

На правах рукописи

ЯНУШКО

Мария Григорьевна

**КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ
И РЕКУРРЕНТНОМ ДЕПРЕССИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ:
КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

Специальность:

3.1.17. - Психиатрия и наркология (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание учёной
степени доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Иванов Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ахапкин Роман Витальевич — доктор медицинских наук, директор Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Лиманкин Олег Васильевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры психотерапии, сексологии и медицинской психологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Петрова Наталия Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр психического здоровья» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится 17 сентября 2026 года в 12:00 на заседании диссертационного совета 21.1.035.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России по адресу: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (адрес: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3) и на сайте:

<https://bekhterev.ru>

Автореферат разослан 29 июля 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Яковлева Юлия Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Когнитивные нарушения являются одной из ключевых характеристик многих психических расстройств и рассматриваются как их патогенетическая составляющая. Когнитивная дисфункция влечёт за собой снижение качества жизни пациентов и ухудшение их глобального и социального функционирования. (Незнанов Н.Г. и др., 2020; Bora E., Ozerdem A., 2017; Murillo-García N. et al., 2022; Gombas S.A., Moran E.K., Varch D.M., 2025).

Современная концепция когнитивного дефицита при эндогенных психических расстройствах (причина и механизм развития которых вызваны нарушением внутренних биологических и физиологических процессов) предполагает существование проявлений когнитивной недостаточности не только при шизофрении, что является общепризнанным фактом, но и у пациентов, страдающих аффективной патологией, такой как биполярное аффективное расстройство, рекуррентная депрессия (Шмуклер А.Б., 2016; Ахапкин Р.В., 2021; Tang C. et al., 2024; Gombas S.A. et al., 2025).

Когнитивные нарушения, являясь предиктором развития психопатологических симптомов и снижения психосоциального функционирования, могут также отражать формирование эндофенотипа, то есть являются промежуточным этапом между генетической предрасположенностью и непосредственными проявлениями заболевания, что может быть использовано для выявления лиц с высокой степенью риска развития психической патологии. Новые данные о роли когнитивного дефицита в патогенезе психических расстройств вызвали увеличение числа исследований, направленных на изучение патофизиологических механизмов нарушения когнитивных функций и на возможные способы их коррекции (Незнанов Н.Г. и др., 2020; Незнанов Н.Г., Иванов М.В., 2021; McCutcheon R.A. et al., 2025; Sierakowska A. et al., 2025).

Представление о когнитивных нарушениях как одной из базисных характеристик шизофрении формировалось и конкретизировалось в течение всего периода изучения заболевания, от этапа описательной психиатрии до наших дней (Краепелин Е., 1919; Bleuler E., 1950; Green M.F. et al., 2019; Maj M. et al., 2021; McCutcheon R.A. et al., 2023). Высокая частота и клиническая значимость когнитивных нарушений при шизофрении привели к выделению понятия «когнитивные нарушения, связанные с шизофренией» — CIAS (Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia) (Horan W.P. et al., 2023), включающего дефицит внимания, скорости обработки информации, памяти, обучения и исполнительских функций (Green M.F. et al., 2019).

Когнитивные нарушения также влияют на показатели социального познания, в результате чего наблюдаются значительные нарушения в распознавании социальных сигналов, обработке эмоций, стиле атрибуции и социальном восприятии (He D. et al., 2026). Ослабленный когнитивный контроль ведет к недостаточности соответствующих кластеров высших психических функций (Петрова Н.Н., Дорофейкова М.В., 2022; Cohen J.D., 2001), что закономерно приводит к снижению уровня глобального функционирования пациентов, страдающих шизофренией (Rodriguez V. et al., 2021).

Несмотря на многочисленные исследования когнитивной сферы при депрессивном расстройстве, до сих пор не существует единого мнения о нейropsychологическом профиле,

характеризующем депрессию (Bora E. et al., 2013; Kriesche D. et al., 2023), что связано с различиями в методологических подходах и клинической неоднородностью выборок. Актуальность исследования когнитивных нарушений при рекуррентной депрессии заключается в том, что именно они могут определять степень социальной адаптации пациентов и качество ремиссии. Кроме того, когнитивные нарушения могут служить маркером наличия тех остаточных симптомов депрессии, которые плохо определяются как клинически, так и при помощи психометрических шкал, что делает их выявление важным инструментом в комплексной оценке состояния пациентов с аффективной патологией.

На основании результатов изучения когнитивных нарушений при шизофрении и аффективных расстройствах возможно построение прогностической модели психосоциального функционирования и, следовательно, уровня социальной сохранности у данных групп пациентов с учетом параметров их когнитивного профиля. Установление взаимосвязей между когнитивными нарушениями и особенностями течения заболевания, его клиническими проявлениями, может внести существенный вклад в понимание патогенеза шизофрении и аффективных расстройств. Сравнительный анализ клинических и когнитивных показателей у пациентов с шизофренией и депрессивным расстройством направлен на разработку и последующее внедрение в клиническую практику алгоритма прогностической оценки функциональных исходов данных заболеваний в соответствии с принципами персонализированной медицины.

Степень разработанности темы исследования

В то время как феноменология когнитивного дефицита при шизофрении в настоящий момент достаточно хорошо описана, нерешенным остается ряд вопросов, в том числе и структурное положение когнитивных нарушений в патогенезе других психических расстройств. Известно, что большинство пациентов с рекуррентной депрессией испытывают функциональные нарушения той или иной степени тяжести (Смулевич А.Б. и др., 2014; Andrews G., 2001; Evans V.C. et al., 2014; Hung C.I. et al., 2025); при этом полного функционального восстановления в ремиссии удаётся достичь лишь в 20% случаев (Andrews G., 2001). Сохранение функциональных нарушений даже при симптоматической ремиссии (Смулевич А.Б. и др., 2014) указывает на то, что редукция клинических проявлений не может служить конечной целью терапии рекуррентного депрессивного расстройства. Ключевой задачей является возвращение пациента к преморбидному уровню функционирования (Yang H. et al., 2022). Выявлены значимые и устойчивые взаимосвязи между когнитивными нарушениями и функциональными исходами у лиц, страдающих рекуррентной депрессией (Rock P.L. et al., 2014; Wood Ross C. et al., 2023). В научной литературе когнитивный дефицит часто рассматривается в сопоставлении с отдельными симптомами рекуррентной депрессии, такими как апатия, ангедония, поскольку в данном случае прослеживается тесная связь каждого из этих феноменов с глобальным функционированием. При этом когнитивный дефицит часто затрагивает множество областей когнитивных функций и неоднороден у разных пациентов (Chen R.A. et al., 2019; Uher R. et al., 2025; Beckett C.W., Lawson R.P., 2026).

Когнитивные нарушения и негативные симптомы при шизофрении широко изучены; когнитивный дефицит признаётся наиболее значимым коррелятом нарушения социального функционирования (Robertson B.R. et al., 2014; McCutcheon R.A. et al., 2023). В ряде работ

сравнивалась прогностическая значимость обоих факторов. Одни исследования показали более выраженное влияние когнитивного дефицита на социальное функционирование (Penadés R. et al., 2001; Kurtz M.M. et al., 2005; Au Yeung C. et al., 2026), другие выявили равный вклад обоих параметров в функциональные исходы шизофрении (Mohamed S. et al., 2008).

Взаимосвязь между когнитивным функционированием и клиническими проявлениями заболеваний изучалась в основном в рамках отдельных нозологий. Сравнительно мало работ посвящено анализу различий и взаимосвязей симптомов и когнитивных нарушений одновременно при расстройствах настроения и шизофренического спектра (Li W. et al., 2020; Gombas S.A. et al., 2025). Большинство исследований показывает, что тяжесть когнитивных нарушений нарастает от аффективных расстройств к шизоаффективному расстройству и далее к шизофрении (Lynham A.J. et al., 2022; Dalloul N. et al., 2023).

Современные исследования подтверждают, что когнитивные нарушения распространены как при расстройствах настроения, так и при психотических расстройствах. В то же время, остается малоизученным, проявляются ли они при разных диагнозах на одинаковом уровне, связаны ли когнитивные функции со схожими симптомами в разных диагностических группах и, самое главное, являются ли когнитивные нарушения нозоспецифичным или трансдиагностическим феноменом. Иными словами, являются ли выявленные различия качественно специфичными для диагноза или мы видим континуум нарушений когнитивной дименсии (Abramovitch A. et al., 2021), различающихся между собой лишь степенью выраженности?

Большинство современных исследователей склоняется ко второй точке зрения, что связывают с развитием проекта исследовательских критериев доменов — RDoC (Research Domain Criteria) (Stein F., Kircher T., 2025). Категориально-политетический подход, предусмотренный современными классификациями, не всегда позволяет чётко идентифицировать некоторые состояния. Для углубления знаний о патофизиологии депрессии необходим многомерный анализ (Weinberg A., 2023). Целью проекта RDoC выступает увязка биологических и физиологических механизмов с клиническими явлениями для поиска психобиологических маркеров психопатологии (Cuthbert B.N., Insel T.R., 2013). Данный подход базируется на предположении, что психические расстройства многомерны, а их проявления фиксируются на разных уровнях анализа — от генетики до поведения. Матрица RDoC охватывает шесть доменов (системы валентности, возбуждения/регуляции, когнитивные, сенсомоторные и социальные процессы). Интеграция различных факторов анализа в рамках RDoC способствует пониманию динамики развития расстройства — от формирования эндотипа до клинической манифестации психопатологических симптомов (Dell'Acqua C. et al., 2023). Когнитивные нарушения являются важной частью «матрицы» RDoC, при этом данных, указывающих на их нозоспецифичность, на сегодняшний день недостаточно. «Перекрытие» профилей когнитивных нарушений при различных психических расстройствах велико, особенно в сферах внимания и исполнительских функций. При шизофрении когнитивные нарушения часто рассматриваются как одновекторная траектория нарастания стабильного в своей основе дефицита, при депрессии — как динамически меняющиеся состояния, зависящие от состояния колебания настроения. Однако появляется все больше данных о том, что при рекуррентной депрессии может происходить «накопление» когнитивного дефицита, а при шизофрении

возможна некоторая его компенсация. Эти гипотезы нуждаются в дальнейшем изучении, в том числе и для разработки прогностических моделей, позволяющих оценить влияние когнитивного дефицита на функциональные исходы при шизофрении и рекуррентной депрессии.

Цель исследования: Совершенствование персонализированного подхода к оценке прогноза глобального функционирования вне периодов обострения у пациентов с шизофренией и пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством на основании оценки взаимосвязи профиля когнитивных нарушений с остаточными клиническими симптомами.

Задачи исследования:

1. Стандартизировать и адаптировать для российской популяции батарею тестов для комплексной оценки когнитивного дефицита у пациентов с аффективными расстройствами «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами» (ВАС-А).
2. Уточнить профиль когнитивных нарушений и глобального функционирования у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством в состоянии формирующейся ремиссии — на основании комплексного клинико-психопатологического и психодиагностического анализа.
3. Провести сравнительный анализ выявленных когнитивных нарушений у пациентов с различной степенью выраженности резидуальных клинических проявлений депрессивного расстройства и выделить (методом кластеризации) особенности различных групп пациентов с рекуррентной депрессией, отличающихся по степени выраженности когнитивных нарушений.
4. Разработать предиктивную модель, позволяющую, на основании выделенных информативных признаков, прогнозировать уровень глобального функционирования пациентов с рекуррентной депрессией в состоянии формирующейся ремиссии.
5. Уточнить профиль когнитивных нарушений и глобального функционирования у пациентов, страдающих шизофренией, вне обострения психотических симптомов — на основании комплексного клинико-психопатологического и психодиагностического анализа.
6. Разработать предиктивную модель, позволяющую, на основании выделенных информативных признаков, прогнозировать уровень глобального функционирования пациентов, страдающих шизофренией, вне периодов обострения.
7. На основе данных клинико-психопатологического и психодиагностического обследования провести сравнительный анализ параметров когнитивного и глобального функционирования у пациентов, страдающих рекуррентной депрессией, и у пациентов, страдающих шизофренией, вне периодов обострения.

Научная новизна

Впервые произведена стандартизация нормативных показателей аффективных тестов и психометрическая адаптация батареи «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами» (ВАС-А) у российской популяции здоровых добровольцев.

Проведена комплексная оценка когнитивного функционирования пациентов с рекуррентной депрессией в состоянии формирующейся ремиссии с использованием специализированной для аффективных расстройств батареи тестов «Краткая оценка

когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами» (ВАС-А).

Впервые в российской популяции пациентов получены данные о состоянии сферы «горячей» когнитивности (эмоциональной интерференции и эмоциональной ингибиции) у пациентов с рекуррентной депрессией в состоянии формирующейся ремиссии.

Впервые установлены и описаны взаимосвязи между выраженностью когнитивного дефицита по областям и уровнем клинических симптомов у пациентов с рекуррентной депрессией в состоянии формирующейся ремиссии.

Проведена кластеризация популяции пациентов с рекуррентной депрессией в состоянии формирующейся ремиссии с выделением когнитивных нарушений, влияющих на глобальное функционирование.

Установлены факторы, влияющие на глобальное функционирование у пациентов с рекуррентной депрессией в состоянии формирующейся ремиссии, выявлены группы с высоким риском нарушений глобального функционирования.

Разработана прогностическая модель, позволяющая произвести предварительную оценку рисков нарушений глобального функционирования на основании выделенных признаков как при рекуррентной депрессии, так и при шизофрении.

Сопоставлены результаты исследования когнитивных функций у российской популяции пациентов, страдающих шизофренией и рекуррентным депрессивным расстройством.

Впервые в Российской Федерации проведено сравнительное исследование структуры и выраженности когнитивных нарушений у пациентов, страдающих шизофренией вне обострения психотических симптомов, и рекуррентным депрессивным расстройством в состоянии формирующейся ремиссии.

Теоретическая и практическая значимость. Обоснована и доказана применимость батареи тестов «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами» (ВАС-А) в российской популяции. Получены данные о состоянии когнитивной сферы у пациентов с рекуррентной депрессией, находящихся в состоянии формирующейся ремиссии. Описаны когнитивные нарушения, характерные именно для пациентов с аффективной патологией. Выделены клинические психопатологические симптомы, имеющие наиболее сильное влияние на когнитивное функционирование у пациентов с рекуррентной депрессией в состоянии формирующейся ремиссии. Подтверждена взаимосвязь параметров когнитивного дефицита с уровнем глобального функционирования при рекуррентной депрессии. Проведена оценка параметров когнитивного функционирования у пациентов с рекуррентной депрессией в состоянии формирующейся ремиссии в сравнении с пациентами, страдающими шизофренией, вне обострения психотических симптомов. Разработана предиктивная модель, позволяющая выделить группы с риском худшего глобального функционирования на основании степени выраженности специфических когнитивных нарушений во взаимосвязи с клиническими параметрами как для пациентов с рекуррентной депрессией в состоянии формирующейся ремиссии, так и для пациентов с шизофренией вне обострения психотических симптомов. Подтверждена гипотеза о транснозологической структуре феномена когнитивного дефицита с выделением особенностей, характерных для шизофрении и рекуррентной депрессии, что может являться основой для разработки алгоритмов дименсионального подхода к диагностике психических расстройств, выявления когнитивных нарушений и разработки методов их коррекции.

Методология исследования.

Гипотеза исследования. Когнитивный дефицит является транснозологическим феноменом, как непосредственно, так и опосредованно влияющим на глобальное функционирование у пациентов, страдающих шизофренией и рекуррентным депрессивным расстройством. На основании выраженности параметров когнитивного дефицита возможно прогнозировать уровень глобального функционирования при шизофрении вне обострения психотических симптомов и рекуррентной депрессии в состоянии формирующейся ремиссии.

Методы исследования: клинико-психопатологический, клинико-психометрический, экспериментально-психологический, математико-статистический.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Батарея тестов «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами» (ВАС-А) является стандартизированным и адаптированным для российской популяции инструментом, позволяющим объективно оценить уровень когнитивного функционирования при аффективных расстройствах.
2. Пациенты с рекуррентной депрессией, находящиеся в стадии формирования ремиссии, испытывают когнитивный дефицит, неоднородный по структуре и связанный с клиническими факторами. Остаточные проявления нарушений сна, апатии, ангедонии отрицательно влияют на когнитивное функционирование пациентов с рекуррентной депрессией (включая специфические нарушения эмоциональной интерференции и ингибиции), в то время как умеренная тревога улучшает отдельные когнитивные параметры, в частности, вербальную память.
3. Уровень глобального функционирования у пациентов с рекуррентной депрессией в стадии формирующейся ремиссии снижается пропорционально тяжести резидуальной симптоматики (в частности, ангедонии и нарушений сна) и, напротив, возрастает при сохранности когнитивного контроля, измеряемого показателями теста Струпа. На основании оценки данных показателей возможно прогнозировать выраженность нарушений глобального функционирования у пациентов с рекуррентной депрессией, находящихся на этапе формирования ремиссии.
4. У пациентов с шизофренией вне обострения наблюдается диффузный когнитивный дефицит, не зависящий от степени выраженности позитивных и аффективных симптомов, влияющий на глобальное функционирование наряду с негативными симптомами.
5. Более низкий уровень глобального функционирования пациентов с шизофренией вне обострения психотических симптомов связан с высокой общей продолжительностью заболевания, более высоким уровнем негативных симптомов, в то время как лучшее состояние исполнительской функции положительно влияет на прогноз глобального функционирования. На основании оценки данных показателей возможно прогнозировать выраженность нарушений глобального функционирования у пациентов с шизофренией вне обострения психотических симптомов.
6. Когнитивный дефицит является транснозологическим феноменом, свойственным как пациентам с рекуррентным депрессивным расстройством, так и с шизофренией. Пациенты с рекуррентной депрессией в стадии формирования ремиссии демонстрируют значительно лучшие результаты по большинству когнитивных доменов (вербальная

память и беглость речи, зрительно-моторная концентрация, обработка информации в зрительно-вербальных областях и избирательное внимание, исполнительская функция, бдительность) по сравнению с пациентами с шизофренией вне обострения психотических симптомов.

Степень достоверности и апробация результатов. Высокая степень достоверности результатов диссертации обоснована достаточным размером исследуемых выборок, использованием валидных методик согласно поставленным целям и задачам, применением корректных методов статистического анализа данных. В математико-статистическом анализе данных достоверными считались результаты с уровнем значимости $p < 0,05$.

Апробация диссертационного исследования состоялась на заседании Проблемной комиссии по психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» (протокол № 2 от 24.02.2026). Основные положения диссертационной работы были представлены на XVI Съезде психиатров России (23–26 сентября 2015 года, г. Казань), XIV Всероссийской Школе молодых психиатров «Суздаль-2019» (17–22 апреля 2019 года, г. Суздаль), XVII Съезде психиатров России совместно с международным конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации (WPA) (15–18 мая 2021 года, Санкт-Петербург), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Биологическая психиатрия: перспективы развития», посвящённой памяти профессора Руслана Яковлевича Вовина (8 декабря 2023 года, Санкт-Петербург), на 5-й научно-практической конференции «Психиатрия двух столиц. Встреча в Москве» (2–3 апреля 2025 года, г. Москва).

