

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
«ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ПСИХІАТРІЇ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТРОЯН ОЛЕКСАНДРА СЕРГІЙВНА

УДК 616.89-008.451:616.89-008.42/.48]-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ
КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ВЕЛИКИМ ДЕПРЕСИВНИМ
РОЗЛАДОМ: КЛІНІКО-НЕЙРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.С. Троян

Науковий керівник:

Левада Олег Анатолійович

доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2021

АНОТАЦІЯ

Троян О.С. Когнітивні порушення у пацієнтів з великим депресивним розладом: клініко-нейробіологічні аспекти діагностики та лікування. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина».

Робота виконана: Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», Запоріжжя, 2021.

Захист: Державна установа «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України», Київ, 2021.

Великий депресивний розлад (ВДР) є однією з найбільш важливих теоретичних та прикладних проблем сучасної психіатрії, зважаючи на його поширеність та соціально-економічні наслідки. ВДР посідає друге місце в структурі психічних захворювань, а соціально-економічний тягар, зумовлений ним, значною мірою пов'язаний зі втратою або зниженням продуктивності уражених осіб. Необхідність відновлення функціонування пацієнтів з ВДР на робочому місці, у соціумі та сім'ї спонукають до пошуку факторів, що негативно на нього впливають. Серед них визначне місце займає когнітивна дисфункція, яка поряд з афективними та соматичними симптомами є структурною ланкою клінічної картини ВДР. Вивчення специфіки когнітивних порушень при ВДР в українській популяції пацієнтів відсутні та є важливими. Це стосується і взаємозв'язків нейропсихологічних порушень з порушенням функціонування на робочому місці та в соціумі. Крім того, необхідне виявлення валідних біологічних маркерів когнітивних порушень при ВДР, яке могло би покращити їх діагностику та оцінку ефективності терапії.

Вищезазначені факти спонукали до проведення даного дослідження, метою якого було удосконалення діагностики та оптимізація фармакотерапії когнітивних

порушень у пацієнтів з ВДР на основі вивчення їх клінічної структури та нейробіологічних маркерів.

Для вирішення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні задачі:

1. Виявити соціо-демографічні та анамнестичні фактори ризику та можливі протективні чинники когнітивної дисфункції у пацієнтів з ВДР.

2. Вивчити клінічну структуру когнітивного дефіциту при ВДР, його взаємозв'язки з психопатологічними проявами депресивного епізоду, вплив на різні ланки повсякденного функціонування пацієнтів.

3. Дослідити зміни низки нейробіологічних маркерів (мозкового нейротрофічного фактора (BDNF), інсуліноподібного фактора росту (IGF-1), адренкортикотропного гормону (АКТГ) та кортизолу сироватки) у пацієнтів із загостренням ВДР та їх взаємозв'язки зі структурою когнітивних порушень.

4. Провести порівняльний аналіз впливу фармакотерапії вортіоксетином та есциталопрамом на відновлення когнітивних, психопатологічних та функціональних параметрів депресивного епізоду, а також на динаміку виявлених біологічних маркерів.

5. На основі виявлених специфічних клінічних та нейробіологічних маркерів створити та впровадити клініко-параклінічний алгоритм діагностики та моніторингу ефективності терапії когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР.

Дане дослідження включало два типи спостережень. Перший тип – «випадок-контроль», на етапі якого було порівняно соціо-демографічні, анамнестичні, клінічні та параклінічні характеристики групи здорових осіб із групою пацієнтів з ВДР. Другий тип – рандомізоване, відкрите, «active-comparator», паралельно-групове клінічне спостереження, метою якого було порівняти динаміку клінічних та параклінічних параметрів у пацієнтів з активним депресивним епізодом на тлі лікування гнучкими дозами вортіоксетину або есциталопраму (10-20 мг / добу) після восьми тижнів застосування препаратів.

Клінічна частина дослідження була організована на базі КУ «Обласна клінічна психіатрична лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя. Додаткові обстеження (визначення рівня BDNF, IGF-1, кортизолу, АКТГ сироватки крові) здійснювали

у ліцензованих МОЗ України приватних медичних закладах: ТОВ «Діагностичний центр «Медлайф-Біо», ТОВ «Сінево», ТОВ «Інвітро». Термін виконання роботи: 2016 – 2019 роки.

Дослідження було схвалене комісією з питань етики ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» та виконано відповідно до етичних стандартів, закладених у Гельсінській декларації 1964 року та його пізніших поправках, а також зареєстровано на сайті ClinicalTrials.gov (номер NCT03187093). Пацієнти давали інформовану згоду на участь одразу, як були роз'яснені всі процедури дослідження. Дані заносилися до спеціального протоколу, а цифрова їх частина – до електронних таблиць “STATISTICA 7,0” та SPSS Statistics (IBM) v.20.0. for Windows для статистичної обробки.

При виконанні роботи застосовувалися анамнестичний, психопатологічний та нейропсихологічний методи, оцінка порушень функціонування, імуноферментний та статистичний методи. Для виявлення ВДР, а також оцінки його вираженості застосовували критерії діагностики DSM-5, шкали оцінки депресії (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Patient Health Questionnaire – 9) та шкалу тяжкості загального клінічного стану (Clinical Global Impairment Scale). З метою оцінки наявності когнітивних порушень використовували опитувальник суб'єктивної оцінки когнітивних порушень та об'єктивне нейропсихологічне тестування, що включало тести для оцінювання вербальної пам'яті (Rey Auditory Verbal Learning Test), уваги (Trail Making Test-B) та виконавчих функцій (Digit Symbol Substitution Test). Для визначення наявності порушень функціонування застосовували шкалу недієздатності Шихана. Всі використані діагностичні інструментарії показали свою валідність та надійність у пацієнтів з ВДР. Для визначення сироваткових концентрацій низки можливих біомаркерів (BDNF, IGF-1, АКТГ, кортизолу сироватки) ВДР використовували імуноферментний метод ELISA. Для статистичної обробки даних були використані пакети прикладних програм “Statistica 7” for Windows та SPSS Statistics (IBM) v.20.0.

У дослідження були включені 205 осіб віком від 18 до 65 років (130 – пацієнти з ВДР за відповідними критеріями DSM-5, 75 – здорові особи групи контролю). На першому етапі обстежену когорту розділили на дві групи, в залежності від наявності ВДР. На другому етапі пацієнти з ВДР були розподілені на групи відповідно до призначеної фармакотерапії (вортіоксетин або есциталопрам 10-20 мг/добу).

На першому етапі, відсутність достовірних вікових, гендерних та освітніх відмінностей, а також різниці в рівні працевлаштування та сімейного стану між групами порівняння дозволили урівняти вплив даних факторів на досліджувані клініко-параклінічні характеристики.

За результатами дослідження встановлено, що вираженість суб'єктивних когнітивних порушень достовірно відрізняє групу ВДР від групи контролю. Вони виявляються в 93 % пацієнтів в активній фазі ВДР.

Розширено уяви про роль когнітивних порушень при ВДР. Виявлено, що когнітивна дисфункція є ключовим проявом депресивного епізоду, який за значенням не поступається його патогномонічним характеристикам (гіпотимії та ангедонії). Вона має місце в кожній віковій категорії пацієнтів, не зважаючи на загальну тенденцію погіршення когнітивних показників з віком.

Отримані дані про специфіку когнітивної дисфункції при ВДР. Когнітивні порушення при активному депресивному епізоді представлені патогенетично пов'язаними розладами оперативної пам'яті, довільної уваги та виконавчих функцій, які разом з гіпотимією, ангедонією, тривожними проявами та негативними когнітивними дисторсіями формують єдиний когнітивно-емоційний синдромокомплекс.

Встановлено специфіку взаємозв'язків між вираженістю ВДР та когнітивними порушеннями. Ступінь когнітивного дефіциту в різних доменах має неоднакові взаємини із загальною тяжкістю депресії. Розлади уваги закономірно поглиблюються зі збільшенням виразності депресивного епізоду. Порушення оперативної пам'яті достовірно нарастають лише у пацієнтів

з тяжким депресивним епізодом. Тяжкість виконавчої дисфункції однакова на всіх рівнях вираженості депресивного епізоду.

Визначені порогові рівні результатів виконання когнітивних тестів для дискримінації пацієнтів з ВДР від здорових осіб у різних вікових категоріях, що мають гарні показники сенситивності та специфічності, що дозволяє використовувати їх для визначення когнітивних порушень при ВДР в українській популяції.

Оцінено внесок когнітивної дисфункції у порушення функціонування пацієнтів з ВДР. Когнітивні порушення є основним предиктором зниження робочого функціонування ($\beta = 0,24$, $p = 0,01$). Поряд з ключовими симптомами депресивного епізоду (ангедонією та гіпотимією) вони також визначають рівень загального ($\beta = 0,20$, $p = 0,003$) та соціального ($\beta = 0,19$, $p = 0,02$) функціонування. Головним когнітивним синдромом, що негативно впливає на робоче, соціальне, сімейне та загальне функціонування пацієнтів з ВДР, є погіршення оперативної пам'яті. Зниження виконавчих функцій робить додатковий внесок у порушення робочого функціонування.

Вивчені зміни нейробиологічних маркерів IGF-1 та BDNF у хворих з активним депресивним епізодом. Ці зміни з високою чутливістю та специфічністю вказують на діагноз загострення ВДР, а також об'єктивізують порушення низки когнітивних доменів. Продемонстровано, що сироватковий рівень IGF-1 достовірно підвищується в загальній популяції пацієнтів з активним депресивним епізодом (пороговий рівень дискримінації зі здоровими особами $> 178,00$ нг/мл, чутливість 83 %, специфічність 71 %), а також в окремих вікових когортах до 55 років (18-24 років – > 210 нг/мл, чутливість 88 %, специфічність 71 %; 25-34 років – > 186 нг/мл, чутливість 86 %, специфічність 69 %; 35-44 років – > 178 нг/мл, чутливість 84 %, специфічність 100 %; 45-54 років – > 176 нг/мл, чутливість 85 %, специфічність 75 %), незважаючи на тенденцію до зниження периферичного IGF-1 з віком. Ступінь підвищення IGF-1 найбільш тісно пов'язаний з тяжкістю ($r_s = 0,48-0,51$, $p < 0,05$) та тривалістю депресивного епізоду ($r_s = 0,42$, $p < 0,05$), а також з виразністю когнітивних порушень ($\beta = 0,51$,

$p < 0,05$) переважно у виконавчому домені ($\beta = -0,21 - -0,38$, $p < 0,05$). Кореляції периферичної гіперекспресії IGF-1 з розладами когніцій порівняні або переважають взаємозв'язки цього нейротрофіну з ключовими клінічними проявами депресивного епізоду.

Виявлено, що сироватковий рівень BDNF достовірно знижується у пацієнтів з активним депресивним епізодом (пороговий рівень дискримінації зі здоровими особами < 763 пг/мл, чутливість 81 %, специфічність 73 %). Ступінь зниження периферичного BDNF переважно пов'язаний з тяжкістю ($r_s = -0,42 - -0,43$, $p < 0,05$) та тривалістю депресивного епізоду ($r_s = -0,36$, $p < 0,05$), а також виразністю порушень доменів уваги ($\beta = -0,30$, $p < 0,05$) та оперативної пам'яті ($\beta = 0,28$, $p < 0,05$).

