

На правах рукописи

Ахапкин Роман Витальевич

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

14.01.06 - «Психиатрия»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН **Александровский Юрий Анатольевич**

Официальные оппоненты:

Хритинин Дмитрий Федорович – доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

Каледа Василий Глебович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по развитию и инновационной деятельности, заведующий отделом юношеской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»;

Петрова Наталия Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Ведущее учреждение: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Защита состоится «21» декабря 2021 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.024.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России, по адресу: 119034, Москва, Кропоткинский пер., д.23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России на сайте www.serbsky.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

И.Н. Винникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы 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).

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. 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).

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 (Аведисова А.С., 2008; Мосолов С.Н. и соавт., 2011; Kupferberg A., Bicks L., Hasler G., 2016; 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 V. et al., 2016).

На сегодняшний день очевидно, что исследование когнитивных нарушений при ДР должно быть мультидисциплинарным, направленным на формирование интегративного подхода для объяснения эмоционально-когнитивной дисрегуляции.

В настоящее время не существует одобренных методов лечения когнитивной дисфункции при ДР (Keefe R. S. et al., 2014). Тем не менее ряд исследований, в которых целенаправленно изучалось влияние стандартных способов тимоаналептической терапии на когнитивные нарушения, 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., 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. 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 коррективы. 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 встречающиеся при ДР, имеют тенденцию сохраняться в период ремиссии и связаны с клиническими и функциональными исходами (Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2018; 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 его клинического мониторинга остается препятствием для дифференцированной оценки. Клинически доступные психодиагностические тестовые комплексы 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 (Baune B.T., Renger L., 2014; Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R.S., 2016; Baune B.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 когнитивную дисфункцию, многочисленны и сложны, лечение такого рода нарушений, скорее всего, должно быть комплексным, однако в существующих клинических рекомендациях оно не рассматривается.

Цель исследования – 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:

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 с 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 у 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) уровней.

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 конституциональной 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 специальным методом исследования являлся клинико-психопатологический метод, включающий изучение анамнеза жизни и развития 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.

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

Достоверность научных положений и выводов обеспечивается репрезентативностью материала, адекватностью и комплексностью методов исследования (клинико-психопатологического, психометрического, психодиагностического, нейровизуализационного, математико-статистического), соответствующих поставленным цели и задачам.

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на Проблемном совете по социальной, клинической психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России 09 декабря 2020 г. 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.); 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.).

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них – 14 статей (12 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 – в изданиях, включенных в базу данных Scopus).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ», а также используются в учебном процессе Отдела пограничной психиатрии ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор лично сформулировал цель и задачи исследования, подготовил его программу, проанализировал отечественные и зарубежные публикации. Соискатель самостоятельно провел исследование, составил и обработал базу данных, обобщил результаты, подготовил публикации, а также рукописи диссертации и автореферата.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 391 листе, состоит из введения, 7-ми глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (содержащего 385 источников, из них 75 отечественных и 310 зарубежных) и приложения (5). Материал диссертации иллюстрирован 147 таблицами и 47 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал, методы и методология исследования

Исследование было выполнено в Отделе пограничной психиатрии ФГБУ «НМИЦПН 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 «НМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России.

В исследование были включены взрослые трудоспособные пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет, находившиеся на амбулаторном, полустационарном 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: 1) возникновение депрессивного состояния впервые в возрасте старше 50 лет; 2) активно проводимая психофармакотерапия на момент скрининга; 3) прием нормотимических и/или антипсихотических препаратов после включения в исследование; 4) наличие гипоманиакальных или маниакальных симптомов, отвечающих критериям маниакального, гипоманиакального или смешанного эпизода; 5) наличие психотических симптомов; 6) наличие органических, включая симптоматические, психических расстройств; 7) наличие умственной отсталости и нарушений психологического развития; 8) наличие шизофрении, шизотипических и бредовых расстройств; 9) наличие психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ;

Исследование было спланировано как открытое нерандомизированное проспективное обсервационное. После завершения набора клинического материала проводился *post hoc* анализ полученных результатов исследования.

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 H₁-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 осуществлялась с помощью аппаратно-программного психодиагностического комплекса МПМ-05 «Мультиспихометр». 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 как 1 – вероятность ошибки второго рода, соответствующий 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. В выборке существенно преобладали лица женского пола – 168 женщин (79,6%) против 43 мужчин (20,4%). Средний возраст исследуемых больных составил $31,4 \pm 7,7$ года. Большинство пациентов (180 человек – 85,3%) имели высшее образование или являлись студентами высших учебных заведений. В браке состояли только 72 пациента (34,2%). На момент обращения профессионально были заняты 112 пациентов (53,1%) пациентов. В исследуемую выборку вошло 100 пациентов с первичным депрессивным эпизодом, что составило 47% от общего числа больных, 72 – с диагнозом рекуррентного ДР (34%) и 39 пациентов (19%) с хроническими ДР, включая дистимию. Средний возраст дебюта аффективного заболевания составил $27 \pm 6,75$ года. Средняя длительность

заболевания составила $52,4 \pm 27,5$ месяца. Средний общий балл по шкале MADRS в изучаемой выборке составил $25,0 \pm 5,8$ балла.