По теме диссертации опубликованы 30 печатных работ, в том числе 14 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, методические рекомендации, а также главы в двух монографиях.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность клинических подразделений (отделение биологической терапии психически больных, отделение интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами, отделение социальной нейropsychиатрии) ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в учебные программы ИПДО НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева, Медицинского института им. проф. А.П. Зильбера ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», СПб ГБУЗ «ПНД №3», СПб ГКУЗ «ЛБ Святого Николая Чудотворца».

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен анализ отечественных и зарубежных исследований по изучаемому направлению, разработан дизайн исследования, выполнено комплексное обследование пациентов и здоровых добровольцев при помощи самостоятельно созданной базы данных, с последующим анализом результатов. Доля участия в подготовке и сборе данных — 90 %, в статистическом анализе — 85 %, в обобщении и анализе материала — 100 %. Интерпретация полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций проводились непосредственно автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 3.1.17 — «Психиатрия и наркология» и областям исследования: п. 2 — Категориальный и дименсиональный подходы к классификации.

Общая и частная психопатология; п. 3 — «Общие патогенетические основы психической патологии, зависимости от психоактивных веществ и нехимических аддикций. Этиология и факторы риска. Роль индивидуально-психологических, психосоциальных и других факторов в патогенезе, клинике, течении и прогнозе психических и наркологических заболеваний, сексуальных расстройств»; п. 5 — «Диагностические и прогностические критерии и маркеры заболеваний. Диагностика и прогноз ранних проявлений, течения и исхода психических и наркологических расстройств».

Структура и объем диссертации. Текст диссертации изложен на 249 страницах машинописного текста. Работа содержит введение, три главы, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, 1 приложение и иллюстративный материал (35 таблиц, 13 рисунков). Список литературы состоит из 419 наименований, из них 63 отечественных и 356 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общие характеристики исследуемой выборки и дизайн исследования. По дизайну диссертационное исследование являлось нерандомизированным, кросс-секционным, когортным, натуралистическим, сравнительным. Проводился post-hoc анализ полученных в результате набора пациентов клинических данных.

Получено одобрение протокола диссертационного исследования Независимым этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России от 17.03.2017 (ЭК-И-34/17). Все потенциально идентифицируемые персональные данные были собраны при добровольном информированном согласии участников исследования.

Исследование проводилось в условиях амбулаторно-консультативного отделения ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России. Всего в исследование было включено 211 здоровых добровольцев, 146 пациентов, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством и 130 пациентов, страдающих параноидной формой шизофрении. Всего на всех этапах обследовано 487 человек.

Диссертационное исследование, исходя из его задач, включало 2 основных этапа (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристики этапов исследования

I этап (n=211)	Кросс-секционное исследование с целью стандартизации для российской популяции батареи тестов «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами» (ВАС-А) на основе нормативов для здоровых добровольцев	
	Группы:	Методы:
	Здоровые добровольцы	<ul style="list-style-type: none"> – Социодемографическое обследование – Однократное предъявление тестов аффективной интерференции (воспроизведение слов: немедленное, по подсказке, отсроченное) и модифицированного теста Струпа (тест подавления эмоций) из батареи тестов ВАС-А.

Продолжение таблицы 1

II этап (n=276)	Нерандомизированное, кросс-секционное, когортное, натуралистическое, сравнительное исследование пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и с шизофренией с целью определения профиля когнитивных нарушений, изучения взаимовлияния клинических характеристик, когнитивного дефицита и глобального функционирования в выделенных нозологических группах	
	Группы	Методы
	Пациенты с рекуррентным депрессивным расстройством, находящиеся в состоянии формирующейся ремиссии (n=146)	– Клиническое обследование Однократное предъявление: – MADRS (шкала депрессии Монтгомери–Асберг) – ВАС-А – GAF (Шкала глобального функционирования)
Пациенты, страдающие шизофренией, находящиеся вне обострения психотических симптомов (n=130)	– Клиническое обследование Однократное предъявление: – PANSS (Шкала оценки позитивных и негативных симптомов) – BACS (Батарейка краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией) – GAF (Шкала глобального функционирования)	

Критерии включения для I этапа исследования:

- здоровые лица обоего пола европеоидной расы (20–69 лет) из популяции Санкт-Петербурга; русский язык — родной; наличие письменного информированного согласия.

Критерии исключения: психическая патология (в том числе в анамнезе), серьёзные заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек, эндокринные нарушения, алкогольная/наркотическая зависимость, эпилепсия, приём препаратов, влияющих на ЦНС (в том числе за 3 дня до обследования).

Критерии включения для II этапа исследования:

- пациенты европеоидной расы в возрасте от 20 до 69 лет включительно с установленным диагнозом параноидной шизофрении продолжительностью минимум 1 год согласно диагностическим критериям рубрики F20.0 – F20.3 МКБ-10 или с диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства продолжительностью минимум 1 год согласно диагностическим критериям рубрики F33.0 – F33.3 МКБ-10;
- заболевание (шизофрения, рекуррентное депрессивное расстройство) находится вне обострения психотической симптоматики (для шизофрении), или в фазе ремиссии или формирующейся ремиссии (для рекуррентного депрессивного расстройства), на основании оценки по психометрическим шкалам и клинического интервью;
- прохождение курса фармакотерапии: монотерапия антипсихотиками второго или третьего поколения для пациентов с шизофренией, монотерапия антидепрессантами из группы СИОЗС (селективные ингибиторы захвата серотонина) или СИОЗСН (селективные ингибиторы захвата серотонина и норадреналина) для пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством, в стабильных терапевтических дозах минимум в течение 8 недель до включения пациента в исследование;

- Пациенты с положительным ответом на проводимую фармакотерапию согласно данным психометрических шкал (PANSS, MADRS). Положительный ответ на терапию определялся как редукция суммарного рейтинга баллов по шкале PANSS (Шкала оценки позитивных и негативных симптомов) на 20% и более за первые 2 недели терапии у пациентов с шизофренией или снижение рейтинга баллов по шкале MADRS на 50% и более после 8 недель терапии у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством.

Критерии невключения и исключения: наличие терапевтической резистентности к психофармакотерапии в прошлом или настоящем (отсутствие терапевтического эффекта после двух курсов по 4–6 недель), а также серьёзные заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек, эндокринные нарушения, алкогольная/наркотическая зависимость, эпилепсия.

Методы исследования. Клинико-психопатологический метод включал изучение анамнеза жизни и анамнеза психического расстройства. В процессе обследования оценивался психический, соматический и неврологический статус больных.

В соответствии с целями и задачами исследования фиксировались следующие социодемографические и клинико-анамнестические показатели пациентов с рекуррентной депрессией и шизофренией: пол, возраст, уровень образования, число обострений шизофрении, число депрессивных эпизодов, продолжительность заболевания, клинический вариант течения шизофрении, клинический вариант депрессивного эпизода, получаемая психофармакотерапия.

Клинико-психометрический метод:

- Для объективизации клинической структуры и степени выраженности психопатологических феноменов у пациентов, страдающих шизофренией, применялась шкала PANSS (Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A., 1987).
- У пациентов с аффективными расстройствами применялась шкала депрессии Монтгомери–Асберг, MADRS (Montgomery S.A., Asberg M., 1979).
- Оценка качества социального и профессионального функционирования проводилась с помощью Шкалы глобального функционирования (GAF, Global Assessment of Functioning Scale) (Endicott J. et al., 1976) в модифицированной версии (Hall R.C., 1995).

Батарея тестов для оценки когнитивного функционирования. Батарея краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) (Keefe R.S.E. et al., 2004), позволяет оценить когнитивные функции, в наибольшей степени страдающие при шизофрении: слуховую память, рабочую память, скорость обработки информации, исполнительские функции (планирование). Нормативные показатели батареи стандартизированы и для российской популяции (Саркисян Г.Р. и соавт., 2010).

Баллы, полученные при прохождении каждого отдельного теста, в дальнейшем стандартизировались путем расчета z- и T-показателей как по каждому отдельному тесту, так и общих (композитных) z- и T-показателей. Для расчета был использован специальный калькулятор, позволяющий рассчитать z- и T-показатели с корректировкой по факторам возраста и гендерной принадлежности. Значения показателей данной батареи положительно коррелируют с когнитивными функциями, то есть чем больше балл — тем лучше когнитивные функции.

Для оценки когнитивного функционирования у пациентов с шизофренией использовалась батарея тестов BACS, включающая шесть субтестов. Оценивались: вербальная память и научение (заучивание списка из 15 слов с пятикратным воспроизведением), рабочая память

(упорядочивание возрастающих рядов чисел), моторное функционирование (скоростное перемещение фишек), внимание и скорость обработки информации (кодирование символов по образцу), словесная беглость (воспроизведение слов по тематической и буквенной категориям), а также исполнительские функции (тест «Башня Лондона» на проблемно-решающее поведение).

Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами (ВАС-А). ВАС-А представляет собой батарею тестов, в которой скомбинированы традиционные «холодные» когнитивные тесты батареи ВАС и разработанной на ее основе батареи для оценки когнитивного статуса у больных шизофренией (ВАСС) с присоединением тестов, разработанных для специфической оценки влияния аффективного компонента на когнитивный дефицит.

Батарея тестов для оценки когнитивных нарушений при аффективных расстройствах (ВАС-А) состоит из 6 субтестов ВАС (Краткой оценки когнитивных функций) и двух дополнительных тестов: аффективной интерференции и эмоциональной ингибиции. Выполнение всей батареи ВАС-А занимает примерно 45 минут, оценка результатов достаточно проста. Батарея разработана специально для оценки динамики когнитивных нарушений в процессе терапии и имеет 2 альтернативных варианта.

Тест аффективной интерференции (вербальная память и научение, эмоциональная отвлекаемость и эмоциональная память, зрительное восприятие): испытуемому предъявляется список из 20 слов: 10 нейтральных (фрукты и овощи) и 10 эмоционально окрашенных как позитивно, так и негативно. В первых трех испытаниях испытуемый воспроизводит все заученные слова, а затем отдельно воспроизводит нейтральные и эмоционально окрашенные слова. Через некоторое время испытуемому предлагается выбрать слова из нового списка и сопоставить с заученными.

Тест эмоционального распознавания оценивает способность субъекта воспроизводить слова с эмоциональной окраской и без нее - при одномоментном заучивании.

Тест аффективной интерференции (отсроченное распознавание). После 20-минутного перерыва испытуемому предъявляется новый список слов, в котором 20 слов из первого списка (10 эмоционально значимых слов и 10 овощей и фруктов) совмещены с другими 20 словами, которые раньше не зачитывались. Испытуемого просят опознать было ли предъявляемое слово в предыдущем в списке или нет. Ответы отмечают в специальном бланке с дальнейшим подсчетом правильных и неправильных ответов. Подобный алгоритм предъявления теста позволяет наилучшим образом оценить степень усвоения негативно и позитивно окрашенной информации, а также параметры вербальной памяти у пациентов с аффективной патологией.

Тест подавления эмоций (когнитивный контроль/исполнительская функция): модификация теста Струпа с предъявлением бланков с символами и словами с эмоциональной окраской и без нее. Всего предъявляется 4 бланка. Тест ограничен по времени (30 секунд на каждый бланк). Подсчитывается общее количество правильно названных цветов/слов для каждого бланка.

Статистическая обработка выполнена в программе R (версия 4.3.1) и Excel. Для описания данных использовали $M \pm \sigma$ или Me (IQR) в зависимости от характера распределения, которое проверяли тестами Шапиро–Уилка или Колмогорова–Смирнова ($p < 0,05$ — распределение ненормальное). Достоверность различий оценивали параметрически (t-критерий

Уэлча) и непараметрически (W-критерий Уилкоксона для двух групп, критерий Краскела–Уоллиса для трех и более групп). Сравнение категориальных переменных проводили методом χ^2 Пирсона. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони (исключение — корреляционный анализ MADRS и z-значений ВАС-А, а также исследовательский анализ влияния тяжести депрессии на когнитивные функции с последующим post-hoc тестом Данна с поправкой Бонферрони).

Методом кластеризации (Варда, евклидово расстояние, стандартизация переменных) выделены однородные группы пациентов по выраженности когнитивного дефицита, длительности заболевания и баллам GAF; оптимальное число кластеров определяли по средней ширине силуэта.

Для прогноза глобального функционирования проведен логистический регрессионный анализ (отбор ковариат исключением). Построена скрининговая прогностическая модель для классификации пациентов на группы низкого (≤ 70) и высокого (> 70) функционирования по GAF; отбор предикторов выполнен пошаговым методом с минимизацией информационного критерия Акаике (stepAIC). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, тенденцией — $0,05 < p < 0,09$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стандартизация батареи тестов «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами» (ВАС-А) на основе нормативных данных российской популяции.

В рамках исследования была произведена проверка достоверности показателей и нормативов шкалы ВАС-А среди здоровых участников российской популяции. Когда методика включает в себя разнообразные задания с варьирующимися оценками, процесс стандартизации становится необходимым шагом, значительно расширяющим возможности применения методики для обширных популяционных выборок, что позволяет проводить корректное сравнение с усредненными значениями и оценивать степень отклонения результатов.

Поскольку стандартизация для российской популяции батареи тестов ВАС, послужившая основой для формирования батареи ВАС-А, была осуществлена Г.Р. Саркисян и соавторами в 2010 году (Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С., 2010), было сочтено корректным взять полученные в ходе стандартизации данные за основу, не подвергающуюся изменениям — при условии подбора схожей по демографии выборки. Основной задачей данного исследования явилась стандартизация эксклюзивных для ВАС-А тестов: аффективной интерференции (воспроизведение слов: немедленное, по подсказке, отсроченное) и аффективной ингибиции. При переводе батареи тестов ВАС-А на русский язык была использована техника «обратного» перевода — оригинальный текст переводился с английского на русский язык, затем с русского на английский — с целью устранения возможных неточностей. Скорректированы инструкции для пациентов в соответствии с социокультуральными особенностями носителей русского языка. Все предъявляемые слова прошли семантическую экспертизу для выявления параметров эмоциональной значимости и сопоставимости других мнемонических характеристик. После проведенной адаптации задания батареи ВАС-А были предъявлены здоровым добровольцам.

В выборку вошли 211 здоровых добровольцев из г. Санкт-Петербурга (105 мужчин, 106

женщин; средний возраст $44,7 \pm 14,1$ года); численность возрастных групп (20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 лет) составила от 40 до 45 человек, что обеспечило репрезентативность и позволило рассчитать нормативные показатели с поправкой на возраст и пол. Русский язык — родной для всех. Уровень образования: высшее — 30,3%, неполное высшее — 5,7%, среднее профессиональное — 52,1%, среднее — 11,9%. По социально-демографическим показателям выборка сопоставима с данными Всероссийской переписи населения 2010 г., что позволяет экстраполировать результаты на популяцию Российской Федерации.

При проведении тестирования испытуемых с помощью диагностического алгоритма были получены первичные тестовые оценки («сырые» баллы). Чтобы лучше интерпретировать этот результат, была проведена стандартизация — специальное преобразование, основанное на углубленном анализе эмпирического распределения тестовых оценок в тщательно подобранной выборке испытуемых. Этот процесс позволяет превратить сырые данные в более понятные и сопоставимые оценки, что делает результаты более прозрачными и информативными. Использование стандартизированных данных позволяет достоверно их интерпретировать и оценивать в контексте общей статистики. Таким образом, результат, некогда представлявшийся просто сырыми баллами, обретает свою истинную ценность и значимость в рамках всего массива исследуемых данных. В соответствии с работой по стандартизации ВАС был использован подход приведения данных к стандартной форме. Под стандартной формой понимают линейное преобразование нормальной (или искусственно нормализованной) тестовой оценки. Стандартные z-оценки распределены по нормальному закону с нулевым средним и единичной дисперсией. Но так как z-оценки могут принимать дробные и отрицательные значения, что неудобно для восприятия, на практике чаще используются взвешенные стандартные оценки $V = a + bZ$, где a и b — константы центрирования и пропорциональности соответственно. В данном случае использовались следующие значения констант центрирования и пропорциональности — Т-шкала, где $a = 50$, $b = 10$.

Результаты процедуры стандартизации батареи ВАС-А.

Показатели средних значений и стандартного отклонения по результатам выполнения предъявленных тестов по всей выборке в целом приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Средние значения по всем выполняемым тестам батареи ВАС-А по выборке в целом; $n = 211$

Тест	Среднее значение	Стандартное отклонение
Сумма аффективно окрашенных слов 3 испытания	13,48	4,20
Сумма нейтральных слов 3 испытания	16,02	4,07
Аффективная интерференция фрукты/овощи	6,35	1,23
Аффективная интерференция слова с эмоциональной окраской	5,92	1,56
Тест Струпа: цветной	51,73	7,71
Тест Струпа: нейтральные слова цветной шрифт	45,29	7,66

Продолжение таблицы 2

Тест Струпа: слова с эмоциональной окраской цветной шрифт	43,70	7,47
Тест Струпа: нейтральные слова черно-белые	62,37	8,46
Отсроченное воспроизведение слова с эмоциональной окраской	19,09	1,07
Отсроченное воспроизведение слова без эмоциональной окраски	0,90	1,07
Ошибка воспроизведения слова с эмоциональной окраской	19,09	0,99
Ошибка воспроизведения слова без эмоциональной окраски	0,89	0,99
Композитное значение (Т)	50	10,0

Был проведен анализ полученных результатов по демографическим подгруппам с целью уточнения нормативов для российской популяции — в зависимости от пола и возраста. При сравнении возрастных групп выявлены закономерные различия: более высокие значения среднего балла по большинству тестов у младших возрастных групп (20–39 лет) по сравнению со старшими группами (40–69 лет). Наиболее выраженные достоверные отличия ($p < 0,05$) получены для заданий теста Струпа, демонстрирующих лучшее выполнение у лиц молодого возраста (таблица 3).

