На правах рукописи

Пуговкина Ольга Дмитриевна

КОГНИТИВНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ И ЕГО ДИНАМИКА У БОЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНЫМИ ДЕПРЕССИЯМИ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДАМИ ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ И ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

19.00.04 – Медицинская психология (психологические науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата психологических наук

Москва – 2006

Работа выполнена в Федеральном государственном учреждении «Московский научно-исследовательский институт психиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

кандидат психологических наук **А.Б. Холмогорова**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **С.Н. Мосолов**

Официальные оппоненты:

доктор психологических наук **Т.Г. Визель**

кандидат психологических наук **Н.В. Зверева**

Ведущее учреждение: Федеральное государственное учреждение «Государственный научный центр судебной и социальной психиатрии им. В.П.Сербского»

Защита состоится «____»_____2006г. в_____часов на заседании Диссертационного ученого совета Д 208.044.01 при Московском научно-исследовательском институте психиатрии Росздрава по адресу: 107076, г. Москва, ул. Потешная, д.3

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Московского научно-исследовательского института психиатрии Росздрава

Автореферат разослан «___»_____2006г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук **Т.В.Довженко**

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Высокая распространенность депрессий (О.П.Вертоградова, 1984; T.Ustun, N.Sartorius, 1995; S.V.Cochran, F.E.Rabinowitz, 2000; В.Н.Краснов, 2001; M.Maj, N.Sartorius, 2002), частота явлений их хронификации и резистентности к фармакотерапии (А.С.Тиганов, 1997; Ю.В.Попов, А.Д.Вид, 1997; A.Frances, S.Donovan, 1998; С.Н.Мосолов, 2002; А.Б.Смулевич, 2002; О.П.Вертоградова, В.В.Петухов, 2005) определяют актуальность изучения данных состояний и различных методов их лечения, в частности, методов нелекарственной терапии.

Среди нелекарственных подходов к терапии резистентных депрессий особое место занимают методы стимуляции мозга: электросудорожная терапия (ЭСТ) и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Эффективность ЭСТ доказана в многочисленных исследованиях (S.H.Lisanby et al, 2000; H.A.Sacheim et al, 2000 и др.), однако одним из ограничений ее применения является риск развития когнитивных расстройств (S.H.Lisanby, 2000; W.V.McCall et al, 2004).

Оценка эффективности ТМС до настоящего времени неоднозначна и в значительной степени определяется параметрами стимуляции и степенью тяжести депрессии. Тем не менее, в большом числе исследований ТМС обнаружила эффективность при депрессиях, в том числе и при резистентных состояниях (R.Berman et al, 2000; C.Loo et al, 2000; A.M.Speer et al, 2000 и др.). При этом после курса ТМС не наблюдается развития когнитивных нарушений (A.Pascual - Leone et al. 1991; L.Grunhaus et al, 2003; S.C.Schulze-Rauschenbach et al, 2005).

Следует отметить, что особенности когнитивного функционирования при резистентных депрессиях практически не изучены. Клинико-психологические исследования последних лет (R.Hirschfield, 1998; Н.Г.Гаранян, А.Б.Холмогорова, Т.Ю.Юдеева, 2001; R.T.Mulder, 2002) дают

основание полагать, что одним из факторов невосприимчивости к лечению при депрессиях могут являться нарушения мотивационно-личностной сферы. Сохранность этой сферы обеспечивает произвольную регуляцию когнитивных процессов и продуктивность познавательной деятельности (Б.В.Зейгарник, 1971; Е.Т.Соколова, 1976; М.М.Коченов, В.В.Николаева, 1978; В.П.Критская, Т.Д.Савина, 1982; Б.В.Зейгарник, А.Б.Холмогорова, Е.С.Мазур, 1989; В.П.Критская, Т.К.Мелешко, Ю.Ф.Поляков, 1991). В связи с этим актуальным является изучение особенностей когнитивного функционирования в комплексе с изучением мотивационно-личностной сферы больных резистентными депрессиями; такое исследование должно предшествовать изучению динамики когнитивного функционирования в процессе применения методов стимуляции мозга и дополнять его.

Цель исследования:

Основной целью данной работы являлось определение особенностей когнитивного функционирования у больных резистентными депрессиями с учетом характеристик их мотивационно-личностной сферы и сравнительная оценка изменений показателей когнитивных функций в процессе лечения методами ЭСТ и ТМС.

Задачи исследования:

1. Анализ теоретических подходов к изучению нарушений когнитивных функций и эмпирических исследований когнитивной и мотивационно-личностной сферы при депрессиях, включая их резистентные формы.

2. Разработка методического комплекса для изучения особенностей когнитивного функционирования в единстве с особенностями мотивационно-личностной сферы, а также оценки динамики когнитивных функций в процессе лечения нелекарственными методами.

3. Исследование особенностей произвольной регуляции познавательной деятельности и формальных показателей когнитивного функционирования у больных терапевтически резистентными депрессиями.

4. Сравнительный анализ динамики симптомов депрессии и показателей когнитивного функционирования в процессе лечения ЭСТ и ТМС у больных терапевтически резистентными депрессиями.

5. Исследование особенностей мотивационно-личностной сферы у больных терапевтически резистентными депрессиями.

Объект исследования **–** когнитивное функционирование и особенности мотивационно-личностной сферы у больных депрессиями.

Предмет исследования **-** особенности когнитивного функционирования больных резистентными депрессиями и их изменения в процессе лечения методами ЭСТ и ТМС, а также характеристики мотивационно-личностной сферы больных.

Гипотезы исследования:

1. У больных резистентными депрессиями имеет место особый комплекс когнитивных нарушений, в который, помимо снижения формальных показателей, входят нарушения произвольной регуляции познавательной деятельности.

2. Немедикаментозные методы лечения депрессии – ЭСТ и ТМС – имеют разные последствия в плане глубины и динамики изменений когнитивных функций у больных резистентными депрессиями.

