УДК 616.89-008.454:615.015.46]-008.15

Канд. мед. наук, доц. Л. В. РАХМАН

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОКОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ ІЗ ТЕРАПЕВТИЧНО РЕЗИСТЕНТНИМИ ДЕПРЕСІЯМИ В АСПЕКТІ ЇХ КЛІНІЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Виявлено високу частоту когнітивної дисфункції (порушення уваги, пам'яті, психомоторних і виконавчих функцій, труднощі в прийнятті рішень, дефіцит обробки інформації), установлено складний характер співвідношення між депресивною симптоматикою та когнітивними порушеннями при терапевтично резистентних депресіях.

Ключові слова: терапевтично резистентні депресії, когнітивні порушення, психопатологічна характеристика.

Стан поширеності депресивних розладів у популяції є центральною проблемою сучасної психіатрії, оскільки негативним чином впливає на соціально-економічні показники через високий ступінь соціально-трудової дезадаптації хворих, а також великий відсоток інвалідизації, спричиненої депресією [1]. Серед депресій від 30–60 % є терапевтично резистентними, що значно поглиблює проблематику цієї нозології [2]. Когнітивне функціонування давно розглядається як один із маркерів депресивних розладів, поняття когнітивного дефіциту є невід'ємною складовою депресивного стану. Симптоми порушень у когнітивній сфері — одні із діагностичних критеріїв для депресії, зокрема зниження концентрації уваги, порушення пам'яті, процесів планування діяльності та прийняття рішень, сповільнення мовлення. На сучасному етапі когнітивні порушення при депресивних розладах опинилися у фокусі уваги дослідників не лише як один із основних проявів хвороби, але і як один із визначальних критеріїв ефективності лікування та подальшого соціального функціонування пацієнтів [3–5]. Сьогодні саме якість соціального функціонування на фоні редукції афективної симптоматики є визначальною при оцінці ефективності антидепресивної терапії. За даними різних авторів, когнітивні розлади при терапевтично резистентних депресіях (ТРД) трапляються в 94 % випадків та зберігаються у вигляді резидуальної симптоматики в 44 % випадків у ремісії [3, 6–8]. Факторами, які впливають на розвиток та тяжкість когнітивних розладів при ТРД визначено вік пацієнта, рівень освіти, час початку захворювання, тривалість захворювання, кількість епізодів, клініко-психопатологічний тип епізодів, коморбідні стани (тривога, супровідні захворювання), схему лікування [2, 6, 9]. Патоморфологічним субстратом когнітивних розладів при ТРД є порушення процесів нейропластичності. Завдяки останнім науковим досягненням із використанням сучасних методів дослідження було встановлено, що при депресивних розладах наявні виражені як ультраструктурні, так і макроморфологічні зміни у деяких структурах мозку. Відомо, що зв'язки дорзолатеральної лобної кори і стріаторного комплексу беруть участь у формуванні позитивного емоційного підкріплення під час досягнення мети діяльності. Порушення цих зв'язків унаслідок феномену роз'єднання спричиняє недостатність позитивного підкріплення і, як наслідок, стан хронічної фрустрації, що призводить до виникнення депресій. Доведено, що у пацієнтів із ТРД зменшені розміри гіпокампу, причому ступінь зменшення його об'єму корелює з кількістю перенесених хворим епізодів депресії. Разом із тим установлено, що в гіпокампі зменшується не тільки кількість нейрональних клітин, але й знижується кількість функціонуючих синапсів, зменшуються довжина дендритів та їхня розгалуженість, припиняються процеси нейрогенезу. Одночасно зменшуються розміри префронтальної кори у вигляді зменшення щільності і розмірів клітин кори головного мозку (як нейронів, так і гліальних клітин), про що свідчать гістологічні дослідження біоптатів. Водночас прижиттєві дослідження таких хворих із використанням позитронно-емісійної томографії виявили у них зниження кровообігу і метаболізму глюкози в цій частині мозку. Останнім часом структурні та функціональні зміни було виявлено у мигдалеподібному тілі. Доведено, що у депресивних хворих, резистентних до застосованої терапії, наявні збільшення в ньому кровообігу і метаболізму глюкози, які ще більше посилюються із тяжкістю депресивного стану. При цьому розміри мигдалеподібного тіла у таких хворих на ранніх етапах депресії частіше збільшуються. Однак із часом у міру продовження захворювання, навпаки, відбувається зменшення його