Таблица 3 — Сравнение средних значений показателей выполнения заданий методики ВАС-А в зависимости от пола

Пол	Возрастная группа 20–29		Возрастная группа 30–39		Возрастная группа 40–49		Возрастная группа 50–59		Возрастная группа 60–69	
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
Сумма аффективно окрашенных слов: 3 испытания										
Муж.	13,55	3,10	12,18 ¹	3,33	12,64 ¹	3,33	11,89	3,23	13,70	3,23
Жен.	14,67	3,61	14,59 ¹	2,81	15,10 ¹	3,19	12,86	3,51	13,76	3,91
Сумма нейтральных слов: 3 испытания										
Муж.	15,95 ¹	3,05	15,64 ²	3,06	14,60 ¹	2,29	14,05	3,44	14,85 ¹	3,00
Жен.	18,48 ¹	3,11	17,27 ²	2,90	16,40 ¹	2,64	15,68	3,50	17,38 ¹	2,85
Аффективная интерференция: нейтральные слова										
Муж.	6,37	1,01	6,23	1,41	5,92	1,15	6,11	1,29	5,70	0,92
Жен.	6,90	1,48	6,27	1,12	6,60	1,05	6,77	1,38	6,67	1,06
Аффективная интерференция: слова с эмоциональной окраской										
Муж.	5,79	1,44	5,59	1,82	5,40	1,22	5,05	1,72	5,60	1,54
Жен.	6,38	1,40	6,64	1,47	6,60	1,23	6,14	1,70	6,00	1,48
Тест Струпа: цветной										
Муж.	58,95	6,13	52,14 ²	7,48	47,64 ³	7,72	49,21	7,61	45,80 ¹	5,48
Жен.	56,43	6,16	55,64 ²	5,34	54,65 ³	4,00	47,50	8,90	50,43 ¹	5,68
Тест Струпа: нейтральные слова цветной шрифт										
Муж.	50,16	8,40	47,59	7,56	44,56 ⁴	7,98	41,63	7,42	39,75	3,24
Жен.	50,95	7,10	48,95	5,28	48,60 ⁴	4,13	41,82	7,29	38,95	4,15
Тест Струпа: слова с эмоциональной окраской цветной шрифт										
Муж.	47,63	7,45	48,23	7,64	41,72 ⁵	6,17	39,95	6,92	38,85	5,58
Жен.	49,67	6,41	47,09	5,09	47,00 ⁵	4,14	40,45	6,52	36,48	4,56
Тест Струпа: нейтральные слова черно-белые										
Муж.	66,68	7,08	63,41	10,67	62,24 ¹	7,29	58,21	8,97	57,85	6,61
Жен.	63,71	6,49	65,82	6,19	67,70 ¹	6,83	60,86	9,21	57,14	7,91
Отсроченное воспроизведение: слова с эмоциональной окраской										
Муж.	19,31	0,67	19,27	0,98	18,92	0,95	18,63	1,54	18,65	0,93
Жен.	19,43	0,60	19,64	0,73	19,65	0,59	18,82	1,56	18,57	1,03

Продолжение таблицы 3

Ошибка воспроизведения: слова с эмоциональной окраской										
Муж.	0,68	0,67	0,73	0,98	1,08	0,95	1,32	1,57	1,35	0,93
Жен.	0,57	0,60	0,36	0,73	0,35	0,59	1,18	1,56	1,43	1,03
Отсроченное воспроизведение: слова без эмоциональной окраски										
Муж.	19,37	0,68	19,09	1,02	18,96	0,93	18,79	1,36	18,15	1,04
Жен.	19,52	0,75	19,50	0,67	19,50	0,69	19,18	0,91	18,81	1,03
Ошибка воспроизведения: слова без эмоциональной окраски										
Муж.	0,63	0,68	0,91	1,02	1,04	0,93	1,16	1,34	1,85	1,04
Жен.	0,48	0,75	0,41	0,67	0,50	0,69	0,82	0,91	1,19	1,03

Примечание к таблице 3: ¹p<0,01; ²p<0,03; ³p<0,001.

Корреляционный анализ (таблица 4) подтвердил наличие достоверных обратных взаимосвязей между возрастом и большинством показателей ВАС-А, особенно в заданиях на когнитивный контроль и память. Это согласуется с тем, что процессы избирательного внимания и контроля интерференции относятся к числу когнитивных функций, наиболее чувствительных к возрастным изменениям. Также выявлены обратные взаимосвязи между возрастом и показателями теста Струпа (r от -0,42 до -0,54; $p<0,05$). Показатели отсроченного воспроизведения также демонстрировали отрицательные связи с возрастом (r от -0,29 до -0,30), однако их величина была меньше, чем для теста Струпа, что может указывать на менее выраженный характер возрастных изменений в мнемических процессах по сравнению с изменениями в скорости обработки информации и когнитивном контроле.

Таблица 4 — Корреляционные взаимосвязи между возрастом и показателями выполнения субтестов методики ВАС-А

№	Субтест шкалы ВАС-А	Коэффициент корреляции (r)*	Характер связи	р-уровень
1	Тест Струпа (цветной вариант)	-0,42	Обратная	<0,001
2	Тест Струпа: нейтральные слова (цветной шрифт)	-0,50	Обратная	<0,001
3	Тест Струпа: эмоциональные слова (цветной шрифт)	-0,54	Обратная	<0,001
4	Тест Струпа: нейтральные слова (черно-белые)	-0,31	Обратная	0,002
5	Отсроченное воспроизведение (эмоциональные слова)	-0,29	Обратная	0,004
6	Отсроченное воспроизведение (нейтральные слова)	-0,30	Обратная	0,003
7	Ошибки воспроизведения (эмоциональные слова)	0,29	Прямая	0,004
8	Ошибки воспроизведения (нейтральные слова)	0,30	Прямая	0,003

Примечание к таблице 4: Приведены коэффициенты корреляции Пирсона (r) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Все анализы проведены с двусторонним уровнем статистической значимости.

Полученные результаты демонстрируют сложный характер взаимосвязей между демографическими факторами и когнитивным функционированием. Если уровень образования преимущественно ассоциирован с улучшением когнитивных показателей, хотя и в небольшой степени, то возрастные изменения характеризуются выраженным снижением эффективности когнитивных процессов, особенно в задачах, требующих быстрой обработки информации и контроля интерференции.

На основании всех полученных результатов была проведена процедура стандартизации, рекомендованная разработчиками батареи когнитивных тестов ВАС-А. Показатели стандартизации приведены в таблице 5.

Таблица 5 — Стандартизированные показатели выполнения заданий батареи тестов ВАС-А в зависимости от пола и возрастной группы

Пол	Возрастная группа 20–29		Возрастная группа 30–39		Возрастная группа 40–49		Возрастная группа 50–59		Возрастная группа 60–69	
	z	T	z	T	z	T	z	T	z	T
Сумма аффективно окрашенных слов: 3 испытания										
Муж.	0,029	50,42	0,03	50,64	0,03	50,16	-0,001	50,05	0,1	51,35
Жен.	0,03	50,33	0,065	50,77	0,00	50,05	-0,025	49,82	0,002	50,14
Сумма нейтральных слов: 3 испытания										
Муж.	-0,001	50,0	-0,001	49,95	-0,001	50,08	0,0005	50,21	0,05	50,7
Жен.	-0,0005	50,14	0,08	50,86	0,00	50,15	-0,025	49,86	0,225	50,43
Аффективная интерференция: нейтральные слова										
Муж.	-0,005	49,74	0,001	50,0	0,0004	50,04	-0,005	50,0	-0,01	49,75
Жен.	-0,09	49,0	0,003	50,36	0,00	50,0	0,002	50,0	-0,005	50,14
Аффективная интерференция: слова с эмоциональной окраской										
Муж.	-0,011	50,1	0,003	50,04	-0,002	50,2	0,002	50,16	0,00	50,1
Жен.	0,17	50,62	-0,005	49,86	0,001	49,9	-0,002	49,86	-0,006	50,09
Тест Струпа: цветной										
Муж.	-0,001	50,0	-0,001	50,23	0,001	49,96	0,001	50,0	-0,0005	50,15
Жен.	0,25	52,57	-0,001	49,95	0,002	49,85	0,0009	50,09	0,3	52,9
Тест Струпа: нейтральные слова цветной шрифт										
Муж.	0,00	50,1	0,001	50,14	0,0004	50,16	0,0005	50,05	-0,03	49,75
Жен.	0,11	51,24	0,00045	50,09	-0,0005	49,95	-0,0009	50,04	0,02	49,8
Тест Струпа: слова с эмоциональной окраской цветной шрифт										
Муж.	0,001	50,16	0,00	50,04	0,0004	50,12	0,00	50,0	-0,03	49,75
Жен.	0,14	51,38	0,0001	50,14	-0,001	50,05	-0,00045	50,14	0,06	50,8
Тест Струпа: нейтральные слова черно-белые										
Муж.	0,002	50,1	0,00	50,04	0,0004	50,12	0,06	50,68	0,0005	50,05
Жен.	0,21	52,14	0,00	50,14	0,00	50,5	0,0009	50,14	0,0005	50,05
Отсроченное воспроизведение: слова с эмоциональной окраской										
Муж.	-0,01	49,74	-0,002	49,73	-0,001	49,88	0,0005	49,84	0,001	50,15
Жен.	0,03	50,57	-0,01	49,95	-0,002	50,05	0,001	50,14	0,004	50,24
Ошибка воспроизведения: слова с эмоциональной окраской										
Муж.	-0,01	49,74	-0,002	49,73	-0,001	49,88	0,0005	49,84	0,001	50,15
Жен.	0,03	50,57	-0,01	49,95	-0,002	50,05	0,001	50,14	0,004	50,24
Отсроченное воспроизведения: слова без эмоциональной окраски										
Муж.	0,001	50,05	-0,001	50,0	0,0004	49,92	-0,008	50,21	0,0015	50,15
Жен.	-0,25	47,33	0,001	50,5	-0,001	49,9	0,00045	50,0	-0,001	50,09
Ошибка воспроизведения: слова без эмоциональной окраски										
Муж.	0,001	50,05	-0,001	50,0	0,0004	49,92	-0,008	50,21	0,0015	50,15
Жен.	-0,25	47,33	0,001	50,5	-0,001	49,9	0,00045	50,0	-0,001	50,09

Примечание к таблице 5: z — стандартные z-оценки; T — композитный индекс.

Таким образом, проведенная процедура адаптации и стандартизации продемонстрировала: методика оценки когнитивного функционирования ВАС-А — удобный и надежный инструмент для оценки когнитивных нарушений у пациентов с аффективными расстройствами. Хотя исследование ограничено выборкой добровольцев из одного субъекта Российской Федерации, сопоставимость полученных социально-демографических данных с результатами валидации методики ВАС, проведенной в другом регионе, а также с данными оригинальной версии ВАС-А (Keefe et al., 2014) дает основания для экстраполяции полученных результатов на общую популяцию Российской Федерации.

Показатели когнитивного функционирования у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством

В исследуемую выборку было включено 146 пациентов (49 мужчин, 97 женщин), страдающих рекуррентным депрессивным расстройством согласно критериям рубрики F33 МКБ-10. В целом по социально-демографическим показателям выборка испытуемых была достаточно однородна. При анализе выборки было выявлено значимое преобладание лиц женского пола — 97 (66,4%) женщин и 49 (33,6%) мужчин. Средний возраст пациентов, вошедших в выборку, составил $42,9 \pm 13,9$ года, то есть большинство пациентов относились к лицам молодого и среднего возраста. Продолжительность заболевания к моменту обследования в исследуемой выборке составила $199,87 \pm 140,45$ недели.

Все пациенты на момент обследования с помощью батареи тестов ВАС-А получали антидепрессанты группы СИОЗС и СИОЗСН в стандартных терапевтических дозировках. Нежелательных реакций на фоне приема препаратов не зарегистрировано. Распределение пациентов по типу антидепрессанта оказалось следующим: венлафаксин получал 31 пациент (21,23%), сертралин — 30 (20,57%), дулоксетин — 25 (17,12%), пароксетин — 23 (15,76%), эсциталопрам — 20 (13,74%), флуоксетин — 17 (11,64%).

В зависимости от степени тяжести депрессивных симптомов по шкале MADRS при первичном рутинном клиническом обследовании пациенты были распределены на группы с легкой ($n=48$; 32,88%), умеренной ($n=57$; 39,04%), тяжелой ($n=25$; 17,25%) и тяжелой с психотическими симптомами ($n=16$; 10,96%) степенью выраженности симптомов согласно критериям МКБ-10. Таким образом, преобладали пациенты с умеренной и легкой степенью выраженности депрессивной симптоматики на момент начала терапии.

В ходе 8-недельного курса фармакотерапии депрессивная симптоматика подверглась значительной редукции. На рисунке 1 представлена графическая интерпретация распределения тяжести остаточных симптомов депрессии согласно MADRS в исследуемой группе пациентов. Средний балл по MADRS к моменту проведения оценки когнитивных функций в выборке составил $10,64 \pm 4,51$ балла. Данный показатель соответствует критериям ремиссии (Hawley S.J. et al., 2002). У пациентов наблюдалась лишь резидуальная депрессивная симптоматика. По пункту 1 MADRS («наблюдаемая печаль») отсутствовала у 27,4% пациентов, была в лёгкой степени — у 41,1%, умеренной — у 30,14%, подавленность большую часть времени — у 1,37%. Высказываемая печаль (пункт 2 по MADRS) отсутствовала у 26,03% пациентов, тогда как у 37,67% определялась легкая, у 34,93% — умеренная выраженность данного симптома. Тревога (внутреннее напряжение) (пункт 3 по MADRS) была представлена в виде легкого преходящего напряжения у 37,67%; в виде редкого чувства внутреннего дискомфорта — у 40,41% пациентов; 15,07% пациентов испытывали умеренную тревогу, и столько же пациентов не испытывали тревоги вовсе. Расстройства сна (пункт 4 по MADRS) наблюдались в легкой степени у 45,89% пациентов, в умеренной — в 10,27% случаев, у остальных пациентов они отсутствовали. У большинства пациентов (76,71%) не наблюдалось нарушений аппетита (пункт 5 по MADRS). Трудности в концентрации внимания (пункт 6 по MADRS), напротив, наблюдались в большинстве случаев: небольшие трудности испытывали 9,59% пациентов, редкие затруднения во внимании — 46,58%, умеренные трудности в концентрации внимания при чтении, поддержании разговора испытывали 34,25% пациентов. Иными словами, нарушения

концентрации внимания в той или иной степени наблюдались в 90,4% случаев. Усталость, заторможенность (пункт 7 по MADRS) отсутствовала лишь в 13,01% случаев; у 25,34% пациентов она была выражена слабо; у 43,15% наблюдались небольшие затруднения в начале активной деятельности; у 18,49% затруднения с началом деятельности носили умеренный характер. Неспособность испытывать чувства, ангедония (пункт 8 по MADRS) отсутствовала лишь у 12,33% пациентов, была незначительно выражена у 18,49%; у большинства же пациентов (52,05%) наблюдалось легкое снижение способности получать удовольствие от обычных интересов, у 17,12% ангедония носила умеренный характер. Пессимистические мысли, включая идеи самообвинения (пункт 9 по MADRS), в большинстве случаев отсутствовали (60,27%) или носили незначительный (26,03%) или легкий (13,01%) характер. Суицидальные мысли (пункт 10 по MADRS) в 95,21% случаев отсутствовали; у 4,11% — наблюдались мимолетные явления усталости от жизни; в одном случае пациентом было высказано более стойкое, но преходящее ощущение усталости от жизни, но без суицидальных мыслей и намерений.

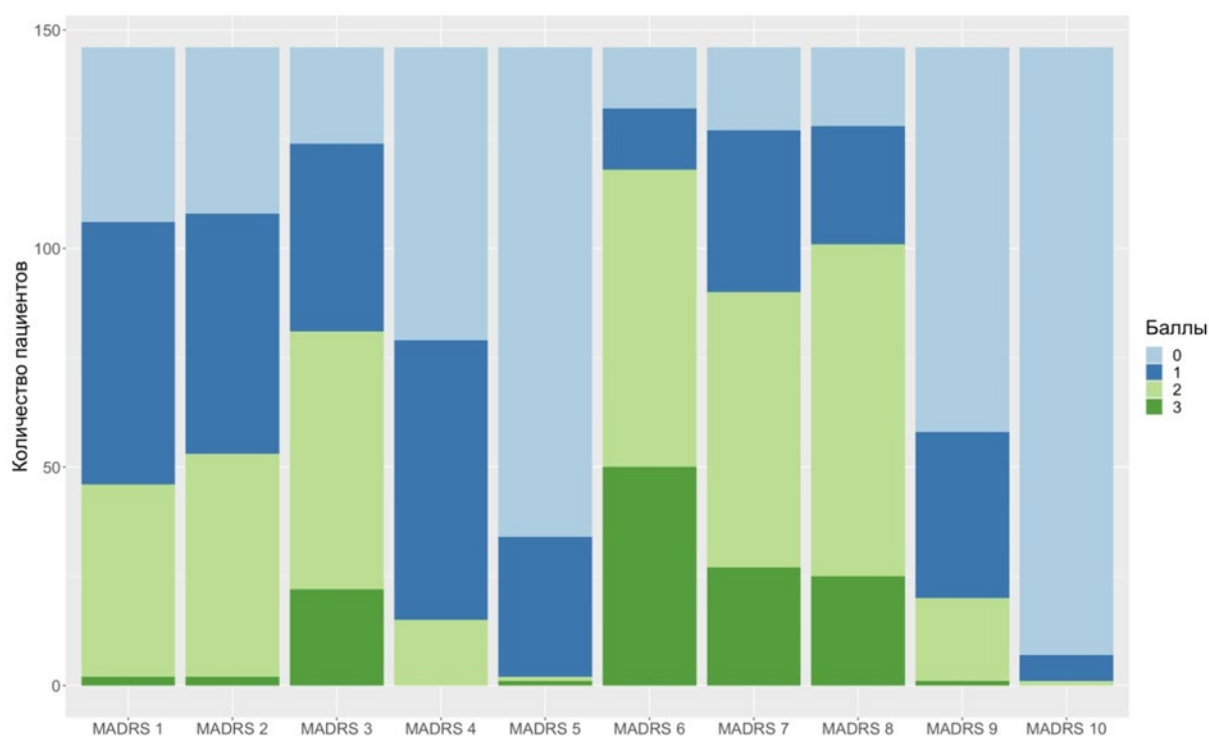


Рисунок 1 — Распределение рейтинга баллов подпунктов шкалы MADRS в исследуемой выборке

Таким образом, среди клинических проявлений у пациентов в состоянии ремиссии преобладали незначительно выраженная тревога, а также объективно и субъективно отмечаемое небольшое снижение настроения. Витальные признаки депрессии (нарушения сна, аппетита) были представлены меньше. Наибольший удельный вес занимали симптомы нарушения внимания, апатии, ангедонии.

Показатели глобального функционирования в исследуемой выборке пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. У 43,84% пациентов оценка по шкале GAF характеризовалась легким ухудшением функционирования в социальной и профессиональной сферах, если симптомы присутствовали, то они были преходящими и являлись ожидаемой реакцией на психосоциальный стресс (71–80 баллов; n=54). У 36,99% пациентов глобальное

функционирование характеризовалось некоторыми затруднениями в социальной и профессиональной сферах при осмысленных межличностных взаимоотношениях (что соответствует диапазону 61–70 баллов; n=64). В то же время встречались как более высокие, так и более низкие оценки по шкале GAF. У 11,64% пациентов оценка соответствовала умеренным затруднениям в социальной и профессиональной сферах (например, друзей немного, конфликты с ровесниками и коллегами по работе) (51–60 баллов; n=17). Лишь у 5,48% пациентов глобальное функционирование было оценено как практически полностью удовлетворительное (81–90 баллов; n=8). Редко, в 2,05% случаев, встречалось и серьёзное ухудшение функционирования (41–50 баллов; n=3). Средний показатель GAF в выборке составил $70,58 \pm 11,49$ балла.