3. Для больных резистентными депрессиями характерны повышенная чувствительность к стрессам и преобладание негативной симптоматики в структуре депрессии.

Теоретико-методологические основы исследования

В теоретическом плане данная работа опирается на развиваемый в отечественной психологии деятельностный подход к изучению нарушений когнитивных функций, в рамках которого особое внимание уделяется мотивационному компоненту и произвольной регуляции когнитивных процессов (Б.В.Зейгарник, 1962, 1976; Б.В.Зейгарник, А.Б.Холмогорова, Е.С.Мазур, 1989; В.П.Критская, Т.К.Мелешко, Ю.Ф.Поляков, 1991; Ю.Ф.Поляков, 2000; и др.). Другим важным методологическим основанием

работы является биопсихосоциальная модель изучения депрессий (В.Н.Краснов, 1980; А.Ш.Тхостов, 1997; А.Б.Холмогорова, Н.Г.Гаранян, 1998 и др.) и параметрический подход к изучению личности (A.Frances, 1992; Н.Г.Гаранян, А.Б.Холмогорова, Т.Ю.Юдеева, 2001; Л.Первин, О.Джон, 2001).

Под когнитивным функционированием в данной работе понимается широкий спектр особенностей познавательной деятельности, включающий как базовые когнитивные навыки, так и сложные формы самоорганизации познавательной деятельности.

Научная новизна исследования

Сравнительное исследование двух немедикаментозных методов лечения депрессии, в плане их влияния на когнитивные функции больных, проводилось впервые в нашей стране. Важно также отметить, что опыт применения ТМС по циклической методике был одним из первых в отечественной психиатрии, соответственно, исследований эффективности и побочных эффектов ТМС до сих пор не проводились.

В исследовании впервые получены данные о сравнительной динамике депрессивной симптоматики и когнитивного функционирования в процессе проведения ЭСТ и ТМС.

Впервые в отечественной психологии проведено исследование специфической выборки больных – депрессией с затяжным течением, отвечающих критериям терапевтической резистентности. В исследовании эмпирически определены особенности внимания и памяти, а также нарушения мотивационной регуляции когнитивных функций, обеспечивающей продуктивность познавательной деятельности. Выявлены нарушения мотивационно-личностной сферы больных резистентными депрессиями: недостаточность произвольной регуляции познавательной деятельности при относительно сохранных формальных показателях когнитивного функционирования, высокий уровень нейротизма в сочетании с низкой кооперативностью (способностью к сотрудничеству).

Обследованные группы и методы исследования:

Всего было обследовано 74 испытуемых, из них 44 с терапевтически резистентными депрессиями и 30 здоровых испытуемых. Разработанный методический комплекс включал 8 экспериментальных методик и 5 опросников. Подробнее группы испытуемых и программа обследования будут описаны ниже.

Практическая значимость исследования:

Практическое значение настоящего исследования связано с перспективами применения изучаемых методов в лечении терапевтически резистентных депрессий.

Данные, свидетельствующие о большей безопасности ТМС, по сравнению с ЭСТ, могут быть учтены при дифференцированном назначении лечения пациентам с различным риском возникновения побочных эффектов. Описанные особенности мотивационно-личностной сферы и произвольной регуляции познавательной деятельности больных важно учитывать в разработке реабилитационных мероприятий. Разработанный методический комплекс и полученный профиль когнитивных показателей у больных резистентными депрессиями может быть использован в решении задач, которые ставит перед клиническим психологом работа в лечебных учреждениях - дифференциальной диагностики и определения уровня сохранности когнитивных функций у больных, невосприимчивых к медикаментозному лечению.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для больных резистентными депрессиями характерны показатели когнитивного функционирования, приближающиеся к нижней границе нормы, при этом отмечаются выраженные нарушения произвольной регуляции когнитивных функций. Более сохранный уровень когнитивного функционирования данные больные демонстрируют в простых заданиях с минимальной нагрузкой на произвольную регуляцию деятельности.

2. Воздействие ТМС на когнитивные функции пациентов выражается в отчетливом преобладании позитивных сдвигов по всем основным показателям: распределению внимания, темпу психической деятельности, продуктивности зрительной памяти, устойчивости слухоречевой памяти в процессе лечения.

В группе больных, где применялась ЭСТ, одинаково выражены тенденции как к улучшению, так и к ухудшению уровня когнитивного функционирования, достоверно снижается показатель распределения внимания.

3. Изменения показателей когнитивного функционирования не связаны прямо с изменениями показателей выраженности симптомов депрессии, что позволяет связать эти изменения с воздействием применяемых методов стимуляции мозга.

4. Для больных резистентными депрессиями характерны преобладание симптомов анергии и ангедонии в структуре депрессии, выраженная лабильность и высокий уровень реактивности нервной системы, повышенная уязвимость к различным стрессам, сниженная способность к сотрудничеству с другими людьми.

Апробация работы

Материалы исследования докладывались и обсуждались на заседаниях лаборатории клинической психологии и психотерапии Московского НИИ психиатрии Росздрава (2002 – 2005). Первичная апробация диссертации состоялась на заседании кафедры клинической психологии факультета психологического консультирования МГППУ и проблемной комиссии по клинической психологии Московского НИИ психиатрии Росздрава. По материалам диссертации опубликовано 3 работы.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 146 страницах, состоит из введения, обзора литературы, характеристики организации и методов исследования, двух глав, посвященных эмпирическому исследованию, обсуждения результатов,

заключения, выводов, списка литературы и двух приложений. Библиографический указатель включает 228 источников (115 работ отечественных и 113 – иностранных авторов). Работа содержит 23 таблицы в основной части и 5 таблиц в приложении, иллюстрирована 9 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснованы актуальность, научная новизна, практическая значимость, изложены цель, задачи, гипотезы, методы исследования, указаны группы испытуемых, представлены положения, выносимые на защиту.

В **части первой** проводится анализ клинических и психологических исследований депрессивных расстройств, проблемы терапевтической резистентности и нарушений когнитивных функций при депрессиях.