www.mps.kh.ua

© Л. В. РАХМАН, 2014

розмірів. Важливим відкриттям у ході нещодавно проведених досліджень було визначення глутамату як біохімічної основи нейропластичності. Глутамат є збуджуючим нейромедіатором, вкрай необхідним головному мозку для нормального нейронального функціонування. Проте у разі його надлишку в мозку людини запускається каскад реакцій, який призводить до пошкодження і загибелі нейронів. Доведено, що саме нейротоксичними ефектами глутамату обумовлені зазначені структурні зміни в головному мозку у пацієнтів із ТРД. Таким чином, когнітивні порушення у розумінні патогенезу та клініки ТРД посідають одне з провідних місць, а ступінь порушення пізнавальних функцій є важливим маркером ефективності лікування та предиктором подальшої соціальної реабілітації навіть у більшому об'ємі, ніж вираженість депресивних симптомів [4–6, 10].

Метою проведеного дослідження був аналіз особливостей нейрокогнітивного дефіциту у хворих із ТРД в аспекті їх клінічного поліморфізму.

До проведеного дослідження на основі інформованої усвідомленої згоди було залучено 87 пацієнтів, із них — 24 чоловіка та 63 жінок віком 22–40 років із верифікацією діагнозу згідно з критеріями МКХ-10: депресивний епізод у структурі біполярного афективного розладу різного ступеня тяжкості (F31.3–F31.5), депресивний епізод (F32), рекурентний депресивний розлад (F33), дистимія (F34.1) з ознаками резистентності (депресію вважали резистентною, якщо впродовж двох послідовних курсів (по 3–4 тижні) адекватної монотерапії фармакологічно відмінними препаратами відзначалася відсутність або недостатність клінічної ефективності (редукція симптоматики за шкалою Гамільтона становила менше 50 %) [2, 11]. Усі пацієнти на момент проведення дослідження перебували в КЗ «Львівська обласна клінічна психіатрична лікарня», обстеження проводилося на першому тижні стаціонарного лікування. Клініко-психопатологічний метод ґрунтувався на принципах проведення психіатричного обстеження пацієнтів згідно з клінічними критеріями МКХ-10. Оцінювався психічний стан пацієнтів шляхом аналізу скарг, анамнестичних даних, вивчення симптомів, синдромів, було дано їх психопатологічну інтерпретацію і співвідношення з класифікаційними характеристиками МКХ-10. Із метою стандартизованої оцінки клінічних проявів депресивного розладу і ступеня його вираженості використовували шкалу Гамільтона — HAMD-21, за допомогою якої було визначено ТРД за ступенем тяжкості: показник 7–16 балів розцінювався як легкий, 17–27 балів — як середньої тяжкості, тяжкі депресії кваліфікувалися за показниками більше 27 балів. Для оцінки когнітивної функції пацієнтів використовувалася шкала MMSE — Mini-Mental State Examination (коротка шкала оцінки психічного статусу). Результат отримували шляхом сумації балів (максимальна кількість — 30). Про відсутність порушень когнітивних функцій свідчив результат 28–30 балів, когнітивні порушення були наявними при сумі 24–27 балів, причому легка когнітивна дисфункція діагностувалася при 26–27 балах, а помірна — при 24–25. Результат нижче 24 балів кваліфікували як деменцію. Як інструмент для дослідження об'єктивних показників когнітивних функцій нами використано Монреальську когнітивну шкалу, так званий MoCA-тест (Z. Nasreddin, 1996), яка дає змогу оцінити різні когнітивні сфери: увагу і концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мовлення, конструктивно-зорові навички, абстрактне мислення, лічбу і орієнтацію. Час для проведення становить 10 хв. Оцінка у 26–30 балів свідчить про нормальний когнітивний статус. При 18–26 балах реєструється легкий ступінь когнітивних порушень, при 10–17 — помірний. Менше 10 балів за шкалою визначається як глибокий ступінь когнітивного дефіциту [12]. У процесі психологічного обстеження також використовували тест на зорово-моторну координацію (Trail making test, TMT, R. M. Reitan, D. Wolfson, 1993). За частиною А оцінюється моторна координація, за частиною В — увага, робоча пам'ять і виконавча функція. Результат визначається часом, витраченим на виконання завдань обох частин (А і В), але не більше 4 хв. За допомогою тесту швидкості мовленнєвих відповідей (Verbal fluency test, VFT, M. D. Lezak, 1995) ми вивчали вербальну асоціативну продуктивність (літерна частина) та лексичні системи (категоріальна частина), запас семантичної пам'яті, виконавчі функції. Для оцінки інтенсивності та вибірковості уваги і дослідження виконавчих функцій використано тест Струпа (Stroop color word interference test, J. R. Stroop, 1935).