Результаты изучения когнитивного функционирования пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. Сравнение когнитивных показателей пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и соответствующих по возрасту и полу здоровых добровольцев проводилось на основании расчета z-баллов, для анализа использовался t-критерий Уэлча, который учитывает неравные дисперсии и размеры выборок между группами. В целом изучаемые выборки не имели статистически значимых отличий и были сопоставимы по основным социодемографическим характеристикам (таблица 6).

Таблица 6 — Социодемографические характеристики группы здоровых добровольцев и группы пациентов, страдающих рекуррентной депрессией

Социодемографические характеристики		Здоровые добровольцы	Пациенты с рекуррентной депрессией	Критерий статистического различия	Уровень значимости различий, p
Возраст		44,7±14,1	42,9±13,9	t = 1,22	0,22
Пол	мужчины	105	49	$\chi^2 = 8,58$	
	женщины	106	97		0,0033
Уровень образования	среднее	38	9		
	среднее специальное	50	33		
	неполное высшее	3	25		
	высшее	120	79		

Примечание к таблице 6: t — t-критерий Стюдента; χ^2 — хи-квадрат Пирсона.

При обследовании при помощи методики ВАС-А у всех пациентов, вне зависимости от возрастных групп и степени тяжести перенесенного депрессивного эпизода, были зафиксированы отклонения от нормативных значений предъявленных тестовых методик (рисунок 2). Результаты сравнительного анализа с использованием z-баллов в субтестах аффективной части ВАС-А продемонстрировали, что пациенты, страдающие рекуррентной депрессией, хуже справляются с большинством заданий. В частности, наиболее статистически значимые различия были получены для заданий блока аффективной интерференции: воспроизведения нейтральных слов ($t=8,11$; $p<0,001$), воспроизведения нейтральных слов по подсказке ($t=8,27$; $p<0,001$), отсроченное воспроизведение нейтральных слов ($t=6,84$; $p<0,001$), ошибки отсроченного воспроизведения нейтральных слов ($t=10,01$; $p<0,001$). Необходимо

отметить, что воспроизведение аффективно заряженных слов не отличалось от нормативных данных у здоровых добровольцев ($t=-1,81$; $p>0,05$), а другие задания на воспроизведение аффективно заряженных слов выполнялись более успешно по сравнению с заданиями с нейтральными словами, хотя и статистически значимо отличаясь в худшую сторону от нормативных значений (воспроизведение аффективно окрашенных слов по подсказке: $t=4,06$; $p<0,001$; отсроченное воспроизведение аффективно заряженных слов: $t=4,48$; $p<0,001$; ошибки воспроизведения аффективно заряженных слов: $t=6,54$; $p<0,001$).

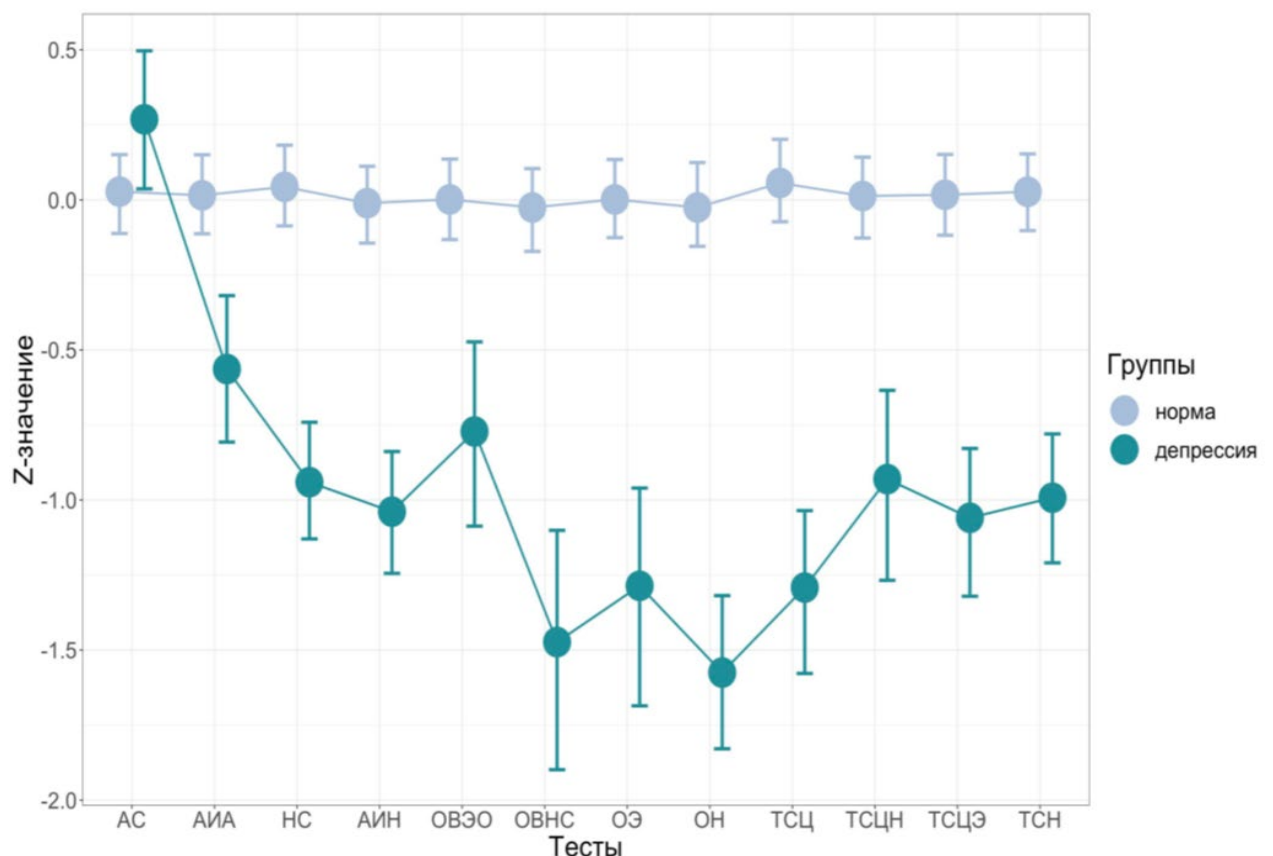


Рисунок 2 — Показатели выполнения заданий аффективной части ВАС-А пациентами с рекуррентной депрессией по сравнению со здоровыми добровольцами

Примечание к рисунку 2: АС — воспроизведение аффективно заряженных слов; АИА — воспроизведение аффективно окрашенных слов по подсказке; НС — воспроизведение нейтральных слов; АИН — воспроизведение нейтральных слов по подсказке; ОВЭО — отсроченное воспроизведение аффективно заряженных слов; ОВНС — отсроченное воспроизведение нейтральных слов; ОЭ — ошибки воспроизведения аффективно заряженных слов; ОН — ошибки воспроизведения нейтральных слов; ТСЦ — тест Струпа, цветной; ТСЦН — тест Струпа: цветной шрифт, нейтральные слова; ТСЦЭ — тест Струпа: эмоционально заряженные слова, цветной шрифт; ТСН — тест Струпа, нейтральные слова.

Устойчивое снижение по сравнению с нормативными данными наблюдалось у пациентов, страдающих депрессивным расстройством, в блоке тестов на аффективную ингибицию: тест Струпа цветной ($t=8,6$; $p<0,001$), тест Струпа: цветной шрифт, нейтральные слова ($t=5,52$; $p<0,001$), тест Струпа: эмоционально заряженные слова, цветной шрифт ($t=7,83$; $p<0,001$), тест Струпа нейтральные слова ($t=7,77$; $p<0,001$).

Иными словами, существенные отклонения от нормативных значений чаще наблюдались

при выполнении заданий, в которых была задействована так называемая «горячая» когнитивность, в частности при воспроизведении списка слов с просьбой отдельно воспроизвести аффективно заряженные слова (например, вероломный, обнажённый, триумфальный, разъяренный и т.д.), которые воспроизводились лучше нейтральных; при зачитывании списка аффективно окрашенных слов из модифицированного теста Струпа, а также при исключении аффективно окрашенных слов из повторно предъявляемого списка. Таким образом, пациенты всех возрастных групп и обоих полов продемонстрировали худшее выполнение тестов, связанных с эмоциональной ингибцией (вербальная память и научение) и эмоциональной интерференцией (когнитивный контроль/исполнительская функция) батареи ВАС-А по сравнению со здоровыми добровольцами.

Для установления возможных взаимосвязей между показателями выполнения батареи тестов ВАС-А с резидуальными клиническими проявлениями депрессивной симптоматики данные рейтинга баллов по шкале MADRS были сопоставлены с результатами обследования когнитивного функционирования при помощи процедуры корреляционного анализа (таблица 7).

Таблица 7 — Значимые взаимосвязи (ρ Спирмена, $p < 0,05$) между остаточными симптомами депрессии (MADRS) и когнитивными показателями (ВАС-А) в исследуемой выборке

Когнитивный домен/тест ВАС-А	Пункты MADRS	ρ (rho), $p < 0,05$
Память и научение: Слухоречевая память	Общий балл MADRS	-0,35
	Субъективная подавленность (пункт 2)	-0,28
	Пессимистические мысли (пункт 9)	-0,32
	Внутреннее напряжение/тревога (пункт 3)	0,36
Скорость обработки информации: Кодирование символов	Субъективная подавленность (пункт 2)	-0,28
	Внутреннее напряжение/тревога (пункт 3)	-0,41
	Пессимистические мысли (пункт 9)	-0,31
Когнитивный контроль: Речевая беглость	Внутреннее напряжение/тревога (пункт 3)	-0,35
	Концентрация внимания (пункт 6)	-0,32
Аффективная интерференция: слова с эмоциональной окраской (воспроизведение по подсказке)	Общий балл MADRS	-0,33
	Субъективная подавленность (пункт 2)	-0,26
	Внутреннее напряжение/тревога (пункт 3)	0,30
	Апатия (пункт 7)	-0,21
	Ангедония (пункт 8)	-0,25
Аффективная ингибция: тест Струпа слова с эмоциональной окраской, цветной шрифт	Общий балл MADRS	-0,15
	Пессимистические мысли (пункт 9)	-0,27
Моторные навыки: тест с фишками	Нарушения сна (пункт 4)	-0,27

Не было выявлено достоверных отличий по результатам обследования когнитивного

функционирования между группами пациентов, принимавших различные антидепрессанты ($p > 0,05$).

Необходимо отметить, что у всей исследованной выборки пациентов были выявлены нарушения когнитивного функционирования согласно данным батареи ВАС-А.

Установлено, что пациенты с более выраженными депрессивными симптомами согласно общему баллу MADRS ($\rho = -0,35; p < 0,05$), пессимистическими мыслями согласно пункту 9 MADRS ($\rho = -0,32; p < 0,05$) и субъективной подавленностью согласно пункту 2 MADRS ($\rho = -0,28; p < 0,05$) хуже справлялись с заданиями на слухоречевую память, в то время как пациенты с более высоким внутренним напряжением, согласно пункту 3 MADRS, демонстрировали лучшие результаты ($\rho = 0,36; p < 0,05$) в данном тесте. Выраженность нарушений сна (пункт 4 MADRS) была связана с худшим выполнением теста на моторные навыки ($\rho = -0,27; p < 0,05$). Пациенты с субъективной подавленностью согласно пункту 2 MADRS ($\rho = -0,28; p < 0,05$), высоким уровнем внутреннего напряжения согласно пункту 3 MADRS ($\rho = -0,41; p < 0,05$), пессимистическими мыслями согласно пункту 9 MADRS ($\rho = -0,31; p < 0,05$) хуже выполняли задание «Кодирование символов». Пациенты с более высокими баллами по пункту «Внутреннее напряжение» согласно пункту 3 MADRS ($\rho = -0,35; p < 0,05$) и «Концентрация внимания» согласно пункту 6 MADRS ($\rho = -0,32; p < 0,05$) демонстрировали более низкие результаты в тесте «Речевая беглость».

В тестах на аффективную интерференцию были выявлены следующие закономерности:

- пациенты с худшей концентрацией внимания согласно пункту 6 MADRS ($\rho = -0,15; p < 0,05$) показали худшие результаты по сумме воспроизведенных аффективно окрашенных слов;
- пациенты с более выраженными депрессивными симптомами согласно общему баллу MADRS ($\rho = -0,33; p < 0,05$), субъективной подавленностью, согласно пункту 2 MADRS ($\rho = -0,26; p < 0,05$), апатией согласно пункту 7 MADRS ($\rho = -0,21; p < 0,05$) и утратой способности чувствовать согласно пункту 8 MADRS ($\rho = -0,25; p < 0,05$) хуже воспроизводили эмоционально окрашенные слова по подсказке, в то время как пациенты с более высоким уровнем внутреннего напряжения согласно пункту 3 MADRS ($\rho = 0,3; p < 0,05$) справлялись с данным заданием лучше.

В тестах на эмоциональную ингибицию обнаружены следующие закономерности:

- пациенты с более высоким общим баллом MADRS (более выраженными депрессивными симптомами) ($\rho = 0,23; p < 0,05$) и более высоким уровнем внутреннего напряжения согласно пункту 3 MADRS ($\rho = 0,24; p < 0,05$) лучше выполняли тест Струпа с цветными словами нейтрального содержания;
- пациенты с более высоким уровнем пессимистических мыслей согласно пункту 9 MADRS ($\rho = -0,27; p < 0,05$) и более высоким общим баллом по MADRS ($\rho = -0,15; p < 0,05$) хуже справлялись с тестом Струпа с эмоционально окрашенными цветными словами;
- пациенты с более высоким общим баллом по MADRS ($\rho = -0,32; p < 0,05$) и более высоким уровнем внутреннего напряжения согласно пункту 3 MADRS ($\rho = -0,34; p < 0,05$) хуже выполняли тест Струпа с черно-белыми нейтральными словами.

Таким образом, пациенты с остаточными проявлениями депрессивной симптоматики в виде ангедонии, моторной и идеаторной заторможенности, пессимистическими мыслями хуже

справлялись с методиками, включающими показатели «горячей» когнитивности. В то же время пациенты с субклиническими проявлениями тревоги, нарушениями сна, концентрации внимания, по данным шкалы MADRS, хуже выполняли задания методик, требующих устойчивости внимания, быстроты реакции, бдительности (например, словесная беглость, последовательность чисел). Полученные в результате проведенного исследования данные о нарушении когнитивного функционирования у пациентов с рекуррентной депрессией подтверждают гипотезу о наличии у них диффузного когнитивного дефицита. Особенно важным является тот факт, что обследованные пациенты находились в стадии формирования ремиссии, что практически исключает возможное активное влияние тяжелых клинических симптомов депрессивного расстройства на результаты выполнения пациентами тестовых методик.

Анализ влияния тяжести депрессивных симптомов на когнитивное функционирование у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. Для более детального изучения влияния тяжести отдельных симптомов депрессии (согласно рейтингу баллов MADRS) на когнитивные функции использовался критерий Краскела–Уоллиса; post-hoc анализ проводился с помощью теста Данна с поправкой Бонферрони для р-значений множественных сравнений. Были выделены наиболее значимые показатели, такие как внутреннее напряжение (пункт 3), расстройства сна (пункт 4), трудности концентрации внимания (пункт 6), апатия (пункт 7) и нарушение способности чувствовать (ангедония) (пункт 8). Когнитивные показатели ВАС-А были представлены в виде стандартизированных z значений, которые рассчитываются с учетом возраста и пола пациента.

Результаты сравнения показателей когнитивного функционирования у пациентов в зависимости от степени выраженности внутреннего напряжения (пункт 3 по MADRS) представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Когнитивные показатели (ВАС-А) в группах пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством с разной выраженностью внутреннего напряжения (п. 3 MADRS)

Тесты батареи ВАС-А	Оценка по пункту 3 MADRS				Критерий хи-квадрат Краскела–Уоллиса	Уровень значимости различий, p
	0	1	2	3		
z, вербальная память, Me(IQR)	-0,56 (2,76)	-0,11 (2,62)	0,23 (2,00)	0,72 (1,69)	9,69	0,021*
z, кодирование символов, Me(IQR)	-1,43 (2,07)	-1,27 (1,35)	-0,72 (1,63)	-0,88 (1,22)	9,81	0,020*
z, цветной вариант теста Струпа, Me(IQR)	0,09 (1,43)	-1,24 (2,42)	-1,13 (1,90)	-2,00 (1,79)	15,06	0,002*
z, тест Струпа: нейтральные слова, цветной шрифт, Me(IQR)	-0,03 (2,44)	-1,11 (2,33)	-0,97 (2,17)	-1,56 (1,34)	12,06	0,007*
z общий, Me(IQR)	-1,44 (1,04)	-1,19 (1,18)	-1,14 (1,30)	-0,29 (1,35)	9,21	0,027*

Примечание к таблице 8: Me — медиана; IQR — межквартильный размах; * — уровень значимости различий, $p < 0,05$.

Были получены значимые различия в группах по тестам «Вербальная память» ($p = 0,021$), «Кодирование символов» ($p = 0,02$) и композитному индексу z ($p = 0,027$), а также компонентам

теста Струпа — «Цветной вариант теста Струпа» ($p=0,002$) и «Тест Струпа нейтральные слова, цветной шрифт» ($p=0,007$).

Полученные результаты демонстрируют диссоциацию во влиянии тревоги на когнитивные процессы. Post-hoc анализ выявил следующие статистически значимые различия:

- улучшение показателей «холодной» когнитивности при умеренной тревоге (вербальная память: $p_{adj.}=0,03$; общий композитный индекс: $p_{adj.}=0,04$);
- ухудшение когнитивного контроля при выполнении заданий на аффективную интерференцию (цветной тест Струпа: $p_{adj.}<0,001$; тест с нейтральными словами: $p_{adj.}=0,02$).

Этот парадокс может объясняться мобилизацией внимания при тревоге, которая повышает эффективность выполнения нейтральных заданий, но снижает способность подавлять эмоциональную интерференцию (Vasey M.W., MacLeod J.S., 2001). Клинически это означает, что у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством умеренная тревога может маскировать когнитивный дефицит в стандартных тестах, но усугублять трудности в эмоционально нагруженных ситуациях.

По другим параметрам статистически значимых различий между пациентами с различными уровнями выраженности тревоги получено не было.

Результаты сравнения показателей когнитивного функционирования у пациентов в зависимости от степени выраженности нарушений сна (пункт 4 по MADRS) представлены в таблице 9. Значимые различия были получены в группах по тестам «Последовательность чисел» ($p=0,012$), «Моторные навыки» ($p=0,036$), «Вербальная память: воспроизведение аффективно окрашенных слов по подсказке» ($p=0,003$), «Тест Струпа: цветной шрифт» ($p=0,035$), «Тест Струпа: нейтральные слова» ($p=0,002$), «Тест Струпа: эмоционально заряженные слова» ($p=0,002$).