Результаты исследования

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 высказывали 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 частота в существенной степени зависела от ведущего депрессивного синдрома.

У пациентов с апатическими депрессиями (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) 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 жалобы на чувство бессилия, утрату побуждений, нежелание что-либо делать. Собственно сниженное настроение описывалось преимущественно в терминах ангедонии – неспособность получать радость от жизни, ощущение «серости» окружающего мира, чувство непрекращающейся скуки. Для пациентов этой группы была характерна диссоциация между декларируемым субъективным чувством заторможенности и объективной оценкой, констатирующей отсутствие 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 (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) 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. На первый план выступали жалобы на чувство утомляемости, быстрой истощаемости, бессилия и раздражительности. 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 из ключевых причин для обращения к врачу.

При атипичных депрессиях (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) 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 (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) 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 (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) 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 тяжёлыми 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 превосходили показатель спонтанных жалоб на нарушения когнитивных функций (42%), но и часто расходились с ним, что говорит о большей объективности психодиагностического метода.

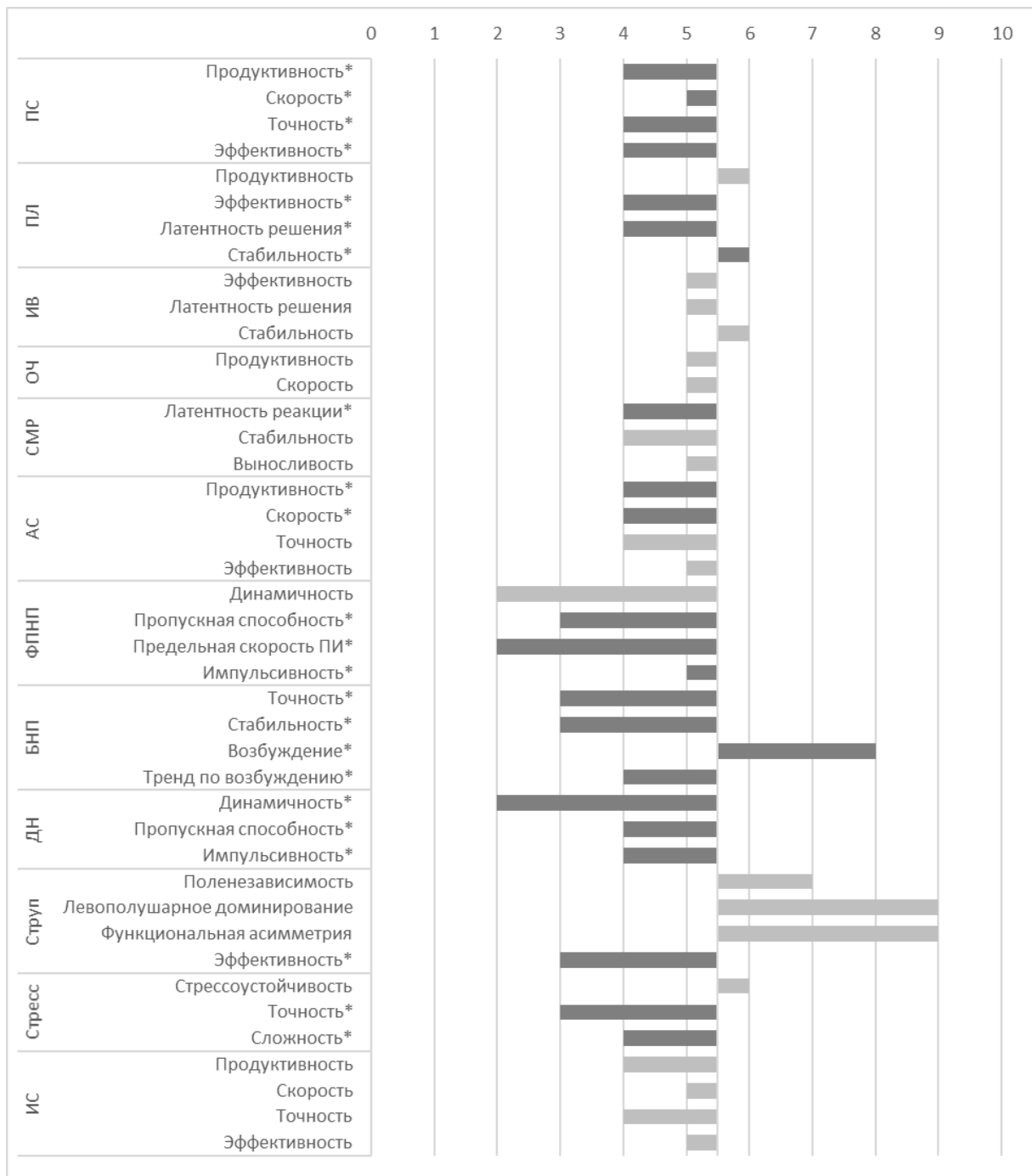
В то же время отсутствовали пациенты, у которых были нарушены в той или иной степени все измеряемые когнитивные параметры. Чаще других встречались пациенты с низкими показателями одновременно в шести (36 наблюдений – 17,1%) семи (38 наблюдений – 18%) и восьми (39 наблюдений – 18,5%) тестовых методиках, 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 (рисунок 1).