Критеріями виключення із дослідження були дані про перенесені органічні захворювання центральної нервової системи, залежність від психоактивних речовин, наявність ознак метаболічних захворювань, передозування лікарськими засобами, а також черепно-мозкова травма в анамнезі.

На першому етапі роботи було проведено детальний аналіз соціодемографічних показників обстежених пацієнтів. Середній вік вибірки хворих становив 32,2±4,7 року. За освітньо-кваліфікаційним рівнем група була представлена таким чином: із базовою середньою освітою було 7 осіб (8,0 %), із середньою спеціальною — 42 (48,3 %), вищу освіту мали 38 (43,7 %) пацієнтів. Характеристика зайнятості в обстеженого контингенту хворих виявила, що роботу мали 33 особи, безробітними

www.mps.kh.ua

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за ступенем тяжкості депресивної симптоматики (за шкалою Гамільтона — 21 пункт HAM-D21)

Ступінь тяжкості	Нозологічна належність	F31	F32	F33	F34	Разом
Легкий	абс. ч.	1	—	1	1	3
	%	1,1	—	1,1	1,1	3,3
Середній	абс. ч.	4	3	4	4	15
	%	4,6	3,5	4,6	4,6	17,3
Тяжкий	абс. ч.	23	14	28	4	69
	%	26,4	16,2	32,2	4,6	79,4

були 28 хворих, а на інвалідності перебували 26 пацієнтів, що становить 37,9 %; 32,2 % та 29,9 % відповідно. Серед працюючих хворих основна частина була зайнята розумовою працею — 24 (27,6 %) особи, фізичною — 9 (10,3 %).

Час перебігу резистентної депресії в групі обстежених пацієнтів становив 4,4±0,7 року із загальною тривалістю захворювання 12,1±3,4 року. Середній вік маніфесту захворювання — 20,3±3,4 року, маніфестація резистентності виявлялася у середньому в 20,6±2,7 року. Тривалість епізоду ТРД в обстежених пацієнтів була у середньому 8,2±1,3 місяця, кількість перенесених епізодів депресії до розвитку резистентності становила 3,4±0,4.

За допомогою шкали Гамільтона — 21 пункт (HAM-D21) було проведено оцінку ТРД за ступенем тяжкості. Розподіл пацієнтів за цим показником відображено в табл. 1.