Полученные результаты демонстрируют негативное влияние нарушений сна (пункт 4 MADRS) на широкий спектр когнитивных функций у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. Post-hoc анализ выявил следующие статистически значимые различия:

Рабочая память и моторные навыки: пациенты с нормальным сном (балл 0) лучше справлялись с тестом «Последовательность чисел» по сравнению с пациентами с небольшими нарушениями сна (балл 1; $p_{adj.}=0,01$). Пациенты с небольшими нарушениями сна (балл 1) лучше выполняли моторный тест, чем пациенты с лёгкими нарушениями сна (балл 2; $p_{adj.}=0,04$).

Когнитивный контроль: пациенты с нормальным сном (балл 0) лучше справлялись с воспроизведением аффективно заряженных слов по подсказке ($p_{adj.}=0,001$), цветным вариантом теста Струпа ($p_{adj.}=0,04$), тестом Струпа с нейтральными словами ($p_{adj.}=0,001$) и тестом Струпа с аффективно окрашенными словами ($p_{adj.}=0,001$) по сравнению с пациентами с небольшими нарушениями сна (балл 1).

Таблица 9 — Когнитивные показатели (BAC-A) в группах пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством с разной выраженностью нарушений сна (п. 4 MADRS)

Тесты батареи BAC-A	Оценка по пункту 4 MADRS			Критерий хи-квадрат Краскела–Уоллиса	Уровень значимости различий, p
	0	1	2		
Z, последовательность чисел, Me(IQR)	0,16 (1,50)	-0,51 (1,19)	0,03 (0,17)	8,88	0,012*
Z, моторный тест, Me(IQR)	-1,19 (1,28)	-0,92 (1,42)	-2,33 (2,11)	6,67	0,036*
Z, воспроизведение аффективно окрашенных слов по подсказке, Me(IQR)	-0,27 (2,28)	-0,99 (1,89)	-0,49 (1,21)	11,65	0,003*
Z, цветной вариант теста Струпа, Me(IQR)	-0,82 (2,24)	-1,36 (2,17)	-0,87 (1,73)	6,73	0,035*
Z, тест Струпа: нейтральные слова, цветной шрифт, Me(IQR)	-0,70 (2,5)	-1,51 (2,00)	-0,95 (1,71)	12,65	0,002*
Z, тест Струпа: аффективные слова, цветной шрифт, Me(IQR)	-0,68 (1,19)	-1,37 (1,67)	-0,28 (2,6)	12,44	0,002*

Примечание к таблице 9: Me — медиана; IQR — межквартильный размах; * — уровень значимости различий, $p < 0,05$.

Таким образом, нарушения сна приводили как к снижению показателей выполнения тестов, связанных с моторными навыками и рабочей памятью, так и к снижению показателей тестов на эмоциональную интерференцию и ингибицию.

Результаты сравнения показателей когнитивного функционирования у пациентов в зависимости от нарушений концентрации внимания (пункт 6 по MADRS) представлены в таблице 10. Значимые различия были получены в группах по тестам «Последовательность чисел» ($p=0,001$), «Моторный тест» ($p=0,03$), «Кодирование символов» ($p=0,011$), «Семантическая беглость» ($p=0,007$), «Воспроизведение аффективно заряженных слов по подсказке» ($p=0,002$), «Цветной вариант теста Струпа» ($p=0,027$), «Тест Струпа: нейтральные слова, цветной шрифт» ($p=0,013$).

Полученные результаты демонстрируют выраженное негативное влияние нарушений концентрации внимания (пункт 6 MADRS) на широкий спектр когнитивных функций. Post-hoc анализ выявил следующие статистически значимые различия:

Рабочая память, моторные навыки, скорость обработки информации и семантическая беглость: пациенты с незначительными нарушениями концентрации внимания (балл 1) лучше справлялись с моторным тестом ($p_{adj.}=0,02$), кодированием символов ($p_{adj.}=0,005$), и семантической беглостью ($p_{adj.}=0,003$) по сравнению с пациентами с лёгкими нарушениями (балл 2). Пациенты с нормальной концентрацией внимания (балл 0) и с незначительными нарушениями (балл 1) лучше выполняли тест «Последовательность чисел» по сравнению с пациентами с умеренными нарушениями концентрации внимания (балл 3) ($p_{adj.}=0,01$ и $p_{adj.}=0,02$ соответственно).

Когнитивный контроль: пациенты с незначительными нарушениями концентрации внимания (балл 1) лучше справлялись с воспроизведением аффективно заряженных слов по подсказке ($p_{adj.}<0,001$), цветным вариантом теста Струпа ($p_{adj.}=0,02$), и тестом Струпа с нейтральными словами ($p_{adj.}=0,01$) по сравнению с пациентами с умеренными нарушениями концентрации внимания (балл 3).

Таблица 10 — Когнитивные показатели (BAC-A) в группах пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством с разной степенью нарушения концентрации внимания (п. 6 MADRS)

Тесты батареи BAC-A	Оценка по пункту 6 MADRS				Критерий хи-квадрат Краскела –Уоллиса	Уровень значимости различий, p
	0	1	2	3		
Z, последовательность чисел	0,52 (1,21)	0,42(1,56)	-0,24 (1,19)	-0,51 (1,57)	15,93	0,001*
Z, моторный тест	-1,23 (2,0)	-1,02 (1,4)	-1,88 (1,3)	-1,1 (1,6)	8,98	0,030*
Z, кодирование символов	-1,11 (1,09)	-0,62 (1,98)	-1,95 (1,61)	-1,06 (1,38)	11,13	0,011*
Z, семантическая беглость	-1,20 (2,06)	-0,5 (1,92)	-1,68 (0,85)	-0,71 (1,1)	12,11	0,007*
Z, воспроизведение аффективно окрашенных слов по подсказке	-0,20 (1,87)	0,88 (2,26)	-0,49 (1,82)	-0,99 (1,73)	14,97	0,002*
Z, цветной вариант теста Струпа, Me(IQR)	-0,36 (2,79)	-0,04 (0,81)	-1,1 (2,24)	-1,34 (1,92)	9,21	0,027*
Z, тест Струпа: нейтральные слова, цветной шрифт, Me(IQR)	-0,58 (3,59)	0,35 (1,90)	-0,90 (2,23)	-1,46 (1,44)	10,79	0,013*

Примечание к таблице 10: Me — медиана; IQR — межквартильный размах; * — уровень значимости различий, $p<0,05$.

Таким образом, нарушения концентрации внимания приводили к снижению показателей выполнения тестов, связанных с рабочей памятью, моторными навыками, скоростью обработки информации и семантической беглостью, а также тестов на эмоциональную интерференцию и ингибицию.

Результаты сравнения показателей когнитивного функционирования у пациентов в зависимости от выраженности апатии (пункт 7 по MADRS) представлены в таблице 11. Значимые различия были получены в группах по тесту «Сумма аффективно окрашенных слов, 3 предъявления» ($p=0,017$), «Воспроизведение аффективно заряженных слов по подсказке» ($p=0,002$) и «Тест Струпа: нейтральные слова, цветной шрифт» ($p=0,013$).

Полученные результаты демонстрируют выраженное негативное влияние апатии на обработку аффективно заряженной информации и когнитивный контроль. Данные post-hoc анализа приведены ниже:

Эмоциональная память и когнитивный контроль: пациенты без апатии (балл 0) и с

незначительной апатией (балл 1) лучше справлялись с воспроизведением аффективно окрашенных слов по подсказке по сравнению с пациентами с умеренной апатией (балл 3; $p_{adj.} < 0,001$ и $p_{adj.} = 0,04$ соответственно). Пациенты без апатии (балл 0) также лучше выполняли тест Струпа: нейтральные слова, цветной шрифт ($p_{adj.} = 0,01$) и имели более высокие показатели суммы аффективно окрашенных слов (3 предъявления) по сравнению с пациентами с умеренной апатией (балл 3; $p_{adj.} = 0,02$).

Таблица 11 — Когнитивные показатели (BAC-A) в группах пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством с разной выраженностью апатии (п. 7 MADRS)

Тесты батареи BAC-A	Оценка по пункту 7 MADRS				Критерий хи-квадрат Краскела–Уоллиса	Уровень значимости различий, p
	0	1	2	3		
z, сумма аффективно окрашенных слов, 3 предъявления, Me(IQR)	0,55 (1,44)	0,86 (1,48)	0,06 (1,69)	-0,34 (2,14)	10,19	0,017*
z, воспроизведение аффективно окрашенных слов по подсказке, Me(IQR)	0,26 (1,77)	-0,32 (2,23)	-0,49 (1,80)	-1,35 (1,87)	14,99	0,002*
z, тест Струпа: нейтральные слова, цветной шрифт, Me(IQR)	0,02 (2,27)	-0,56 (2,45)	-0,97 (1,56)	-1,80 (1,68)	10,80	0,013*

Примечание к таблице 11: Me — медиана; IQR — межквартильный размах; * — уровень значимости различий, $p < 0,05$.

Таким образом, апатия, особенно умеренной степени, приводит к ухудшению запоминания и воспроизведения эмоционально значимой информации, а также к снижению когнитивного контроля.

Результаты сравнения показателей когнитивного функционирования у пациентов в зависимости от степени выраженности ангедонии (утраты способности чувствовать) (пункт 8 по MADRS) представлены в таблице 12. Значимые различия были получены в группах по тестам «Воспроизведение аффективно окрашенных слов» ($p = 0,003$), «Воспроизведение аффективно окрашенных слов по подсказке» ($p < 0,0001$), «Тест Струпа цветной» ($p = 0,012$), «Тест Струпа: нейтральные слова, цветной шрифт» $p = 0,001$ и композитному индексу z ($p = 0,008$).

Для тестов «Аффективная интерференция: слова с эмоциональной окраской» и «Отсроченное воспроизведение слов с эмоциональной окраской» данные различия между группами были выражены на уровне тенденций согласно тесту Данна.

Согласно полученным данным, ангедония оказывает наиболее выраженное негативное влияние на «горячие» когнитивные функции, особенно на обработку аффективно заряженной информации и когнитивный контроль. Данные post-hoc анализа приведены ниже:

Эмоциональная память и когнитивный контроль: пациенты без ангедонии (балл 0) лучше справлялись с воспроизведением аффективно окрашенных слов по подсказке ($p_{adj.} < 0,001$), цветным вариантом теста Струпа ($p_{adj.} = 0,01$), и тестом Струпа с нейтральными словами ($p_{adj.} < 0,001$) по сравнению с пациентами с лёгкой (балл 2) и умеренной (балл 3) ангедонией.

Пациенты с незначительной ангедонией (балл 1) лучше выполняли эти же тесты, а также имели лучшие более высокие показатели по сумме воспроизведения аффективно окрашенных слов в 3-х предъявлениях ($p_{adj.}=0,01$ и $p_{adj.}=0,02$) по сравнению с пациентами с лёгкой и умеренной ангедонией.

Таблица 12 — Когнитивные показатели (ВАС-А) в группах пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством с разной выраженностью ангедонии (п. 8 MADRS)

Тесты батареи ВАС-А	Оценка по пункту 8 MADRS				Критерий хи-квадрат Краскела – Уоллиса	Уровень значимости различий, p
	0	1	2	3		
Z сумма аффективно окрашенных слов, 3 предъявления, Me(IQR)	0,70 (1,84)	0,89 (1,23)	-0,10 (1,67)	-0,34 (1,64)	13,86	0,003*
Z, воспроизведение аффективно окрашенных слов по подсказке, Me(IQR)	0,84 (2,13)	0,24 (1,63)	-0,68 (1,51)	-1,12 (2,41)	24,77	<0,001*
Z, цветной вариант теста Струпа, Me(IQR)	0,25 (1,56)	-0,68 (2,14)	-1,28 (2,07)	-1,41 (2,52)	10,94	0,012*
Z, тест Струпа: нейтральные слова, цветной шрифт, Me(IQR)	0,23 (2,73)	-0,75 (2,46)	-1,33 (1,85)	-1,48 (2,20)	17,46	<0,001*

Примечание к таблице 12: Me — медиана; IQR — межквартильный размах; * — уровень значимости различий, $p<0,05$.

Таким образом, уровень статистической значимости влияния различался в зависимости от клинического симптома, его выраженности и когнитивного домена. Наиболее выраженные эффекты ($p_{adj.}<0,001$) выявлены для ангедонии и «горячих» функций (эмоциональная память, когнитивный контроль). Для нарушений сна, концентрации внимания и апатии влияние на «холодные» когнитивные процессы (рабочая память, скорость обработки информации, моторные навыки, семантическая беглость) было статистически значимым: большинство эффектов находилось в диапазоне $0,001<p_{adj.}\leq 0,05$, а отдельные (например, последовательность чисел) достигали уровня $p_{adj.}<0,01$. Это подчёркивает сложность взаимосвязи между остаточными симптомами депрессии и когнитивным функционированием.

Кластерный анализ выборки пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством с определением однородных по характеристикам групп. С целью выявления признаков, характеризующих однородные группы, была проведена процедура кластеризации при помощи метода минимальной дисперсии Варда. В качестве параметров кластеризации были выбраны показатели, которые могут потенциально влиять на функциональные исходы заболеваний аффективного спектра — глобальное функционирование согласно показателям шкалы GAF, композитный индекс z по батарее тестов ВАС-А и продолжительность заболевания.

В заключительный анализ вошло 146 наблюдений, которые по результатам кластерного анализа разделились на две равные группы — 73 пациента в каждой. Статистически значимых различий по полу не выявлено: в кластере 1 — 20 мужчин и 53 женщины, в кластере 2 — 29 мужчин и 44 женщины ($\chi^2=1,966$; $p=0,161$). Пациенты кластера 2 были достоверно старше: медиана возраста составила 55 лет по сравнению с 32 годами в кластере 1 ($W=437,5$; $p<0,001$).

По уровню образования наблюдались статистически значимые различия ($\chi^2=8,468$; $p=0,037$): в кластере 1 преобладали лица с неполным высшим образованием (15 пациентов vs 5 в кластере 2), в кластере 2 преобладали лица со средним специальным образованием (23 пациента vs 12 в кластере 1). Различия между кластерами по данным психометрических обследований и продолжительности заболевания приведены в таблице 13. Наблюдались значимые различия между кластерами по композитному индексу z — во втором кластере показатели были хуже ($p=0,01$). Выявленные различия между кластерами были выявлены и по уровню социального функционирования согласно шкале GAF — во втором кластере показатели были более низкими ($p<0,001$). Продолжительность заболевания была статистически значимо больше у пациентов второго кластера ($p<0,001$).

Таблица 13 — Сравнительные характеристики кластеров пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством по параметрам кластеризации

	Кластер 1		Кластер 2		W-критерий Уилкоксона	Уровень значимости различий, p
	Me	IQR	Me	IQR		
z, общий	-0,79	1,64	-1,19	0,93	3314,00	0,011
GAF	65,00	6,00	59,00	10,00	4017,50	<0,001
T, заболевание	73,00	71,00	310,00	172,00	224,50	<0,001

Примечание к таблице 13: T — длительность заболевания, недели; Me — медиана; IQR — межквартильный размах.

Средний балл по MADRS был равен 11 баллам (IQR 6) в первом кластере и 12 баллам (IQR 7) во втором кластере. Различия между кластерами по общему баллу MADRS были статистически незначимы ($p=0,071$; $p_{adj}=0,57$), таким образом, общая выраженность остаточных симптомов депрессивного расстройства не оказывала значимого влияния на показатели глобального функционирования. Схематично различия между кластерами пациентов исследуемой выборки приведены на рисунке 3.

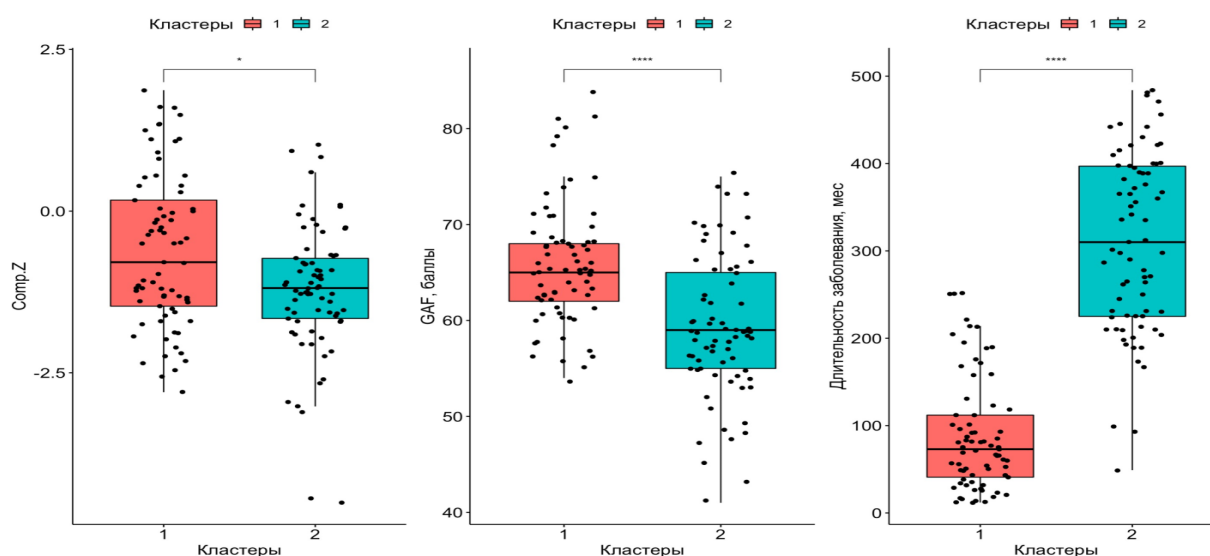


Рисунок 3 — Различия между кластерами пациентов с рекуррентной депрессией

Проведенная кластеризация выявила следующие различия по выполнению тестов батареи ВАС-А между группами (таблица 14).

Таблица 14 — Различия по выполнению тестовых методик батареи ВАС-А между кластерами пациентов с рекуррентной депрессией.

	Кластер 1		Кластер 2		W-критерий Уилкоксона	Уровень значимости различий, p	Adjusted p-value
	Me	IQR	Me	IQR			
z, вербальная память	0,49	2,20	-0,31	2,60	3405,50	0,004	0,067
z, семантическая беглость	-0,33	1,43	-1,36	1,20	3565,00	0,001	0,008
z, Башня Лондона	0,00	1,17	0,00	1,71	2743,00	0,760	1
z, сумма аффективно окрашенных слов, 3 предъявления	0,69	1,73	-0,53	1,60	2733,00	<0,001	<0,001
z, воспроизведение аффективно окрашенных слов по подсказке	-0,39	1,56	-1,35	1,91	2641,50	<0,001	<0,001
z, сумма нейтральных слов, 3 предъявления	0,25	1,77	-0,53	1,40	2522,50	<0,001	0,002
z, воспроизведение нейтральных слов по подсказке	0,62	1,90	-0,57	1,99	2431,50	<0,001	0,012

Примечание к таблице 14: Me — медиана; IQR — межквартильный размах; adjusted p-value — скорректированное p-значение.