Между показателями когнитивных тестов было выявлено множество парных корреляций, что привело к гипотезе о возможной системной организации выявленных связей (рисунок 2). 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.



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 1 – Нормированный усредненный когнитивный профиль больных с ДР

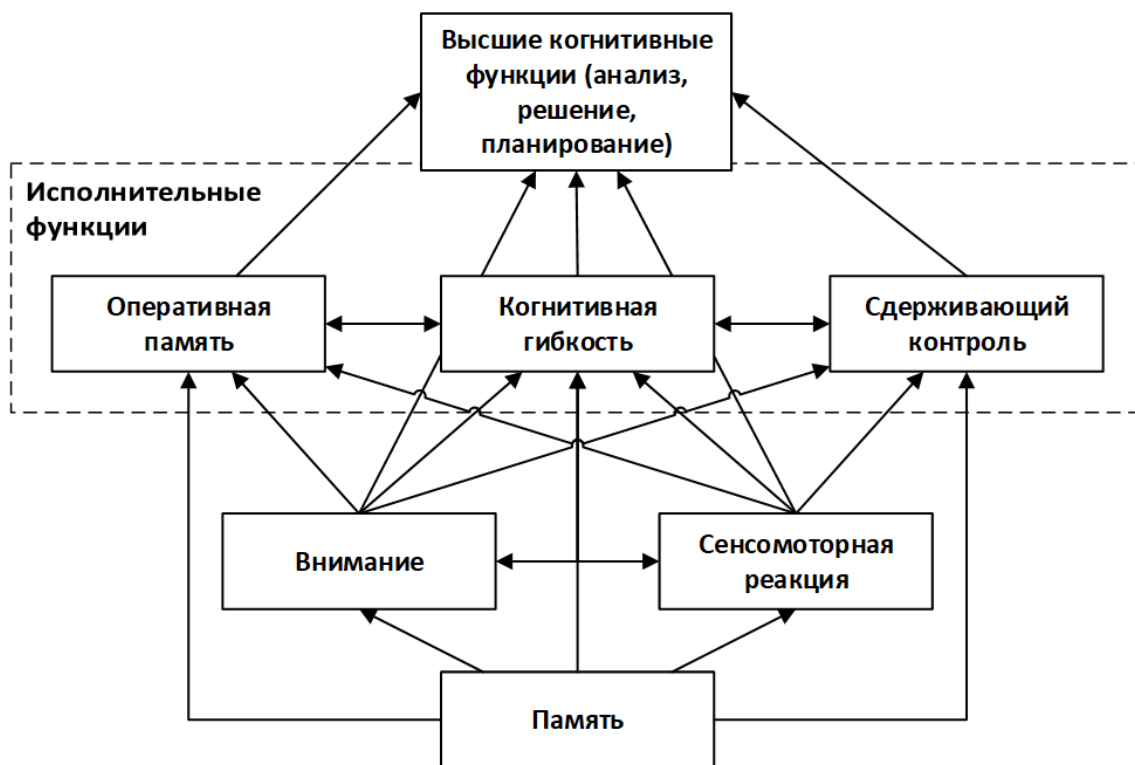
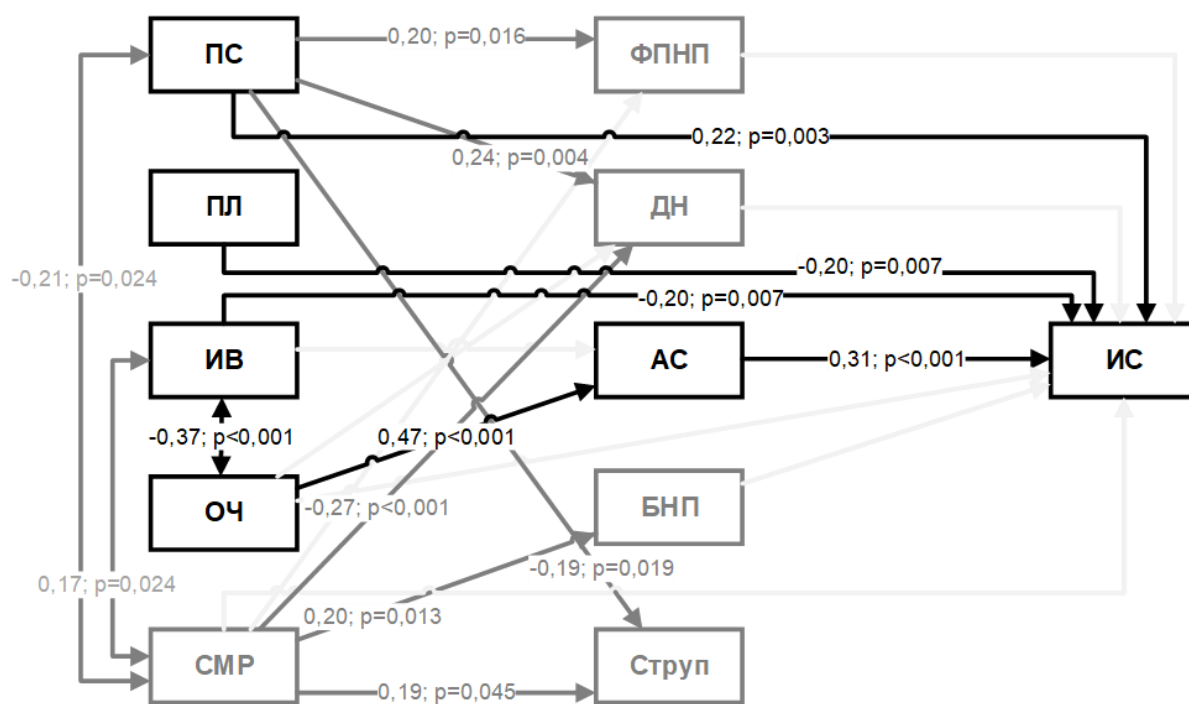


Рисунок 2 – Схема иерархической организации когнитивных функций

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 (рисунок 3).

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%).

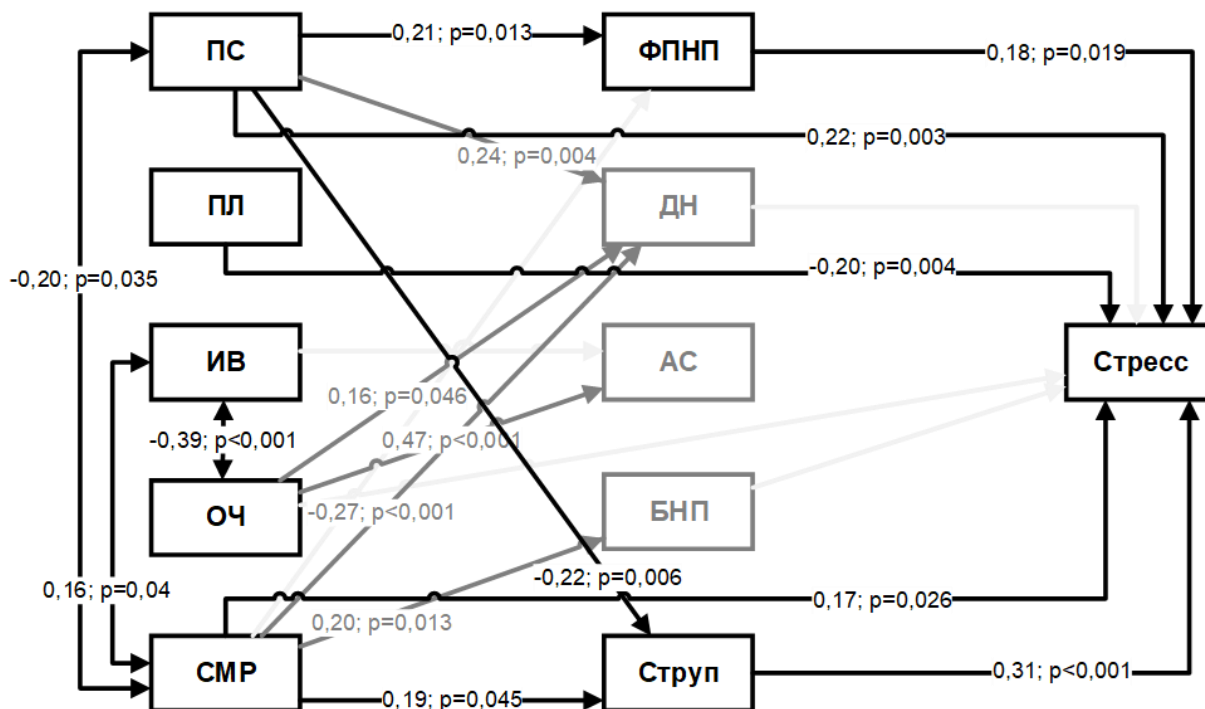
Достоверное снижение средних значений всех показателей «Стресс-теста» у пациентов с ДР по сравнению с участниками группы контроля объясняется достоверно худшими параметрами всех когнитивных паттернов, влияющих на стрессоустойчивость исполнительных функций (рисунок 4).