Як видно із наведених даних, у переважної більшості пацієнтів (79,4 %) відзначалася депресивна симптоматика тяжкого ступеня (понад 27 балів за шкалою Гамільтона — 21 пункт (HAM-D21)), за нозологічними характеристиками це в основному хворі із біполярним афективним розладом, депресивним епізодом (26,4 %) та рекурентним депресивним розладом (32,2 %). На основі отриманих у ході дослідження даних у структурі депресивного синдромокомплексу виділено симптоми, які найбільш характерні для пацієнтів із ТРД. Серед них — зниження інтересів до тих речей, які раніше цікавили, в 83,9 % випадків, зниження здатності переживати задоволення — в 95,4 %, відчуття апатії — у 55,2 %, слабкість, анергія — в 74,7 %, підвищена втомлюваність — в 63,2 %, тривога, страх — в 83,9 %, порушення сну — в 86,2 %, соматичні скарги — в 55,2 % випадків. Досить високим виявився рівень суїцидальності: 40,2 % хворих виявляли суїцидальні думки, тенденції, були наявні також суїцидальні спроби. Узагальнені дані щодо психопатологічної структури ТРД подано в табл. 2.

Як засвідчили результати клініко-психопатологічного обстеження хворих із ТРД, 86,4 % із них висловлювали скарги щодо порушень у пізнавальній сфері. Найчастіше хворі скаржилися на втрату впевненості у собі, зниження самооцінки, песимістичні погляди на майбутнє, негативний ретроспективний аналіз, порушення концентрації уваги, зниження пам'яті, особливо на поточні події, недостатню здатність розуміння інформації, порушення абстрактного мислення, соціальних зв'язків, соматопсихічну деперсоналізацію, зниження здатності до прийняття рішень. Із урахуванням цього факту дані клінічної оцінки і скарг пацієнтів було доповнено нейропсихологічним дослідженням рівня когнітивного функціонування. За критеріями шкали MMSE у 12 (13,8 %) пацієнтів засвідчено відсутність когнітивних порушень. Когнітивний дефіцит визначався у 75 хворих, що становило 86,2 %. При цьому легкий ступінь когнітивного зниження виявлено у 37 (42,5 %) пацієнтів, у 36 (41,4 %) пацієнтів встановлено помірний рівень когнітивної дисфункції, а у 2 випадках (2,3 %) зареєстровано показники, характерні для початкової деменції.

Загальний бал за Монреальською когнітивною шкалою становив 21±2,4. Найбільш значними виявилися зміни нейродинамічних параметрів забезпечення діяльності хворих із ТРД — коливання продуктивності, а також уповільнення темпу психічних процесів. Зафіксовано також істотні функціональні порушення довільної уваги з підвищеним відволіканням на зовнішні стимули, що обумовлює легкість синтезу побічних асоціацій та накладення їх на поточну діяльність. Характерними є модально-неспецифічні розлади короткочасної пам'яті, особливо в мовленнєво-руховій та зоровій частинах.

Проведення тестування на зорово-моторну координацію, зв'язок символів засвідчило наявність розладів довільної уваги у пацієнтів із ТРД, яке виявлялося зниженням здатності до переключення уваги при зміні завдань. Це насамперед ілюструє нейродинамічний характер розладів уваги за відсутності первинних регуляторних порушень.

www.mps.kh.ua

Таблиця 2

Психопатологічна структура депресивного синдромокомплексу у хворих із терапевтично резистентними депресіями, абс. ч. (%)