Пациенты второго кластера отличались худшим выполнением тестов на вербальную память (на уровне тенденции), семантическую беглость, воспроизведение аффективно окрашенных слов (как немедленное, так и по подсказке) и нейтральных слов (см. таблицу 14).

Построение предиктивной модели влияния изучаемых факторов на глобальное функционирование пациентов с рекуррентной депрессией. Для оценки факторов, связанных с принадлежностью к группе по показателю глобального функционирования, была использована бинарная логистическая регрессия. По значению GAF пациенты были разделены на две группы: низкого (меньше или равно 70 баллов) и высокого функционирования (более 70 баллов).

Селекция ковариат производилась методом отбора исключением, в исходную модель включались все учтенные данные. Возраст не вошел в данную модель в связи с высокой мультиколлинеарностью с длительностью заболевания, при этом он учитывался при расчете стандартизированных показателей когнитивных функций. Уровень образования оказался незначимым предиктором.

В результате селекции в модель были включены 4 значимых предиктора: z-балл задания теста Струпа на чтение цветных слов, уровень баллов по пунктам шкалы MADRS 4 (диссомния) и 8 (ангедония), а также общий уровень баллов по MADRS. Интерпретация коэффициентов через отношение шансов представлена на рисунке 4.


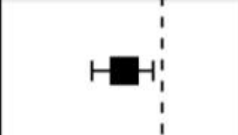

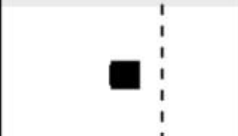
Параметры	N	Отношение шансов		p
Струп цветной, Z	146		1.63 (1.15, 2.44)	0.011
ангедония	146		0.58 (0.37, 0.88)	0.014
диссомния	146		0.31 (0.13, 0.71)	0.007
MADRS	146		0.59 (0.48, 0.70)	<0.001

Рисунок 4 — Визуализация модели отношения шансов прогнозируемых значений GAF у пациентов с рекуррентной депрессией с использованием модели логистической регрессии

Интерпретация коэффициентов:

- z-балл задания теста Струпа на чтение цветных слов имеет положительный коэффициент ($\beta = 0,49$; $p = 0,011$), что указывает на следующее: более высокие показатели по этому заданию ассоциированы с увеличением вероятности принадлежности к группе высокого функционирования;
- Пункт «Ангедония» ($\beta = -0,54$; $p = 0,014$) демонстрирует отрицательную связь с вероятностью принадлежности к группе высокого функционирования: более выраженные симптомы связаны со снижением глобального функционирования.
- Общий балл MADRS также отрицательно ассоциирован с зависимой переменной ($\beta = -0,53$; $p < 0,001$), что свидетельствует о снижении вероятности принадлежности к группе высокого функционирования при увеличении общей выраженности депрессивной симптоматики.
- Пункт 4 по MADRS ($\beta = -1,17$; $p = 0,007$), отражающий нарушения сна, оказывает наиболее выраженное негативное влияние среди всех предикторов модели.

Результаты логистической регрессии указывают на то, что более высокая выраженность ангедонии и диссомнии, так же, как и депрессивных симптомов согласно общему рейтингу баллов MADRS, связана с более низким глобальным функционированием, в то время как лучшие показатели теста с вовлеченностью «горячих» когнитивных функций (цветной тест Струпа), напротив, ассоциированы с более благоприятным функциональным исходом.

Показатели когнитивного функционирования у пациентов, страдающих шизофренией.

Всего в исследуемую выборку было включено 130 пациентов — 82 мужчины и 48 женщин, страдающих параноидной формой шизофрении согласно критериям рубрики F20 МКБ-10. При анализе выборки было выявлено значимое преобладание лиц мужского пола: 63,1% (82)

мужчин против 36,9% (48) женщин. Данные результаты согласуются с большинством известных эпидемиологических исследований, указывающих на более широкую распространенность шизофрении у лиц мужского пола (Aleman A. et al., 2003; Li X. et al., 2022). Средний возраст пациентов, вошедших в выборку, составил $34,8 \pm 11,3$ года, то есть большинство пациентов относились к лицам молодого и среднего возраста. Уровень образования в исследуемой выборке был следующим: 63 человека (48,46%) имели высшее образование, 29 человек (22,31%) — неполное высшее, 27 человек (20,77%) — среднее специальное, 11 человек (8,46%) — среднее. Средняя продолжительность заболевания составила $165,98 \pm 128,58$ недели.

Средний суммарный рейтинг баллов по шкале PANSS составил $62,13 \pm 11,67$ балла, по позитивной подшкале PANSS — $11,72 \pm 2,88$ балла, по негативной подшкале PANSS — $20,76 \pm 5,85$ балла, по общей подшкале PANSS — $29,57 \pm 5,56$ балла. Таким образом, согласно рейтингу баллов по PANSS, на момент обследования состояние пациентов можно было расценить как стабильное — негативные симптомы доминировали над позитивными, общий балл по PANSS соответствовал состоянию ремиссии психотических симптомов (Leucht S., 2014).

Кроме стандартной оценки по подшкалам PANSS, для оценки выраженности клинических симптомов в исследуемой выборке использовалась 5-факторная модель, включающая в себя позитивный, негативный, когнитивный, депрессивный компоненты и компонент «Возбуждение» (Lindenmayer J.P., Bernstein-Hyman R., Grochowski S., 1994). Данные о выраженности симптоматики согласно рейтингу баллов PANSS и согласно 5-факторной модели, представлены на рисунке 5.

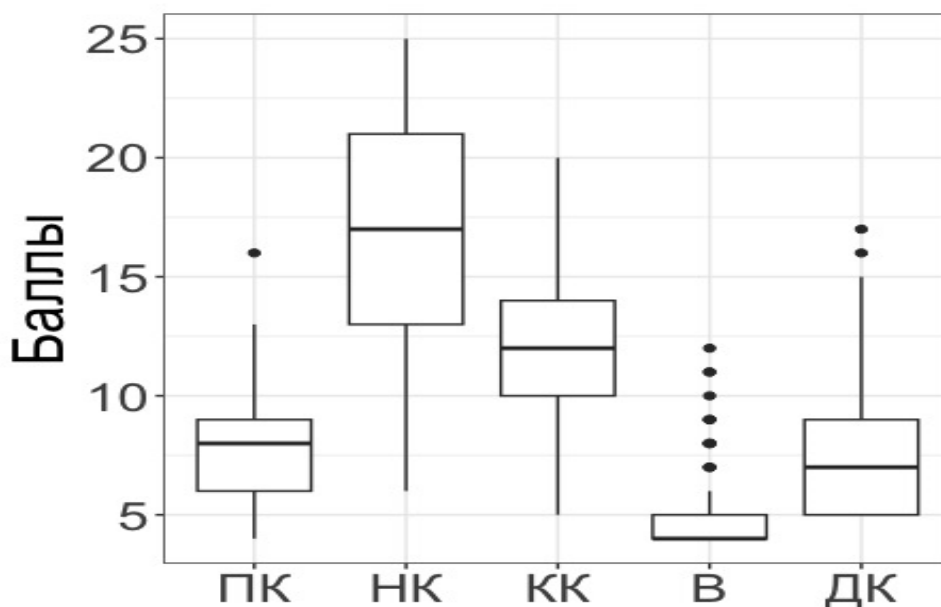


Рисунок 5 — Различия между выраженностью компонентов 5-факторной модели J.P. Lindenmayer в исследуемой выборке пациентов с шизофренией

Примечание к рисунку 5: ПК – позитивный компонент; НК – негативный компонент; КК – когнитивный компонент; В – возбуждение; ДК – депрессивный компонент.

Согласно полученным данным, выраженность позитивного компонента (P1 - бредовые идеи, P5 - идеи величия, P6 -подозрительность/преследование, G9 – необычные мысли) в

исследуемой выборке была невелика: $7,4 \pm 2,38$ балла так же, как и компонента «Возбуждение» (P4 — возбуждение, P — враждебность, G4 — внутреннее напряжение, G14 — плохой контроль импульсивности): $4,82 \pm 1,67$ балла. Превалировал негативный компонент (N1 — притупленный аффект, N2 — эмоциональная отстраненность, N3 — трудности в общении, N4 — пассивно-апатическая отгороженность, N6 — нарушение спонтанности и плавности речи, а также G16 — активное социальное избегание): $16,55 \pm 4,95$ балла. Достаточно большую выраженность ($12,33 \pm 3,23$ балла) имел когнитивный компонент (P2 — концептуальная дезорганизация, N5 — трудности в абстрактном мышлении, G5 — манерность и позирование, G10 — дезориентация, G11 — нарушения внимания). Депрессивный компонент (G1 — соматическая озабоченность, G2 — тревога, G3 — чувство вины, G6 — депрессия, G15 — загруженность психическими переживаниями) составил $7,83 \pm 1,67$ балла; иными словами, проявления депрессивного характера не были выраженными и не определяли состояния пациентов. Таким образом, в исследуемой выборке пациентов с шизофренией статистически значимо ($p < 0,001$) преобладали негативный и когнитивный компоненты 5-факторной модели PANSS (см.рисунок 5).

Все пациенты изучаемой выборки получали фармакотерапию антипсихотиками второго поколения в стандартных терапевтических дозировках: рисперидоном — 57 пациентов (43,85%), палиперидоном — 28 пациентов (21,54%), арипипразолом — 25 пациентов (19,23%) и оланзапином — 20 пациентов (15,38%).

Показатели глобального функционирования в исследуемой выборке пациентов с шизофренией. У 34% пациентов отмечались серьёзные нарушения социального и профессионального функционирования (сужение круга общения до ближайших родственников, трудности сохранения работы) (41–50 баллов; $n=44$). У 24% пациентов выявлены умеренные затруднения (51–60 баллов; $n=31$): ограничение социальных связей при сохранении минимального круга общения и работы. У 18% пациентов отмечен относительно хороший уровень функционирования: они были трудоустроены, справлялись с обязанностями, но наблюдалась замкнутость, сужение интересов (61–70 баллов; $n=23$). У 14% пациентов отмечались наиболее тяжёлые нарушения (31–40 баллов; $n=18$), а высокий уровень функционирования отмечался лишь у 10% пациентов (71–80 и 81–90 баллов; $n=14$). Средний показатель GAF в выборке составил $53,19 \pm 14,81$ балла.

Показатели когнитивного функционирования у пациентов с шизофренией.

В исследуемой выборке пациентов с шизофренией вне обострения психотических симптомов ($n=130$) зафиксировано тотальное снижение когнитивных показателей по всем субтестам ВАСС (z -баллы от -1,10 до -2,20). Наиболее выраженное снижение отмечено в тесте «Кодирование символов» ($z = -2,20 \pm 1,37$) и по композитному индексу ($z = -2,05 \pm 1,78$). Показатели вербальной памяти составили $z = -1,65 \pm 1,34$, рабочей памяти (последовательность чисел) — $z = -1,26 \pm 1,21$, моторного теста — $z = -1,45 \pm 1,58$, семантической беглости — $z = -1,33 \pm 2,04$, исполнительской функции (Башня Лондона) — $z = -1,10 \pm 2,09$.

С целью установления взаимосвязей между доменами 5-факторной модели и параметрами когнитивного функционирования согласно батарее тестов ВАСС был предпринят корреляционный анализ данных показателей в исследуемой выборке. Данные анализа представлены на рисунке 6.

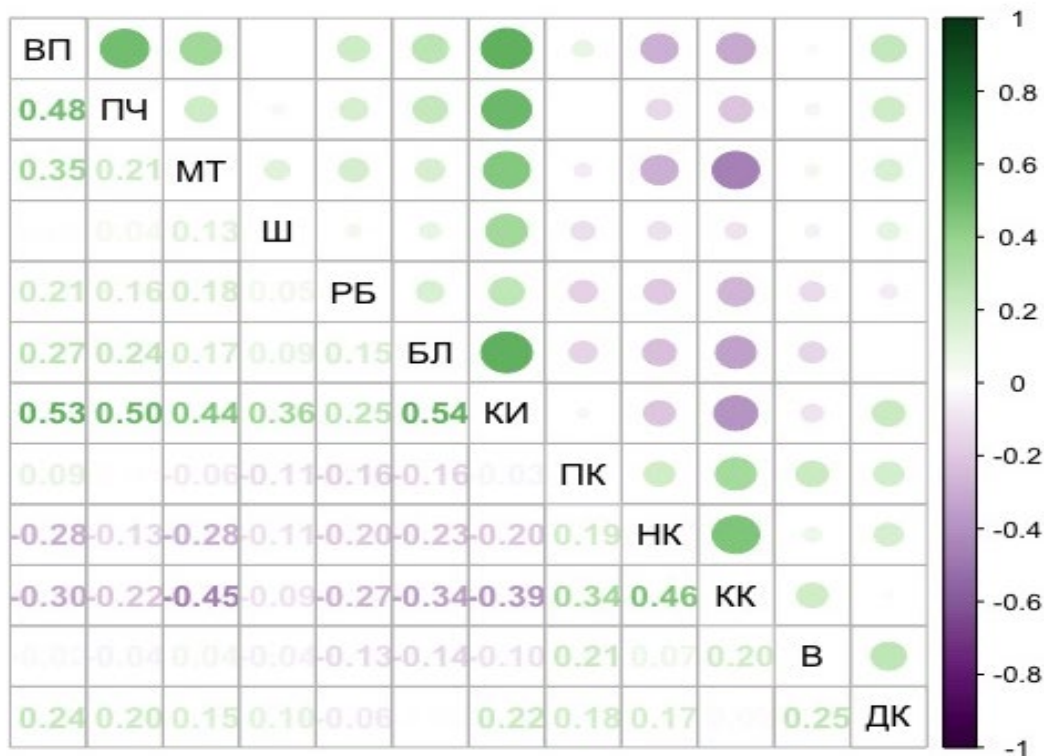


Рисунок 6 — Показатели взаимосвязей между доменами 5-факторной модели PANSS и тестами батареи BACS в исследуемой выборке пациентов с шизофренией

Примечание к рисунку 6: ВП — вербальная память; ПЧ — последовательность чисел; МТ— моторный тест; Ш — тест «Шифровка»; РБ — речевая беглость; КИ — композитный индекс z; ПК— позитивный компонент 5-факторной модели PANSS; НК — негативный компонент 5-факторной модели PANSS; КК — когнитивный компонент 5-факторной модели PANSS; В— компонент «Возбуждение» 5-факторной модели PANSS; ДК — депрессивный компонент 5-факторной модели PANSS

Согласно полученным данным, позитивный компонент PANSS, так же, как и компоненты «Возбуждение» и «Депрессия», не имели выраженных взаимосвязей с какими-либо параметрами когнитивного функционирования.

Выраженность негативного компонента PANSS ассоциировалась со снижением ($p < 0,05$) вербальной памяти ($r = -0,281$), моторного теста ($r = -0,283$), исполнительской функции ($r = -0,228$) и композитного индекса ($r = -0,201$). Когнитивный компонент PANSS был связан со снижением практически всех показателей BACS ($p < 0,05$): вербальной памяти ($r = -0,301$), последовательности чисел ($r = -0,220$), моторики ($r = -0,451$), речевой беглости ($r = -0,266$), исполнительской функции ($r = -0,336$) и композитного индекса ($r = -0,390$).

Таким образом, когнитивный дефицит, выявленный в исследуемой выборке пациентов, страдающих шизофренией, был тесно связан лишь с когнитивным и негативным факторами согласно 5-факторной модели PANSS, и его клинические корреляты могли быть определены лишь по отдельным пунктам, входящим в соответствующие кластеры данной модели. Иными словами, клинические проявления когнитивного дефицита в исследуемой выборке были достаточно скудны и представлены в основном в виде нарушений внимания, абстрактного мышления, проявлений дезорганизации мышления и его стереотипности, регистрируемых по соответствующим пунктам PANSS.

Кластерный анализ выборки пациентов с шизофренией с определением однородных по характеристикам групп. С целью выявления признаков, характеризующих однородные группы, проведена кластеризация (метод Варда, евклидово расстояние, стандартизация переменных) по параметрам, влияющим на функциональные исходы: глобальное функционирование (GAF), композитный z-индекс BACS и продолжительность заболевания. Различия клинических и демографических параметров в кластерах оценивались с помощью W-критерия Уилкоксона. В заключительный анализ вошло 130 наблюдений, которые по результатам кластерного анализа разделились на две группы. Кластер 1 (n=42) характеризовался значимо большей длительностью заболевания, более старшим возрастом (41 год vs 30 лет; $p<0,001$), преобладанием мужчин (83,3% vs 53,4%; $p<0,001$) и меньшей долей лиц с высшим образованием (21,4% vs 61,4%; $p<0,001$) по сравнению с кластером 2 (n=88) (таблица 15).

Таблица 15 — Сравнение групп пациентов с шизофренией по параметрам кластеризации

Характеристика	Кластер 1, n = 42	Кластер 2, n = 88	W-критерий Уилкоксона	Уровень значимости различий, p
T.заболевание Me(IQR)	270 (201)	97 (108)	2,938	<0.001
z общий Me(IQR)	-3.19 (2,05)	-1.50 (1,7)	560	<0.001
GAF Me(IQR)	43 (8)	58 (18)	515	<0.001

Примечание к таблице 15: T — длительность заболевания, недели; Me — медиана; IQR — межквартильный размах.

У пациентов первого кластера продолжительность заболевания была больше ($p<0.001$), их также отличали худшие показатели когнитивного функционирования согласно композитному индексу z батареи BACS ($p<0.001$) и более низкие показатели глобального функционирования согласно шкале GAF ($p<0,001$). Проведенная кластеризация выявила различия по выполнению тестов батареи BACS между группами (таблица 16).

Таблица 16 — Различия по выполнению тестовых методик батареи BACS между кластерами пациентов с шизофренией

Субтесты батареи BACS	Кластер 1 (n=42)		Кластер 2 (n=88)		W- критерий Уилкоксона	Уровень значимости различий, p	q-value*
	Me	IQR	Me	IQR			
z, вербальная память	-2.41	1.52	-1.35	1.57	1,164	<0.001	0,004
z, последователь- ность чисел	-1.79	1.56	-1.00	1.49	1,188	0.001	0,006
z, моторный тест	-2.34	1.80	-0.89	1.75	1,026	<0.001	0,000
z, кодирование символов	-3.10	1.41	-1.93	1.55	933	<0.001	0,000
z, семантическая беглость	-1.88	1.37	-0.82	1.16	882	<0.001	0,000
z, башня Лондона	-1.87	2.86	-0.25	1.10	836	<0.001	0.000

Примечание к таблице 16: Me — медиана; IQR — межквартильный размах; * — поправка Бонферрони для множественного тестирования

Пациенты первого кластера хуже справлялись со всеми заданиями батареи ВАСС, таким образом продемонстрировав худшее по сравнению со вторым кластером когнитивное функционирование. Схематично различия между кластерами пациентов исследуемой выборки приведены на рисунке 7.