Дается обзор современных исследований по проблемам хронификации депрессий и резистентности к психофармакотерапии: клинических (M.E.Thase, A.J.Rush, 1997; Р.Я.Вовин, Л.И.Аксенова, Г.Е.Кюне, 1989; С.Н.Мосолов, 2002; В.С.Подкорытов, Ю.Ю.Чайка, 2002; А.С.Аведисова с соавт., 2003; В.И.Бородин, И.И.Пучков, 2004 и др.) и психологических (M.W.Enns, B.J.Cox, 1997; R.Hirschild, 1998; Н.Г.Гаранян, А.Б.Холмогорова, Т.Ю.Юдеева, 2001; R.T.Mulder, 2002 и др.). Выделены группы факторов, способствующих формированию затяжного течения заболевания.

Описаны ЭСТ и ТМС, как методы преодоления невосприимчивости к медикаментозному лечению при депрессиях. Приведены данные сравнительных исследований эффективности и безопасности этих методов, полученные, главным образом, за рубежом (A.Conca et al., 1990, 1996; M.S.George et al., 1995, 1997; F.Padberg et al, 1999; R.Berman et al., 2000; S.H.Lisanby, 2000; C.Loo et al, 2000; Э.Э.Цукарзи, 2002; L.Grunhaus et al, 2003; B.Martis et al, 2003; S.C.Schulze-Rauschenbach et al, 2005). Описаны трудности сопоставления результатов, полученных разными авторами (P.E.Holtzeheimer et al, 2001; E.M.Wasserman, S.H.Lisanby, 2001; J.L.Martin, M.J.Barbanoj, T.E.Shlaepfer et al, 2003).

Определены основные принципы и обоснован выбор разрабатываемого в отечественной патопсихологии деятельностного подхода к изучению когнитивного функционирования в норме и патологии (С.Л.Рубинштейн, 1973; А.Н.Леонтьев, 1975; Б.В.Зейгарник, 1976, Б.В.Зейгарник, А.Б.Холмогорова, Е.С.Мазур, 1989; В.П.Критская, Т.К.Мелешко, Ю.Ф.Поляков, 1991 и др.), как наиболее адекватного для исследования нарушений когнитивного функционирования у больных терапевтически резистентными депрессиями.

Рассмотрены исследования представителей клинической психологии и психиатрии относительно специфики нарушений когнитивного функционирования при депрессивных расстройствах. Представлен широкий круг экспериментальных данных – результаты клинических наблюдений (E.Silberman, H.Weingartner, R.M.Post, 1983; Ю.Л.Нуллер, И.Н.Михаленко, 1988; С.Ю.Циркин, 1999), данные о нарушении ВНД (Н.Н.Трауготт, Л.Я.Блинов, 1967), исследования диагностически значимых признаков депрессии (Е.Ф.Бажин, 1971; С.В.Днепровская, 1971; С.В.Лонгинова, 1971; Л.С.Драгунская, 1983), исследования нарушений когнитивного аспекта эмоций (Н.Г. Гаранян, Ю.Ф. Поляков, Н.С. Курек, 1986), а также цикл исследований, посвященный изучению феномена снижения психической активности у депрессивных больных в сравнении с больными шизофренией (В.П.Критская, Т.Д.Савина, 1982; Т.Д.Савина, 1982, 1991; Т.Д.Савина, Т.В.Серебрякова, 1985; Н.В.Зверева, А.В.Горюнов, 2003; В.П.Критская, Т.К.Мелешко, 2003). Приведены результаты исследований динамики когнитивных функций в процессе лечения депрессий. Показано негативное действие трициклических антидепрессантов в отношении когнитивных функций пациентов (Б.И.Бенькович, О.В.Маршак, 1988; А.С.Аведисова, С.А.Спасова, 2000; В.Н.Краснов, 2001).

Во **второй части** работы представлены результаты эмпирического клинико-психологического исследования особенностей когнитивного функционирования у больных резистентными депрессиями в комплексе с

особенностями мотивационно-личностной сферы и сравнительная оценка изменений показателей когнитивных функций в процессе лечения методами ЭСТ и ТМС.

В **главе 1** даны клинические и социодемографические характеристики групп испытуемых, представлены методики исследования.

Настоящая работа выполнена в отделении нелекарственных методов (руководитель – к.м.н. Э.Э.Цукарзи) отдела терапии психических заболеваний (руководитель – д.м.н., профессор С.Н.Мосолов) МНИИП Росздрава и лаборатории клинической психологии и психотерапии МНИИП Росздрава (руководитель – к.псих.наук А.Б.Холмогорова).

Изучено 44 больных с резистентной к психофармакотерапии эндогенной депрессией. В исследование включались больные, отвечающие диагностическим критериям депрессивного эпизода умеренной или тяжелой степени по МКБ - 10, при общей длительности ведущей симптоматики не менее 4-х месяцев и неэффективности, как минимум, двух последовательных курсов адекватной тимоаналептической терапии препаратами с различным нейрохимическим механизмом действия. Критерием включения являлась тяжесть депрессивной симптоматики, оцениваемая по шкале Гамильтона не менее 20 баллов.

В исследование были включены пациенты с текущим депрессивным эпизодом умеренной тяжести и тяжелым (F32, 5 человек, 11,3%), униполярной рекуррентной депрессией (F33, 27 человек, 61,3%), депрессией при биполярном расстройстве (F31, 12 человек, 27,4%). Было обследовано 28 женщин, 16 мужчин, средний возраст пациентов 32,12± 4,4 лет.

Распределение больных в группы по виду лечения осуществлялось методом рандомизации. В двух группах больные получали курс лечения методом билатеральной ЭСТ (1-я группа, 20 человек) и ТМС (2-я группа, 20 человек), еще 4 больных прошли только фоновое обследование. В таблице 1 приведены клинические характеристики больных в группах.

Таблица 1

Клинические характеристики обследованных больных в группах

показатель	Группа ЭСТ	Группа ТМС
Длительность заболевания, лет	7,6 ± 1,8	6,8 ± 1,7
Длительность текущего эпизода депрессии, мес.	16,1 ± 5,2	13 ± 9,6
Средний балл по шкале Гамильтона	25,12 ± 3,6	23,31 ± 2,84
Средний балл по шкале депрессии Бека	25,89 ± 9,86	27,7 ± 13,76
Средний балл по шкале депрессии SCL – 90	1,75 ± 0,84	1,52 ± 1,05

Примечания: M±SD, все различия не значимы, $p>0,05$

Контрольную группу для установления степени выраженности когнитивных нарушений составили 30 здоровых испытуемых, соответствующих по полу, возрасту и другим социодемографическим показателям основной группе пациентов.

ЭСТ и ТМС проводились на фоне неизменной психофармакотерапии. Курс ЭСТ составлял от 6 до 8 процедур, проводимых через день под общей анестезией по билатеральной методике.

Курс ТМС состоял из 12 процедур стимуляции на проекцию левой префронтальной области, проводимых ежедневно с интенсивностью 100% вызванных моторных потенциалов. За время одной процедуры больной получал 20 циклов стимулов частотой 15 Гц с длительностью 6 секунд и интервалами в 60 секунд между отдельными циклами. Продолжительность сеанса составляла 20 минут. Использовался магнитный стимулятор «Нейро-МС» (Нейрософт, Иваново).

Психическое состояние больных оценивалось по шкале депрессии Гамильтона и опросника депрессии Бека.

Диагностический комплекс состоял их нескольких блоков.

1) Для оценки динамики показателей внимания: методики длительного сосредоточения – «Счет с переключением» (Т.Д.Савина, 1982), проба Бурдона (С.Я.Рубинштейн, 1970), субтест «Кодировка» (WAISS, 2001).

2) Для оценки динамики мнестических функций: «10 слов» (С.Я.Рубинштейн, 1970), тест Бентона (Л.И.Вассерман, С.А.Дорофеева, Я.А.Меерсон, 1998).

Методика актуализации речевого ряда - для оценки динамики вербальной ассоциативной продуктивности (А.Р.Лурия, 2000, Verbal fluency test, M.D.Lezak, 1995).

3) Для выявления мотивационного аспекта произвольной регуляции когнитивных функций: «Повторение 22 слов» (В.П.Критская, Т.Д.Савина, 1982), «Поиск слов» (Т.Д.Савина, 1982).

4) Для оценки динамики эмоционального состояния, выраженности психопатологической симптоматики и особенностей мотивационно-личностной сферы больных использовались следующие методики: самооценочный опросник тревоги и депрессии А. Бека, шкала SCL – 90 (Derogatis, адаптирована Н.В.Тарабриной, 2001), личностный опросник Айзенка (EPI), опросник «Сквозной биполярный перечень» Голдберга (Л.Первин, О.Джон, 2001). Привлекались также данные клинической оценки по шкале Гамильтона, осуществляемой врачами-психиатрами.

Обследование проводилось в три этапа. Первое, фоновое обследование проводилось до начала немедикаментозной терапии. Второе обследование – середина курса лечения (7 день терапии, после трех процедур в группе ЭСТ и после шести процедур в группе ТМС). Последнее обследование больных проводилось по окончании курса лечения (15 день). Здоровые испытуемые обследовались однократно.

Результаты исследования подвергались стандартной статистической обработке (пакет программ SPSS for Windows, Standard Version 13.0). Достоверность статистических различий определялась с помощью Т-критерия Стьюдента (после проверки равенства дисперсий с помощью теста Levene) и критерия Манна-Уитни. Сравнительная оценка частоты встречаемости номинативных признаков проводилась с помощью критерия $\chi 2$. Для оценки динамики показателей использовался метод ANOVA с

последующим уточнением факторов с помощью парного критерия Стьюдента и Вилкоксона в зависимости от характеристик распределения .

Для выявления динамики когнитивных показателей проводилось также сравнение групп по частоте встречающихся улучшений - ухудшений по показателям всех методик. По каждому показателю подсчитывалось количество испытуемых (в процентном соотношении), у которых отмечено улучшение результатов, ухудшение результатов и отсутствие изменений по сравнению с уровнем фонового обследования.

В **главе 2** приводятся результаты фонового обследования больных. Статистически значимые различия между здоровыми испытуемыми и больными резистентными депрессиями были получены по всем показателям когнитивного функционирования: распределению внимания, качеству концентрации, темпу психической деятельности, продуктивности речевых ассоциаций, объему рабочей слухоречевой памяти ($p<0.01$), устойчивости и избирательности слухоречевой памяти, продуктивности зрительной памяти ($p<0.005$).

Наиболее выраженные нарушения у пациентов были отмечены в двух показателях – зрительной памяти (продуктивность у больных резистентными депрессиями составила 65% от уровня группы нормы) и произвольного внимания при выполнении операций счета (52% от уровня группы нормы). Так, в тесте Бентона здоровые испытуемые получали в среднем 8,5 баллов, больные – 5.56 балла ($p<0.005$). В соответствии с данными корреляций между уровнем выполнения данной методики и традиционных тестов интеллекта (Л.И.Вассерман, С.А.Дорофеева, Я.А.Меерсон, 1997), уровень больных резистентными депрессиями соответствует характеристикам «пограничной зоны» по тесту Векслера. Полученные результаты свидетельствуют о принципиальной сложности опознавания, анализа и воспроизведения геометрических фигур, в основе которых могут лежать нарушения зрительно – пространственного анализа в исследуемой выборке больных.

Качество концентрации внимания при выполнении простых, однообразных заданий составляло 41 – 42% от уровня здоровых испытуемых, распределение внимания при таком типе деятельности относительно сохранно (73 – 87%) и приближается к нижней границе нормы.