Афективні прояви	Ступінь тяжкості депресії			Разом
	легкий	середній	важкий	
Зниження інтересів	3 (3,4)	12 (13,8)	58 (66,7)	73 (83,9)
Зниження здатності переживати задоволення	2 (2,3)	15 (17,2)	66 (75,9)	83 (95,4)
Апатія	—	7 (8,1)	41 (41,1)	48 (55,2)
Роздратованість	1 (1,1)	8 (9,2)	26 (29,9)	35 (40,2)
Відчуття безпомічності	—	4 (4,6)	31 (35,6)	35 (40,2)
Відчуття відчаю	—	4 (4,6)	36 (41,4)	40 (46,0)
Суїцидальні думки	—	7 (8,1)	28 (32,2)	35 (40,2)
Слабкість, анергія	1 (1,1)	11 (12,6)	53 (60,9)	65 (74,7)
Підвищена втомлюваність	2 (2,3)	9 (10,3)	44 (50,6)	55 (63,2)
Панічні напади	—	4 (4,6)	26 (29,9)	30 (34,5)
Тривога, страх	—	12 (13,8)	61 (70,1)	73 (83,9)
Порушення сну	1 (1,1)	8 (9,2)	66 (75,9)	75 (86,2)
Соматичні скарги	—	9 (10,3)	39 (44,8)	48 (55,2)
Втрата ваги	1 (1,1)	7 (8,1)	34 (39,1)	42 (48,3)
Іпохондричні переживання	—	4 (4,6)	28 (32,2)	32 (36,8)

www.mps.kh.ua

За допомогою тесту VFT установлено високий ступінь відволікання пацієнтів від завдання, швидку втрату зацікавленості, необхідність повторної стимуляції до подальшого виконання завдань. Істотними виявилися порушення семантичної пам'яті.

За тестом Струпа у пацієнтів, які страждають на ТРД, відзначено тяжкість у переході від вербальних функцій до сенсорно-перцептивних, а це свідчить знову ж таки про труднощі із переключенням уваги. Параметри когнітивного функціонування узагальнено в табл. 3.

Таблиця 3

Показники когнітивного функціонування у хворих із терапевтично резистентними депресіями

Метод нейропсихологічного дослідження	Показники
MMSE	25,2±1,7
MoCA-тест	21±2,4
TMT, частина A	41,7± 0,8
TMT, частина B	92,5±10,3
VFT, літерна частина	18,4± 2,7
VFT, категоріальна частина	23,7±3,1
Тест Струпа, частина 1	64,7±8,2
Тест Струпа, частина 2	184,5±10,8

Якісна характеристика когнітивних порушень при ТРД засвідчила неоднорідність їх структури. В основному вони мають характер нейрокогнітивного дефіциту і виявляються порушеннями виконавчих функцій, уваги, пам'яті, швидкості перебігу психомоторних процесів та оптико-просторових здібностей. Вивчено особливості когнітивних порушень залежно від психопатологічного варіанту депресивного синдрому. Так, у пацієнтів із тривожним (ажитованим) варіантом виявлено істотні ускладнення під час виконання завдань, зростання кількості помилок, порушення психомоторної координації, зорово-просторової функції та довготривалої пам'яті. Відзначено коливання продуктивності психічної діяльності, імпульсивність психічних процесів. Астено-анергічний варіант характеризувався загальмованістю темпу психічної активності, інертністю та спустошеністю психічних процесів. Когнітивна дисфункція характеризувалася порушенням стійкості та зниженням концентрації уваги, короткотривалої і довготривалої пам'яті. При апатико-адинамічному клінічному варіанті терапевтично резистентних депресій феноменологія когнітивного дефіциту вирізняється вираженою психомоторною загальмованістю, втратою здібності відчувати задоволення, зниженням мотивації, труднощами в зосередженні та прийнятті рішень, у структурі переважають порушення динамічного праксису, уваги, розлади зорово-просторової функції та пам'яті. Значною мірою на пізнавальну сферу пацієнтів із ТРД впливають афективно-когнітивні викривлення, які сприяють виникненню нереалістичних уявлень, оцінок та суджень у хворих. Характерними

рисами когнітивного дефіциту є такі складові депресивного синдрому, як порушення самоаналізу, самооцінки та саморегуляції психічних процесів (пам'яті, мислення, уваги) — метакогнітивні порушення. Причому чим тяжчий прояв депресивної симптоматики, тим більше в генезі когнітивних порушень відіграють роль афективно-когнітивні викривлення та метакогнітивні зсуви.

Таким чином, проведене дослідження виявило високу частоту нейрокогнітивного дефіциту (порушення уваги, пам'яті, труднощі в прийнятті рішень, дефіцит обробки інформації), психомоторних і виконавчих функцій, а також установило складний характер співвідношення між депресивною симптоматикою та когнітивними порушеннями при ТРД.

Список літератури

1. *Михайлов Б. В.* Современное состояние проблемы депрессивных расстройств / Б. В. Михайлов, Т. Е. Яковцова // Проблеми медичної науки та освіти.— 2006.— № 2.— С. 65–69.
2. *Быков Ю. В.* Резистентные к терапии депрессии / Ю. В. Быков.— Ставрополь, 2009.— 77 с.
3. *Бачинська Н. Ю.* Синдром помірних когнітивних порушень, віковий аспект / Н. Ю.Бачинська, В. О. Холін // Журн. практичного лікаря.— 2007.— № 3.— С. 46–51.
4. *Дамулин И. В.* Легкие когнитивные нарушения / И. В. Дамулин // Consilium medicum.— 2004.— Т. 6, № 2.— С. 149–153.
5. Сучасна діагностика і лікування в неврології та психіатрії; за ред. Т. С. Міщенко, В. С. Підкоритова // Довідник лікаря «Невролог, психіатр».— К.: Доктор-Медіа, 2008.— 624 с.
6. *Вертоградова О. П.* Затяжные депрессии (закономерности формирования, прогноз, терапия) / О. П. Вертоградова, В. В. Петухов // Социальная и клиническая психиатрия.— 2005.— № 4 (15).— С. 18–23.
7. *Яхно Н. Н.* Легкие и умеренные когнитивные нарушения в пожилом возрасте / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров // Терапевтический архив.— 2006.— № 1.— С. 80–83.
8. *Al-Harbi K. S.* Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions / K. S. Al-Harbi // Patient Prefer Adherence.— 2012.— Vol. 6.— P. 369–388.
9. *Мазо Г. Э.* Терапевтические резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению / Г. Э. Мазо, С. Е. Горбачев, Н. Н. Петрова // Вестн. Санкт-Петербургского университета.— 2008.— № 2.— С. 87–96.
10. *Підкоритов В. С.* Сучасні підходи до лікування «фармакорезистентних» депресій / В. С. Підкоритов // Укр. вісн. психоневрології.— 2010.— Т. 18, вип. 2 (63).— С. 55–57.
11. *Fava M.* Diagnosis and definition of Treatment — Resistant Depression / M. Fava // Biol. Psychiat.— 2003.— Vol. 53.— P. 649–659.
12. *Dierckx E.* The montreal cognitive assessment instrument: influence of depressive symptoms / E. Dierckx // Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.— 2014.—Vol. 10, № 4.— P. 437–P438.

www.mps.kh.ua

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА У БОЛЬНЫХ С ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНЫМИ ДЕПРЕССИЯМИ В АСПЕКТЕ ИХ КЛИНИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА

Л. В. РАХМАН

Выявлена высокая частота когнитивной дисфункции (нарушения внимания, памяти, психомоторных и исполнительных функций, трудности в принятии решений, дефицит обработки информации), установлен сложный характер соотношения между депрессивной симптоматикой и когнитивными нарушениями при терапевтически резистентных депрессиях.

Ключевые слова: терапевтически резистентные депрессии, когнитивные нарушения, психопатологическая характеристика.

THE FEATURES OF NEUROCOGNITIVE DEFICIENCY IN PATIENTS WITH TREATMENT RESISTANT DEPRESSIONS IN TERMS OF THEIR CLINICAL POLYMORPHISM

L. V. RAKHMAN

The study revealed a high frequency of cognitive dysfunction (disorders of attention, memory, psychomotor and executive functions, difficulties in decision making, deficiency in information processing). A complex character of relationships between depressive symptoms and cognitive impairment in treatment resistant depression was determined.

Key words: treatment resistant depression, cognitive dysfunction, psychopathological characteristic.

Надійшла 27.08.2014