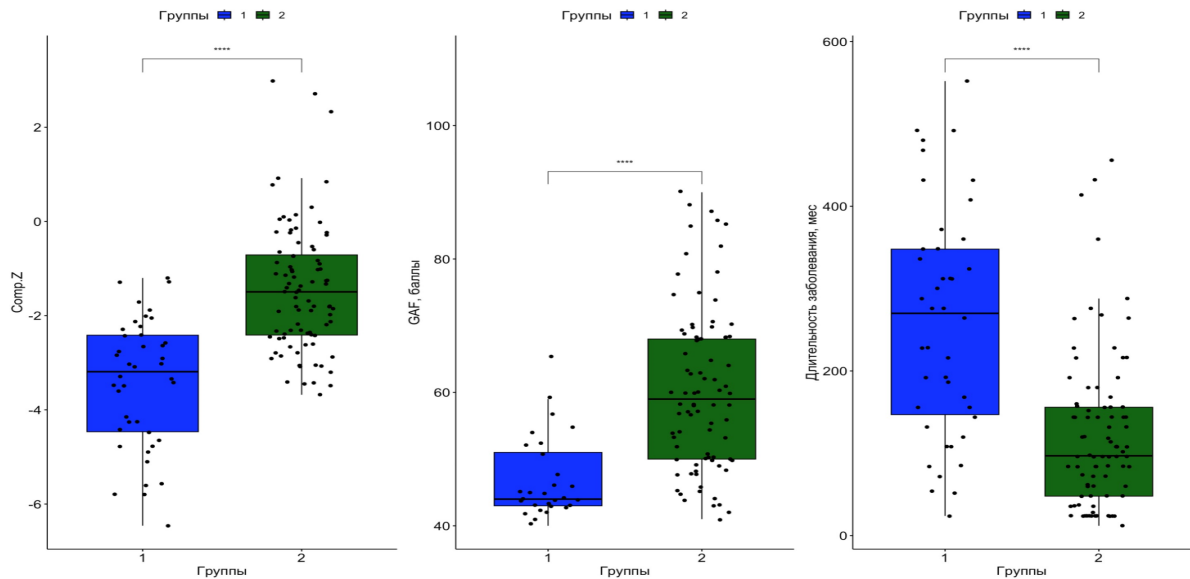


Рисунок 7 — Различия между кластерами пациентов исследуемой выборки пациентов с шизофренией

При сравнении кластеров по баллам шкалы PANSS в рамках пятифакторной модели было выявлено, что группы разделялись преимущественно по когнитивному и негативному факторам (таблица 17). Обнаруженные статистические различия по остальным доменам в целом носили пограничный характер, отражая лишь минимальную вариативность остаточной симптоматики в пределах стабильного состояния пациентов (таблица 17).

Таблица 17 — Различия по выраженности симптоматики согласно 5-факторной модели PANSS между кластерами пациентов с шизофренией

Домен 5-факторной модели PANSS	Медиана кластер 1 (n=42)	IQR 1	Медиана кластер 2 (n=88)	IQR 2	W-критерий Уилкоксона	Уровень значимости различий, p	q-value*
Позитивный	8	4	6	2	2,43	0.003	0.015
Негативный	19	7	17	7	2,60	<0.001	0.001
Когнитивный	15	3	12	3	2,87	<0.001	0.001
Возбуждение	5	1	4	2	2,30	0.015	0.074
Депрессия	7	3	7	5	1,38	0.018	0.089

Примечание к таблице 17: Me — медиана; IQR — межквартильный размах; * — поправка Бонферрони для множественного тестирования.

Построение предиктивной модели влияния изучаемых факторов на глобальное функционирование пациентов с шизофренией. Для оценки факторов, связанных с принадлежностью к группе по показателю глобального функционирования, была использована бинарная логистическая регрессия. По значению GAF пациенты были разделены на две группы: низкого (меньше или равно 70 баллов) и высокого функционирования (более 70 баллов).

Селекция ковариат производилась методом отбора исключением, в исходную модель включались все учетные данные. Возраст не вошел в данную модель в связи с высокой мультиколлинеарностью с длительностью заболевания, но он учитывался при расчете стандартизированных показателей когнитивных функций. Уровень образования оказался незначимым предиктором.

В результате селекции в модель были включены 4 значимых предиктора (рисунок 8): длительность заболевания, уровень баллов по тестам вербальной памяти и «Башня Лондона» батареи ВАСС, а также выраженность негативных симптомов согласно 5-факторной модели PANSS; при этом значимое влияние на глобальное функционирование оказывали только негативные симптомы и баллы по заданию «Башня Лондона», отражающему исполнительские функции.

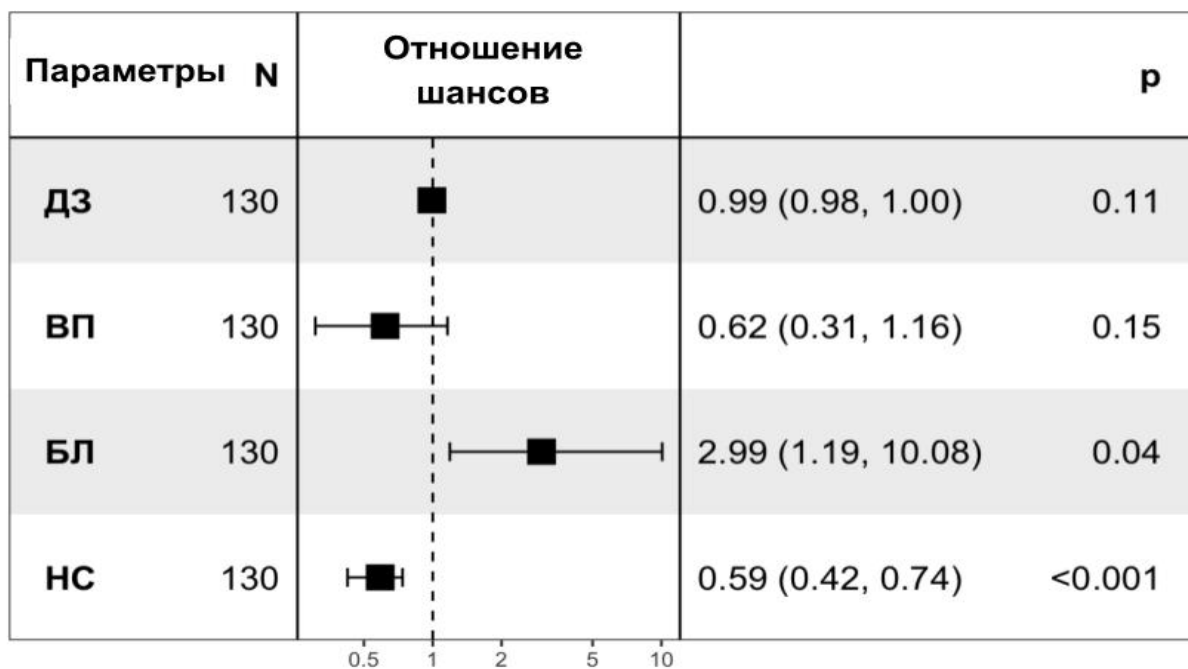


Рисунок 8 — Визуализация модели отношения шансов прогнозируемых значений GAF у пациентов с психозом с использованием модели логистической регрессии

Примечание к рисунку 8: ДЗ — длительность заболевания; ВП — вербальная память; БЛ — тест Башня Лондона; НС — негативные симптомы.

Интерпретация коэффициентов:

- Выраженность негативных симптомов отрицательно ассоциирована с зависимой переменной ($\beta=-0,53$; $p<0,001$), что свидетельствует о снижении вероятности принадлежности к группе высокого функционирования при увеличении выраженности негативной симптоматики.
- Показатели теста «Башня Лондона» ($\beta=1,1$; $p=0,04$), отражающего состояние исполнительской функции, оказывают выраженное положительное влияние на глобальное функционирование; иными словами, высокие результаты выполнения теста были ассоциированы с увеличением вероятности принадлежности к группе высокого функционирования.

Результаты логистической регрессии указывают на то, что большая длительность заболевания, выраженность негативных симптомов и плохие показатели вербальной памяти

связаны с более низким глобальным функционированием, в то время как лучшие показатели теста на исполнительскую функцию, напротив, ассоциированы с более благоприятным функциональным исходом.

Сравнительные показатели когнитивного и глобального функционирования пациентов, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством и шизофренией.

С целью изучения различий между пациентами с рекуррентным депрессивным расстройством и пациентами, страдающими шизофренией, был предпринят сравнительный анализ двух изучаемых выборок. Пациенты с шизофренией (n=130) были значимо моложе пациентов с рекуррентной депрессией (n=146): $34,8 \pm 11,3$ vs $42,9 \pm 13,9$ лет ($p < 0,001$). В группе шизофрении преобладали мужчины (63,1% vs 36,9% женщин), тогда как в группе рекуррентного депрессивного расстройства — женщины (66,4% vs 33,6% мужчин) ($\chi^2=24,02$; $p < 0,001$). По уровню образования группы были сопоставимы: высшее или неполное высшее образование имели 71,2% пациентов с рекуррентной депрессией и 70,8% пациентов с шизофренией ($p=0,57$). Выявленные возрастные различия между выборками закономерны и обусловлены клинко-эпидемиологическими особенностями дебюта шизофрении в молодом возрасте. Кроме того, на специфику возрастного состава повлияли критерии исключения: в исследование не включались пациенты с резистентным течением и комплексной фармакотерапией, что обеспечило преобладание лиц с небольшим стажем заболевания. Достоверные гендерные различия сопоставляемых групп (преобладание мужчин при шизофрении и женщин при рекуррентной депрессии) также предсказуемы. Они полностью согласуются с эпидемиологическими данными о высокой распространенности шизофрении у мужчин и более частой обращаемости за медицинской помощью женщин с аффективной патологией. Полученные демографические расхождения выборок были полностью учтены при последующем многомерном статистическом анализе. С целью обнаружения возможных различий в когнитивном функционировании был проведен сравнительный анализ показателей батареи ВАС (поскольку сравнивались различные нозологические группы, батарея тестов для краткой оценки когнитивных функций была обозначена как ВАС-«Краткая оценка когнитивного функционирования» в группах пациентов с шизофренией и рекуррентным депрессивным расстройством (таблица 18).

Таблица 18 — Показатели выполнения тестов батареи ВАС у пациентов, страдающих шизофренией и у пациентов, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством

	Пациенты с шизофренией	Стандартное отклонение	Пациенты с рекуррентной депрессией	Стандартное отклонение	t-критерий	Критерий различия, p	p_adjusted
Z, вербальная память	-1,65	1,34	0,00	1,77	-8,77	0,000	<0.001
Z, последовательность чисел	-1,26	1,21	-0,17	1,08	-7,90	0,000	<0.001
Z, моторный тест	-1,42	1,58	-1,16	1,29	-1,46	0,144	0,866
Z, кодирование символов	-2,20	1,37	-0,99	1,38	-7,32	0,000	<0.001
Z, семантическая беглость	-1,33	2,04	-0,73	1,20	-2,95	0,004	0,021
Z, Башня Лондона	-1,10	2,09	-0,04	1,49	-4,79	0,000	<0,000

Примечание к таблице 18: p_adjusted — скорректированное p-значение

На рисунке 10 представлено сравнение показателей выполнения батареи ВАС в исследуемых выборках.

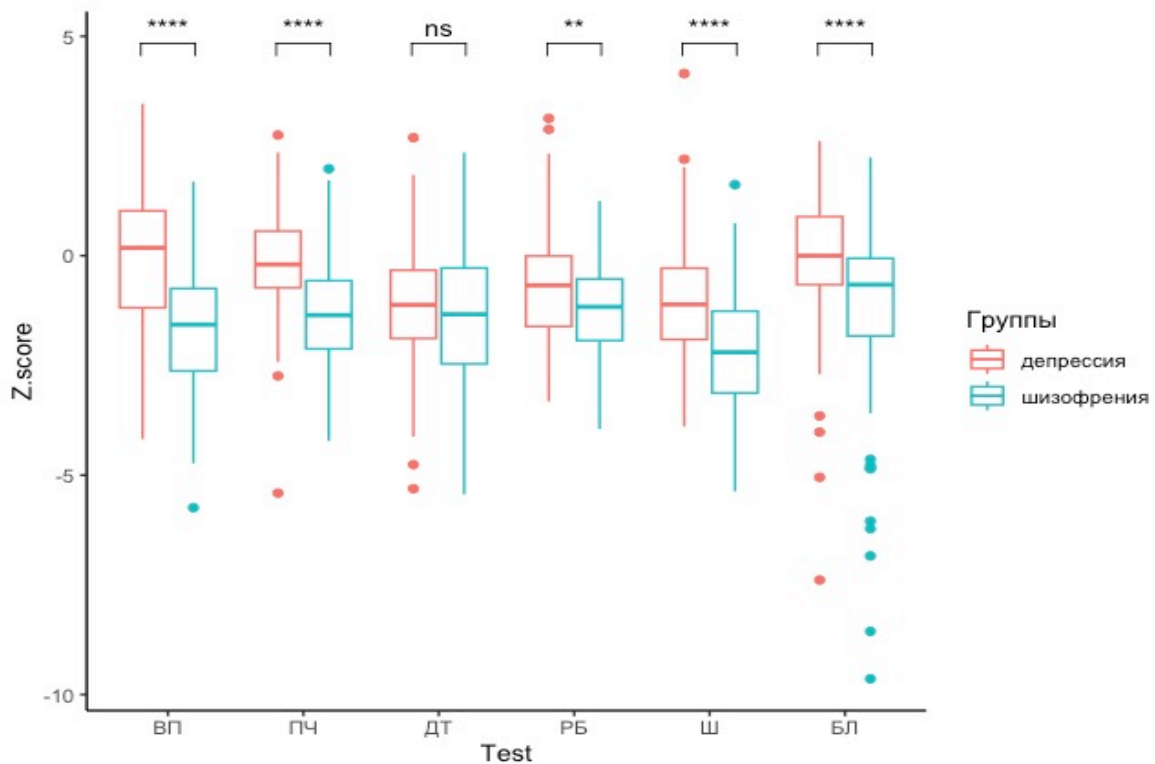


Рисунок 10 — Показатели выполнения тестов батареи ВАС у пациентов, страдающих шизофренией, и у пациентов, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством

Примечание к рисунку 10: ВП — вербальная память; ПЧ — последовательность чисел; ДТ — двигательный тест; РБ — речевая беглость; Ш — тест «Шифровка»; БЛ — тест «Башня Лондона».

Статистически значимые различия между исследуемыми группами были обнаружены по всем проведенным тестам батареи ВАС, за исключением теста с фишками, предназначенного для определения уровня моторной активности. Пациенты с депрессивным расстройством не отличались по уровню моторной активности от пациентов, страдающих шизофренией. Пациенты, страдающие шизофренией, статистически значимо ($p < 0,001$) хуже справлялись с заданиями на вербальную память, последовательность чисел, проблемно-решающее поведение, речевую беглость ($p < 0,05$), демонстрируя худшие параметры когнитивного функционирования по вышеуказанным доменам, что свидетельствует о тотальности нарушений когнитивного функционирования в обеих группах с меньшей выраженностью дисфункции в группе пациентов с рекуррентной депрессией. В ходе сравнительного исследования, оценивающего глобальное функционирование пациентов с шизофренией и рекуррентным депрессивным расстройством по шкале GAF, было установлено, что для пациентов с рекуррентной депрессией характерен более высокий уровень социального функционирования. Средние значения GAF в группе рекуррентной депрессии составили $70,58 \pm 11,49$ баллов, тогда как в группе пациентов с шизофренией они были значительно ниже — $53,19 \pm 14,81$ балла. Различие между группами достигло статистической значимости ($p < 0,005$), что подтверждает более благоприятный профиль глобального функционирования при рекуррентном депрессивном расстройстве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в работе данные свидетельствуют о том, что когнитивный дефицит при шизофрении и рекуррентном депрессивном расстройстве является транснозологическим феноменом, различающимся преимущественно степенью выраженности и структурой вовлечённых когнитивных доменов. Прогнозирование функциональных исходов шизофрении и рекуррентного депрессивного расстройства с учётом не только клинических характеристик заболевания и эффективности фармакотерапии, но и выраженности когнитивных нарушений является неотъемлемой частью персонализированного подхода. На этапе формирования ремиссии наличие и характер когнитивных нарушений, особенно в доменах «горячей» когнитивности, могут служить предикторами дальнейшего функционального прогноза у пациентов с рекуррентной депрессией. На основании проведённого анализа результатов можно сформулировать следующие выводы:

ВЫВОДЫ

1. На основании проведенной на выборке здоровых добровольцев ($n=211$) стандартизации и психометрической адаптации батареи тестов «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами» (ВАС-А), получены нормативные z - и T -показатели с учётом пола и возраста. Полученные данные сопоставимы с оригинальной версией ВАС-А, что позволяет рекомендовать методику для клинического применения в российской популяции в качестве инструмента для оценки выраженности когнитивных нарушений при аффективных расстройствах.
2. Согласно данным обследования при помощи батареи ВАС-А, пациенты с рекуррентным депрессивным расстройством в состоянии формирующейся ремиссии ($n=146$) показали достоверно худшие по сравнению со здоровыми добровольцами результаты по тестам вербальной памяти ($p<0,001$), внимания и бдительности ($p<0,001$), проблемно-решающего поведения ($p<0,001$), что свидетельствует о наличии у них диффузного когнитивного дефицита, даже при минимальной выраженности клинических проявлений депрессии.
 - 2.1. У пациентов с рекуррентной депрессией в состоянии формирующейся ремиссии остаточные проявления нарушений сна, апатии, ангедонии отрицательно влияют на когнитивное функционирование, не связанное с аффектом — «холодные» когнитивные функции ($p_{adj.<0,01}$), в то время как умеренная тревога ассоциируется с более высокими показателями вербальной памяти ($p_{adj.}=0,03$) и общего композитного индекса z ($p_{adj.}=0,04$), но одновременно ухудшает показатели когнитивного контроля в тесте Струпа ($p_{adj.<0,001}$), согласно батарее тестов ВАС-А.
 - 2.2. У пациентов с рекуррентной депрессией в состоянии формирующейся ремиссии, вне зависимости от возрастных групп и степени тяжести перенесенного депрессивного эпизода, были зафиксированы отклонения от нормативных значений по показателям методик для исследования аффективной интерференции батареи тестов ВАС-А: воспроизведение нейтральных слов, нейтральных слов по подсказке, отсроченное воспроизведение нейтральных слов, ошибки отсроченного воспроизведения нейтральных слов (t от 6,84 до 10,01; $p<0,001$), а также аффективной ингибиции: тест

Струпа цветной, тест Струпа цветные нейтральные слова, тест Струпа аффективно окрашенные слова, тест Струпа нейтральные слова (t от 5,52 до 8,60; $p < 0,001$). При этом немедленное воспроизведение аффективно окрашенных слов не отличалось от нормы ($t = -1,81$; $p > 0,05$). Таким образом, подтверждена специфика нарушений «горячей» когнитивности при рекуррентной депрессии, проявляющаяся в относительной сохранности запоминания эмоционально значимой информации на фоне выраженного дефицита запоминания нейтральной информации.