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, ФПНП - 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 3 – Структурная модель влияний когнитивных функций на понятийно-логическое мышление

Проведенный кластерный анализ изучаемой выборки позволил выделить четыре группы пациентов с различными профилями когнитивных нарушений (рисунок 5).



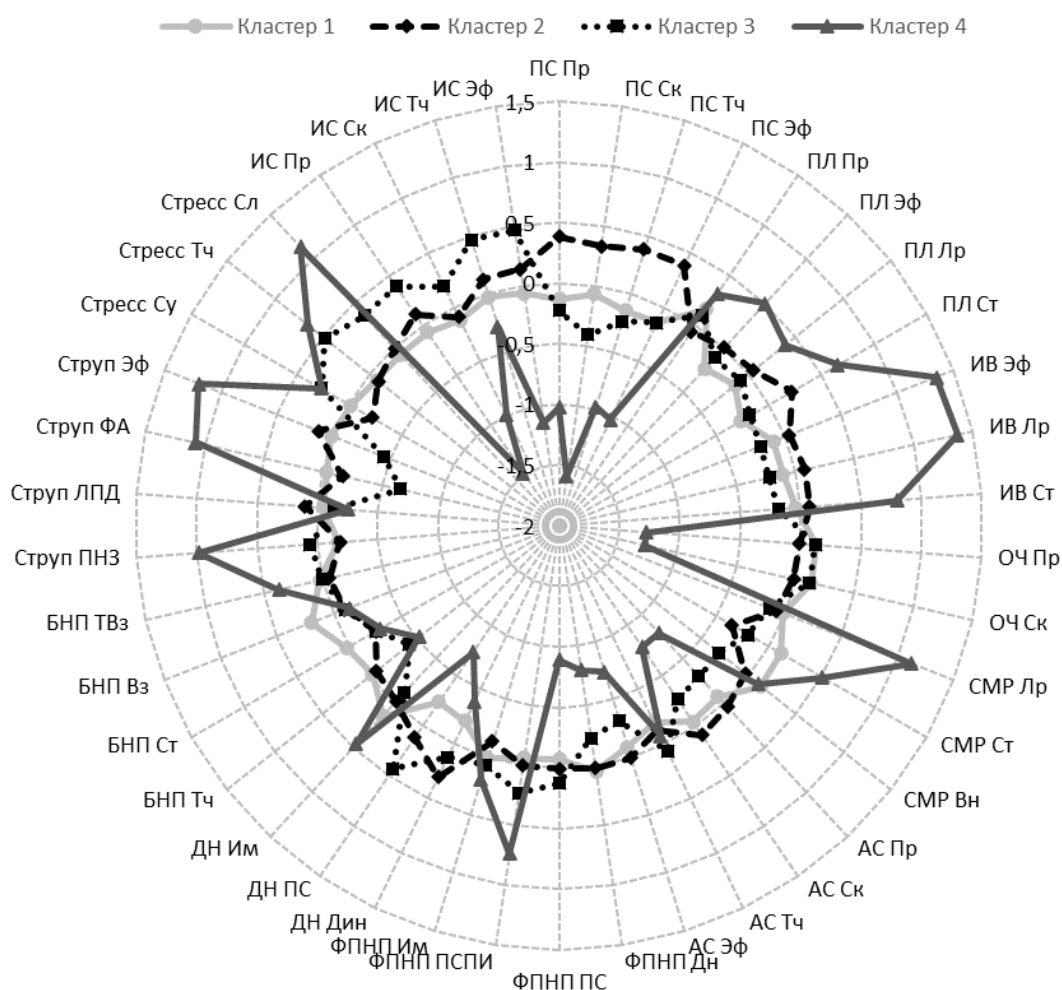
Примечание – все линии, включая светло-серые, относятся к априорной структурной модели, черные и темно-серые – к финальной; ПС - память на слова, Пл - память на лица, ИВ - избирательность внимания, ОЧ - отыскивание чисел, СМР - сенсомоторная реакция, АС - арифметический счет, ФПНП - функциональная подвижность 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 – Структурная модель влияний когнитивных функций на сложную исполнительскую деятельность в условиях стресса

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.



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.

Рисунок 5 – Стандартизированные когнитивные показатели пациентов с ДР, относящихся к разным типам (кластерам) профилей когнитивных нарушений

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 (рисунок 6).

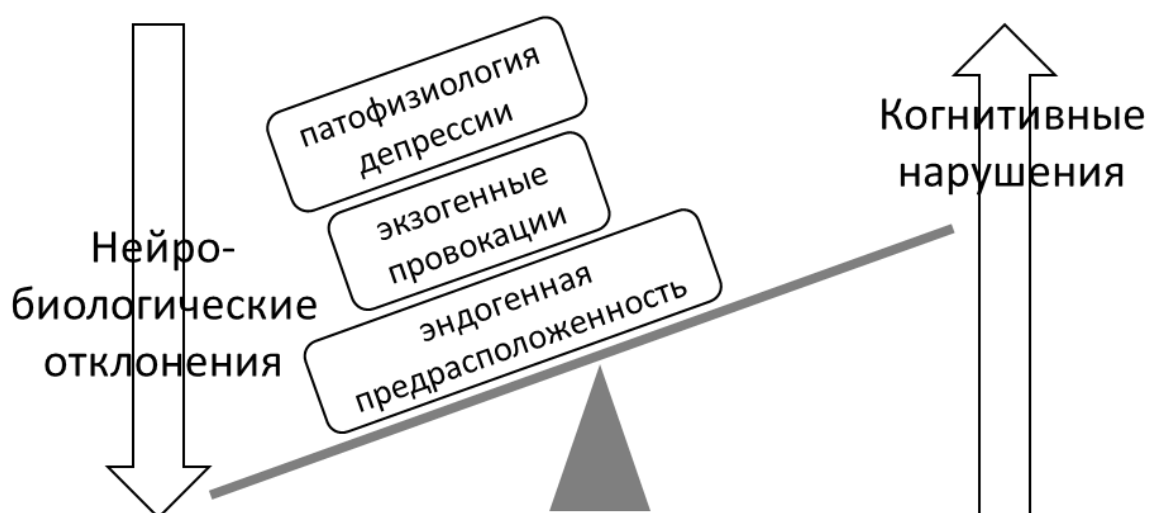


Рисунок 6 – Нейробиологическая модель когнитивных нарушений при депрессивных расстройствах

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 amitриптилин – 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 ничем 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.

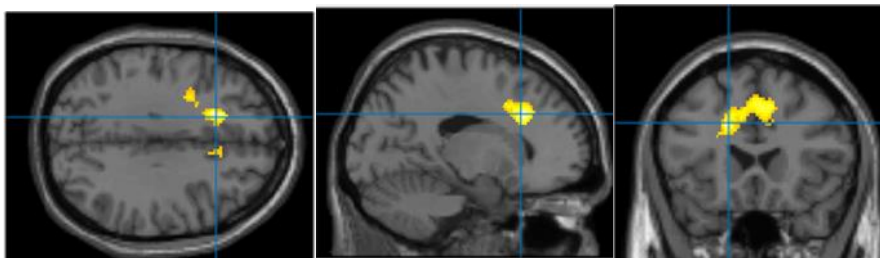
Четвертая группа наименее значимых предикторов терапевтической динамики когнитивного дефицита включала такие факторы, как пол, уровень образования, постоянную трудовую занятость и курение.

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

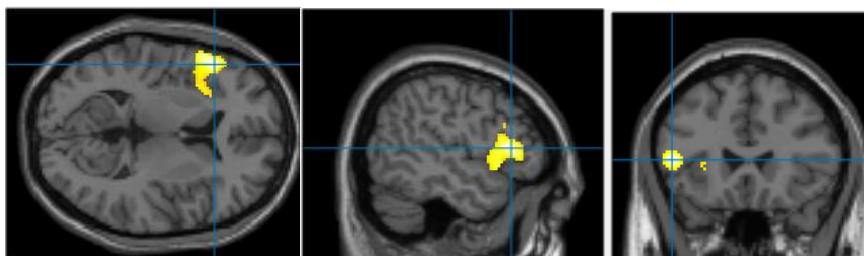
по сравнению с участниками контрольной группы, косвенно подтверждая ослабление нейронных связей между корой и другими областями головного мозга, приводящее к уменьшению передачи эмоциональной информации (рисунок 6).



Примечание – левое полушарие, лимбическая доля, поясная извилина; two-sample-t-test, $p < 0,05$; аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади

Рисунок 6 – Зоны активности нейронов в трех проекциях, выявленные у пациентов с депрессией до лечения в сопоставлении с группой контроля при демонстрации печальных лиц

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 (рисунок 7).



Примечание – левое полушарие, лобная доля левая нижняя лобная извилина; two-sample-t-test, $p < 0,05$; аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади

Рисунок 7 – Зоны активности нейронов в трех проекциях, выявленные у пациентов с депрессией до лечения в сопоставлении с группой пациентов с депрессией после лечения при демонстрации радостных лиц

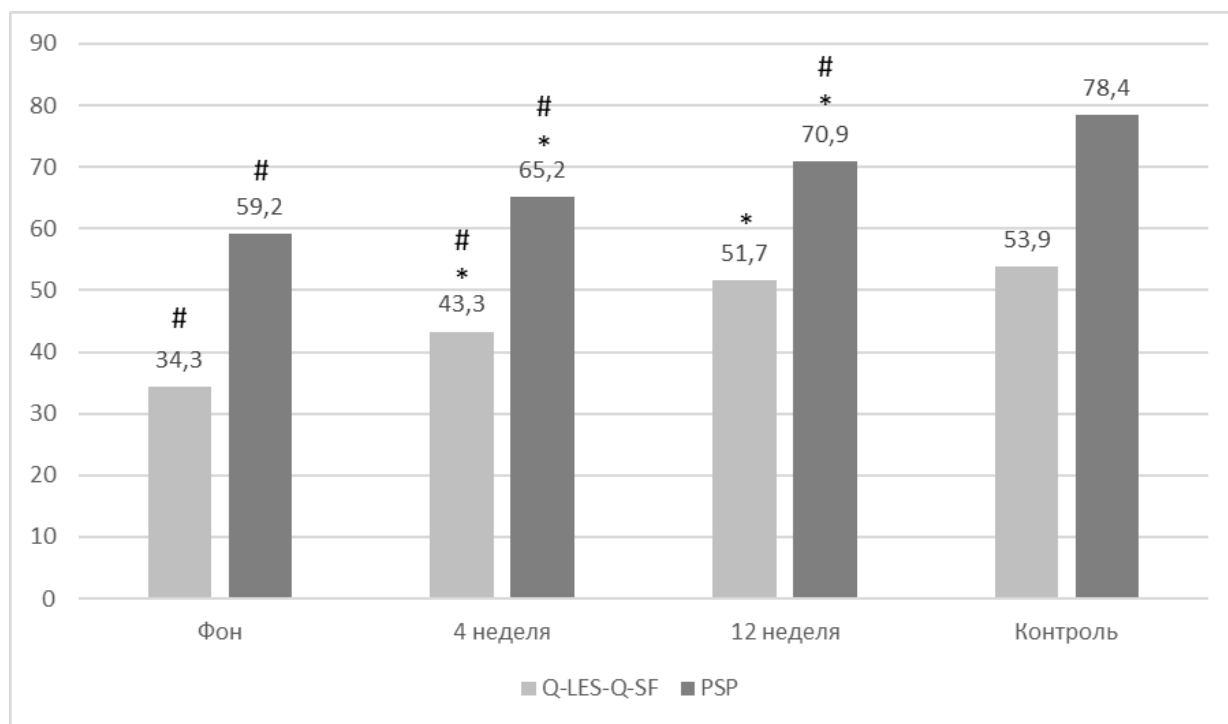
Исследование показало, что депрессия и когнитивные нарушения оказывают негативное влияние на уровень социального функционирования больных с ДР. Так, низкой субъективной оценке способствовали: высокий уровень образования, тревожный вариант депрессивного синдрома, более высокий уровень возбуждения при 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 (рисунок 8). 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.



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 8 – Динамика социального функционирования в процессе терапии у пациентов с ДР

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.

ВЫВОДЫ

1. Когнитивные нарушения выявляются у значительного числа больных с непсихотическими ДР, находящихся в состоянии депрессии, как за счет активно предъявляемых жалоб (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 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 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 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 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 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 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 непсихотическими 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ахапкин, Р.В. Особенности психофизиологических эффектов антидепрессантов / А.З. Файзуллоев, Р.В. Ахапкин // Фарматека. – 2012. – №19 (252). – С. 62-65.
2. Ахапкин, Р.В. Особенности влияния антидепрессантов на психофизиологические профили больных с депрессивными расстройствами /

- Р.В. Ахапкин, А.З. Файзуллоев // Пограничные психические расстройства: Сборник научных работ / Под ред. Ю.А. Александровского. М., 2014 – С. 157-166.
3. Ахапкин, Р.В. Предикторы восстановления социального функционирования при аффективных расстройствах / Н.В. Миронова, Р.В. Ахапкин, К.Э. Емелин // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – №4. – С. 2-7.
 4. Ахапкин, Р.В. Сравнительное исследование влияния антидепрессивной терапии на когнитивные нарушения у больных непсихотическими депрессивными расстройствами / Р.В. Ахапкин, М.А. Маслова, А.З. Файзуллоев // Фарматека. – 2015. №3. – С. 13-21.
 5. Ахапкин, Р.В. Влияние антидепрессивной терапии на когнитивные функции у больных с депрессивными расстройствами / Р.В. Ахапкин, М.А. Маслова, А.З. Файзуллоев // Российский психиатрический журнал. – 2015. – №4. – С. 80-83.
 6. Ахапкин, Р.В. Когнитивные нарушения при депрессивных расстройствах: анализ проблемы и перспективы решения (обзор литературы) / Р.В. Ахапкин // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – №4. – С. 2-7.
 7. Ахапкин, Р.В. Влияние антидепрессивной терапии на когнитивные функции у больных с депрессивными расстройствами / Р.В. Ахапкин, М.А. Маслова, А.З. Файзуллоев // Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы XVI Съезд психиатров России. – СПб, 2015. – С. 924-925.
 8. Ахапкин, Р.В. Когнитивные нарушения при непсихотических депрессивных расстройствах / Р.В. Ахапкин, М.А. Маслова // Российский психиатрический журнал. – 2015. – №1. – С. 43-50.
 9. Ахапкин, Р.В. Нейровизуализационные методы в диагностике и терапии депрессивных расстройств / Р.В. Ахапкин, Б.А. Волель, Д.В. Устюжанин, А.В. Андрющенко, М.А. Шария, С.К. Терновой // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т.117, №2. – С. 163-168.
 10. Ахапкин, Р.В. Отношения когнитивных нарушений и социального функционирования у больных с депрессивными расстройствами / К.Э. Емелин, Р.В. Ахапкин, Ю.А. Александровский // Психическое здоровье. – 2017. – №4. – С.31-40.
 11. Ахапкин, Р.В. Когнитивный профиль пациентов с депрессивными расстройствами и его значение для антидепрессивной терапии и социального функционирования / К.Э. Емелин, Р.В. Ахапкин, Ю.А. Александровский // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Школа В. М. Бехтерева: от истоков до современности». – СПб, 2017. – С. 373-375.
 12. Ахапкин, Р.В. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах / Б.А. Волель, Д.С. Петелин, Р.В. Ахапкин, А.А. Малютина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – №10(1) – С. 78-82.
 13. Ахапкин, Р.В. Когнитивный профиль пациентов с депрессивными расстройствами и его значение для антидепрессивной терапии и социального функционирования / К.Э. Емелин, Р.В. Ахапкин, Ю.А.

- Александровский // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2018. – №1. – С. 23-32.
14. Ахапкин, Р.В. Влияние сертралина на когнитивные функции у пациентов с униполярными депрессивными расстройствами / Р.В. Ахапкин, А.И. Федорова, А.З. Файзуллоев, К.Э. Емелин // Медицинский совет. – 2018. – №18. – С. 24-29.
 15. Ахапкин, Р.В. Предикторы терапевтической динамики когнитивных нарушений при депрессивных расстройствах непсихотического уровня / А.И. Федорова, Р.В. Ахапкин, А.З. Файзуллоев // Российский психиатрический журнал. – 2019. – №1. – С. 47-57.
 16. Ахапкин, Р.В. Структура когнитивных нарушений у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами / Р.В. Ахапкин, А.З. Файзуллоев // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. - №3. – С. 55-65.
 17. Akhapiin, R.V. Sensorimotor and sensory gating in depression, anxiety, and their comorbidity / Z.I. Storozheva, R.V. Akhapiin, O.V. Bolotina, A.O. Korendrukhnina, V.Y. Novototsky-Vlasov, I.V. Shcherbakova, A.V. Kirenskaya // The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. – 2020 Jun 5. – P. 1-11.
 18. Akhapiin, R.V. Recognition of Facial Emotion Expressions in Patients with Depressive Disorders: A Prospective, Observational Study / R.V. Akhapiin, B.A. Volel, R.M. Shishorin, D.V. Ustyuzhanin, D.S. Petelin // Neurology and Therapy. – 2021. – 10(1). – P. 225-234.
 19. Ахапкин, Р.В. Взаимосвязь когнитивных нарушений и социального функционирования у больных с депрессивными расстройствами / Р.В. Ахапкин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2021. – №1. – С. 62-71.
 20. Ахапкин, Р.В. Значение когнитивных нарушений для диагностики и терапии больных с депрессивными расстройствами / Р.В. Ахапкин, А.З. Файзуллоев // XVII съезд психиатров России совместно с международным конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации (WPA) «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению», 15-18 мая 2021 года, Санкт-Петербург (под общей редакцией Н.Г. Незнанова). — СПб.: НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева, 2021. – С. 69-70.