Уровень рабочей словесной памяти у большинства пациентов объективно соответствовал так называемой «низкой норме» (в среднем пациенты запоминали 8,06 слова, здоровые испытуемые – 9,25 слов, $p<0,01$). 44% больных справились с заданием полностью, воспроизведя не менее 9 слов хотя бы в одной из четырех проб. В отношении отсроченного воспроизведения различия между исследуемыми группами были выражены сильнее, испытуемые группы нормы называли в среднем на 2,5 слова больше (5,03 слова в группе больных и 7,5 – здоровых, $p<0.005$).

Продуктивность речевых ассоциаций в группе нормы в 1,5 раза превышала таковую у больных депрессией (45,27 слова и 31,9 слова соответственно ($p<0,01$).

Поведение испытуемых (пациентов и группы нормы) во время обследования существенно различалось. Здоровые испытуемые проявляли умеренный интерес к целям обследования (их собственной роли и общим целям работы), к заданиям и результатам. Группа больных депрессиями отличалась значительно менее выраженным интересом к обследованию. Во время установочной беседы больные были обычно невнимательны, уточняющие вопросы относительно целей психологического обследования задали 6 пациентов, и только 4 человека попросили прокомментировать их результаты в динамике.

У значительной части больных (50%) практически отсутствовала реакция на успех и неудачу, на комментарии экспериментатора, что говорит о сниженной экспертной мотивации больных, низкой мотивации к деятельности вообще и к сложной познавательной, в частности.

В процессе наблюдения за больными были выделены два типа отношения к выполнению заданий. Первый заключался в частой проверке, отыскивании и исправлении ошибок, спонтанных комментариях своих затруднений и характеризовался более выраженной экспертной мотивацией и сохранной произвольной регуляцией деятельности (15% испытуемых). Второй тип характеризовался, напротив, выраженной склонностью к упрощению инструкции, игнорированию замечаний, ошибок, отсутствием интереса к результатам. Второй тип выполнения заданий (35% пациентов) чаще всего отмечался у больных старшего возраста (14 больных, из которых 9 - старше 45 лет). Остальные пациенты (50%) не демонстрировали ни выраженной экспертной мотивации, ни выраженного формального отношения к обследованию.

При сравнении выделенных подгрупп было обнаружено, что пациенты с сохранной произвольной регуляцией достоверно отличаются более высоким уровнем тревожности (1,33±0,63 балла у пациентов с сохранной регуляцией, 0,82±0,25 у пациентов с нарушенной регуляцией, SCL – 90, $p<0,05$). В группе ЭСТ все 4 пациента с сохранной произвольной регуляцией оказались респондерами к проводимому лечению, в группе ТМС закономерностей не проявилось.

Исследование ***влияния повышенной мотивации на продуктивность деятельности*** (методика «Поиск слов») показало меньшую продуктивность при значительно замедленном темпе деятельности у больных депрессиями относительно группы нормы ($p<0.01$), что свидетельствует о снижении у них интеллектуальной активности.

Собственный интерес, как критерий экспертной мотивации (Т.Е.Соколова, 1976), произвольная регуляция деятельности у большинства больных отличались неустойчивостью и общим низким уровнем. Интерес больных к своим результатам появлялся только после предусмотренных в данном эксперименте стимулирующих комментариев экспериментатора, и в этом случае продуктивность выполнения увеличивалась.

При исследовании ***спонтанной психической активности и способности к произвольной регуляции деятельности*** (методика «Запоминание 22 слов») было показано, что при инструкции применить какую-то собственную стратегию запоминания, 30% больных вообще не воспользовались данной возможностью, еще 25% больных выполнили ее формально. Больные также испытывали трудности при инструкции воспользоваться уже готовой, предложенной экспериментатором стратегии запоминания.

В данном задании снижение способности к произвольной регуляции познавательной деятельности у больных депрессией проявилось в недостаточном использовании стратегий субъективной организации и обработки запоминаемого материала. В сочетании с общим невысоким объемом словесной рабочей памяти это сказалось на результатах его воспроизведения (значительное снижение продуктивности: в трех сериях больные припоминали 7,42; 10,27 и 10,42 слова, здоровые испытуемые – 10,25; 17,8 и 17,6 слов соответственно, $p<0,001$).

Исследование ***структуры симптоматических нарушений*** с помощью опросника SCL – 90 показало, что больные резистентными депрессиями значимо отличаются от здоровых испытуемых не только по шкале депрессии ($p<0.00$), но и по другим шкалам: выраженности обсессивно-компульсивных симптомов ($p<0.05$), уровню тревоги ($p<0.005$), фобической тревоги ($p<0.005$), психотизма ($p<0.00$), а также по общему индексу психопатологической симптоматики ($p<0.001$).

Анализ ***структуры депрессии*** на основе данных самоотчетной шкалы Бека показал, что женщины выше оценивают тяжесть депрессии (мужчины – 18,11±10,75 балла, женщины 26,52±13,61, $p<0,01$). Наиболее выражены симптомы: у женщин – пессимизм, утрата удовольствия, интересов, потеря энергии (средний балл от 1,82 до 2,33); у мужчин – утрата удовольствия, потеря энергии, усталость, чувство никчемности (средний балл от 1,55 до 1,88). Наименее выражены симптомы: у женщин – чувство наказанности,

беспокойство, чувство никчемности (средний балл от 0,56 до 0,76); у мужчин – чувство наказанности, плач, беспокойство, суицидальные мысли (средний балл от 0,22 до 0,37).

Анализ ***мотивационно-личностной сферы больных*** с помощью «Сквозного биполярного перечня» показал, что у больных резистентными депрессиями по показателям кооперативности и эмоциональной стабильности отмечается тенденция к оценкам «ниже среднего» (60% пациентов оценили «ниже среднего» свою кооперативность ($p<0.05$) и 95% - «ниже среднего» свою эмоциональную стабильность($p<0.05$)). Треть испытуемых оценили свою эмоциональную устойчивость как крайне низкую, данные опросника нейротизма EPI также подтвердили более высокий уровень нейротизма у больных резистентными депрессиями ($p<0.01$).

В **главе 3** представлены результаты исследования динамики когнитивного функционирования больных терапевтически резистентными депрессиями в процессе лечения ЭСТ и ТМС.

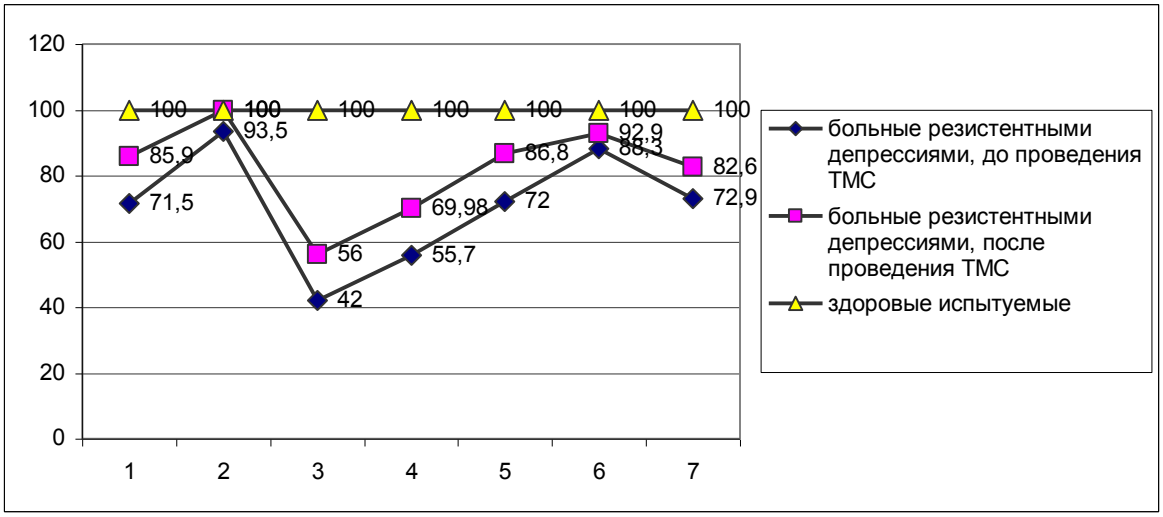
Сравнение пациентов в группах ЭСТ и ТМС по клиническим, социодемографическим показателям, характеристикам когнитивной и мотивационно-личностной сферы не выявило между ними значимых различий, что позволило проводить дальнейшее сравнение групп в динамике в процессе лечения.

К концу ***курса ТМС*** у 90% больных отмечалось улучшение распределения внимания ($p < 0,005$) и темпа психической деятельности ($p < 0,05$). Распределение внимания улучшилось в среднем на 25,5% по данным методики «Счет с переключением» и на 17,45% по данным методики «Кодировка». Показатели упражняемости остались на уровне фона.

Показатели непосредственной слухоречевой памяти остались на уровне фонового обследования (8,17 слов перед началом лечения и 8,6 слов в конце, $p>0,05$), а отсроченного воспроизведения – повысились ($p<0,05$), однако величина улучшения – меньше 1 слова (5,47 слов в начале лечения и 6,2 слова в конце). Увеличилась продуктивность зрительной памяти ($p<0.05$),

хотя средний балл при этом остался достаточно низким (7,38, при норме 8 баллов).

Улучшения отдельных когнитивных показателей разной степени выраженности встречались у 80% больных, однако в абсолютных значениях эти изменения не столь значительны, и после лечения пациенты также значимо уступали здоровым испытуемым по уровню когнитивного функционирования (рис. 1). В некоторых исследованиях также подтверждается улучшение когнитивных показателей у пациентов при применении ТМС (I.Fabre et al, 2004; B.Martis et al, 2003), однако указаний на выраженность этих улучшений по отношению к уровню нормального когнитивного функционирования не встречается.



Примечание: уровень группы нормы принят за 100%, показатели:
1 – *распределение внимания*, «Кодировка»
2 –*темп психической деятельности,* проба Бурдона
3 – *качество концентрации,* проба Бурдона
4 – *распределение внимания,* «Счет…»
5 – *продуктивность зрительной памяти*
6 – *объем слухоречевой памяти*
7 – *устойчивость слухоречевой памяти*

Рис. 1. *Показатели когнитивного функционирования в группе ТМС по отношению к уровню здоровых испытуемых перед началом лечения (0 день терапии) и в конце лечения (15 день).*

В группе, где применялась ЭСТ, не удалось обнаружить общей для всех испытуемых статистически значимой динамики показателей методик. Напротив, часто встречались разнонаправленные изменения с большим разбросом значений. Только в методике «Кодировка» выделилось

достоверное снижение распределения внимания к концу лечения ($p<0,05$), на 2,37% (21,08 знаков в минуту до начала лечения и 20,57 знаков – в конце).

На уровне тенденции можно говорить о преимущественно негативном влиянии ЭСТ на мнестические функции. Средние значения показателей памяти незначительно ($p>0,05$), но снизились: объем рабочей памяти с 7,95 до 7,20 слов; устойчивость – с 4,75 до 3,60 слов при отсроченном воспроизведении, продуктивность зрительной памяти – с 5,15 до 4,82 баллов. Соотношение типов динамики при этом показывает, что у половины испытуемых уровень выполнения методик остался прежним.

Сравнительный ***анализ динамики когнитивного функционирования в группах в зависимости от стадии лечения*** (середина и конец курса) показал, что в группе ЭСТ изменения результатов обследования в середине курса лечения занимают промежуточное положение в отношении большинства показателей, не достигая степени статистической значимости.

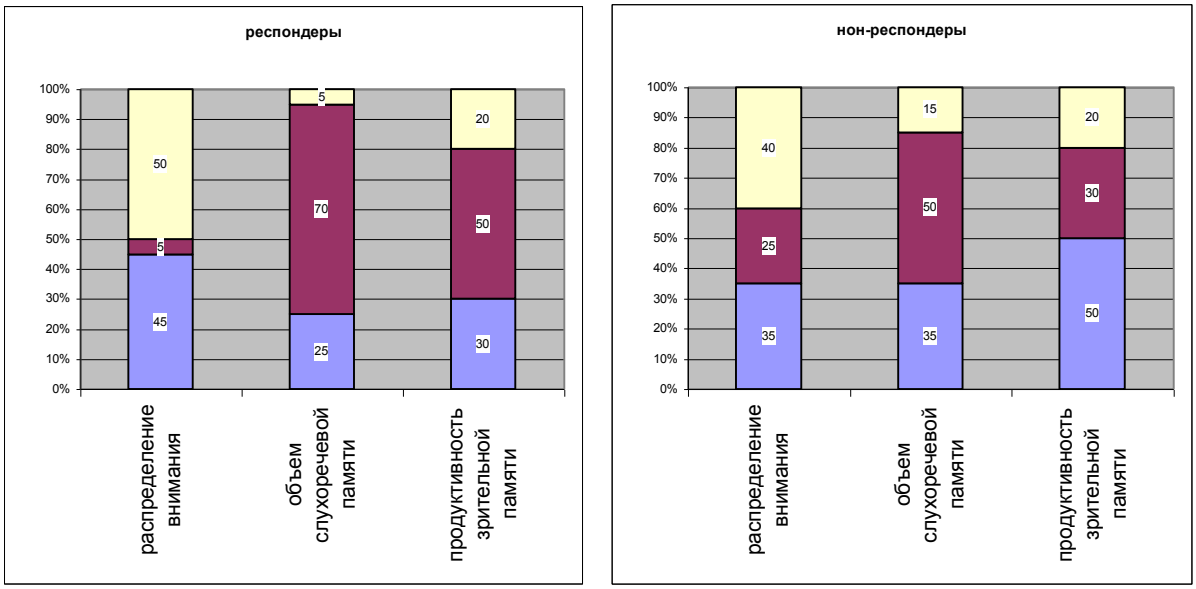
В группе ТМС уже в середине курса лечения отмечалось улучшение распределения внимания по данным методики «Кодировка» ($p<0.05$) и «Счет с переключением» ($p<0.005$). Снизилось количество ошибок при выполнении пробы Бурдона (улучшение качества концентрации, $p<0.05$), к концу курса лечения положительная динамика данного показателя сохранилась на уровне тенденции ($p>0.05$). Улучшения показателей зрительной памяти ($p<0.05$), устойчивости слухоречевой памяти ($p<0.05$), темпа психической деятельности ($p<0.05$) нарастали постепенно и достигли уровня достоверности к концу курса лечения.

Данные оценки эффективности лечения с помощью шкалы Гамильтона показали снижение уровня депрессии в обеих группах ($p<0.01$). Число респондеров к применяемому лечению (снижение общего балла по шкале депрессии не менее чем на 50%) составило 65% в группе ЭСТ и 55% в группе ТМС.

Проводился ***анализ связи динамики когнитивных функций и динамики симптомов депрессии*** в процессе лечения. Результаты

исследования динамики когнитивных функций были проанализированы в подгруппах респондеров и нон-респондеров, на которые были разделены группы ЭСТ и ТМС.

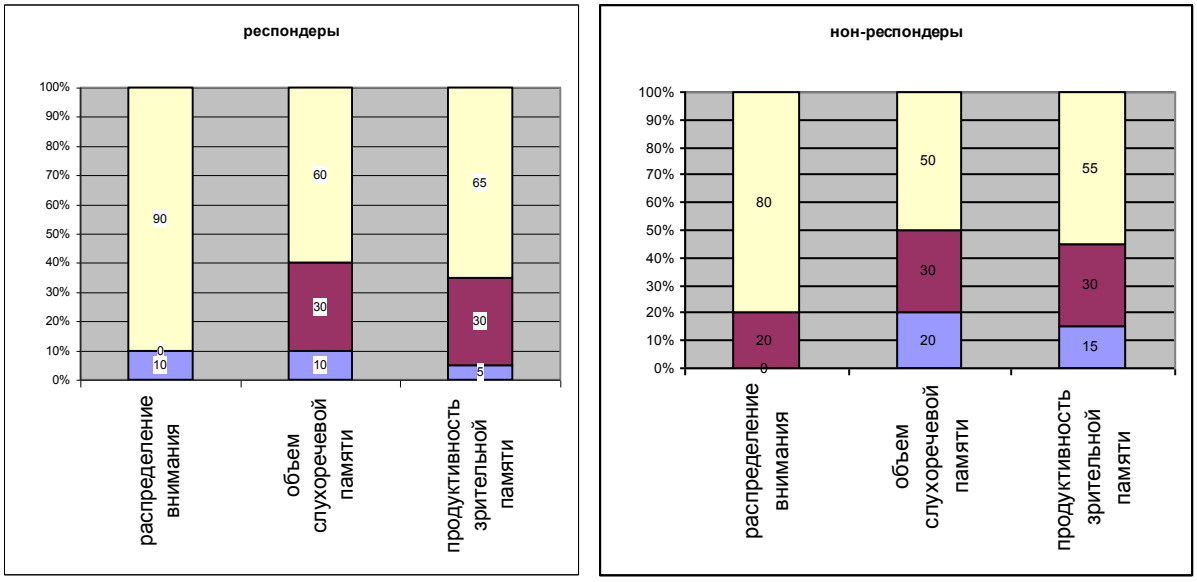
В целом отмечено, что в группе, где применялась ЭСТ, снижение показателей когнитивного функционирования было одинаково представлено среди респондеров и нон-респондеров (нет достоверных различий между подгруппами)(рис. 2).



Примечание: □ Положительная динамика ■ Без изменений показателей ■ Отрицательная динамика

Рис. 2 *Соотношение разных типов динамики показателей кгонитивного функционирования среди респондеров и нон-респондеров в группе ЭСТ (конец лечения, 14 день)*

В группе ТМС при делении пациентов на респондеров и нон-респондеров также не было выявлено значимых различий в соотношении встречающихся типов динамики (рис. 3). Средние значения показателей когнитивного функционирования различаются несущественно, и значимость положительного сдвига по сравнению с данными фонового обследования подтверждается как среди респондеров, так и среди нон-респондеров. Среди респондеров положительная динамика продуктивности зрительной памяти и темпа психической деятельности подтверждается на более высоком уровне значимости ($p<0,001$).



Примечание: Положительная динамика; Без изменений показателей; Отрицательная динамика

Рис. 3 *Соотношение разных типов динамики показателей когнитивного функционирования среди респондеров и нон-респондеров в группе ТМС (конец лечения, 14 день).*

Таким образом, в исследуемых группах влияние терапии ЭСТ и ТМС на когнитивные функции пациентов не было связано со степенью редукции симптомов депрессии.

Данные немногочисленных наблюдений (4 больных в группе ТМС и 2 больных в группе ЭСТ), которые были проведены в рамках данной работы, свидетельствуют о том, что спустя 4 – 6 недель после завершения лечения ТМС стимулирующее влияние терапии продолжает сохраняться (т.е. показатели когнитивного функционирования по-прежнему превышают уровень, отмеченный перед началом лечения), однако имеется тенденция к снижению его выраженности.

Возможности сравнения респондеров с нон-респондерами в каждой группе (ЭСТ и ТМС) были ограничены малой численностью получившихся подгрупп. В целом сравнение респондеров и нон-респондеров в обеих группах по данным фонового обследования уровня когнитивного функционирования не выявило значимых различий ни по базовым показателям, ни по показателям произвольной регуляции. При фоновом сравнении были обнаружены различия только в отношении большей

выраженности симптомов тревоги и фобической тревоги среди респондеров (средний балл 1,20±0,73 и 0,88±0,41 соответственно) в группе ЭСТ по шкале SCL – 90 ($p<0,05$) по сравнению с нон-респондерами (0,90±0,41 и 0,73±0,56 балла соответственно) в этой группе.

Выводы:

1. Отечественные и зарубежные исследователи указывают на взаимообусловленность нарушений когнитивного функционирования и мотивационно-личностной сферы у больных депрессиями. Разработанный методический комплекс показал свою адекватность для изучения когнитивного функционирования с учетом нарушений мотивации и произвольной регуляции при терапевтически резистентных депрессиях.

2. Когнитивное функционирование при терапевтически резистентных депрессиях характеризуются относительной сохранностью базовых когнитивных навыков и недостаточностью произвольной регуляции и экспертной мотивации, что приводит к общему снижению продуктивности деятельности в ситуации обследования. Мотивационно-личностная сфера больных резистентными депрессиями характеризуется такими чертами, как высокий уровень нейротизма и низкая способность к кооперации. Выделенные особенности могут ограничивать возможности разрешения нестандартных проблемных ситуаций, но способствовать успешной адаптации в четко регламентированной деятельности, что важно учитывать в процессе трудовой реабилитации этих пациентов.

3. При сопоставимой эффективности ЭСТ и ТМС в лечении терапевтически резистентных депрессий обнаружены существенные различия в их воздействии на когнитивные функции пациентов. ТМС оказывает стимулирующее воздействие на когнитивные функции, что выражается в отчетливом преобладании позитивных сдвигов показателей внимания (распределения внимания по данным методики «Кодировка» ($p<0.005$) и «Счет с переключением» ($p<0.001$)), показателей продуктивности

зрительной памяти ($p<0.05$) и устойчивости показателей слухоречевой памяти при отсроченном воспроизведении ($p<0.05$), а также темпа психической деятельности ($p<0.05$). Абсолютные значения прироста показателей невелики, и после лечения больные сравниваются с уровнем здоровых испытуемых лишь по темпу психической деятельности, уступая по остальным выше перечисленным параметрам когнитивного функционирования.

4. В группе больных, где применялась ЭСТ, присутствуют тенденции как к улучшению, так и к ухудшению уровня когнитивного функционирования в процессе проведения лечения. Выявлено статистически значимое снижение показателей распределения внимания в одной из методик («Кодировка», $p<0.05$). В группе ЭСТ респондеры значимо отличаются от нон-респондеров по более высокому уровню тревожности (SCL – 90, $p<0,05$).

5. Стимулирующее влияние ТМС на когнитивные функции проявляется уже после первых процедур и не зависит от степени редукции симптомов депрессии. В группе, где применялась ЭСТ, динамика показателей когнитивного функционирования также не связана прямо с динамикой симптомов депрессии. Эти данные позволяют отнести изменение уровня когнитивного функционирования непосредственно к воздействию применяемых методов лечения, а не к вторичному проявлению изменения тяжести депрессивного состояния.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Пуговкина О.Д., Холмогорова А.Б., Цукарзи Э.Э. Динамика когнитивных функций у резистентных депрессивных больных при проведении электросудорожной терапии (ЭСТ) и циклической транскраниальной магнитной стимуляции (цТМС). В сб.: Материалы 14 съезда психиатров России. – М.:МНИИ психиатрии Росздрава, 2005. – с.418

2. Пуговкина О.Д., Холмогорова А.Б., Цукарзи Э.Э., Ильин С.А., Мосолов С.Н. Динамика когнитивных функций у пациентов с резистентными депрессиями при применении электросудорожной терапии (ЭСТ) и циклической транскраниальной магнитной стимуляции (цТМС) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. - №2. – с. 47 – 51.

3. Пуговкина О.Д., Холмогорова А.Б. Особенности эмоционально-личностной сферы больных терапевтически резистентными депрессиями. В сб.: «Психотерапия в системе медицинских наук в период становления доказательной медицины». – СПб.: НИПНИ им. В.М.Бехтерева, 2006. – с. 239.