- 2.3. Остаточные проявления тревоги, нарушений сна и концентрации внимания, апатии, ангедонии оказывают отрицательное влияние на когнитивные способности пациентов с рекуррентной депрессией в состоянии формирующейся ремиссии, связанные с аффективной сферой — «горячие» когнитивные функции согласно батарее тестов ВАС-А ($p < 0,001$).
3. Кластерный анализ позволил выделить группу пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством с неблагоприятным функциональным прогнозом. Более низкий уровень глобального функционирования (GAF 59 vs 65 баллов) в стадии формирования ремиссии ассоциирован с большей продолжительностью заболевания (310 vs 73 недели) и снижением результатов по тестам: семантической беглости ($W=3565$; $p=0,001$) и аффективной интерференции — как при немедленном воспроизведении слов (аффективно окрашенных: $W=2733$; $p < 0,001$; нейтральных: $W=2522,5$; $p < 0,001$), так и при воспроизведении по подсказке (аффективно окрашенных: $W=2641$; $p < 0,001$; нейтральных: $W=2431$; $p < 0,05$). Различий по общему баллу MADRS между кластерами не было ($p=0,07$), что подчёркивает самостоятельную прогностическую ценность когнитивных показателей.
4. Разработана прогностическая модель глобального функционирования при рекуррентном депрессивном расстройстве в состоянии формирующейся ремиссии. При помощи логистической регрессии (порог $GAF \geq 70$) установлено, что вероятность низкого функционирования связана с большей выраженностью ангедонии ($\beta = -0,54$; $p = 0,014$) и диссомнии ($\beta = -1,17$; $p = 0,007$), а также депрессивных симптомов в целом согласно рейтингу баллов MADRS ($\beta = -0,53$; $p < 0,001$). Повышение вероятности благоприятного исхода ассоциировано с лучшими показателями теста с вовлеченностью «горячих» когнитивных функций — цветного теста Струпа ($\beta = 0,49$; $p = 0,011$). Модель объясняет до 30% дисперсии и может использоваться для стратификации пациентов.
5. Тяжесть проявлений когнитивного дефицита у пациентов, страдающих шизофренией, вне периода обострения психотических симптомов преимущественно связана с высокой выраженностью когнитивных и негативных симптомов согласно 5-факторной модели PANSS. Установлено, что когнитивный компонент PANSS сопряжён с ухудшением показателей моторного теста, исполнительской функции, вербальной памяти и композитного индекса z (r от $-0,451$ до $-0,301$; $p < 0,05$). Негативный компонент PANSS ассоциирован со снижением вербальной памяти, моторного теста, исполнительской функции и композитного индекса z (r от $-0,283$ до $-0,201$; $p < 0,05$). Позитивный компонент, аффективные проявления (депрессивный компонент) и возбуждение значимых связей с когнитивными показателями не обнаружили ($p > 0,05$). Все субтесты батареи ВАС были значительно ниже нормативных значений (z от $-1,10$ до $-2,20$), что свидетельствует о наличии у пациентов с шизофренией вне

периода обострения психотических симптомов тотального выраженного когнитивного дефицита.

6. Построена прогностическая модель глобального функционирования при шизофрении вне обострения психотических симптомов. При помощи логистической регрессии (порог $GAF \geq 70$) установлено, что вероятность низкого уровня функционирования связана с большей выраженностью негативных симптомов ($\beta = -0,53$; $p < 0,001$). Положительный вклад в вероятность высокого уровня глобального функционирования вносят более высокие показатели исполнительской функции (тест «Башня Лондона»: $\beta = 1,1$; $p = 0,04$). Согласно данным кластерного анализа, более низкий уровень глобального функционирования связан с худшими показателями композитного индекса z батареи тестов BACS (-3,19 vs -1,50), а также с большей продолжительностью заболевания (270 vs 97 недель), тогда как с отдельными тестами значимой связи не выявлено.
7. Пациенты, страдающие шизофренией, вне периода обострения психотических симптомов продемонстрировали статистически значимо ($p < 0,001$) худшие показатели по всем основным доменам когнитивного функционирования согласно батарее тестов BACS: вербальная память, рабочая память и внимание, исполнительская функция, проблемно-решающее поведение, бдительность по сравнению с пациентами с рекуррентным депрессивным расстройством в стадии формирования ремиссии, за исключением моторного теста, что свидетельствует об общей структуре нарушений когнитивного дефицита в обеих группах с меньшей выраженностью дисфункции у пациентов с рекуррентной депрессией. Уровень глобального функционирования при рекуррентном депрессивном расстройстве в стадии формирующейся ремиссии ($GAF 70,58 \pm 11,49$) был значимо выше, чем при шизофрении вне периода обострения психотических симптомов ($GAF 53,19 \pm 14,81$) ($p < 0,005$). Полученные данные поддерживают концепцию единого психопатологического континуума, где диагностические категории различаются степенью выраженности когнитивной дисфункции, а не её наличием или нозоспецифичными качествами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с рекуррентным депрессивным расстройством при достижении ремиссии рекомендуется проведение стандартизированного нейропсихологического обследования с использованием батареи ВАС-А, включающей оценку как «холодных» (вербальная память, внимание, исполнительские функции), так и «горячих» когнитивных функций (аффективно нагруженные задания, тест Струпа). Данное обследование позволяет верифицировать когнитивный дефицит, который не отражается в стандартных психометрических шкалах, но клинически значим для прогноза функционирования.
2. При обследовании пациентов с рекуррентной депрессией в ремиссии сниженные показатели по тестам на «горячие» когнитивные функции и низкий суммарный z-балл батареи ВАС-А следует рассматривать как маркеры ангедонии и апатии, не выявляемых клинически. Данные показатели рекомендуется включать в комплексную оценку качества ремиссии наряду со стандартными психометрическими шкалами.
3. Пациенты с рекуррентной депрессией, у которых в ремиссии выявляются остаточные симптомы ангедонии и диссомнии, а также низкие показатели когнитивного контроля по

цветному варианту теста Струпа, составляют группу риска неблагоприятного функционального исхода. Таким пациентам показана оптимизация терапии (с акцентом на полноту редукции остаточной депрессивной симптоматики) и включение в программы когнитивной реабилитации с целью повышения уровня глобального функционирования.

4. Пациентам с шизофренией рекомендуется проведение нейропсихологического обследования с использованием батареи ВАСС в межприступном периоде, вне обострения психотической симптоматики. Особого внимания требуют пациенты с большей длительностью заболевания и выраженными негативными симптомами, поскольку данные факторы являются независимыми предикторами неблагоприятного функционального исхода. Дополнительным маркером риска служит снижение показателей вербальной памяти, ассоциированное с ухудшением глобального функционирования. Выявленные нарушения служат основанием для интенсификации реабилитационных мероприятий, в том числе направленных на коррекцию исполнительских функций, улучшение которых связано с повышением вероятности благоприятного прогноза.
5. Комплексная оценка когнитивного функционирования в сопоставлении с клинической картиной может способствовать выделению групп риска с вероятностью плохого социального и глобального функционирования для дальнейшей разработки персонализированных фармакотерапевтических и реабилитационных мероприятий.
6. Разработанные в ходе исследования предиктивные модели логистической регрессии рекомендуется применять в клинической практике для стратификации риска нарушения глобального функционирования у пациентов с шизофренией и рекуррентной депрессией. Для пациентов с рекуррентной депрессией в модель включаются показатели ангедонии, диссомнии и результаты теста Струпа, для пациентов с шизофренией — длительность заболевания, степень выраженности негативных симптомов по шкале PANSS и показатели исполнительской функции по батарее ВАСС. Интеграция когнитивных профилей в алгоритмы персонализированного ведения пациентов позволяет обоснованно планировать фармакотерапевтические и реабилитационные вмешательства в соответствии с индивидуальным функциональным прогнозом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Научные статьи в журналах, входящих в перечень ВАК:

1. Янушко, М.Г. Нейрокогнитивный дефицит и депрессивные расстройства: структурно-функциональный подход в сравнительных многомерных исследованиях / Л. И. Вассерман, Н. И. Ананьева, Е. Л. Вассерман, М. В. Иванов, Г. Э. Мазо, Н. Г. Незнанов, А. Л. Горелик, Р. В. Ежова, Б. Б. Ершов, А. В. Сорокина, **М. Г. Янушко** // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2013. – № 4. – С. 58–67.
2. Янушко, М.Г. Когнитивные нарушения при эндогенных психозах: современные представления в свете дименсионального подхода / **М. Г. Янушко**, М. В. Иванов, А. В. Сорокина // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 1. – С. 90–95.
3. Янушко, М.Г. Современные подходы к классификации психических расстройств / Н. Г. Незнанов, М. В. Иванов, Д. Н. Костерин, **М. Г. Янушко** // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2015. – Т. 17, № 5–6. – С. 4–8.
4. Янушко, М.Г. Комплексная диагностика эндогенных депрессий с использованием нейровизуализационных и когнитивных показателей / Л. И. Вассерман, Н. И. Ананьева, М. В. Иванов, А. В. Сорокина, Б. Б. Ершов, Р. В. Ежова, **М. Г. Янушко**, Т. В. Чередникова,

- А. С. Крижановский, А. В. Чуйкова // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева*. – 2014. – № 2. – С. 39–44.
5. Янушко, М. Г. Когнитивные нарушения при аффективных расстройствах: способы диагностики и возможности коррекции / **М. Г. Янушко**, М. В. Шаманина, Р. Киф // *Современная терапия психических расстройств*. – 2015. – № 4. – С. 8–13.
 6. 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, Р. Киф, М. В. Иванов, М. Толмачева // *Российский психиатрический журнал*. – 2015. – № 2. – С. 68–75.
 7. 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. – Т. 27, № 3. – С. 26–31.
 8. Янушко, М. Г. Глазодвигательные реакции как маркер когнитивных нарушений при расстройствах аффективного и тревожного спектра / И. Г. Шалагинова, И. А. Ваколюк, **М. Г. Янушко**, М. В. Шаманина, М. В. Иванов // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева*. – 2018. – № 1. – С. 56–64.
 9. Янушко, М. Г. Генетические корреляты когнитивных нарушений при шизофрении (обзор литературы) / **М. Г. Янушко**, Д. Н. Сосин, М. В. Шаманина [и др.] // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2018. – № 2 (99). – С. 105–110. – DOI: 10.26617/1810-3111-2018-2(99)-105-110.
 10. Янушко, М. Г. Ассоциации полиморфных вариантов генов DRD2, DRD3, HTR2A, BDNF с нарушением когнитивных функций у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией / Д. Н. Сосин, Д. В. Иващенко, А. П. Отмахов, **М. Г. Янушко**, Е. А. Гришина, Д. А. Сычев, М. В. Иванов // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 4–10. – DOI: 10.30629/2618-6667-2019-21-1-4-10.
 11. Янушко, М. Г. Нарушения обоняния у больных с параноидной формой шизофрении / Е. В. Бигдай, М. А. Тумова, Е. А. Безгачева, **М. Г. Янушко**, Л. М. Муслимова, М. В. Иванов // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2020. – № 2 (107). – С. 5–13. – DOI: 10.26617/1810-3111-2020-2(107)-5-13.
 12. Янушко, М. Г. Дисфункция зрительного анализатора при шизофрении и ее связь с когнитивным дефицитом / В. Ю. Карпинская, М. А. Тумова, **М. Г. Янушко**, Д. Н. Сосин, А. А. Максимова, М. В. Иванов // *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. – 2021. – Т. 121, № 8. – С. 61–66. – DOI: 10.17116/jnevro202112108161.
 13. Янушко, М. Г. Взаимосвязь когнитивного статуса и параметров антисаккад у пациентов, страдающих шизофренией / Д. А. Швайко, **М. Г. Янушко**, М. В. Шаманина, М. В. Иванов // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2022. – № 4 (117). – С. 22–32. – DOI: 10.26617/1810-3111-2022-4(117)-22-32.
 14. Янушко, М. Г. Факторы нейровоспаления и когнитивный дефицит при рекуррентной депрессии: поиски патогенетических и терапевтических мишеней / **М. Г. Янушко**, М. В. Шаманина // *Современная терапия психических расстройств*. — 2024. — № 4. — С. 22–28. – DOI: 10.21265/PSYRN.2024.61.34.003

Другие научные публикации по теме диссертационного исследования:

15. Янушко, М. Г. Стандартные показатели шкалы ВАС А «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, Р. С. Киф, М. В. Иванов // XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы»: тезисы / отв. ред. Н. Г. Незнанов. — Казань : Альта Астра, 2015. — С. 82. — ISBN 978-5-905498-35-0.
16. Янушко, М. Г. Анализ параметров когнитивного функционирования у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством / **М. Г. Янушко**, М. В. Шаманина, М. В. Иванов // Школа В. М. Бехтерева: от истоков до современности : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием,

посвящённой 160-летию со дня рождения В. М. Бехтерева и 110-летию Санкт Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева [Электронное издание]. — Санкт Петербург : Альта Астра, 2017. — С. 180–182. — ISBN 978-5-905498-68-8.

17. Янушко, М.Г. Понятие когнитивной ремиссии при депрессивных расстройствах / **М. Г. Янушко**, М. В. Шаманина, М. В. Иванов // Психическое здоровье. — 2017. — Т. 15, № 1 (128). — С. 70–74.
18. Yanushko, M. Cognitive impairment in patients with treatment resistant schizophrenia: associations with DRD2, DRD3, HTR2A, BDNF and CYP2D6 genetic polymorphisms / D. Sosin, D. Ivashchenko, Z. Sozaeva, K. Ryzhikova, V. Fadeeva, V. Chomskaya, R. Sheidakov, **M. Yanushko**, A. Otmakhov, E. Grishina, D. Sychev, M. Ivanov // Neurology, Psychiatry and Brain Research. — 2019. — Vol. 33. — P. 48–55. — DOI: 10.1016/j.npbr.2019.06.003.
19. Янушко, М. Г. Сравнительный анализ когнитивных нарушений у пациентов с проявлениями терапевтической резистентности при шизофрении и без нее / В. В. Фрейзе, Д. Н. Сосин, Д. В. Иващенко, **М. Г. Янушко**, Д. А. Сычев, М. В. Иванов // Материалы XIV Юбилейной Всероссийской школы молодых психиатров «Суздаль-2019» (Суздаль, 17–22 апреля 2019 года). — Кострома : КГТУ, 2019. — С. 352–355.
20. Yanushko, M. G. Cognitive endophenotypes in the treatment of resistant schizophrenia / D. N. Sosin, M. V. Shamanina, **M. G. Yanushko**, M. V. Ivanov // Abstracts of 26th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference “Stress and Behavior” (Saint-Petersburg, Russia, May 16–19, 2019). — Saint-Petersburg : ISBS, 2019. — Vol. 9. — P. 52.
21. Yanushko, M. Impairments of the olfactory system and its relationship to the clinical symptoms and cognitive dysfunction in patients with schizophrenia / M. Tumova, **M. Yanushko**, M. Ivanov, E. Bigdai, V. Samoilov, E. Bezgacheva // European Psychiatry. — 2020. — Vol. 63, Special Issue S1 : Abstracts of the 28th European Congress of Psychiatry. — P. S172–S173. — DOI: 10.1192/j.eurpsy.2020.5.
22. Yanushko, M. Errors in the visual system and cognitive deficit in patients with schizophrenia / M. Tumova, V. Karpinskaia, **M. Yanushko**, M. Ivanov // European Neuropsychopharmacology. — 2020. — Vol. 40, Suppl. 1. — P. S306. — DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.09.396.
23. Янушко, М. Г. Взаимосвязь экстрапирамидных и когнитивных нарушений у больных параноидной шизофренией на фоне антипсихотической и антихолинергической терапии / М. В. Иванов, А. А. Степанова, М. А. Тумова, **М. Г. Янушко** // Превентивная психиатрия: ранняя диагностика и своевременная терапия : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Санкт-Петербург, 26–27 мая 2022 года). — Санкт-Петербург : Альта Астра, 2022. — С. 99–104.
24. Yanushko, M. G. Antipsychotic treatment and cognitive function in patients with schizophrenia // M. A. Tumova, A. A. Stepanova, **M. G. Yanushko**, A. P. Kotsyubinsky, M. V. Ivanov // European Psychiatry. — 2023. — Vol. 66, № S1. — P. S125–S126. — DOI: 10.1192/j.eurpsy.2023.328.

Методические рекомендации:

25. Янушко М.Г. Фармакотерапевтический подход к терапии когнитивных нарушений при шизофрении : методические рекомендации для врачей / М. В. Иванов, **М. Г. Янушко**. — Санкт Петербург : СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2011. — 20 с.
26. Янушко, М.Г. Применение методики «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами» (ВАС-А) : учеб.-метод. рекомендации для врачей / **М. Г. Янушко**, М. В. Шаманина, Т. А. Аристова, М. В. Иванов ; СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева. — Санкт-Петербург, 2015. — 25 с.

Главы в руководствах и монографиях:

27. Янушко, М.Г. Анализ когнитивного функционирования у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством / **М. Г. Янушко**, М. В. Шаманина, М. В. Иванов // Инновационные подходы к диагностике и лечению психических расстройств / И. О. Аксенова, Н. И. Ананьева, Ю. А. Бельцева [и др.]. — Санкт Петербург : КОСТА, 2018. — С. 8–20. — ISBN 978-5-91258-411.

28. Янушко, М. Г. Шизофрения / **М. Г. Янушко** // Биопсихосоциальная психиатрия : руководство для врачей / Н. Г. Незнанов, А. П. Коцюбинский, Г. Э. Мазо. — Москва : Специальное Издательство Медицинских Книг, 2020. — С. 391–398. — ISBN 978-5-91894-089-1.
29. Янушко, М. Г. Категориальная и дименсиональная оценка аутохтонных психических расстройств / Н. Г. Незнанов, А. П. Коцюбинский, Г. Э. Мазо, **М. Г. Янушко** // Биопсихосоциальная психиатрия : руководство для врачей / Н. Г. Незнанов, А. П. Коцюбинский, Г. Э. Мазо. — Москва : Специальное Издательство Медицинских Книг, 2020. — С. 152–182. — ISBN 978-5-91894-089-1.
30. Янушко, М. Г. Постановка проблемы. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах / Н. Г. Незнанов, М. В. Иванов, **М. Г. Янушко**, М. В. Шаманина; под ред. Н. Г. Незнанова, М. В. Иванова // Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах : диагностика, клиника, терапия. — Москва : МЕДпресс-информ, 2021. — С. 4–70. — ISBN 978-5-00030-992-6.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- BAC — Brief Assessment of Cognition (Краткая оценка когнитивных функций)
- BAC-A — Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders (Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами)
- BACS — Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией)
- GAF — Global Assessment of Functioning Scale (Шкала глобального функционирования)
- MADRS — Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Шкала депрессии Монтгомери-Асберг)
- PANSS — Positive and Negative Syndrome Scale (Шкала оценки позитивных и негативных симптомов)
- RDoC — Research Domain Criteria (исследовательские критерии доменов)
- МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина