Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2021, т. 121, №4, с. 12-18
https://doi.org/10.17116/jnevro202112104112

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2021, vol. 121, no. 4, pp. 12-18
https://doi.org/10.17116/jnevro202112104112

Когнитивные нарушения у пациентов с биполярным аффективным расстройством в ремиссии

© Е.М. ЧУМАКОВ[1, 2], Н.Н. ПЕТРОВА[1], О.В. ЛИМАНКИН[2, 3, 4], Ю.В. АШЕНБРЕННЕР[1, 2]

[1]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;
[2]СПБ ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко», Санкт-Петербург, Россия;
[3]ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России, Санкт-Петербург, Россия;
[4]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Определение частоты, структуры и выраженности когнитивных нарушений у пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) в ремиссии.

Материал и методы. Обследованы 85 пациентов с БАР I типа (*n*=64) и II типа (*n*=21) в ремиссии (средний возраст 36,6±5,7 года). Выраженность психопатологической симптоматики оценивалась с помощью шкалы депрессии Гамильтона (HDRS) и шкалы мании Янга (YMRS), когнитивные нарушения — с использованием методики Краткого нейропсихологического обследования когнитивной сферы (КНОКС).

Результаты и заключение. Когнитивные нарушения выявлены у 43,5% обследованных пациентов. Частота и структура когнитивных нарушений при БАР I типа и II типа в ремиссии не различались. Обследованные пациенты с когнитивными нарушениями характеризовались снижением скорости психических процессов, снижением рабочей памяти и нарушениями внимания. Выявлена ассоциированность общего балла КНОКС с возрастом пациентов, длительностью заболевания, общими баллами HDRS и YMRS. Результаты исследования свидетельствуют в пользу аффективной природы когнитивного дефицита у обследованных пациентов. Когнитивные нарушения у пациентов с БАР в ремиссии являются значимой терапевтической мишенью.

Ключевые слова: *биполярное аффективное расстройство, ремиссия, когнитивные нарушения, резидуальные симптомы.*

Информация об авторах:
Чумаков Е.М. — https://orcid.org/0000-0002-0429-8460
Петрова Н.Н. — https://orcid.org/0000-0003-4096-6208
Лиманкин О.В. — https://orcid.org/0000-0001-6318-7536
Ашенбреннер Ю.В. — https://orcid.org/0000-0003-0032-1704
Автор, ответственный за переписку: Чумаков Егор Максимович — e-mail: chumakovegor@gmail.com

Как цитировать:
Чумаков Е.М., Петрова Н.Н., Лиманкин О.В., Ашенбреннер Ю.В. Когнитивные нарушения у пациентов с биполярным аффективным расстройством в ремиссии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):12–18.
https://doi.org/10.17116/jnevro202112104112

Cognitive impairment in remitted patients with bipolar disorder

© E.M. CHUMAKOV[1, 2], N.N. PETROVA[1], O.V. LIMANKIN[2, 3, 4], YU.V. ASHENBRENNER[1, 2]

[1]St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;
[2]Kashchenko Psychiatric Hospital No. 1, St. Petersburg, Russia;
[3]St. Petersburg Institute of Advanced Training of Medical Experts, St. Petersburg, Russia;
[4]Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To assess the frequency and severity of cognitive impairment as well as its correlations with clinical characteristics in remitted patients with bipolar disorder (BD).

Material and methods. Eighty-five patients with BD type I (64 patients) and BD type II (21 patients) in remission were examined (average age 36.6±5.7). Affective symptoms were assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and Young's Mania Rating Scale (YMRS). Cognitive impairment was assessed using the Brief Neuropsychological Cognitive Examination (BNCE).

Results. Cognitive impairment was revealed in 43.5% of the patients. The frequency and structure of cognitive impairment in patients with BD type I and type II did not differ. The patients with cognitive impairment were characterized by decreased speed of mental processes, decreased working memory and attention deficit. The correlation of the total BNCE score with the age of the patients, duration of the disease, total HDRS and YMRS scores was revealed.

Conclusion. The results demonstrate the affective nature of cognitive deficit in the patients. Cognitive impairment in remitted patients with BD is a significant therapeutic target.

Keywords: *bipolar disorder, remission, cognitive impairment, residual symptoms.*

Information about the authors:
Chumakov E.M. — https://orcid.org/0000-0002-0429-8460
Petrova N.N. — https://orcid.org/0000-0003-4096-6208
Limankin O.V. — https://orcid.org/0000-0001-6318-7536
Ashenbrenner Yu.V. — https://orcid.org/0000-0003-0032-1704
Corresponding author: Chumakov E.M. — e-mail: chumakovegor@gmail.com

To cite this article:
Chumakov EM, Petrova NN, Limankin OV, Ashenbrenner YuV. Cognitive impairment in remitted patients with bipolar disorder. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):12–18. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202112104112

Биполярное аффективное расстройство (БАР), являясь одним из самых распространенных психических расстройств [1], не только негативно влияет на качество жизни [2] и приводит к снижению социального функционирования пациентов [3—6], но и ассоциируется с большим бременем затрат государства и семьи на лечение и уход [7, 8]. Снижение социального функционирования у пациентов с БАР проявляется не только в период обострения, но и во время стойкой ремиссии [9]. В числе возможных причин ухудшения социального функционирования пациентов с БАР в ремиссии рассматриваются когнитивные нарушения [10] и резидуальные симптомы [11, 12].

В последние десять лет растет интерес исследователей к вопросам диагностики и лечения когнитивных нарушений, связанных с БАР, поскольку они сохраняются в периоды ремиссии и могут значительно влиять на психосоциальное функционирование пациентов [13, 14]. Когнитивные нарушения выявляются уже в дебюте заболевания и связаны преимущественно с общим дефицитом психической активности, а их тяжесть нарастает с увеличением длительности заболевания [15]. Частота когнитивных нарушений у пациентов с БАР в ремиссии достигает 40—50% случаев, а связь когнитивных нарушений с острым эпизодом или аффективными симптомами выявляется не всегда [16]. Показано, что даже легкие когнитивные нарушения у пациентов с БАР в ремиссии могут обусловить снижение качества жизни пациентов [17]. Отмечено, что нарушения познавательных процессов у больных БАР носят неотчетливый и полиморфный характер, это определяет необходимость адекватной нейропсихологической диагностики [15]. Предполагается, что нарушения внимания, рабочей и вербальной памяти являются наиболее распространенными когнитивными нарушениями при биполярном расстройстве [18].

Продолжается дискуссия о сроках развития и характеристиках когнитивных нарушений при БАР, их зависимости от состояния больных [19]. Высказываются противоречивые мнения о том, являются ли когнитивные нарушения у больных БАР в ремиссии одним из проявлений резидуальных симптомов заболевания [20] или самостоятельным психопатологическим доменом БАР [21]. В пользу первого свидетельствуют данные о том, что наличие резидуальных симптомов депрессии негативно влияет на внимание и вербальную память, скорость психических процессов [10, 23]. При этом высказываются предположения об общем патогенезе эмоциональных и когнитивных нарушений, исходя из нейроанатомического, нейропсихологического, электрофизиологического и нейровизуализационного анализов конкретных клинических случаев [24].

С другой стороны, есть указания на то, что когнитивные нарушения при БАР являются независимыми от резидуальных симптомов факторами ухудшения профессионального функционирования пациентов в ремиссии [21, 22]. В пользу самостоятельности когнитивных нарушений свидетельствуют данные о том, что у пациентов с БАР выявляются стабильные когнитивные нарушения на всех этапах БАР, включая ремиссию, особенно в таких сферах, как внимание, память и исполнительные функции [10, 13, 23]. При этом указывается, что нейрокогнитивный дефицит, ассоциированный с БАР, не только сохраняется у пациентов в ремиссии [20, 21], но и может нарастать по мере увеличения количества перенесенных эпизодов [25]. Кроме того сообщается, что улучшение когнитивного функционирования у пациентов с БАР приводит к повышению качества жизни и уровня психосоциального функционирования в большей степени, чем успешное лечение других резидуальных симптомов [26].

Таким образом, на сегодняшний день остается открытым вопрос о месте когнитивных нарушений в структуре БАР у пациентов в ремиссии.

Цель исследования — изучение частоты, структуры и выраженности когнитивных нарушений у больных БАР в ремиссии.

Материал и методы

Исследование проводилось в амбулаторном звене психиатрической службы города Санкт-Петербурга в 2017—2019 гг. Для решения поставленных задач было обследовано 85 пациентов с БАР I типа (75%; 64 пациента) и БАР II типа (25%; 21 пациент) в ремиссии. Все обследованные пациенты получали поддерживающую терапию. Исследуемую выборку составили 29 мужчин и 56 женщин в возрасте 36,6±5,7 года. Пациенты включались в данное исследование, если их состояние соответствовало критериям ремиссии БАР по МКБ-10 (F31.7). Критериями исключения служили: наличие сопутствующего органического поражения головного мозга или другого коморбидного психического расстройства; наличие актуальной соматической патологии.

В исследовании применялся метод клинико-шкальной оценки, а также структурированное интервью. Выраженность психопатологической симптоматики оценивали с по-

Таблица 1. **Основные социально-демографические характеристики пациентов**
Table 1. **Main patients' socio-demographic characteristics**

Основные характеристики	БАР I типа (n=64)	БАР II типа (n=21)	Достоверность, p
Возраст, годы ($M\pm\sigma$)	37,3±6,5	34,5±6,8	0,195
Возраст начала заболевания, годы ($M\pm\sigma$)	27,4±4,6	27,1±5,5	0,982
Длительность заболевания, лет ($M\pm\sigma$)	9,9±5,0	7,3±4,3	0,171
Пол, n (%):			
мужской	24 (37,5)	5 (23,8)	χ^2=0,8, df=1, p=0,377
женский	40 (62,5)	16 (76,2)	χ^2=0,8, df=1, p=0,377
Образование, n (%):			
среднее	2 (3,1)	—	χ^2=0,8, df=3, p=0,845
среднеспециальное	18 (28,1)	7 (33,3)	χ^2=0,8, df=3, p=0,845
неоконченное высшее	21 (32,8)	4 (19,0)	χ^2=0,8, df=3, p=0,845
высшее	9 (14,1)	3 (14,3)	χ^2=0,8, df=3, p=0,845
Профессиональный статус, n (%):			
работает по специальности	18 (28,1)	10 (47,6)	χ^2=8,8, df=6, p=0,186
работает не по специальности	12 (18,8)	4 (19,0)	χ^2=8,8, df=6, p=0,186
низкоквалифицированная работа	10 (15,6)	—	χ^2=8,8, df=6, p=0,186
учится	5 (7,8)	1 (4,8)	χ^2=8,8, df=6, p=0,186
не работает и не учится	11 (17,2)	1 (4,8)	χ^2=8,8, df=6, p=0,186
Инвалидность, n (%):			
3-я группа	8 (12,5)	2 (9,5)	χ^2=4,1, df=2, p=0,128
2-я группа	10 (15,6)	—	χ^2=4,1, df=2, p=0,128

мощью шкалы депрессии Гамильтона (HDRS) [27] и шкалы мании Янга (YMRS) [28]. Когнитивные нарушения оценивали с использованием методики Краткого нейропсихологического обследования когнитивной сферы (КНОКС) [29], которая ранее показала свою эффективность для скрининга когнитивных нарушений [30], в том числе при аффективной патологии [31]. Процедура отбора включала заполнение информированного согласия на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных методов параметрической и непараметрической статистики. За критический уровень значимости принимался p=0,05. Для описания категориальных переменных использовались абсолютные значения и доли от целого — n (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывались средним и стандартным отклонением ($M\pm\sigma$), дискретные переменные и упорядоченные данные — медианой, 1—3-м квартилями (Md [Q1; Q3]). Нормальность распределения выборки оценивалась с помощью критерия Шапиро—Уилка и учитывалась при выборе метода. Для сравнения качественных данных использовался критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения количественных данных использовали критерий Манна—Уитни. Изучение корреляционной связи между показателями проводилось с помощью линейного корреляционного анализа — критерия Пирсона. Коррекция на множественное тестирование гипотез осуществлялась при помощи поправки Беньямини—Хохберга. Статистическая обработка материала выполнялась на ПЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа — SPSS v 15.0 и MS Excel 2016.

Результаты

Основные социально-демографические характеристики выборки представлены в **табл. 1**. Статистически значимые различия в характеристиках заболевания БАР, а также профессиональном статусе пациентов с БАР I и II типов выявлены не были. Несмотря на то что большинство обследованных работали, 31,2 и 23,8% пациентов с БАР I типа и БАР II типа соответственно, согласно самооценке, испытывали затруднения в выполнении трудовой нагрузки. Важно отметить, что среди пациентов с БАР I типа лица с инвалидностью (n=18; 28,1% от числа пациентов с БАР I типа) встречались в 3 раза чаще, чем среди пациентов с БАР II типа (n=2; 9,5% от числа пациентов с БАР II типа).

Хотя состояние всех пациентов соответствовало критериям ремиссии при БАР **(табл. 2)**, резидуальные симптомы выявлены у 27 (42,2%) пациентов с БАР I типа и у 6 (28,6%) пациентов с БАР II типа (χ^2=0,7, df=1, p=0,394).

У 45,3% (n=29) пациентов с БАР I типа и у 38,1% (n=8) пациентов с БАР II типа (χ^2=0,34, df=1, p=0,56 в сравнении с больными БАР I типа) общий балл методики КНОКС был ниже 28 баллов, что соответствует легкому когнитивному дефициту. При этом средние значения общего балла КНОКС у пациентов с БАР I типа (28 [26,75; 29] баллов) и БАР II типа (29 [26; 29] баллов) соответствовали нормативному показателю и не обнаруживали статистически значимых различий (U=600,5; p=0,46). Профили когнитивных нарушений у пациентов с БАР I и II типов не имели статистически значимых различий **(табл. 3)**.

С учетом того, что частота развития и структура когнитивных нарушений при БАР I и II типов в ремиссии не различались, был проведен анализ исследуемых факторов, представленных в **табл. 1 и 2**, на наличие связи с выраженностью когнитивных нарушений в выборке в целом. Выявлена ассоциированность общего балла КНОКС с возрастом пациентов, длительностью заболевания, общими баллами HDRS и YMRS **(табл. 4)**. Частота выявления исследуемых факторов в выборке в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов когнитивных нарушений представлена в **табл. 5**. Пациенты с когнитивными нарушениями (n=37; женщины — 70,3%) и пациенты без когнитивных наруше-

Таблица 2. **Результаты оценки аффективной симптоматики и характеристика резидуальных симптомов в выборке**
Table 2. **Affective symptoms scale assessment and residual symptom characteristics in the sample**

Основные характеристики	БАР I т. (*n*=64)	БАР II т. (*n*=21)	Достоверность, *p*
HDRS, баллы (Md [Q1; Q3])	3,0 [2,0; 4,0]	2,0 [2,0; 4,0]	*U*=776,5, *p*=0,394
YMRS, баллы (Md [Q1; Q3])	2,0 [1,75; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	*U*=670,5, *p*=0,992
Нарушения сна, *n* (%)	13 (20,3%)	2 (9,5%)	χ^2=0,6, df=1, *p*=0,426
Транзиторные аффективные колебания, *n* (%)	5 (7,8%)	2 (9,5%)	χ^2=0,6, df=1, *p*=0,426
Психологическое переживание ожидания наступления ухудшения, *n* (%)	3 (4,7%)	1 (4,8%)	χ^2=0,6, df=1, *p*=0,426
Умственное истощение, *n* (%)	5 (7,8%)	2 (9,5%)	χ^2=0,6, df=1, *p*=0,426
Нарушение аппетита, *n* (%)	3 (4,7%)	—	χ^2=0,1, df=1, *p*=0,742

Таблица 3. **Характеристика когнитивных нарушений у пациентов с БАР в ремиссии (по данным КНОКС), баллы (Md [Q1; Q3])**
Table 3. **Cognitive impairment characteristics in remitted patients with BD (BNCE assessment), scores (Md [Q1; Q3])**

Субтесты КНОКС	БАР I типа (*n*=64)	БАР II типа (*n*=21)	Достоверность, *p*
Ориентировка	3 [3; 3]	3 [3; 3]	*U*=672; *p*=1,0
Память на президентов	3 [2; 3]	3 [2; 3]	*U*=644; *p*=0,73
Называние	3 [3; 3]	3 [3; 3]	*U*=672; *p*=1,0
Понимание	3 [3; 3]	3 [3; 3]	*U*=661,5; *p*=0,57
Конструктивный праксис	3 [3; 3]	3 [3; 3]	*U*=640,5; *p*=0,32
Балл 1-й части	15 [14; 15]	15 [14; 15]	*U*=616; *p*=0,5
Набор последовательностей	2 [2; 3]	2 [3; 3]	*U*=609,5; *p*=0,47
Незавершенные изображения	3 [3; 3]	3 [3; 3]	*U*=630; *p*=0,24
Нахождение сходства	3 [2; 3]	3 [2; 3]	*U*=663; *p*=0,91
Внимание	2 [2; 3]	3 [2; 3]	*U*=552,5; *p*=0,17
Рабочая память	3 [2; 3]	3 [2; 3]	*U*=635,5; *p*=0,66
Балл 2-й части	13 [12; 14]	14 [11; 14]	*U*=608,5, *p*=0,51

Таблица 4. **Корреляция общего балла по шкале КНОКС и характеристиками БАР**
Table 4. **Correlations between BNCE scores and characteristics BD**

Коэффициент	Возраст пациентов	Возраст начала заболевания	Длительность заболевания	Общий балл HDRS	Общий балл YMRS
Пирсона	–0,507*	–0,145	–0,544*	–0,560*	0,336*
Статистическая значимость (*p*)	0,000	0,185	0,000	0,000	0,002

Примечание. *Статистическая значимость корреляции на уровне *p*<0,01 (данные представлены в виде коэффициента Пирсона (*r*), статистической значимости *p*).
Note. *Statistical significance of the correlation at *p*<0.01 (data are presented as Pearson's coefficient (*r*), statistical significance *p*).

Таблица 5. **Демографическая и клиническая характеристики пациентов в зависимости от наличия когнитивных нарушений**
Table 5. **Demographic and clinical scale characteristics of patients depending on the presence of cognitive impairment**

Показатель	Пациенты с когнитивными нарушениями (*n*=37)	Пациенты без когнитивных нарушений (*n*=48)	Достоверность, *p*
Общий балл КНОКС, (Md [Q1; Q3])	26 [25; 27]	29 [28; 29]	*U*=7,5; *p*<0,001
Женский пол, *n* (%)	26 (70,3%)	30 (62,5%)	χ^2=0,56, df=1, *p*=0,45
Возраст пациентов, годы ($M\pm\sigma$)	39,41±6,2	34,44±6,21	*p*<0,001
Возраст начала заболевания, годы ($M\pm\sigma$)	27,86±5,23	26,89±4,52	*p*=0,391
Длительность заболевания, годы ($M\pm\sigma$)	11,54±5,16	7,54±3,95	*p*<0,001
Уровень депрессии (баллы по HDRS), (Md [Q1; Q3])	4 [2,5; 6]	3 [1; 4]	*U*=504,5; *p*=0,001
Уровень мании (баллы по YMRS), (Md [Q1; Q3])	2 [1; 2]	3 [2; 4]	*U*=598,5; *p*=0,008
Инвалидность, *n* (%)	16 (43,2%)	4 (8,3%)	χ^2=14,15, df=1, *p*<0,001
Число пациентов с резидуальными симптомами в ремиссии, *n* (%)	23 (62,2%)	10 (20,8%)	χ^2=15,03, df=1, *p*<0,001

ний (*n*=48; женщины — 62,5%) не различались по полу, однако средний возраст пациентов с когнитивными нарушениями был статистически значимо больше, чем у пациентов без когнитивных нарушений. Средняя длительность заболевания у пациентов с когнитивными нарушениями была также статистически значимо больше, чем у пациен-

тов без когнитивных нарушений. Среднее значение общего балла HDRS у пациентов с когнитивными нарушениями было статистически значимо выше, а среднее значение общего балла YMRS у этих пациентов — ниже, чем у пациентов без когнитивных нарушений. Обследованные пациенты с когнитивными нарушениями характеризовались снижением скорости психических процессов, снижением рабочей памяти (низкие показатели по субтестам «Набор последовательностей», «Рабочая память») и нарушениями внимания (низкие показатели по субтесту «Внимание»). Пациенты с БАР I и II типов хуже справлялись со второй частью КНОКС, что косвенно говорит о поражении высших психических функций.

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено изучению когнитивных нарушений у пациентов с БАР в ремиссии. Преимуществом данного исследования является то, что в выборку были включены пациенты с БАР I и II типов. К числу ограничений исследования можно отнести относительно небольшой размер выборки, что в совокупности с длительностью набора пациентов в исследование косвенно подтверждает данные литературы о недостаточной выявляемости и диагностике БАР в России [32]. Хотя особенности фармакотерапии БАР в ремиссии рассматриваются как потенциальный причинный фактор когнитивных нарушений [33], мы не анализировали влияние фармакотерапии на наличие когнитивных расстройств в выборке ввиду больших индивидуальных различий в лечении у обследованных пациентов.

В ходе настоящего исследования когнитивные нарушения выявлены у 43,5% пациентов с БАР в ремиссии, что соответствует данным литературы [16]. Хотя тип БАР рассматривается как потенциальный фактор тяжести когнитивных нарушений [33], в нашем исследовании не были выявлены различия в структуре и частоте когнитивных нарушений у пациентов с БАР I и II типов, что подтверждает данные литературы об общем нейропсихологическом профиле когнитивного дефицита у пациентов с аффективными нарушениями [33, 34].

Наиболее значимыми по выраженности проявлениями когнитивных нарушений у обследованных пациентов явились снижение внимания, рабочей памяти и скорости психических процессов. Известно, что нарушения вербальной памяти и исполнительных функций часто встречаются у пациентов с БАР в ремиссии [24]. M. Kurtz и R. Gerraty в своем исследовании приходят к выводу, что дефицит исполнительных функций и вербального научения у пациентов с БАР чаще всего носит хронический характер [35]. Такие же данные приводят и отечественные исследователи. Так, например, в статье Л.И. Вассермана и соавт. [36] сообщается, что для пациентов с аффективными расстройствами более типичны нарушения, указывающие на дефицитарность исполнительных функций, функций планирования и организации познавательной деятельности. Нейропсихологически это проявляется в расстройстве процесса принятия решений [15]. Нарушения исполнительных функций, в том числе рабочей памяти, рассматриваются как важные компоненты эндофенотипа когнитивного функционирования при БАР, так как они сохраняются в ремиссии и имеют признаки наследственных [37, 38]. Рабочая память предложена в качестве еще одного потенциального компонента нейрокогнитивного эндофенотипа у пациентов с БАР в ремиссии [10]. Хотя в процессе скрининга методика КНОКС не позволяет оценить тонкие нарушения исполнительных функций, убедительные данные о нарушениях внимания и рабочей памяти у обследованных, а также различия в общих баллах первой и второй частей методики свидетельствуют в пользу вовлеченности именно этого набора когнитивных способностей и подтверждают данные литературы о превалировании нарушений исполнительных функций у пациентов с БАР в ремиссии [13].

Не вызывает сомнений, что нейропсихологические нарушения при БАР выявляются как во время обострений, так и в периоды эутимии, однако нет единого мнения, являются ли они стабильными во времени или больше связаны с актуальным состоянием [10]. Наши данные подтверждают обоснованность продолжающейся в настоящее время дискуссии о возможном изменении существующих критериев эутимии [39, 40]. Когнитивные нарушения чаще выявлялись у обследованных пациентов с резидуальными симптомами в ремиссии, а выраженность когнитивного дефицита была статистически значимо связана с клиническими характеристиками заболевания, такими как длительность заболевания и выраженность резидуальной симптоматики. Тот факт, что степень когнитивного дефицита обнаруживала прямую связь с выраженностью резидуальной симптоматики депрессивного полюса и обратную связь с выраженностью резидуальной симптоматики маниакального полюса, интерпретируется нами как свидетельство аффективной природы когнитивного дефицита у обследованных пациентов. Результаты исследования подтверждают данные литературы о негативном влиянии резидуальных симптомов на внимание и скорость психических процессов у пациентов с БАР в ремиссии [10, 23]. Наиболее частым резидуальным симптомом у обследованных пациентов были нарушения сна, что косвенно говорит в пользу возможных нарушений биологических ритмов у этих пациентов и, соответственно, подтверждает обоснованность суждений о необходимости терапевтического ведения субсиндромальных аффективных симптомов в период ремиссии [41].

Когнитивные нарушения у пациентов с БАР часто сочетаются с трудностями контроля поведения [42], что хорошо известно и ожидаемо в период обострения болезни, но остается недостаточно изученным в периоде ремиссии. Однако установлена взаимосвязь нарушений вербальной памяти с погрешностями в приеме поддерживающей терапии, в связи с чем когнитивные нарушения у пациентов с БАР в ремиссии представляются значимой терапевтической мишенью [43]. В связи с этим, на наш взгляд, целесообразно проводить скрининг пациентов на предмет когнитивных нарушений на этапе амбулаторного лечения с целью повышения качества медицинской помощи и уровня комплаенса. Для этого, по нашему опыту, может использоваться методика КНОКС, доступная для применения не только клиническими психологами, но и психиатрами.

Заключение

Установлено, что когнитивные нарушения встречаются у пациентов с БАР с высокой частотой (до 43%) вне зависимости от типа расстройства и проявляются преимущественно нарушениями исполнительных функций (это нару-

шения внимания, рабочей памяти, скорости психических процессов). Выявлена связь когнитивных нарушений и их выраженности с наличием субсиндромальной (резидуальной) симптоматики БАР в ремиссии. Наши данные свидетельствуют в пользу аффективной природы когнитивного дефицита при БАР и подтверждают необходимость разработки рекомендаций по терапевтической коррекции субсиндромальных аффективных симптомов БАР в ремиссии. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на уточнение нейропсихологического эндофенотипа БАР и определение наиболее оптимальных стратегий терапевтических вмешательств при выявлении когнитивных нарушений у пациентов с БАР в ремиссии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15:425–434. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.011
2. Weinstock LM, Strong D, Uebelacker LA, Miller IW. DSM-IV depressive symptom expression among individuals with a history of hypomania: a comparison to those with or without a history of mania. *J Psychiatr Res*. 2010;44(14):979–985. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.03.010
3. Gitlin MJ, Miklowitz DJ. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: a review of functional outcomes and their implications for treatment. *J Affect Disord*. 2017;209:147–154. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.021
4. Rosenblat JD, Simon GE, Sachs GS, et al. Treatment effectiveness and tolerability outcomes that are most important to individuals with bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord*. 2019;243:116–120. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.027
5. Rocha P, Correa H. The impact of clinical comorbidities and residual depressive symptoms in sleep quality in euthymic/interepisodic bipolar subjects. *Psychiatry Res*. 2018;268:165–168. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.07.002
6. Martínez-Arán A, Vieta E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(2):151–157. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.01.007
7. Miller S, Dell'Osso B, Ketter TA. The prevalence and burden of bipolar depression. *J Affect Disord*. 2014;169(Suppl 1):3–11. https://doi.org/10.1016/s0165-0327(14)70003-5
8. Петрова Н.Н., Ашенбреннер Ю.В. Биполярное аффективное расстройство первого типа и психосоциальное функционирование больных. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(1):10–14. Petrova NN, Ashenbrenner YuV. Bipolar disorder type I and patients' psychosocial functioning. *Sotsial'naya i Klinicheskaya Psikhiatriya*. 2018;28(1):10–14. (In Russ.).
9. Fagiolini A, Kupfer DJ, Masalehdan A, et al. Functional impairment in the remission phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015;7(3):281–285. https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2005.00207.x
10. Volkert J, Schiele MA, Kazmaier J, et al. Cognitive deficits in bipolar disorder: From acute episode to remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(3):225–237. https://doi.org/10.1007/s00406-015-0657-2
11. Смулевич А.Б., Андрющенко А.В., Романов Д.В., Захарова Н.В. Ремиссии при аффективных заболеваниях: эпидемиология, психопатология, клинический и социальный прогноз, вторичная профилактика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(3):4–13. Smulevich AB, Andryushchenko AV, Romanov DV, Zakharova NV. Remissions in affective disorders: epidemiology, psychopathology, clinical and social prognosis, treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry / Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(3):4-13. (In Russ.).
12. Ашенбреннер Ю.В., Чумаков Е.М., Петрова Н.Н. Резидуальные симптомы и социальное функционирование у пациентов с биполярным аффективным расстройством в ремиссии. *Неврологический вестник*. 2019;51(2):66–71. Ashenbrenner YuV, Chumakov EM, Petrova NN. Residual symptoms and their impact on social functioning in patients with bipolar disorder in remission. *Nevrologicheski Vestnik*. 2019;51(2):66–71. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/nb15665
13. Конорева А.Е., Мосолов С.Н. Когнитивные нарушения при биполярном аффективном расстройстве. *Современная терапия психических расстройств*. 2017;(4):11–18. Konoreva AE, Mosolov SN. Cognitive Impairment in Bipolar Affective Disorder. *Sovremennaya Terapiya Psikhicheskikh rasstroistv*. 2017;(4):11–18. (In Russ.). https://doi.org/10.21265/PSYPH.2017.43.8416
14. Solé B, Jimenez E, Torrent C, et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(8):670–680. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx032
15. Engel J. Visions for novel biophysical elucidations of extracellular matrix networks. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(2):311–318. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.08.003
16. Rosa AR, Bonnin CM, Vazquez GH, et al. Functional impairment in bipolar II disorder: Is it as disabling as bipolar I? *J Affect Disord*. 2010;127(1–3):71–6. https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.05.014
17. Toyoshima K, Kako Y, Toyomaki A, et al. Associations between cognitive impairment and quality of life in euthymic bipolar patients. *Psychiatry Res*. 2019;271:510–515. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.061
18. Veeh J, Kopf J, Kittel-Schneider S, et al. Cognitive re mediation for bipolar patients with objective cognitive impairment: a naturalistic study. *Int J Bipolar Disord*. 2017;5(1):8. https://doi.org/10.1186/s40345-017-0079-3
19. Daglas R, Yucel M, Cotton S, et al. Cognitive impairment in first-episode mania: a systematic review of the evidence in the acute and remission phases of the illness. *Int J Bipolar Disord*. 2015;3:9. https://doi.org/10.1186/s40345-015-0024-2
20. Samalin L, Bellivier F, Giordana B, et al. Patients' Perspectives on Residual Symptoms in Bipolar Disorder: A Focus Group Study. *J Nerv Ment Dis*. 2014;202(7):550–555. https://doi.org/10.1097/nmd.0000000000000157
21. Roux P, Raust A, Cannavo A-S, et al. Associations between residual depressive symptoms, cognition, and functioning in patients with euthymic bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. *Br J Psychiatry*. 2017;211(6):381–387. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.201335
22. Post F, Pardeller S, Frajo-Apor B, et al. Quality of life in stabilized outpatients with bipolar I disorder: Associations with resilience, internalized stigma, and residual symptoms. *J Affect Disord*. 2018;238:399–404. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.055
23. Cipriani G, Danti S, Carlesi C, et al. Bipolar Disorder and Cognitive Dysfunction: A Complex Link. *J Nerv Ment Dis*. 2017;205(10):743–756. https://doi.org/10.1097/nmd.0000000000000720
24. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 2004;6(3):224–232. https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00111.x
25. Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Neurodevelopment or Neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(11):787–793. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.07.005
26. Riedel P, Smolka MN, Bauer M. Schizophrenia and bipolar disorder: Treatment of cognitive impairments. *Nervenarzt*. 2018;89(7):784–795. https://doi.org/10.1007/s00115-018-0500-x
27. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56–62. https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56

28. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978;133(5):429–435. https://doi.org/10.1192/bjp.133.5.429

29. Тонконогий И.М.; Микадзе Ю.В., ред. *Краткое нейропсихологическое обследование когнитивной сферы (КНОКС)*. М.; 2010.
Tonkonogii IM; Mikadze Yu.V., ed. *Kratkoe neiropsikhologicheskoe obsledovanie kognitivnoi sfery (KNOKS)*. Moscow; 2010. (In Russ.).

30. Chumakov EM. Cognitive impairment and mental disorders in HIV-infected patients with early stages of syphilis. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11. Meditsina*. 2017;12(3):273–277. https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.307

31. Нийноя И.В., Романов Д.В., Махмудова Г.Ж., Нодель М.Р. Депрессия при болезни Паркинсона: аспекты психопатологической структуры и нозологической квалификации. *Психиатрия*. 2019;17(4):38–48.
Niinoja IV, Romanov DV, Makhmudova GZ, Nodel MR. Depression in Parkinson's Disease: Aspects of the Psychopathological Structure and Nosological Qualification. *Psychiatry.* 2019;17(4):38–48. (In Russ.). https://doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-4-38-48

32. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., и др. Валидизация российской версии опросника HCL-32 для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством II типа среди больных, наблюдающихся с диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;25(1):22–30.
Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostyukova EG, et al. Validation of the HCL-32 russian version for detection of bipolar ii disorder patients among those with diagnosis of recurrent depressive disorder. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2015;25(1):22–30. (In Russ.).

33. Szmulewicz AG, Valerio MP, Smith JM, et al. Neuropsychological Profiles of Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder During Euthymia. A Systematic Literature Review of Comparative Studies. *Psychiatry Res.* 2017;248:127–133. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.12.031

34. Xu G, Lin K, Rao D, et al. Neuropsychological performance in bipolar I, bipolar II and unipolar depression patients: a longitudinal, naturalistic study. *J Affect Disord.* 2012;136(3):328–339. https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.029

35. Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology.* 2009;23(5):551–562. https://doi.org/10.1037/a0016277

36. Вассерман Л.И., Березенцева М.С., Ершов Б.Б., Щелкунова Л.А. Нейропсихологическая оценка когнитивных нарушений у пациентов с эндогенными депрессивными расстройствами. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2012;(31):92–96.
Vasserman LI, Berezentseva MS, Ershov BB, Shchelkunova LA. Neiropsikhologicheskaya otsenka kognitivnykh narushenii u patsientov s endogennymi depressivnymi rasstroistvami. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psikhologiya*. 2012;(31):92–96. (In Russ.).

37. Glahn DC, Almasy L, Barguil M, et al. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder identified in multiplex multigenerational families. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(2):168–177. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.184

38. Balanza-Martinez V, Rubio C, Selva-Vera G, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(8):1426–1438. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.05.019

39. Goldberg JF, Harrow M. Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10-year prospective follow up. *J Affect Disord.* 2004;81(2):123–131. https://doi.org/10.1016/s0165-0327(03)00161-7

40. Bonnin CM, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: Impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord.* 2012;136(3):650–659. https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.10.012

41. Kuppili PP, Menon V, Chandrasekaran V, Navin K. Biological Rhythm Impairment in Bipolar Disorder: A State or Trait Marker? *Indian J Psychiatry.* 2018;60(4):404–409. https://doi.org/10.4103/psychiatry.indianjpsychiatry_110_18

42. Konstantakopoulos G, Ioannidi N, Typaldou M, et al. Clinical and cognitive factors affecting psychosocial functioning in remitted patients with bipolar disorder. *Psychiatriki.* 2016;27(3):182–191. https://doi.org/10.22365/jpsych.2016.273.182

43. Fuentes I, Rizo-Mendez A, Jarne-Esparcia A. Low compliance to pharmacological treatment is linked to cognitive impairment in euthymic phase of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2016;195:215–220. https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.005

Поступила 25.06.2020
Received 25.06.2020
Принята к печати 13.07.2020
Accepted 13.07.2020