не сложились, продолжала общаться со знакомыми по школе. Несмотря на дискомфорт сумела успешно закончить первый курс ВУЗа.

Впервые отчетливо заболела в 18 лет осенью второго курса. Тогда без видимых причин снизилось настроение, одновременно стала чувствовать себя

«поглупевшей»), появилось ощущение, что не может понять смысл написанного в учебнике, с трудом понимала слова лектора во время пребывания в ВУЗе, казалось, что забывает слова, чувствовала, что стала более косноязычной, с трудом подбирала обороты при написании сочинений. Появились тягостные мысли о том, что во всем хуже сверстников, мучительно сравнивала себя с ними, считала их во всех отношениях более успешными. Нарушились взаимоотношения с родителями, стала более конфликтной, обвиняла мать в том, что она настояла на поступлении в ВУЗ, могла накричать на нее, хлопнуть дверью. Нарушился цикл сон-бодрствование, до 2–3 часов ночи не могла уснуть, испытывала трудности при пробуждении, стала время от времени пропускать учебу, так как не могла встать с кровати до 10–11 утра.

Состояние ухудшилось дополнительно спустя примерно месяц в связи с тем, что не смогла сдать два зачета. Чувствовала себя уязвленной, болезненной восприняла произошедшее как свидетельство собственной несостоятельности. После этого перестала посещать ВУЗ, время проводила в прогулках по городу или в компании сверстников, родителям о времяпровождении не сообщала. Настроение оставалось стойко сниженным. Также стала отмечать появление неприятных ощущений в теле по типу кома в горле, головокружения, распирающих головных болей. Опасалась, что может страдать от неизвестного заболевания, однако к врачам не обращалась.

Накануне нового года решила сообщить родителям о том, что пропускает учебу, что привело к скандалу. Во время выяснения отношения с родителями испытала приступ дурноты – казалось, что задыхается, беспокоило чувство системного головокружения, «ватности» ног. Находясь в таком состоянии, демонстративно угрожала перерезать себе вены, обвиняя родителей в ухудшении своего состояния. На следующий день в сопровождении родителей обратилась в ПКБ им. Ю. В. Каннабиха.

Психический статус: выглядит младше своих лет, грацильного телосложения. Одеты по молодежной моде. Зрительный контакт не поддерживает. В беседу вступает неохотно, сбивается на обсуждение беспокоящих ее аспектов взаимоотношений с родными. При детальных расспросах раздражается, несколько раз за беседы заплакала и быстро успокоилась. Речь грамматически не нарушена, интонационно окрашена, использует яркие образы для описания своего состояния. Формальных расстройств мышления не выявлено.

На первом плане в психическом статусе жалобы на сниженное настроение, подавленность, плаксивость, чувство безнадежности. Фиксирована на том, что хуже других, несостоятельна, многократно сравнивает себя с сокурсниками, ищет свидетельства того, что они ее превосходят во внешности, интеллектуальном потенциале и др.

Помимо этого, жалуется на существенное ухудшение когнитивных процессов, которое выражается в субъективном чувстве «отупения», считает, что стала существенно менее внимательной, хуже усваивает новую информацию, сделалась рассеянной, не может заставить себя заниматься необходимыми делами. Также беспокоит чувство, будто словарный запас «иссяк», беспокоится, что в своем

сегодняшнем состоянии не может адекватным образом описать свои душевные переживания. Беспокоится, что имеющиеся симптомы могут быть проявлением какого-то заболевания. В пользу этого трактует имеющиеся телесные симптомы, такие как ком горле, ватность ног, головокружение.

В сложившейся ситуации обвиняет в первую очередь родителей, многословно жалуется, что те ее не понимают, настояли на поступлении в нежеланный для нее ВУЗ, проявили черствость по отношению к ней и ее жалобам.

Сон нарушен по типу трудностей засыпания со сдвигом фазы сна на несколько часов – может спать до 11–12 часов. Аппетит не нарушен, тем не менее, на высоте неприятных переживаний время от времени испытывает избирательную тягу к сладкому. Суицидальные мысли на момент поступления отрицает, угрозу самопораза объясняет неспособностью другим способом донести до родителей свои переживания.

Соматический статус: грацильного сложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные. Опорно-двигательный аппарат без особенностей. Высыпаний нет. Дыхание не нарушено. ЧД – 13 в минуту. При аускультации легких звук везикулярный, хрипов нет. АД 90/60, ЧСС – 76 в минуту. Ритм правильный. Тоны сердца ясные. При пальпации живот безболезненный, печень по краю реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный. Физиологические отправления не нарушены. Заключение терапевта: вегето-сосудистая дистония.

Неврологический статус: сознание ясное, продуктивному контакту доступна. Менингеальных знаков не выявлено. Лицо симметричное, мимические пробы выполняет удовлетворительно. Глазодвигательных нарушений не выявлено. Язык по средней линии, трофика не нарушена. Сила в руках и ногах сохранена, D=S. Тонус нормальный. Координаторные пробы выполняет без затруднений. В позе Ромберга устойчива. Походка не изменена. Тазовые функции контролирует. Заключение невролога: практически здорова.

В результатах общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, ЭКГ, ЭЭГ – без существенных отклонений.

Обсуждение: в представленном наблюдении аффективная симптоматика (подавленность, плаксивость, пониженная самооценка) выступают в тесной связи с полиморфными и разнородными симптомами неаффективного круга, что позволяет квалифицировать депрессию как атипичную. Упоминания заслуживают выраженные жалобы на когнитивное функционирование, соматизированные и ипохондрические симптомокомплексы, а также патохарактерологические проявления, сопоставимые с понятием истероидной дисфории – конфликтность, обостренная межличностная чувствительность с характерной для атипичных депрессий экстернальной направленностью вины (обвинение близких в собственном плохом самочувствии).

Также атипичия обнаруживается при оценке соматовегетативных симптомов депрессии – у пациентки преобладают жалобы не на бессонницу как таковую, а на сдвиг цикла сон-бодрствование вперед, избирательное усиление аппетита в отношении сладкой пищи.

Применительно к теме исследования наиболее интересными представляются жалобы на когнитивное функционирование, которые в данном наблюдении занимают ведущее положение и отмечались с момента дебюта аффективной симптоматики. Обращает на себя внимание широкий спектр когнитивных жалоб, которые не удастся ограничить каким-либо одним доменом – предъявляются жалобы на внимание, исполнительные функции, речевую гибкость и память. При этом имеющиеся нарушения воспринимаются обостренно и не в полной мере соотносятся с объективными признаками и поведением пациентки (сохранная способность вести разговор, ориентироваться в контексте беседы с врачом).

Описанный депрессивный эпизод является первым в анамнезе пациентки. В связи с этим окончательным диагнозом будет: депрессивный эпизод средней степени с соматическими симптомами (F32.11), атипичная депрессия с преобладанием патохарактерологических проявлений.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Клиническая иллюстрация №4

*Пациентка А. А. Г., 48 лет.*

Анамнез: наследственность психопатологически отягощена по линии матери – у одной из теток в среднем возрасте было диагностировано психотическое расстройство, в связи с которым неоднократно госпитализировалась в психиатрические больницы. Точные диагнозы неизвестны.

Родилась от нормально протекающей беременности в городе Москва. Формировалась активной, общительной, физически крепкой. С ранних лет испытывала тягу к лидерству, стремилась находиться в центре внимания. Без страха первой знакомилась с одноклассниками, легко обзаводилась приятелями. Однако при всей внешней общительности сокровенным не делилась, поддерживала формальные множественные дружеские контакты, была самолюбива. Любила похвалу родственников. ДДУ посещала с удовольствием, режимом не тяготилась.

В школу пошла вовремя, училась преимущественно на хорошо, амбициозной не была, любимыми предметами не выделяла, компенсировала недостатки учебы занятиями художественной самодеятельностью в свободное время.

После окончания школы поступила на экономический факультет, получила специальность экономиста. Работала продолжительное время по специальности, затем, с 40 лет занималась семейным бизнесом, помогала мужу, дочери и сыну. На работе всегда занимала деятельную позицию, с легкостью отстаивала свое мнение, охотно шла на конфликт при необходимости.

Менструации с 15 лет, цикл был регулярным, в предменструальном периоде изменений настроения не отмечала. Вышла замуж в 23 года, от брака 2 детей, дочь и сын. С мужем отношения складывались хорошо, была в семье на лидирующих позициях, контролировала семейный бюджет. В то же время слыла хлебосольной хозяйкой, любила принимать дома гостей.

Явное психическое неблагополучие в возрасте 45 лет. Тогда без видимой причины резко снизилось настроение, появилась подавленность, тоска с загрудинной локализацией, апатия, нарушился сон по типу ранних пробуждений. Отмечала в состоянии суточную динамику с ухудшением в утренние часы, когда была более выражена тоска, по свидетельствам родственников была несколько заторможена. Перестала справляться с домашним хозяйством, дистанцировалась от дел близких, была неразговорчива. По настоянию родственников была осмотрена психиатром в частном порядке, рекомендована терапия amitriptилином (до 75 мг в сутки), сульпиридом (до 200 мг суточно). Предписанную терапию принимала в течение нескольких месяцев, на фоне чего самочувствие полностью выровнялось. Несмотря на рекомендации по длительному приему поддерживающей терапии быстро от нее отказалась – в связи с выраженным усилением аппетита.

Текущий эпизод психического неблагополучия – второй. Повторно заболела в 48 лет, вновь без внешней провокации снизилось настроение с суточной динамикой, однако на этот раз чувствовала себя еще хуже. По словам родственников была бестолковой, рассеянной, по несколько раз переспрашивала достаточно простые вопросы, сделалась нерешительной, стала неспособна принять даже относительно простое решение. Нарушился аппетит, приблизительно за



месяц болезненного состояния похудела на 8 кг (10% от массы тела). По настоянию родственников обратилась в ПКБ им. Ю. В. Каннабиха.

Психическое состояние: выглядит старше своих лет. Одеты в домашний спортивный костюм. Волосы собраны в высокий хвост, окрашены. Декоративной косметикой не пользуется. Отмечается нерезко выраженная заторможенность, отвечает после паузы, речь замедленная. Выражение лица страдальческое, напряженное. Фиксирована на своем самочувствии, производит впечатление несколько рассеянной, по несколько раз спрашивает о прогнозе своего состояния, природе страдания. С обреченной интонацией интересуется о причинах и прогнозе заболевания, продолжительности лечения. Мышление формально не нарушено. Словарный запас достаточный.

На первом плане жалобы на тягостные ощущения, локализованные за грудиной. Описывает их как чувство душевного томления, беспокойства, тяжести. Сообщает, что испытывает выраженную подавленность, чувство безрадостности, воспринимает жизнь преимущественно в черных красках, ни от чего не испытывает удовольствия. Собственные перспективы рассматривает пессимистически – сомневается, что сможет поправиться, многократно подчеркивает, что текущий эпизод психического неблагополучия существенно тяжелее прошлого.

Испытывает мучительные пессимистические мысли, распространяющиеся практически на все события, происходящие в течение дня – опасается, что муж или дети могут попасть в аварию, у кого-либо из родственников может развиться тяжелое заболевание, семья может разориться. На высоте пессимистических мыслей возникает чувство нерешительности, рассеянности – ни на чем не может сосредоточиться, забывает, куда положила вещи, при сборах в больницу не могла собрать с собой все необходимые вещи без помощи родственников.

Аппетит выраженно снижен, совершенно не испытывает голода, ест механически, не получая удовольствия от ранее приятной пищи. Сон нарушен по типу трудностей засыпания, ранних окончательных пробуждений – просыпается около 5 утра от мучительного чувства беспокойства и тоски.

Состояние с отчетливой суточной динамикой, существенным ухудшением в ранние утренние часы. Острой психотической симптоматики не выявляется, суицидальные мысли отрицает.

Соматический статус: гиперстенического сложения, несколько избыточного питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, розовой окраски. Опорно-двигательный аппарат без особенностей. Высыпаний нет. Дыхание не нарушено. ЧД – 14 в минуту. При аускультации легких звук везикулярный, хрипов нет. АД 140/90, ЧСС – 81 в минуту. Ритм правильный. Тоны сердца ясные. При пальпации живот безболезненный, печень по краю реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный. Физиологические отправления не нарушены. Заключение терапевта: алиментарное ожирение, гипертоническая болезнь 1 степени.

Неврологический статус: сознание ясное, продуктивному контакту доступна. Менингеальных знаков не выявлено. Лицо симметричное, мимические пробы выполняет удовлетворительно. Глазодвигательных нарушений не выявлено. Язык по средней линии, трофика не нарушена. Сила в руках и ногах сохранена, D=S.

Тонус нормальный. Координаторные пробы выполняет без затруднений. В позе Ромберга устойчива. Походка не изменена. Тазовые функции контролирует. Заключение невролога: практически здорова.

В результатах общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, ЭКГ, ЭЭГ – без существенных отклонений.

Обсуждение: на момент поступления в стационар состояние пациентки определяется тоскливой депрессией. В пользу такой квалификации свидетельствует наличие тоски загрудинной локализации, психомоторной заторможенности, пессимистической оценки своего будущего, выраженной «плавающей тревоги» и выраженных нарушений сна. При этом первоочередное значение в структуре данного эпизода имеет тоскливый аффект, который в существенно большей степени определяет состояние пациентки и является непосредственной причиной госпитализации. В связи с этим данное наблюдение в рамках диссертационного исследования рассматривалось как тоскливая депрессия. Депрессивный эпизод имеет классический характер, типичный для рекуррентных депрессий и сопровождается суточной динамикой, отчетливыми нарушениями сна и аппетита, отчетливым похуданием.

Текущий депрессивный эпизод целесообразно квалифицировать как тяжелый, в пользу чего свидетельствует как обилие и выраженность симптомов, так и заметное влияние на функционирование пациентки – неспособна следить за домом, помогать родным в работе.

Когнитивная дисфункция в обсуждаемом примере имеет смешанный характер и представлена как нарушениями исполнительной функции (неспособность собрать вещи, выполнить дела по дому), так и патологией внимания – рассеянность, неспособность сосредоточить внимание. Выраженность когнитивных нарушений в данном случае следует признать существенной, однако жалоб на них пациентка спонтанно практически не предъявляет в связи с большой выраженностью собственно тоски и тревоги.

Данный депрессивный эпизод является вторым за все время заболевания. При ретроспективной оценке первый депрессивный эпизод следует квалифицировать также как типичную тоскливую депрессию.

С учетом описанных соображений итоговый клинический диагноз можно сформулировать следующим образом: рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени с соматическими симптомами (F32.2), тоскливая депрессия.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Клиническая иллюстрация №5

*Пациент Р. А. Ф., 43 года.*

Наследственность отягощена по аффективным расстройствам (у матери и бабушки рекуррентные депрессии, бабушка покончил жизнь самоубийством).

Родился от нормально протекавшей беременности. Рос и развивался нормально. По характеру формировался педантичным, тревожным, неуверенным в себе, склонным к детским страхам (боялся героев фильмов ужасов, вплоть до перехода в среднюю школу комфортнее чувствовал себя при включенном ночнике).

В школу пошел по возрасту, успевал на хорошо и отлично, лучше давались точные науки, был аккуратен в выполнении домашних заданий, стремился максимально ответственно готовиться к занятиям и контрольным, боялся опозориться перед одноклассниками и родителями. В то же время в коллективе сверстников адаптировался без существенных затруднений, помогал отстающим товарищам, давая списать домашнее задание, пользовался репутацией покладистого и неконфликтного человека.

В возрасте 13 лет перенёс ЧМТ с кратковременной потерей сознания, после которой в течение нескольких недель отмечались головные боли сдавливающего характера, утомляемость. В течение года наблюдался неврологом, затем было квалифицировано клиническое выздоровление. В дальнейшем каких-либо жалоб, связанных с ЧМТ, не отмечал. На протяжении жизни отличался крепким здоровьем, врачей посещал только в рамках регулярных медицинских осмотров на работе.

После окончания школы получил высшее инженерное образование, работал в конструкторском бюро. С работой справлялся успешно, постепенно рос по карьерной лестнице, став к 39 года руководителем отдела. При этом большим карьерных устремлений не демонстрировал, однако радовался повышениям, похвале со стороны начальства.

В браке с 27 лет, от брака двое детей. В семейных отношениях занимал лидирующую позицию, контролировал бюджет, регламентировал траты и досуг. При этом с женой был в хороших отношениях, ревнивым не был, крупных ссор не отмечалось, охотно делился с ней переживаниями, связанными с работой. В свободное время любил поездки на природу, увлекался туризмом, нравилось читать научно-фантастическую литературу.

Жалобы на психическое состояние впервые стал отмечать с 32 лет, что сам связывал с повышением нагрузок по работе, повысившимся уровнем ответственности после реструктуризации конструкторского бюро. С того времени выросла свойственная тревожность, которая беспокоила в течение всего дня, имела волнообразную выраженность, сопровождалась эпизодическим возникновением головной боли сдавливающего характера, дрожью рук, опасениями не справиться с работой. Жалобы усиливались перед проверками, сдачей проектов, существенно уменьшались на отдыхе. Несмотря на наличие описанных жалоб оставался успешен на работе, адаптирован. Сниженного настроения не отмечал, сохранял способность радоваться жизни, по возвращении домой с работой по-прежнему

охотно общался с родными, живо вникал в дела жены и детей. Систематически никогда не лечился, при выраженном усилении волнения на фоне высоких нагрузок по работе (межквартальные отчеты, проверки начальства) эпизодически прибегал по совету одного из знакомых к разовому приему феназепама в дозе 0,5 мг.

Отчётливо заболел в 42 года на фоне еще одной проверки, по результатам которой был риск расформирования предприятия, на котором пациент работал. Тогда несмотря на благополучное разрешение ситуации тревога не прошла, а вместо этого парадоксальным образом усилилась, приобретя характер мучительного жжения за грудиной, появилась подавленность, сложности сосредоточения, чувство бессилия. Нарушился сон по типу трудностей засыпания, частых ночных пробуждений. Ухудшился аппетит, за несколько месяцев похудел на 10% от своего прежнего веса. Стал хуже справляться с работой, появилась выраженная рассеянность, на которую обращали внимание коллеги и подчиненные – путался при заполнении отчетов, начал пропускать допущенные другими сотрудниками ошибки в документах, что ранее пациенту было совершенно несвойственно. Появилась также выраженная нерешительность – при необходимости принять на работе даже малозначимое решение в течение нескольких часов мог обдумывать, каким образом лучше поступить, при выборе того или иного решения фиксировался преимущественно на максимально негативном исходе (например, боялся подписать документ о готовности разрабатываемой детали из страха, что она не доработана и в то же время испытывал тревогу, что не подписав его в ближайшее время получит выговор со стороны вышестоящего начальства).

По выходным залёживался дома, стал равнодушен к делам семьи и подрастающих детей. При этом не мог самостоятельно принять решения как провести выходные, отметил появление безрадостности, равнодушия к природе, чтению книг.

По настоянию жены был консультирован психиатром в частном порядке, назначена терапия пароксетином, от приёма которого вскоре отказался из-за усиления тревоги, появления тошноты. В течение 4 месяцев бессистемно принимал феназепам до 2 мг в день для симптоматического улучшения состояния. В связи с сохранением симптомов в итоге обратился в ПКБ им. Ю. В. Каннабиха.

Психический статус. Выглядит на свой возраст, астенического телосложения, подтянут. Встревожен, сидит в скованной позе, взволнованно потирает руки, мимика озабоченная. В беседу с психиатром вступает охотно, однако при изложении жалоб быстро сбивает, пускается в малозначимые подробности, по несколько раз переспрашивает врача, правильно ли тот понял и интерпретировал жалобы.

На первый план выступает мучительная тревога беспредметного характера, которую пациент описывает как чувство жжения за грудиной, общее ощущение немотивированного беспокойства, внутреннего напряжения. Сообщает, что в настоящее время не может связать тревогу с какой-то одной ситуацией, сознает, что опасная для карьеры проверка прошла, однако не может успокоиться. Сообщает, что тревога имеет волнообразный характер, усиливается перед походом

на работу и во время выполнения рабочих обязанностей, однако в полной мере не проходит и в домашних условиях. Более того, стал отмечать нерезко выраженную тенденцию к усилению тревоги в домашних условиях к вечеру, когда стало нарастать чувство внутреннего напряжения, немотивированный страх. При усилении тревоги отмечает немногочисленные неприятные телесные ощущения, в числе которых головные боли сдавливающего характера, дрожь в руках, абдоминальный дискомфорт. По поводу описанных симптомов значимой тревоги не испытывает, считает их закономерным проявлением эмоционального расстройства.

Также жалуется, что в последнее время выражено снизилась работоспособность. В первую очередь обеспокоен заметной окружающим рассеянностью – стал забывать документы, личные вещи, допускает ошибки по работе сам и просматривает ошибки подчиненных. Болезненно фиксирован на подобны нарушениях, выступающих в качестве разительного контраста с доболезненной педантичностью, собранностью. Опасается, что о его «профнепригодности» станет известно начальству, в связи с чем может быть сокращен. Кроме того, обеспокоен нерешительностью, постоянным навязчивым опасением совершить неправильное решение – подписать документ, который не должен подписывать, боится уволить сотрудника, который плохо справляется с работой. При принятии любого даже самого незначительного решения подолгу обдумывает его, теряясь в сомнениях. Подчеркивает, что такая нерешительность совершенно не свойственна ему ранее – до болезни за относительно небольшое время (до получаса) мог обдумать и принять решение по любому рабочему вопросу.

При детальном расспросе помимо выше описанных жалоб выявляются также многие другие симптомы, в числе которых сниженное настроение, подавленность, существенно снизившаяся самооценка (сомневается, достоин ли занимаемого места, является ли хорошим главой семьи), безрадостность, отсутствие эмоционального отклика на ранее важные события – успехи или неудачи детей, природа и т. д. Сам описанным проявлениям уделяет мало времени, считает их закономерным проявлением выраженной тревоги.

Состояние с нерезко выраженным суточным ритмом с ухудшением в вечерние часы, сон нарушен по типу трудностей засыпания и неоднократных пробуждений в ночное время. Аппетит нерезко снижен, не получает удовольствия от еды, похудел на несколько килограммов. Суицидальные мысли отрицает, острой психотической симптоматики не выявлено.

Соматический статус: астенического сложения, несколько пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, розовой окраски. Опорно-двигательный аппарат без особенностей. Высыпаний нет. Дыхание не нарушено. ЧД – 15 в минуту. При аускультации легких звук везикулярный, хрипов нет. АД 110/70, ЧСС – 89 в минуту. Ритм правильный. Тоны сердца ясные. При пальпации живот безболезненный, печень по краю реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный. Физиологические отправления не нарушены. Заключение терапевта: практически здоров.

Неврологический статус: сознание ясное, продуктивному контакту доступен, встревожен. Жалобы на головные боли, тремор рук. Менингеальных знаков не выявлено. Лицо симметричное, мимические пробы выполняет удовлетворительно. Глазодвигательных нарушений не выявлено. Язык по средней линии, трофика не нарушена. Сила в руках и ногах сохранена, D=S. Тонус нормальный. Кординаторные пробы выполняет без затруднений. В позе Ромберга устойчива. Походка не изменена. Тазовые функции контролирует. Заключение невролога: астено-невротический синдром, головные боли напряжения.

В результатах общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, ЭКГ, ЭЭГ головного мозга – без существенных отклонений.

Обсуждение. Психический статус на момент поступления пациента в стационар определяется синдромом тревожной депрессии. На первый план выходят тревожные симптомы (немотивированная стойкая тревога предсердной локализации, чувство внутреннего напряжения), однако при расспросе в психическом статусе выявляются также облигатные гипотимические проявления – подавленность, ангедония, снижение эмоционального отклика на значимые события. Идеаторный компонент депрессии представлен идеями собственной несостоятельности, которые выражены относительно нерезко и также выявляются лишь при детальном расспросе. Кроме того, вниманию заслуживают такие симптомы как выраженное нарушение ночного сна, снижение аппетита, похудание, суточная динамика с ухудшением самочувствия к вечеру за счет усиления тревоги.

При оценке анамнеза рассмотрения заслуживает два аспекта. Во-первых, перенесенная пациентом ЧМТ требует исключения у пациента органического фона. Следует учитывать, что вся симптоматика, имеющая отношение к ЧМТ, у пациента редуцировалась фактически в течение нескольких недель, в дальнейшем пациент не обращался за помощью по поводу каких-либо жалоб, а расспрос как пациента, так и его родственников позволяет убедиться в отсутствие сколько-нибудь значимых клинических признаков органической патологии (астения, явления слабодушия, истощаемости, метеочувствительность, головные боли, уровень когнитивного функционирования до начала депрессии следует оценивать как достаточно высокий).

Во-вторых, с 29 лет у пациента выявляется отчетливая тревожность, связанная с выполнением рабочих обязанностей. Тревога имела плавающий характер и сопровождалась соматическими проявлениями, среди которых на первых план выступали головные боли. Тем не менее, установление пациенту диагноза генерализованного тревожного расстройства вряд ли является правомерным в связи с отсутствием выраженного дистресса, связанного с тревогой, а также с минимальным влиянием имевшихся симптомов на повседневное и трудовое функционирование. Фактически, медицинская помощь понадобилась пациенту впервые лишь после того, как у него развилась депрессия.

Обращает на себя внимание существенная выраженность когнитивных нарушений, которые касаются преимущественно двух доменов – избирательного внимания (рассеянность, забывчивость, повышение числа допущенных ошибок) и исполнительных функций (существенно возросшая нерешительность,

неспособность быстро принять решение и осуществить его). Когнитивные нарушения в данном наблюдении выступают в качестве одной из ведущих причин обращения за медицинской помощью и нарушают функционирование пациента фактически в большей степени, чем собственно тревожные и гипотимические симптомокомплексы.

Текущий депрессивный эпизод отмечается у пациента впервые, формируется после психогенной провокации (ответственная проверка), которая вскоре утратила существенную связь с состоянием пациент и в настоящее время никак не связана с динамикой депрессивного состояния. В связи с этим итоговый диагноз может быть сформулирован следующим образом: депрессивный эпизод средней степени с соматическими симптомами (F32.11), тревожная депрессия.