Суттєве диференціально-діагностичне значення у відокремленні пацієнтів з депресивним епізодом від здорових осіб має поєднане використання показників BDNF та IGF-1 сироватки, яке перевищує дискримінаційні можливості BDNF та IGF-1 нарізно.

Проаналізований вплив терапії вортіоксетином та есциталопрамом на когнітивну дисфункцію та функціонування пацієнтів з ВДР. Когнітивні розлади та функціональні порушення в осіб з ВДР достовірно покращуються, поряд із регресом загальної тяжкості депресивного епізоду, на тлі фармакотерапії вортіоксетином та есциталопрамом. Застосування вортіоксетину приводить до статистично суттєвішого підвищення когнітивних та функціональних показників у порівнянні з прийомом есциталопраму.

Продемонстровано, що зменшення когнітивної дисфункції є ключовим фактором, що впливає на відновлення загального функціонування ($\beta = 0,44$, $p = 0,008$) та одним із основних чинників (разом з гіпотимією та тривогою), що поліпшують функціонування на робочому місці ($\beta = 0,35$, $p = 0,03$). Покращення оперативної пам'яті відіграє ключову роль у відновленні робочого ($\beta = -0,33$, $p = 0,03$) та соціального функціонування ($\beta = -0,32$, $p = 0,03$), показників уваги – сімейного функціонування ($\beta = 0,28$, $p = 0,04$), а виконавчих функцій – загального функціонування ($\beta = -0,34$, $p = 0,02$).

Вивчений вплив фармакотерапії на концентрацію IGF-1 та BDNF сироватки крові. Показано, що рівні IGF-1 та BDNF нормалізуються на тлі прийому вортіоксетину та есциталопраму впродовж восьми тижнів. При цьому, концентрація IGF-1 достовірно знижується до рівня здорових осіб (176,6 (63,7) нг/мл vs 165,9 (55,7) нг/мл, $p = 0,38$), а концентрація BDNF підвищується до показників, які перевищують середні значення здорових індивідуумів (905,3 (59,6) нг/мл vs 853,0 (93,9) нг/мл, $p = 0,01$).

Запропонований діагностичний алгоритм, що дозволяє покроково виявляти наявність, виразність та специфіку (переважне ураження різних клінічних доменів) когнітивної дисфункції у структурі ВДР. Запропонована панель нейропсихологічних тестів та біологічних маркерів зі встановленими в українській популяції пацієнтів пороговими значеннями дозволяє надійно ($p < 0,03$) відокремлювати пацієнтів з когнітивними порушеннями на тлі активного депресивного епізоду та оцінювати ефективність терапевтичних впливів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше запропонована інтегративна концепція діагностики когнітивних порушень при ВДР (алгоритм, критерії та тести), що поєднує нейропсихологічні параметри і зміни біологічних маркерів. Отримали подальший розвиток уяви про роль когнітивних порушень як структурної складової ВДР. Показано, що вплив когнітивної дисфункції на тяжкість депресивного епізоду та ступінь порушень функціонування пацієнтів не поступається впливу його ключових характеристик. Вперше описано особливості динаміки розладів у різних когнітивних доменах в залежності від загальної тяжкості епізоду депресії. Так, розлади уваги закономірно поглиблюються зі збільшенням виразності депресивного епізоду; порушення оперативної пам'яті достовірно нарастають лише в пацієнтів з тяжким депресивним епізодом; тяжкість виконавчої дисфункції однакова на всіх рівнях вираженості депресивного епізоду. Вперше показано, що когнітивні порушення в активній фазі ВДР представлені патогенетично пов'язаними розладами оперативної пам'яті, довільної уваги та виконавчих функцій, які разом з гіпотимією, ангедонією,

тривожними проявами та негативними когнітивними дисторсіями формують єдиний когнітивно-емоційний синдромокомплекс. Вперше оцінено значення та специфіку когнітивних порушень поряд з іншими симптомами депресії на різні аспекти функціонування в українській популяції пацієнтів з ВДР. Встановлено, що нейрокогнітивні порушення є основним предиктором зниження робочого функціонування, а також поряд з ключовими симптомами депресивного епізоду визначають рівень загального та соціального функціонування. Головним когнітивним синдромом, що негативно впливає на робоче, соціальне, сімейне та загальне функціонування пацієнтів з ВДР, є погіршення оперативної пам'яті. Зниження виконавчих функцій робить додатковий внесок у порушення робочого функціонування. Вперше досліджено діагностичну значимість підвищення сироваткового рівня IGF-1 для відокремлення пацієнтів з активним депресивним епізоом від здорових осіб як в загальній популяції, так і в окремих вікових когортах. Вперше показано, що кореляції периферичної гіперекспресії IGF-1 з розладами когніцій порівняні або переважають взаємозв'язки цього нейротрофіну з ключовими клінічними проявами депресивного епізоду. Отримали подальший розвиток уяви про маркерну роль сироваткових рівнів BDNF для діагностики загострення ВДР та тяжкості когнітивних порушень у його клінічній структурі. Встановлено, що достовірне зниження концентрації BDNF сироватки є маркером активної фази ВДР, а нормалізація цього показника вказує на ефективність лікувальних впливів. Ступінь зниження BDNF переважно пов'язаний з тяжкістю та тривалістю депресивного епізоду, а також виразністю порушень доменів уваги та оперативної пам'яті. Вперше встановлено, що поєднане використання показників BDNF та IGF-1 сироватки забезпечує більш точну диференціацію пацієнтів з депресивним епізодом від здорових осіб, ніж BDNF та IGF-1 нарізно. Отримали подальший розвиток уяви про ефективність антидепресантної терапії на когнітивні функції при ВДР. Показано, що когнітивні розлади та функціональні порушення в осіб з ВДР достовірно покращуються, поряд із регресом загальної тяжкості депресивного епізоду, на тлі фармакотерапії вортіоксетином та есциталопрамом. В той же час,

продемонстровано, що застосування вортіоксетину приводить до статистично суттєвішого підвищення когнітивних та функціональних показників у порівнянні з прийомом есциталопраму. Вперше показано, що позитивна динаміка когнітивних порушень на тлі лікування в пацієнтів з ВДР має ключовий вплив на відновлення загального функціонування та є одним з найважливіших факторів відновлення функціонування на робочому місці. Вперше продемонстровано, що прийом вортіоксетину та есциталопраму впродовж восьми тижнів нормалізує сироваткові рівні IGF-1 та BDNF.

Практичне значення одержаних результатів. Запропонований клініко-параклінічний алгоритм діагностики когнітивних порушень при ВДР, заснований на виявлених у дослідженні особливостях їх клінічної структури, отриманих дискримінаційних числових параметрах психометричних тестів та показників низки нейробіологічних маркерів, дозволяє з високою чутливістю та специфічністю виявляти вказані розлади та моніторувати ефективність їх терапії.

Ключові слова: великий депресивний розлад, когнітивні порушення, нейробіологічні маркери, IGF-1, BDNF.

SUMMARY

Troyan O.S. Cognitive impairment in patients with major depressive disorder: clinical and neurobiological aspects of diagnosis and treatment. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for obtaining a scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of 22 “Healthcare”, specialty 222 “Medicine”.

The work was performed in: State Institution “Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine”, Zaporizhia, 2021.

Defense: State Institution “Research Institute of Psychiatry Ministry of Health of Ukraine”, Kyiv, 2021.

Major Depressive Disorder (MDD) is one of the most important theoretical and applied problems of modern psychiatry, given its prevalence and socio-economic consequences. MDD ranks second in the structure of mental disorders; the socio-economic burden caused by it is largely related to the loss or decline in the productivity of those affected. The need to restore functioning of patients with MDD in the workplace, society, and family encourages the search for factors that negatively affect it. Among them, cognitive dysfunction plays a prominent role, which is a structural part of the clinical picture of MDD, along with affective and somatic symptoms. Studies of the specifics of cognitive impairment in MDD in the Ukrainian population are absent and important. This also applies to the relationships between impairments in cognitive domains and functioning. Moreover, there is a lack of valid biological markers of cognitive impairment in MDD that could improve its diagnosis and evaluation of the effectiveness of therapy.

The above mentioned facts prompted this study, in which we aimed to improve the diagnosis and optimize pharmacotherapy of cognitive impairment in patients with MDD based on the exploration of their clinical structure and neurobiological markers.

To achieve this aim it was necessary to solve the following tasks:

1. To identify socio-demographic and anamnestic risk factors and possible protective factors of cognitive dysfunction in MDD patients.

2. To study the clinical structure of cognitive deficits in MDD, its relationships with the psychopathological manifestations of a depressive episode, the impact on various aspects of the daily functioning of patients.

3. To investigate changes in a number of neurobiological markers (brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor (IGF-1), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and serum cortisol) in patients with exacerbation of MDD and their relationships with cognitive impairment.

4. To carry out a comparative analysis of the efficacy of pharmacotherapy with vortioxetine and escitalopram on the restoration of cognitive, psychopathological, and functional parameters of the depressive episode, as well as on the dynamics of the identified biological markers.

5. Based on the identified specific clinical and neurobiological markers to create and implement a clinical and paraclinical algorithm for the diagnosis and monitoring of the effectiveness of treatment of cognitive impairment in patients with MDD.

This study included two types of observations. The first type – “case-control”, at the stage of which were compared socio-demographic, anamnestic, clinical, and paraclinical characteristics of a group of healthy individuals with a group of patients with MDD. The second type was a randomized, open-labeled, “active-comparator”, parallel-group clinical observation, which aimed to compare the dynamics of clinical and paraclinical parameters in MDD patients after eight weeks of treatment with flexible doses of vortioxetine or escitalopram (10-20 mg / day).

The clinical part of the study was organized in Zaporizhzhia Regional Clinical Psychiatric Hospital. Additional examinations (evaluations of serum BDNF, IGF-1, cortisol, and ACTH) were performed in private medical institutions licensed by the Ministry of Health of Ukraine: Medlife-Bio Diagnostic Center LLC, Sinevo LLC, Invitro LLC. The study was performed in 2016 - 2019.

The study was approved by the ZMAPO ethics committee and performed following the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its

later amendments, as well as registered on ClinicalTrials.gov (NCT03187093). All participants gave written informed consent after study procedures were explained and before participation. The data were entered into a special protocol, and their digital part – in the spreadsheets “STATISTICA 7.0” and SPSS Statistics (IBM) v.20.0. for Windows for further statistical processing.

Anamnestic, psychopathological and neuropsychological methods, assessment of dysfunction, enzyme-linked immunosorbent assay and statistical method were used in the work. To detect MDD and assess its severity DSM-5 diagnostic criteria, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Patient Health Questionnaire – 9, and the Clinical Global Impairment Scale were used. A subjective assessment of cognitive impairment and objective neuropsychological testing, which included tests to assess verbal memory (Rey Auditory Verbal Learning Test), attention (Trail Making Test-B), and executive function (Digit Symbol Substitution Test), were used to evaluate the presence of cognitive impairment. The Sheehan Disability Scale scale was used to determine the presence of disruptions of functioning. All used diagnostic tools have shown their validity and reliability in patients with MDD. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the serum concentrations of a number of possible biomarkers (BDNF, IGF-1, ACTH, serum cortisol). Statistica 7 for Windows and SPSS Statistics (IBM) v.20.0 application packages were used for statistical data processing.

The study included 205 people aged 18 to 65 years (130 – patients with MDD according to the DSM-5 criteria, 75 - healthy individuals of the control group) In the first stage, the surveyed cohort was divided into two groups, depending on the MDD status. In the second stage, MDD patients were divided into groups according to the prescribed pharmacotherapy (vortioxetine or escitalopram 10-20 mg / day).

The absence of significant age, gender and educational differences, as well as differences in the level of employment and marital status between the comparison groups, allowed us to equalize the influence of these factors on the studied clinical and paraclinical characteristics.

According to the results of the study, it was found that the severity of the subjective cognitive impairment significantly distinguishes MDD patients from healthy controls. It is present in 93% of patients with an active phase of MDD.

The concept of the role of cognitive impairment in MDD was expanded. It was demonstrated that cognitive dysfunction is an important manifestation of a depressive episode, which is not inferior in importance to its key characteristics. It is present in each age group of patients, despite the general trend of cognitive decline with aging.

Data on the specifics of cognitive impairment in MDD were obtained. In an active depressive episode, cognitive impairment is presented by pathogenetically related disruptions of working memory, voluntary attention, and executive functions, which together with hypothyria, anhedonia, anxiety, and negative cognitive distortions form a single cognitive-emotional syndrome.

The relationships between the severity of MDD and cognitive impairments were analyzed. The degree of cognitive impairment in different domains has different associations with the overall severity of depression. Disruptions in attention deepen with the severity of a depressive episode. Memory impairment is significantly more prominent only in patients with a severe depressive episode. Executive dysfunction is the same at all levels of severity of a depressive episode.

The influence of cognitive dysfunction on functioning was assessed. Cognitive impairments are the main predictor of decreased functioning ($\beta = 0.24$, $p = 0.01$) and along with the key symptoms of depressive episode (anhedonia and hypothyria) determine the level of overall ($\beta = 0.20$, $p = 0.003$) and social ($\beta = 0.19$, $p = 0.02$) functioning. The main cognitive syndrome that negatively affects work, social, family, and general functioning of patients with MDD is the deterioration of working memory. Reduction in executive functions makes an additional contribution to the disruption of functioning at work.

Changes in neurobiological markers IGF-1 and BDNF in patients with an active depressive episode were studied. Serum IGF-1 levels are significantly elevated in the whole group of patients with an active depressive episode (cut-off level > 178.00 ng/ml, sensitivity 83 %, specificity 71 %), as well as in selected age cohorts

under 55 years (18-24 years – cut-off level > 210 ng/ml, sensitivity 88 %, specificity 71 %, 25-34 years– cut-off level > 186 ng/ml, sensitivity 86 %, specificity 69 %, 35-44 years – cut-off level > 178 ng/ml, sensitivity 84 %, specificity 100 %, 45-54 years – cut-off level > 176 ng/ml, sensitivity 85 %, specificity 75 %), despite the tendency of a decrease in peripheral IGF-1 concentrations with age. The degree of an increase in serum IGF-1 is closely associated with the severity ($r_s = 0.48 - 0.51$, $p < 0.05$) and duration of depressive episode ($r_s = 0.42$, $p < 0.05$), as well as with the severity of cognitive impairment ($\beta = 0.51$, $p < 0.05$), mainly in the executive domain ($\beta = -0.21 - -0.38$, $p < 0.05$). The correlation of peripheral IGF-1 overexpression with cognitive impairment is comparable to or predominates the relationships of this neurotrophin with the key clinical manifestations of depressive episode.

It was obtained that serum BDNF levels are significantly reduced in patients with an active depressive episode (cut-off level < 763 pg/ml, sensitivity 81 %, specificity 73 %). The degree of reduction of peripheral BDNF is mainly associated with the severity ($r_s = -0.42 - -0.43$, $p < 0.05$) and duration of depressive episode ($r_s = -0.36$, $p < 0.05$), as well as the severity of impairments in the domains of attention ($\beta = -0.30$, $p < 0.05$) and working memory ($\beta = 0.28$, $p < 0.05$). The combination of serum BDNF and IGF-1 provides a more accurate differentiation of MDD patients from healthy individuals, which exceeds the discriminatory ability of BDNF and IGF-1 separately.

The effectiveness of vortioxetine and escitalopram treatments on cognitive dysfunction and functioning MDD patients was analyzed. Cognitive and functional impairments in individuals with MDD are significantly improved, along with regression of the overall severity of depressive episode, during pharmacotherapy with vortioxetine and escitalopram. The use of vortioxetine as compared to escitalopram leads to a statistically more significant improvement in cognitive and functional parameters.

It was demonstrated that enhanced cognitive dysfunction is a key factor influencing the restoration of general functioning ($\beta = 0.44$, $p = 0.008$) and one of the main factors (along with hypothymia and anxiety) that ameliorate workplace functioning ($\beta = 0.35$, $p = 0.03$). Improvements in working memory play a crucial role in restoring work ($\beta = -0.33$, $p = 0.03$) and social functioning ($\beta = -0.32$, $p = 0.03$),

improvements in attention – family functioning ($\beta = 0.28$, $p = 0.04$), and improvements in executive functions – general functioning ($\beta = -0.34$, $p = 0.02$).

Serum IGF-1 and BDNF levels normalise after eight weeks of treatment with vortioxetine and escitalopram. The concentration of serum IGF-1 significantly decreases to the level of healthy individuals (176.6 (63.7) ng/ml vs 165.9 (55.7) ng/ml, $p = 0.38$), whereas the concentration of serum BDNF increases to the level that exceeds the average value of BDNF in HC (905.3 (59.6) ng/ml vs 853.0 (93.9) ng/ml, $p = 0.01$).

A diagnostic algorithm was proposed that allows to diagnose step by step the presence, severity, and specificity (predominant lesions in different clinical domains) of cognitive dysfunction in the structure of MDD. The proposed panel of neuropsychological tests and biological markers with established thresholds in the Ukrainian patient population allows to reliably ($p < 0.03$) separate patients with cognitive impairments during an active depressive episode and evaluate the effectiveness of treatment.

The scientific novelty of the obtained results. For the first time, an integrative concept for the diagnosis of cognitive impairment in MDD (algorithm, criteria and tests) was proposed, which combines neuropsychological parameters and changes in biological markers. The idea of the role of cognitive disorders as a structural component of MDD was further developed. It was shown that the influence of cognitive impairment on the severity of the depressive episode and the degree of dysfunction of patients is not inferior to the influence of its key characteristics. For the first time, the features of the dynamics of disorders in different cognitive domains depending on the overall severity of the episode of depression were described. Thus, attention disorders deepen with the increasing severity of a depressive episode; memory impairment increases significantly only in patients with a severe depressive episode; the severity of executive dysfunction is the same at all levels of depressive episode. It was shown for the first time that cognitive impairment in the active phase of MDD is represented by pathogenetically related disorders of working memory, voluntary attention and executive functions, which together with hypothyria, anhedonia, anxiety, and negative cognitive distortions form a single cognitive-emotional syndrome. For the first time, the

significance and specificity of cognitive impairments, along with other symptoms of depression, were assessed for various aspects of functioning in the Ukrainian population of patients with MDD. It was established that neurocognitive impairments are the main predictor of decreased work functioning, and along with the key symptoms of a depressive episode determine the level of general and social functioning. The main cognitive syndrome that negatively affects the work, social, family and general functioning of patients with MDD is the deterioration of working memory. The reduction of executive functions makes an additional contribution to the disruption of work functioning. For the first time, the diagnostic significance of elevated serum IGF-1 levels for the separation of patients with active depressive episodes from healthy individuals in both the general population and different age cohorts was investigated. For the first time, the correlations of peripheral hyperexpression of IGF-1 with cognitive dysfunction was shown to be comparable to or predominant in the relationship of this neurotrophin with key clinical manifestations of a depressive episode. The idea of the marker role of serum BDNF levels for the diagnosis of exacerbation of MDD and the severity of cognitive impairment in its clinical structure was further developed. It was found that a significant decrease in the concentration of BDNF serum is a marker of the active phase of MDD, and the normalization of BDNF indicates the effectiveness of treatment. The degree of BDNF reduction is mainly related to the severity and duration of depressive episode, as well as the severity of attention deficit and memory problems. For the first time, the combination of serum BDNF and IGF-1 has been shown to provide a more accurate differentiation of patients with a depressive episode from healthy individuals than BDNF and IGF-1 separately. The idea of the effectiveness of antidepressant therapy on cognitive functions in MDD was further developed. Cognitive and functional impairments in individuals with MDD were significantly improved, along with regression of the overall severity of the depressive episode, with pharmacotherapy with vortioxetine and escitalopram. At the same time, it was obtained that the use of vortioxetine leads to a statistically significant higher increase in cognitive and functional parameters compared with escitalopram. For the first time, it was shown that the positive dynamics of cognitive impairment during treatment in patients with

MDD has a key impact on the restoration of overall functioning and is one of the most important factors in the restoration of functioning in the workplace. For the first time, it was demonstrated that both treatments with vortioxetine and escitalopram (for eight weeks) normalize serum IGF-1 and BDNF levels.

The practical significance of the obtained results. A clinical and paraclinical algorithm for the diagnosis of cognitive impairment in MDD patients was proposed, which is based on the identified in the study features of its clinical structure, the obtained discriminant numerical parameters of psychometric tests and indicators of a number of neurobiological markers. This algorithm allows with high sensitivity and specificity to detect cognitive dysfunction and to monitor the efficacy of its therapy.

Key words: major depressive disorder, cognitive impairment, neurobiological markers, IGF-1, BDNF.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Levada OA, Troyan AS. Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram. J Affect Disord. 2019 May;250:114-22. **(Нідерланди, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, брала участь у написанні статті.

2. Levada OA, Troyan AS, Pinchuk IY. Serum insulin-like growth factor-1 as a potential marker for MDD diagnosis, its clinical characteristics, and treatment efficacy validation: data from an open-label vortioxetine study. BMC Psychiatry. 2020 May;20:208. **(Великобританія, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, брала участь у написанні статті.

3. Troyan AS, Levada OA. The Diagnostic Value of the Combination of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor-1 for Major Depressive Disorder Diagnosis and Treatment Efficacy. Front Psychiatry. 2020 Aug;11:800. **(Швейцарія, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, брала участь у написанні статті.

4. Troyan AS, Levada OA. Age-adjusted normative data and discriminative validity of cognitive tests in the Ukrainian adult patients with major depressive disorder. Modern medical technologies. 2021;2(49):4-14. **(Фахове видання МОН України)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження,

проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, брала участь у написанні статті.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Troian O, Levada O. P.018 Vortioxetine vs escitalopram regarding cognitive and functional recovery in the Ukrainian cohort of patients with major depressive disorder: An 8-week study. Eur Neuropsychopharmacol. 2019 Dec;29:S32. **(Нідерланди, індексація у Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано тези, оформлено постер та здійснено постерну презентацію на конгресі.

6. Troian O, Levada O. P.317 Serum insulin-like growth factor-1 levels in patients with major depressive disorder and change after two months` vortioxetine treatment. Eur Neuropsychopharmacol. 2020 Feb;31(1):S58-S59. **(Нідерланди, індексація у Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано тези, оформлено постер та здійснено постерну презентацію на конгресі.

7. Troian O, Levada O. P.745 Vortioxetine treatment elevates serum BDNF levels in MDD patients along with the improvement of cognitive and emotional characteristics. Eur Neuropsychopharmacol. 2020 Nov;40:S422-S423. **(Нідерланди, індексація у Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано тези, оформлено постер та здійснено постерну презентацію на конгресі.

8. Troyan AS, Levada OA. Associations between cognitions and functional decline in patients with major depressive disorder. Archives of psychiatry. 2019;25: 114-5. Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження,

проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано тези, здійснено виступ на конференції.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

9. Levada OA, Troyan AS. Insulin-like growth factor-1: a possible marker for emotional and cognitive disturbances, and treatment effectiveness in major depressive disorder. Ann Gen Psychiatry. 2017 Oct;16:38. **(Великобританія, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 2)** *Дисертант приймав участь у аналізі літературних джерел для огляду, написанні статті.*

10. Levada OA, Troyan AS. Major Depressive Disorder and Accelerated Aging from a Peripheral IGF-1 Overexpression Perspective. Med Hypotheses. 2020 Jan;138:109610. **(США, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 3)** *Дисертант приймав участь у аналізі наукових праць для гіпотези, написанні статті.*

11. Левада ОА, Троян АС. Когнитивные нарушения у пациентов с большим депрессивным расстройством: современные подходы к диагностике и новые возможности лечения. Нейроnews. 2016;1(75):9-12. *Дисертант приймав участь у відборі літературних джерел для огляду, їх аналізі, написанні статті.*

ЗМІСТ

	с.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	26
ВСТУП.....	28
РОЗДІЛ 1 КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ВЕЛИКОМУ ДЕПРЕСИВНОМУ РОЗЛАДІ ЯК ВАЖЛИВА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДАНІ, КЛІНІЧНА СТРУКТУРА, ВПЛИВ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ, БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	37
1.1 Основні епідеміологічні дані про когнітивні порушення при великому депресивному розладі.....	38
1.2 Сучасні уяви про перебіг когнітивної дисфункції при великому депресивному розладі	39
1.3 Фактори ризику когнітивних порушень при великому депресивному розладі	41
1.4 Основні дані про клінічну картину когнітивних порушень при великому депресивному розладі та методологічні підходи до їх виявлення	42
1.5 Сучасні дані про особливості порушень функціонування при великому депресивному розладі та їх взаємозв'язок з когнітивними порушеннями.....	51
1.6 Можливі біологічні маркери великого депресивного розладу та їх взаємозв'язок з вираженістю когнітивних порушень.....	53
1.6.1 Рівень інсуліноподібного фактору росту 1 IGF-1 як маркер діагностики великого депресивного розладу та його зв'язок з вираженістю когнітивних порушень.....	54
1.6.2 Рівень мозкового нейротрофічного фактору BDNF як маркер діагностики великого депресивного розладу та його зв'язок з вираженістю когнітивних порушень.....	55

1.6.3	Взаємозв'язок деяких параметрів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі з когнітивними порушеннями при великому депресивному розладі	57
1.7	Вплив антидепресантного лікування на когнітивні та функціональні порушення при великому депресивному розладі...	59
1.8	Вплив антидепресантного лікування на динаміку сироваткових рівнів інсуліноподібного фактору росту 1 IGF-1 та мозкового нейротрофічного фактору BDNF.....	61
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....		66
2.1	Дизайн дослідження.....	66
2.1.1	Критерії відбору учасників дослідження.....	67
2.1.2	Критерії не включення в дослідження.....	69
2.1.3	Група здорового контролю.....	69
2.2	Клінічний протокол.....	69
2.2.1	Анамнестична частина протоколу.....	70
2.2.2	Психопатологічне дослідження.....	70
2.2.3	Нейропсихологічний метод.....	76
2.2.4	Оцінка порушень функціонування.....	81
2.3	Протокол дослідження нейробиологічних маркерів.....	83
2.3.1	Визначення концентрації інсуліноподібного фактору росту 1 IGF-1 у сироватці крові.....	83
2.3.2	Визначення концентрації мозкового нейротрофічного фактору BDNF у сироватці крові.....	84
2.3.3	Визначення концентрації кортизолу в сироватці крові.....	85
2.3.4	Визначення концентрації адренкортикотропного гормону АКТГ у сироватці крові.....	86
2.4	Статистична обробка даних.....	87
РОЗДІЛ 3 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ ТА ГРУПИ КОНТРОЛЮ.....		91

РОЗДІЛ 4 НЕЙРОКОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ВЕЛИКОМУ ДЕПРЕСИВНОМУ РОЗЛАДІ ТА ЇХ ВПЛИВ НА РІЗНІ ЛАНКИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ.....	98
4.1 Особливості когнітивних порушень при великому депресивному розладі	98
4.2 Особливості функціональних порушень при великому депресивному розладі	104
4.3 Вплив клінічних характеристик великого депресивного розладу за шкалою депресії Монтгомері-Асберг MADRS на тяжкість та особливості порушень функціонування у пацієнтів: місце когнітивної дисфункції.....	106
4.4 Взаємозв'язки між порушеннями окремих когнітивних доменів та функціонуванням.....	109
4.5 Порогові показники виконання когнітивних тестів для відокремлення пацієнтів з великим депресивним розладом від групи контролю в різних вікових групах.....	111
РОЗДІЛ 5 БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ВЕЛИКОГО ДЕПРЕСИВНОГО РОЗЛАДУ ТА КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ЙОГО КЛІНІЧНІЙ СТРУКТУРІ.....	121
5.1 Інсуліноподібний фактор росту IGF-1 сироватки крові: маркерне значення для діагностики великого депресивного розладу та когнітивної дисфункції в його клінічній структурі.....	121
5.2 Маркерне значення мозкового нейротрофічного фактора BDNF сироватки крові для діагностики великого депресивного розладу та когнітивної дисфункції в його структурі.....	129
5.3 Маркерне значення кортизолу та адренкортикотропного гормону сироватки крові для діагностики великого депресивного розладу та когнітивних порушень.....	135

РОЗДІЛ 6 ДИНАМІКА КОГНІТИВНИХ ПОКАЗНИКІВ, ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ТА РІВНІВ НЕЙРОБІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ З ВЕЛИКИМ ДЕПРЕСИВНИМ РОЗЛАДОМ НА ТЛІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ.....	141
6.1 Динаміка когнітивних показників та різних аспектів функціонування на тлі лікування вортіоксетином та есциталопрамом.....	141
6.2 Динаміка концентрації інсуліноподібного фактору росту 1 IGF-1 сироватки крові на тлі терапії	148
6.3 Динаміка концентрації мозкового нейротрофічного фактору BDNF сироватки крові на тлі терапії.....	148
РОЗДІЛ 7 АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ВЕЛИКИМ ДЕПРЕСИВНИМ РОЗЛАДОМ ТА ОЦІНКИ ЇХ ДИНАМІКИ НА ТЛІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ: ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	151
7.1 Алгоритм діагностики когнітивних порушень при великому депресивному розладі	151
7.2 Валідні діагностичні тести для виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з великим депресивним розладом	154
РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	159
ВИСНОВКИ.....	178
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	182
ДОДАТОК А СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	218
ДОДАТОК Б АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	222

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АКТГ	-	адренокортикотропний гормон
ВДР	-	великий депресивний розлад
ГГНВ	-	гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь
ГК	-	група контролю
AUC	-	Area Under the Curve – площа під кривою
BDNF	-	Brain-Derived Neurotrophic Factor – мозковий нейротрофічний фактор
CGI-I	-	Clinical Global Impressions – Global Improvement – шкала загальної клінічної оцінки – загальне поліпшення
CGI-S	-	Clinical Global Impressions – Severity of Illness – шкала загальної клінічної оцінки – тяжкість стану
DSM-5	-	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 th edition – діагностичне та статистичне керівництво з психічних розладів, 5-й перегляд
DSST	-	Digit Symbol Substitution Test – тест заміни цифри символом
IGF-1	-	Insulin-Like Growth Factor-1 – інсуліноподібний фактор росту-1
MADRS	-	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale – шкала депресії Монтгомері-Асберг
mBDNF	-	Mature Brain-Derived Neurotrophic Factor – зрілий мозковий нейротрофічний фактор
MMRM	-	Mixed Model for Repeated Measurements – змішана модель для повторних вимірювань
PDQ-5	-	Perceived Deficits Questionnaire – 5 – опитувальник когнітивних порушень за суб’єктивною оцінкою пацієнта

- PHQ-9 - Patient Health Questionnaire-9 – опитувальник депресивної симптоматики за суб'єктивною оцінкою пацієнта
- RAVLT - Rey Auditory Verbal Learning Test – тест Рея на аудиторно-вербальне запам'ятовування
- SDS - Sheehan Disability Scale – шкала недієздатності Шихана
- TMT-B - Trail Making Test-B – тест послідовних з'єднань, частина В

ВСТУП

Великий депресивний розлад (ВДР) є однією з найбільш важливих теоретичних та прикладних проблем сучасної психіатрії, зважаючи на його поширеність та соціально-економічні наслідки. [268] ВДР посідає друге місце в структурі психічних захворювань, [140] а соціально-економічний тягар, зумовлений ним, значною мірою пов'язаний зі втратою або зниженням продуктивності уражених осіб. [151, 282] Необхідність відновлення функціонування пацієнтів з ВДР на робочому місці, у соціумі та сім'ї спонукає до пошуку факторів, що негативно на нього впливають. Серед них визначне місце займає когнітивна дисфункція, яка поряд з афективними та соматичними симптомами є структурною ланкою клінічної картини ВДР. [203]

Когнітивний дефіцит широко представлений у пацієнтів з ВДР. Його виявляють у 94 % хворих при загостренні депресивного епізоду та в 44 % пацієнтів, що досягли симптоматичної ремісії. [60] Доведено, що когнітивні порушення безпосередньо впливають на робочу продуктивність та соціальне функціонування хворих, [44, 194] а також перешкоджають їх функціональному відновленню. [17, 129]

Аналіз публікацій, присвячених проблемі когнітивного функціонування при ВДР, виявив ряд контроверсійних та мало вивчених питань, вирішення яких має покращити діагностику, розуміння патогенезу та оптимізувати терапевтичні втручання в даного контингенту хворих.

Наразі відомо, що з клініко-феноменологічної точки зору, когнітивний дефіцит при ВДР переважно проявляється в доменах пам'яті, [121] виконавчих функцій, [270] уваги [242] та психомоторної швидкості. [80] Водночас, існує достатньо доказів про наявність культуральної специфіки нейропсихологічних порушень, яку виявляють у дослідженнях, що тривають у різних країнах світу. [111, 238, 263, 277, 284, 302] Вивчення специфіки когнітивних порушень при ВДР в українській популяції пацієнтів відсутні та є важливими. Це стосується

і взаємозв'язків нейропсихологічних розладів з порушенням функціонування на робочому місці та в соціумі, на які впливають рівень соціально-економічного розвитку країни та її ментальні традиції. [58, 62, 112, 133, 145, 188, 203, 271] Прикладним завданням є валідизація діагностичних інструментів когнітивної дисфункції (Perceived Deficit Questionnaire – PDQ-5, Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT, Trail Making Test Part B – TMT-B, Digit Symbol Substitution Test – DSST) у вітчизняній когорті хворих. Вирішення вказаних завдань суттєво покращить діагностику когнітивного дефіциту в повсякденній практиці українських психіатрів та дозволить об'єктивізувати їх вплив на функціонування пацієнтів. Відсутність вітчизняних даних про особливості порушень повсякденного функціонування пацієнтів з ВДР на роботі, у соціумі та сім'ї, також спонукає провести вивчення цього аспекту депресивних розладів.

Об'єктивізація діагнозу ВДР за допомогою параклінічних методів належить до сфери, що інтенсивно розвивається. [96] Виявлення валідних біологічних маркерів когнітивних порушень при ВДР могло би покращити їх діагностику та оцінку ефективності терапії. З іншої точки зору це дало б можливість розширити уяву про патогенез вказаних розладів та слугувати потенціальними мішенями лікування.

Можливими кандидатами в цьому сенсі є мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), інсуліноподібний фактор росту (IGF-1) та маркери дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (ГГНВ) – адренкортикотропний гормон (АКТГ) та кортизол.

На експериментальних моделях доведено, що BDNF грає провідну роль у патофізіології депресії. [57, 160] Продемонстровано, що зниження його експресії порушує нейропластичні церебральні процеси при депресивних розладах. [29, 51] Однак, лише невелика кількість літературних джерел вказує на зниження периферичного рівня BDNF у пацієнтів з ВДР. [101, 134, 265] Більш того, інші дослідники не виявили даної закономірності. [81, 142, 221] Відомо також про наявність кореляцій низького рівня BDNF з когнітивними порушеннями в осіб похилого віку без депресії [85] та пацієнтів з м'яким [170,

264] або великим нейрокогнітивними розладами. [161] Водночас, дані про зв'язок експресії BDNF та когнітивних розладів при ВДР відсутні, що робить таке дослідження актуальним.

З огляду на те, що IGF-1 залучений до церебральних процесів, таких як синаптична пластичність, нейрогенез та диференціювання, порушення його синтезу може мати патогенетичне значення для клінічних синдромів ВДР, включаючи когнітивну дисфункцію. [174] Встановлення можливого взаємозв'язку між периферичним рівнем IGF-1 та когнітивними порушеннями ВДР потребує свого вивчення.

Порушення ГГНВ досить давно розглядається як один з основних патофізіологічних механізмів ВДР. Доведено наявність гіперкортизолемії та порушень зворотного зв'язку в механізмах її регуляції. [47, 243, 274, 304] Відомо також, що підвищення індексу кортизол / дегідроепіандростендіон у гострій фазі розладу є предиктором резистентності депресії до фармакотерапії. [192] Зважаючи на факт, що когнітивні порушення є найбільш резистентними до лікування, можна передбачити, що вказані розлади ГГНВ у першу чергу впливають на мозкові механізми когнітивного функціонування. Наразі зазначене питання потребує свого вирішення.

Підсумовуючи дані, отримані в результаті аналізу попередніх досліджень, слід зазначити, що деякі аспекти когнітивних порушень при ВДР потребують подальшого вивчення і уточнення. Це стосується: клінічної структури когнітивної дисфункції у пацієнтів з ВДР, їх взаємин з іншими складовими синдромокомплексу депресивного епізоду та особливостями перебігу ВДР; впливу когнітивних розладів на різні аспекти функціонування при ВДР; пошуку біологічних маркерів для валідазації діагнозу когнітивних порушень при ВДР та моніторингу терапевтичних впливів. Вирішення зазначених проблемних питань лягло в основу даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти

Міністерства охорони здоров'я України» (номер державної реєстрації 0118U007617).

Мета роботи. Удосконалення діагностики та оптимізація фармакотерапії когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР на основі вивчення їх клінічної структури та нейробіологічних маркерів.

Задачі дослідження. Для вирішення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні задачі:

1. Виявити соціо-демографічні та анамнестичні фактори ризику та можливі протективні чинники когнітивної дисфункції у пацієнтів з ВДР.

2. Вивчити клінічну структуру когнітивного дефіциту при ВДР, його взаємозв'язки з психопатологічними проявами депресивного епізоду, вплив на різні ланки повсякденного функціонування пацієнтів.

3. Дослідити зміни низки нейробіологічних маркерів (мозкового нейротрофічного фактора (BDNF), інсуліноподібного фактора росту (IGF-1), адренкортикотропного гормону (АКТГ) та кортизолу сироватки) у пацієнтів із загостренням ВДР та їх взаємозв'язки зі структурою когнітивних порушень.

4. Провести порівняльний аналіз впливу фармакотерапії вортіоксетином та есциталопрамом на відновлення когнітивних, психопатологічних та функціональних параметрів депресивного епізоду, а також на динаміку виявлених біологічних маркерів.

5. На основі виявлених специфічних клінічних та нейробіологічних маркерів створити та впровадити клініко-параклінічний алгоритм діагностики та моніторингу ефективності терапії когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР.

Об'єкт дослідження: когнітивні порушення при ВДР.

Предмет дослідження: психопатологічні, нейропсихологічні, функціональні, імунохімічні (BDNF, IGF-1, АКТГ, кортизол сироватки) показники у пацієнтів з ВДР.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених задач були застосовані:

1. Анамнестичний метод.

2. Психопатологічний метод, доповнений шкалами оцінки депресії (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Patient Health Questionnaire – 9 (PHQ-9)), шкалою тяжкості загального клінічного стану (Clinical Global Impairment Scale (CGI)).

3. Нейропсихологічний метод (опитувальник суб'єктивної оцінки когнітивних порушень (PDQ-5), тести для оцінювання вербальної пам'яті (RAVLT), уваги (TMT-B) та виконавчих функцій (DSST)).

4. Оцінка порушень функціонування (шкала недієздатності Шихана, SDS).

5. Імуноферментний метод ELISA (дослідження мозкового нейротрофічного фактора BDNF, інсуліноподібного фактора росту IGF-1, АКТГ, кортизолу сироватки).

6. Статистичний метод (пакет прикладних програм “Statistica 7” for Windows та SPSS Statistics (IBM) v.20.0).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше запропонована інтегративна концепція діагностики когнітивних порушень при ВДР (алгоритм, критерії та тести), що поєднує нейропсихологічні параметри і зміни біологічних маркерів.

Отримали подальший розвиток уяви про роль когнітивних порушень як структурної складової ВДР. Показано, що вплив когнітивної дисфункції на тяжкість депресивного епізоду та ступінь порушень функціонування пацієнтів не поступається впливу його ключових характеристик. Вперше описано особливості динаміки розладів у різних когнітивних доменах у залежності від загальної тяжкості епізоду депресії. Так, розлади уваги закономірно поглиблюються зі збільшенням виразності депресивного епізоду; порушення оперативної пам'яті достовірно нарастають лише у пацієнтів з тяжким депресивним епізодом; тяжкість виконавчої дисфункції однакова на всіх рівнях вираженості депресивного епізоду.

Вперше показано, що когнітивні порушення в активній фазі ВДР представлені патогенетично пов'язаними розладами оперативної пам'яті,

довільної уваги та виконавчих функцій, які разом з гіпотимією, ангедонією, тривожними проявами та негативними когнітивними дисторсіями формують єдиний когнітивно-емоційний синдромокомплекс.

Вперше оцінено значення та специфіку когнітивних порушень поряд з іншими симптомами депресії на різні аспекти функціонування в українській популяції пацієнтів з ВДР. Встановлено, що нейрокогнітивні порушення є основним предиктором зниження робочого функціонування, а також поряд з ключовими симптомами депресивного епізоду визначають рівень загального та соціального функціонування. Головним когнітивним синдромом, що негативно впливає на робоче, соціальне, сімейне та загальне функціонування пацієнтів з ВДР, є погіршення оперативної пам'яті. Зниження виконавчих функцій робить додатковий внесок у порушення робочого функціонування.

Вперше досліджено діагностичну значимість підвищення сироваткового рівня IGF-1 для відокремлення пацієнтів з активним депресивним епізодом від здорових осіб як у загальній популяції, так і в окремих вікових когортах. Вперше показано, що кореляції периферичної гіперекспресії IGF-1 з розладами когніцій порівняні або переважають взаємозв'язки цього нейротрофіну з ключовими клінічними проявами депресивного епізоду.

Отримали подальший розвиток уяви про маркерну роль сироваткових рівнів BDNF для діагностики загострення ВДР та тяжкості когнітивних порушень у його клінічній структурі. Встановлено, що достовірне зниження концентрації BDNF сироватки є маркером активної фази ВДР, а нормалізація цього показника вказує на ефективність лікувальних впливів. Ступінь зниження BDNF переважно пов'язаний з тяжкістю та тривалістю депресивного епізоду, а також виразністю порушень доменів уваги та оперативної пам'яті.

Вперше встановлено, що поєднане використання показників BDNF та IGF-1 сироватки забезпечує більш точну диференціацію пацієнтів з депресивним епізодом від здорових осіб, ніж BDNF та IGF-1 нарізно.

Отримали подальший розвиток уяви про ефективність антидепресантної терапії на когнітивні функції при ВДР. Показано, що когнітивні розлади

та функціональні порушення в осіб з ВДР достовірно покращуються, поряд із регресом загальної тяжкості депресивного епізоду, на тлі фармакотерапії вортіоксетином та есциталопрамом. Водночас, продемонстровано, що застосування вортіоксетину приводить до статистично суттєвішого підвищення когнітивних та функціональних показників у порівнянні з прийомом есциталопраму.

Вперше показано, що позитивна динаміка когнітивних порушень на тлі лікування у пацієнтів з ВДР має ключовий вплив на відновлення загального функціонування та є одним з найважливіших факторів відновлення функціонування на робочому місці.

Вперше продемонстровано, що прийом вортіоксетину та есциталопраму впродовж восьми тижнів нормалізує сироваткові рівні IGF-1 та BDNF.

Практичне значення одержаних результатів. Запропонований клініко-параклінічний алгоритм діагностики когнітивних порушень при ВДР, заснований на виявлених у дослідженні особливостях їх клінічної структури, отриманих дискримінаційних числових параметрах психометричних тестів та показників низки нейробиологічних маркерів, дозволяє з високою чутливістю та специфічністю виявляти вказані розлади та моніторувати ефективність їх терапії.

Практичний вимір роботи полягає у низці запропонованих діагностичних підходів:

- 1) критерії, алгоритм та тести для виявлення когнітивної дисфункції у пацієнтів з ВДР;
- 2) спосіб валідизації діагнозу ВДР та ефективності терапевтичних заходів на основі визначення рівня сироваткової концентрації IGF-1;
- 3) спосіб валідизації діагнозу ВДР та ефективності терапії за рівнем сироваткової концентрації BDNF;
- 4) апробовані у вітчизняній когорті пацієнтів діагностичні тести: для виявлення нейропсихологічних порушень при ВДР – RAVLT, TMT-B, DSST; для діагностики порушень функціонування – SDS (шкала Шихана).

Теоретичні положення дисертації і практичні рекомендації впроваджені в навчальний процес ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» та лікувально-діагностичну практику КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги» Запорізької обласної ради, КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги м. Берегова» Закарпатської обласної ради, КНП «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенка Вінницької обласної ради», КНП «Прикарпатський обласний клінічний центр психічного здоров'я» Івано-Франківської обласної ради.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено аналіз літератури, психопатологічне та нейропсихологічне дослідження, здійснено аналіз даних імунохімічних досліджень, статистичну обробку отриманих результатів, написані всі розділи дисертації. Усі наукові результати, які викладено в дисертаційному дослідженні та виносяться на захист, одержані автором особисто і відображені в наукових публікаціях. З наукових праць, опублікованих у співавторстві, у дисертації використано лише ті положення, ідеї і висновки, які є результатом самостійної роботи автора.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та висновки дисертаційного дослідження були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Психіатрія XXI століття: проблеми та інноваційні рішення» (Київ, 27-29 квітня 2017), щорічній міжнародній конференції «Українська психіатрія у світі, що швидко змінюється» (Київ, 25-27 квітня 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Психіатрія України у світі реформування медичної галузі» (Одеса, 15-16 червня 2018), III науково-практичній конференції з міжнародною участю «На межі компетенції психіатрії та неврології» (Дніпро, 13-14 грудня 2018), VII щорічній міжнародній науковій конференції «Психіатрія XXI століття: інновації в медицині залежностей» (Київ, 17-19 квітня 2019), 32nd ECNP Congress (Copenhagen, Denmark, 7-10 September 2019), XII всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні

питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 15 листопада 2019), 80-й підсумковій науково-практичній конференції ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (Запоріжжя, 4-6 грудня 2019), ECNP Workshop for Early Career Scientists in Europe (Nice, France, 5-8 March 2020), 33rd ECNP Congress (Virtual, 12-15 September 2020), 81-й підсумковій науково-практичній конференції ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (Запоріжжя, 8-11 грудня 2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, в тому числі 7 статей (5 – у зарубіжних фахових виданнях (Великобританія (2 статті), Нідерланди, США, Швейцарія), що індексуються Scopus, з них 3 статті відносяться до журналів рангу Q 1, 1 стаття – Q 2, 1 стаття – Q 3; 1 – у фаховому вітчизняному виданні МОН України; 1 – у фаховому вітчизняному виданні) та 4 тези (3 – у зарубіжних фахових виданнях (Нідерланди), що індексуються Web of Science, відносяться до журналів рангу Q 1; 1 – у матеріалах вітчизняної конференції з міжнародною участю).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 231 сторінці комп'ютерного набору, з них 154 сторінки складає основний текст. Робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів та висновків. Дисертація ілюстрована 38 таблицями, 17 рисунками. Окремо в додатках представлено 10 сканкопій (акти впровадження). Список використаних джерел містить 325 посилання, в тому числі 4 – кирилицею, 321 – латиницею.

РОЗДІЛ 1
КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ВЕЛИКОМУ ДЕПРЕСИВНОМУ
РОЗЛАДІ ЯК ВАЖЛИВА МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА:
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДАНІ, КЛІНІЧНА СТРУКТУРА,
ВПЛИВ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ, БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Протягом останніх десятиліть ВДР залишається одним із визначальних об'єктів для фундаментальних та прикладних досліджень нейронаук. [268] Це пояснюється значною поширеністю ВДР у світі (4,4 %), його провідним місцем в структурі психічної захворюваності, а також суттєвими соціальними та економічними наслідками страждання. [140, 295] За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я до 2030 року ВДР стане головною причиною тягара захворювань. [191]

Серед проміантних негативних медико-соціальних наслідків ВДР ключове місце посідають обмеження функціонування пацієнтів. За даними епідеміологічних досліджень ВДР є головним фактором не фатальної втрати здоров'я (non-fatal health loss) у світі. Щорічний показник часу, прожитого пацієнтами з ВДР із суттєвими функціональними порушеннями, складає 50 мільйонів років. [311] Економічні збитки на робочому місці складають 50 % від загального фінансового тягара ВДР, вони пов'язані з відсутністю пацієнтів на роботі та низькою робочою продуктивністю. [105, 168]

Визначення факторів, що негативно впливають на функціональні параметри пацієнтів з ВДР важливе з теоретичної та практичної точок зору. Серед них особливу увагу протягом останнього десятиліття привертає когнітивний стан, як основний фактор професійного функціонування в сучасному світі. Не зважаючи на те, що когнітивні порушення є додатковим (і не обов'язковим) критерієм ВДР згідно до Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition (DSM-5), [9] вони є критичним фактором, що знижує різні аспекти

функціонування пацієнтів з ВДР. [48] Встановлено, що когнітивна дисфункція впливає на зв'язок між депресією та функціонуванням на робочому місці. [40] Крім того, значна частка пацієнтів з ремісією ВДР повідомляють про те, що вони не можуть повернутися на роботу саме через когнітивні порушення. [200]

Тому всебічне вивчення когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР є вкрай актуальним. У наступному огляді структуровано основні напрямки досліджень когнітивної дисфункції при ВДР, а саме епідеміологічні аспекти, клінічні особливості порушень основних когнітивних доменів, дані про можливі біологічні маркери, а також результати доказових досліджень ефективності терапевтичних втручань.

1.1 Основні епідеміологічні дані про когнітивні порушення при великому депресивному розладі

Дані про поширеність когнітивних порушень при ВДР різняться в залежності від інструментів, за допомогою яких вони досліджувались (самооцінка пацієнтами або об'єктивні психометричні тести). Суб'єктивні когнітивні розлади декларує переважна кількість пацієнтів із загостренням ВДР. У дослідженні STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) близько 90 % пацієнтів (серед 1426 досліджених осіб) повідомляли про наявність когнітивної дисфункції в активній фазі ВДР. [123] Більш того, у досить масштабному лонгітюдному дослідженні суб'єктивні розлади когніцій виявляли протягом 44 % часу після досягнення ремісії депресивного епізоду, незважаючи на поліпшення емоційного стану. [60]

Дані крос-секційних та лонгітюдних досліджень про поширеність когнітивної дисфункції, засновані на об'єктивній нейропсихологічній оцінці, менш однозначні, зважаючи на неоднорідність обстежених груп (за віком, вираженістю симптомів, підтипами депресивного епізоду, наявністю / відсутністю супутніх захворювань) та варіабельністю когнітивних тестів, що застосовуються.

[33] Тим не менш, існує консенсус, що об'єктивні когнітивні порушення присутні як в активній фазі депресивного епізоду, так і в період ремісії. [200]

Так, у дослідженні Gualtieri et al. (2008) серед 285 пацієнтів з ВДР вікової когорти 18-65 років 38 % осіб мали суттєві (≥ 2 стандартних відхилень від нормальних показників) порушення в одному когнітивному домені, а 20 % – у двох або більше доменах. [106] За даними систематичного огляду досліджень ВДР у старших вікових когортах (старше 65 років) об'єктивний когнітивний дефіцит (≥ 1 стандартного відхилення) виявляли у 20 % – 30 % пацієнтів. [200]

Щодо специфіки когнітивних порушень, у віковій когорті до 65 років були представлені об'єктивні розлади швидкості обробки інформації, уваги, оперативної пам'яті та виконавча дисфункція, більш виразні при загостренні ВДР та легкого-помірного ступеню після настання ремісії. [19, 32, 50, 117, 226, 242] У віковій групі осіб старших 65 років переважали виконавчі розлади. [200]

Резюмуючи, слід відзначити, що за суб'єктивною оцінкою пацієнтів істотні когнітивні розлади мають місце в 90 % випадків загострень ВДР та в 44 % хворих після досягнення ними ремісії. Попри значні методологічні розбіжності, можна стверджувати, що принаймні третина пацієнтів мають суттєвий когнітивний дефіцит при виконанні об'єктивних нейропсихологічних тестів у доменах швидкості обробки інформації, уваги, оперативної пам'яті та виконавчих функцій.

Тому розробка стандартизованих підходів до діагностики когнітивних порушень при ВДР дозволить у майбутньому мати більш достовірні дані про поширеність цих розладів.

1.2 Сучасні уяви про перебіг когнітивної дисфункції при великому депресивному розладі

Наразі існує дискусія серед науковців, чи є нейрокогнітивні порушення при ВДР *станом* (state), *залишковим явищем* після перенесених депресивних епізодів, тобто «*шрамом*» (scar), або *характерною рисою* (trait) пацієнтів, що передують першому епізоду ВДР. [245] Під *станом* (state) мають на увазі когнітивний

дефіцит, що виникає під час загострення ВДР та корелює за своєю вираженістю із загальною тяжкістю депресивного епізоду та окремих його симптомів. Хоча існують неоднозначні дані щодо впливу депресивних симптомів на когнітивні порушення, [27, 196, 258] більшість авторів повідомляють про прямий зв'язок між симптомами депресії та проявами когнітивної дисфункції, [5, 71, 166, 196] зокрема у пацієнтів з першим депресивним епізодом. [166, 301] «Шрами» (scars) – це прояви когнітивного дефіциту, зумовлені нейробіологічними змінами мозку, що залишаються після завершення депресивного епізоду. Вираженість «шрамів» залежить від тривалості, кількості та тяжкості депресивних епізодів, що призводять до поглиблення когнітивних порушень. [8] Нейробіологічні зміни також можуть збільшити ризик появи подальших епізодів ВДР. [213] Ефекти «шрамів» прослідковуються через взаємозв'язок між тривалістю та вираженістю симптомів попереднього ВДР та появою пізньої когнітивної дисфункції. [8] Semkovska et al. (2019) виявили, що загальна кількість епізодів негативно впливає на здатність концентрувати та переключати увагу, швидкість обробки інформації та вербальну швидкість, що свідчить на користь «ефекту шраму». [258] Крім того, метааналізи повідомляють про персистенцію когнітивних порушень у пацієнтів з ремісією ВДР. [32, 117] Також є дослідження, які демонструють, що когнітивні порушення є *характерною рисою* пацієнтів з ВДР та передують появі клінічно значущих симптомів депресії. Насамперед появі симптомів депресії передуює наявність виконавчої дисфункції [5, 27, 71, 137] та порушення епізодичної пам'яті, [6, 266] а також нижчий рівень загального когнітивного функціонування. [92, 298] Таким чином, з точки зору проспективного погляду на пацієнта, когнітивна дисфункція може бути окремою формою перебігу – проявом загострення епізоду депресії, його залишковим проявом або характерологічною рисою, на тлі якої можливі подальші загострення ВДР, – а також комбінацією будь-яких із зазначених форм перебігу. Одним з напрямків подальшого дослідження вказаних варіантів перебігу когнітивної дисфункції при ВДР могло би бути вивчення їх кореляцій з особливостями функціонування пацієнтів у різних стадіях захворювання.

1.3 Фактори ризику когнітивних порушень при великому депресивному розладі

Серед факторів, що впливають на можливість виникнення когнітивної дисфункції при ВДР та її перебіг, вдалося виділити ті, що пов'язані безпосередньо зі специфікою ВДР, а також чинники, зумовлені коморбідними станами, та деякі особливості преморбідного анамнезу.

До першої групи входять тяжкість депресивного епізоду, загальна тривалість ВДР, кількість перенесених депресивних епізодів та деякі особливості клінічної картини. Тяжкі депресивні епізоди частіше мають у своїй структурі когнітивні порушення порівняно з легкими загостреннями. [196, 200] Окремі дослідження [82, 102, 116] та систематизовані дані [139, 200] вказують на те, що когнітивна дисфункція пов'язана з тривалістю та кількістю попередніх епізодів.

Деякі фенотипи депресивного епізоду також асоційовані зі збільшенням частоти когнітивних порушень. Встановлено, що пацієнти з меланхолічним депресивним епізодом демонстрували гірші результати в тестах, що вимагали запам'ятовування, розумової гнучкості, переключення з однієї дії на іншу, вибіркової уваги, формування концепції та багатозадачності в порівнянні з пацієнтами з немеланхолічною депресією. Ці дефіцити були присутні і через три місяці, що свідчить про те, що підвищений початковий ступінь тяжкості когнітивних дефіцитів у хворих на меланхолію вимагає більше часу для відновлення. [307] Більшу частоту когнітивних розладів виявляють в осіб із так званим «запальним» фенотипом депресивного епізоду (зі значним підвищенням сироваткових рівнів запальних цитокінів). [218] Щодо частоти когнітивної дисфункції в структурі інших специфічних клінічних типів депресивного епізоду, літературний пошук не дав результатів.

Наявність деяких коморбідних медичних станів може мати негативний вплив на когнітивні функції. [20, 63, 159] Зокрема встановлено, що ожиріння в пацієнтів з ВДР корелює з більш значним дефіцитом виконавчих функцій

та оперативної пам'яті. [63, 180, 189] Похилий вік (старше 60 років) у пацієнтів з ВДР є фактором ризику більш виражених порушень швидкості обробки інформації та вербальної пам'яті. [281, 306]

Очевидним є факт, що поглиблення уяв про можливі фактори ризику, які збільшують вірогідність виникнення когнітивної дисфункції при ВДР взагалі та окремих її доменів зокрема, дозволить у перспективі розробляти більш диференційовані методи терапії та профілактики даних розладів.

1.4 Основні дані про клінічну картину когнітивних порушень при великому депресивному розладі та методологічні підходи до їх виявлення

Когнітивні функції – це широкий термін, який стосується психічних процесів, пов'язаних із набуттям знань, маніпулюванням інформацією та міркуванням. [144] Термін «когнітивний» широко використовується в психології для позначення мислення та пов'язаних процесів, [273] у той час як термін «нейрокогнітивний» застосовується для того, щоб підкреслити, що до когнітивної дисфункції призводять порушення в мозкових субстратах. [250] Тому тестування когнітивних функцій може бути використане як для перевірки збережених анатомо-функціональних механізмів, що лежать у їх основі, так і для встановлення пошкоджених морфо-функціональних ланок вказаних процесів.

Класифікації когнітивних функцій різняться в залежності від теоретичних засад, що покладені до їх основи. Аналіз їх різноманіття не був метою нашого дослідження. У ньому ми спирались на низку найбільш використовуваних підходів, що мають практичне значення. Так, Нейрокогнітивна робоча група DSM-5 [9] узгодила шість основних сфер когнітивного функціонування, до яких відносять:

- 1) комплексну увагу (включає здатність до утримання або розподілу уваги, вибірковою увагу, швидкість обробки інформації);

2) виконавчі функції (включає здатність до планування, прийняття рішень, зміну поведінки у відповідь на зворотній зв'язок, інгібіцію, гнучкість, робочу пам'ять);

3) запам'ятовування та пам'ять (включає довільне пригадування, пригадування за допомогою підказки, розпізнавання, семантичну та автобіографічну довготривалу пам'ять, імпліцитну пам'ять);

4) мову (включає називання предметів об'єктів, пошук слів, плавність мови, граматику та синтаксис, рецептивну мову);

5) перцептивні та моторні функції (включає візуальне сприйняття, візуально-конструктивне мислення, перцептивно-рухову координацію);

6) соціальні когніції (включає розпізнавання емоцій, теорію розуму, інсайт).

Нещодавно був запропонований дихотомічний розподіл когніцій на «холодні» та «гарячі». [244] «Холодним» когніціям відповідають когнітивні домени класичної парадигми розподілу, за винятком соціальних когніцій (див. класифікацію Нейрокогнітивної робочої групи DSM-5). Їх розлади виявляють за допомогою стандартизованих батарей тестів. На жаль, більшість з них є набуттям західних нейропсихологічних підходів. [2] Навпаки, класичні Лурієвські методики, притаманні вітчизняній нейропсихологічній школі, [4] у дослідженнях когнітивної дисфункції при ВДР не застосовуються. Тому валідизація західних нейропсихологічних тестів в українській когорті пацієнтів з ВДР вкрай потрібна для порівняння результатів із світовими показниками.

Відповідно до останніх метааналізованих даних, найбільш виразними порушеннями «холодних» когніцій у пацієнтів з ВДР є розлади в доменах швидкості обробки інформації, концентрації уваги, пам'яті та виконавчих функцій. [324] Згадані порушення виявляються як у гострій фазі ВДР [5], так і під час ремісії. [258] У таблиці 1.1 продемонстровано, що за даними метааналізів ступінь порушень при першому епізоді ВДР та у фазі ремісії варіює від незначних до помірних, причому більш виражені порушення при виконанні кількох нейропсихологічних тестів спостерігались саме під час ремісії. Це стосувалось

слухового вербального запам'ятовування та відстроченого відтворення розповіді та відстроченої зорової пам'яті. Це можна пояснити тим, що до аналізу когнітивних порушень у фазі ремісії ВДР були включені пацієнти не лише з першим депресивним епізодом, а й ті, що мали декілька епізодів в анамнезі. Також було виявлено, що ступінь когнітивних порушень у фазі ремісії збільшувався із кожним наступним депресивним епізодом. [258] Слід зазначити, що саме «холодні» (нейрокогнітивні) розлади знижують ефективність робочого функціонування та збільшують загальні витрати, пов'язані з ВДР, у порівнянні з розладами «гарячих» когніцій. [200]

Таблиця 1.1 – Когнітивні порушення в пацієнтів з ВДР при першому депресивному епізоді та у фазі ремісії в порівнянні зі здоровим контролем за даними метааналізів

Когнітивні домени	Когнітивні порушення при першому епізоді ВДР [5]	Когнітивні порушення у фазі ремісії ВДР [258]
1	2	3
Швидкість обробки інформації	<i>Швидкість обробки інформації</i> (DSST, SDMT, TMT-A, Stroop Colour Word Test)	
	• помірні порушення	• незначні та помірні порушення
	<i>Моторна швидкість</i> (Cogtest Finger-Tapping)	
	• помірні порушення	• помірні порушення
Увага	<i>Концентрація слухової невербальної уваги</i> (Digit Span Forward)	
	• незначні порушення	• немає порушень
	<i>Концентрація зорової уваги</i> (RVP, Visual Detection Task, Visual Selective Attention)	
	• незначні порушення	• незначні та помірні порушення
	<i>Концентрація візуально-просторової уваги</i> (Spatial Span Forward)	
	• незначні порушення	• незначні порушення
	<i>Концентрація зорової уваги на двох стимулах одночасно</i> (Divided Attention Reaction Time and Errors)	
	-	• помірні порушення

Продовження таблиці 1.1

1	2	3
Пам'ять	<i>Слухове вербальне запам'ятовування (слова)</i> (CVLT (Free and Cued Learning), RAVLT, Buschke Total Recall 1 2)	
	• тенденція до незначних порушень	• незначні порушення
	<i>Відстрочене слухове вербальне пригадування (список слів)</i> (CVLT (Delayed Free and Cued Recall), RAVLT, Buschke total recall 3, HVLT)	
	• незначні порушення	• незначні порушення
	<i>Впізнавання слухової вербальної інформації (список слів)</i> (CVLT, RAVLT and Process Dissociation Task)	
	• відсутні порушення	• незначні порушення
	<i>Слухове вербальне запам'ятовування розповіді</i> (Logical Memory – I)	
	• помірні порушення	• значні порушення
	<i>Слухове вербальне відстрочене пригадування розповіді</i> (Logical Memory – II)	
	• помірні порушення	• значні порушення
Пам'ять	<i>Слухове невербальне запам'ятовування</i> (Digit Span Backwards)	
	• незначні порушення	• незначні порушення
	<i>Пригадування автобіографічної інформації</i> (General and Specific Autobiographical Memory)	
	• помірні порушення; пацієнти більше продукують загальних автобіографічних спогадів у відповідь на позитивні та негативні слова	• пригадування загальної автобіографічної інформації: немає порушень • пригадування специфічної автобіографічної інформації: помірні порушення
	<i>Зорове запам'ятовування</i> (Visual Reproduction I, Penn Face Memory)	
	• помірні порушення	• помірні порушення
	<i>Відстрочена зорова пам'ять</i> (Visual Reproduction II, ROCF, Penn Face Memory, Delayed Matching to Sample)	
	• незначні порушення	• помірні порушення
	<i>Візуально-просторове запам'ятовування</i> (Visual Rotation Task, Cogtest Location Recall, Span of Apprehension Test, Spatial Span Backwards, One Touch Stockings, Clock Drawing, CANTAB Visuo-Spatial Strategy)	
	• помірні порушення; пацієнти припускають більшу кількість помилок	• незначні та помірні порушення
	<i>Відстрочена зорово-просторова пам'ять</i> (CANTAB visuo-spatial strategy)	
	-	• помірні порушення

Кінець таблиці 1.1

1	2	3
Виконавчі функції	<i>Вербальна швидкість</i> (WAIS-R, D-KEFS, COWAT and LPS test, Supermarket test)	
	• помірні порушення семантичної та вербальної вільності	• незначні порушення
	<i>Інгібіція</i> (Stroop Colour Word Test inhibition and inhibition/switching conditions, Stroop TBAG, and Affective Go/No Go test)	
	• помірні порушення	• незначні та помірні порушення
	<i>Перемикання</i> (WCST, MCST, D-KEFS Switching Fluency, Cogtest Set-Shifting, ID-ED, Stroop Colour Word Test, TMT-B, Penn Conditional Exclusion Task)	
	• помірні порушення	• помірні порушення

Примітка. COWAT - Controlled Oral Word Association Test; CVLT - California Verbal Learning Test; D-KEFS -Delis Kaplan Executive Function System; DSST - Digit Symbol Substitution Test; ID-ED -Intradimensional Extradimensional shift; LPS - Leistungsprüfungstest; MCST - Modified Card Sorting Test; RAVLT - Rey Auditory Verbal Learning Test; ROCF - Rey-Osterrieth Complex Figure; RVP - Rapid Visual Processing; SDMT - Symbol Digit Modalities Test; TMT - Trail Making Test; WAIS - Wechsler Adult Intelligence Scale; WAIS-R - Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised; WCST - Wisconsin Card Sorting Test.

«Гарячі» когніції відносяться до емоційно навантажених когнітивних процесів, тобто знаходяться під впливом емоційного стану людини. З цього випливає, що результат «гарячої» обробки інформації може бути викривленим як у позитивний, так і в негативний бік, у залежності від «полярності» емоційного впливу: позитивного чи негативного, що формує емоційну когнітивну дисторсію (емоційне викривлення реальності). Емоційні когнітивні дисторсії при ВДР включають непропорційну увагу до стимулів, що мають негативне забарвлення, негативні очікування, автоматичні думки та румінації. [244]

Деякі інструменти для діагностики нейрокогнітивної дисфункції (порушення «холодних» когніцій) наявні як у критеріях діагностики ВДР основних класифікаційних систем, так і в більшості психометричних шкал для оцінки ВДР. Їх аналіз демонструє обмежену кількість пунктів або питань, присвячених когнітивним порушенням:

- критерії діагностики великого депресивного епізоду за DSM-5 [9] – один пункт із дев'яти: «Знижена здатність мислити / концентрувати увагу

або нерішучість майже кожен день (за суб'єктивною оцінкою або на думку оточуючих)»);

- шкала меланхолії Беха-Рафаельсена (Bech-Rafaelsen Melancholia Rating Scale) [23] – один пункт із 11: «Порушення концентрації уваги»;
- анкета для оцінки депресії Бека (Beck Depression Inventory – Second Edition – BDI-II) [25] – два пункти із 21: 1) «Проблеми з прийняттям рішень», 2) «Порушення концентрації уваги»;
- шкала депресії Центру епідеміологічних досліджень (Centre for Epidemiological Studies Depression Scale – CES-D) [234] – один пункт із 20: «Проблеми із зосередженням уваги на тому, що я роблю»;
- діагностична анкета для оцінки депресії (Diagnostic Inventory for Depression – DID) [323] – два пункти із 22: 1) «Що із перерахованого нижче найкраще описує Вашу здатність концентрувати увагу протягом останнього тижня?», 2) «Протягом останнього тижня чи були у Вас проблеми в прийнятті рішень?»;
- шкала для оцінки депресії Гамільтона 17 (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS) [110] – відсутня оцінка;
- Гарвардська національна шкала для скринінгу депресії (Harvard National Depression Screening Scale – YFNDS) [13] – один пункт із 10: «Протягом останніх двох тижнів як часто у Вас були проблеми з концентрацією уваги або прийняттям рішень?»;
- шкала оцінки депресії Монтгомері – Асберг (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS) [211] – один пункт із 10: «Порушення концентрації уваги»;
- опитувальник депресивної симптоматики за суб'єктивною оцінкою пацієнта (Patient Health Questionnaire – PHQ-9) [149] – один пункт із дев'яти: «Чи були у Вас труднощі концентрації уваги; наприклад, не могли зосередитись на читанні газети чи перегляді телепередачі?»;

- шкала для самооцінки депресії Зунга (Zung Self-Rating Depression Scale – Zung SDS) [325] – два пункти із 20: 1) «Я з легкістю приймаю рішення»; 2) «Мій розум такий же ясний, як і раніше»;
- швидкий опитувальник депресивної симптоматики (Quick Inventory of Depressive Symptomatology (Self-Report) – QIDS-SR) [248] – один пункт із 16: «Проблеми з концентрацією уваги або в прийнятті рішень».

Питання в даних шкалах та анкетах оцінки симптомів ВДР зосереджені лише на порушеннях у двох когнітивних доменах, а саме в концентрації уваги та виконавчих функціях. Тому були розроблені та валідизовані спеціальні опитувальники для самооцінки пацієнтами з ВДР наявності когнітивних порушень (табл. 1.2), що включають інші когнітивні домени. Cognitive and Physical Functioning Questionnaire представляє собою опитувальник із семи пунктів, що оцінюють наявність порушень концентрації уваги, пам'яті, виконавчих функцій, а також мотивацію та енергійність. British Columbia Cognitive Complaints Inventory складається з шести пунктів, що стосуються проблем концентрації уваги, пам'яті, формулювання думок, пошуку слів, уповільненого мислення та труднощів у вирішенні проблем. Найбільш застосованою у клінічних дослідженнях є анкета Perceived Deficits Questionnaire–Depression, що допомагає виявити суб'єктивні порушення концентрації уваги, виконавчих функцій та пам'яті. Вона має два варіанти: перший включає 20 питань, другий – п'ять. [157]

Таблиця 1.2 – Суб'єктивні шкали для самооцінки когнітивних порушень, валідизовані у пацієнтів з ВДР

Дослідження	Шкала	Кількість пунктів	Вибірка для валідизації
Fava et al. (2009) [88]	Cognitive and Physical Functioning Questionnaire	7	ВДР, n=150; здоровий контроль, n=50
Iverson et al. (2013) [128]	British Columbia Cognitive Complaints Inventory	6	ВДР, n=62; здоровий контроль, n=112
Lam et al. (2018) [157]	Perceived Deficits Questionnaire–Depression	20 або 5 пунктів	ВДР, n=421; здоровий контроль, n=434

Останні дослідження демонструють високий ступінь розбіжності між суб'єктивними когнітивними шкалами та об'єктивними показниками, що потребує систематичної оцінки обох. [33, 156] Суб'єктивні когнітивні скарги забезпечують краще розуміння сприйманих порушень пацієнтами, а також відображають вплив негативних емоційних дисторсій на когнітивні процеси. У пацієнтів з високим преморбідним когнітивним функціонуванням об'єктивна його оцінка під час загострення ВДР зазвичай не дає відхилення від нормальних параметрів тестів. У даній ситуації суб'єктивні скарги будуть вказувати на відхилення від індивідуальних вихідних показників пацієнта. [222]

У той же час, об'єктивні дефіцити, як правило, більш незалежні від тяжкості симптомів депресії, ніж суб'єктивні скарги на когнітивну дисфункцію, і тому потребують подальшої оцінки впродовж фаз активного лікування та ремісії. [86, 162] У таблиці 1.3 представлені окремі тести та батареї тестів, що використовуються для оцінки нейрокогнітивних порушень. Найбільш вживані інструменти об'єктивного вимірювання когніцій при ВДР, які застосовуються в крос-секційних оціночних дослідженнях та / або в інтервенційних трайлах та можуть бути використані в повсякденній клінічній практиці включають: RAVLT (для оцінки запам'ятовування та відтворення вербальної інформації); TMT A/B (TMT A: на швидкість обробки; TMT B: на переключення уваги, швидкість обробки); DSST (на виконавчі функції, швидкість навчання та пам'ять, увагу та концентрацію). Також існують комп'ютеризовані програми для оцінки когніцій у пацієнтів з депресивними розладами: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery for Depression (CANTAB-D), CogState та THINC-it tool. Проте використовувати дані програми в українських реаліях лікаря психіатра наразі неможливо: CANTAB-D та CogState через високу вартість ліцензії та значні витрати часу для проведення дослідження когнітивного функціонування, THINC-it – через відсутність перекладу.

Таблиця 1.3 – Конвенційні нейрокогнітивні інструменти та батареї тестів
(адаптовано за [200])

Коротка оцінка когніцій та оцінка загального рівня інтелекту	
• Mini Mental State Exam (MMSE) • Raven's Progressive Matrices • Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised (WAIS-R)	• National Adult Reading Test (NART) • Wechsler Test of Adult Reading (WTAR) • Test of Nonverbal Intelligence-3 (TONI-3)
Увага та швидкість обробки інформації	
• DSST (WAIS-R) • Digit Span Forwards, Backwards (WAIS-R) • Continuous Performance Task (CPT) • Reaction Time (RTI; CANTAB) • Choice Reaction Time (CRT; CANTAB)	• Simple Reaction Time (SRT; CANTAB) • Trail-Making Test Part A/B (TMT A/B) • Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) • Serial Sevens Subtraction Test (SSST)
Психомоторна швидкість	
• Finger Tapping • Grooved Pegboard Test	• Purdue Pegs
Робоча пам'ять	
• Arithmetic (WAIS-R) • Digit Span Forwards, Backwards (WAIS-R) • Delayed Recognition Span Test (DRST) • Spatial Working Memory (SWM; CANTAB)	• Letter-Number Sequencing (LNS; WMS-R) • Logical Memory (WMS-R) • n-Back Test
Вербальне запам'ятовування та пам'ять	
• California Verbal Learning Test (CVLT) • Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) • Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) • Hopkins Verbal Learning Test Revised (HVLT-R) • Logical Memory (WMS-R) • Verbal Paired Associates (VPA; WMS-R)	• Visual Verbal Learning Test (VVLТ) • Digit Span Forwards and Backwards (WAIS-R) • Luria Verbal Learning Test (LVLT) • Serial Sevens Subtraction Test (SSST) • Verbal Recognition Memory Test (VRM; CANTAB)
Візуальне запам'ятовування та пам'ять	
• Visual Reproduction (WMS-R) • Benton Visual Retention Test (VRT) • Benton Visual Form Discrimination (VFD) • Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) • Kimura's Recurring Figures Test (RFT) • Visual Verbal Learning Test (VVLТ)	• Pattern Recognition Memory (PRM; CANTAB) • Spatial Recognition Memory (SRM; CANTAB) • Delayed Matching to Sample (DMS; CANTAB) • Paired Associates Learning (PAL; CANTAB) • Matching Familiar Figures Test 2 (MFFT-20)
Мова та вербальне сприйняття	
• Controlled Oral Word Association Test (COWAT) • Verbal Fluency—Category Fluency & Letter Fluency • Similarities (WAIS-R)	• Vocabulary (WAIS-R) • Information (WAIS-R) • Comprehension (WAIS-R) • Token Test
Обробка візуально-просторової та перцептивної інформації	
• Judgement of Line Orientation (JOLo) • Benton Visual Form Discrimination (VFD)	• Block Design (WAIS-R) • Visuospatial Span Forwards and Backwards (WMS-R)
Виконавчі функції	
• DSST (WAIS-R) • Wisconsin Card Sorting Test (WCST) • Trail-Making Test Part B (TMT B) • Stroop Colour-Word Interference Test (SCWT) • Categories Test • Block Design (WAIS-R) • Picture Completion (WAIS-R) • Concept Shifting Task (CST) • Tower of London (TOL; CANTAB) • Stockings of Cambridge (SOC; CANTAB) • Intra/Extradimensional Shift Test (CANTAB; IED)	• Spatial Span (SSP; CANTAB) • Ruff Figural Fluency Test (RFFT) • Verbal Fluency—Letter Fluency & Category Fluency • Controlled Oral Word Association Test (COWAT) • The Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) • The Go/No-go Association Task (GNAT; CANTAB) • Information Sampling Task (IST; CANTAB) • Cambridge Gambling Task (CGT; CANTAB)

Продовження таблиці 1.3

Батарей когнітивних тестів	
• Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) • Wechsler Memory Scale—Revised (WMS-R) • Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised (WAIS-R) • Victoria Symptom Validity Test (VSVT)	• California Computerised Assessment Package (CalCAP) • CNS Vital Signs • Massachusetts General Hospital Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ) • The Delis-Kaplan Executive

Аналіз представлених даних свідчить про необхідність оцінки як об'єктивних, так і суб'єктивних когнітивних порушень у пацієнтів з активним епізодом ВДР, що спонукає до визначення чутливості та специфічності наявних суб'єктивних когнітивних шкал та окремих об'єктивних когнітивних тестів в українській когорті пацієнтів з ВДР. Крім того, важливим є визначення кількісних показників рівня виконання цих тестів, що відокремлюють пацієнтів з ВДР від здорового контролю, як у всій когорті, так і в кожній віковій групі.

1.5 Сучасні дані про особливості порушень функціонування при великому депресивному розладі та їх взаємозв'язок з когнітивними порушеннями

Одним з важливих діагностичних критеріїв ВДР за DSM-5 є те, що симптоми депресивного епізоду викликають клінічно значущі страждання або порушення в соціальній, професійній або інших важливих сферах функціонування. Аналогічний критерій діагностики має місце в МКХ-11 щодо депресивного епізоду.

Фактори, що пов'язані з функціонуванням хворих на ВДР, були предметом дослідження протягом останнього десятиліття. [93] Доведено, що тяжкість депресії негативно впливає на функціональність. [24, 285] Внесок окремих симптомів депресії розглядається як важливе питання, яке потребує подальшого розгляду. Згідно з post hoc аналізом даних STAR*D, найбільший вплив на всі сфери функціонування серед симптомів ВДР мали негативний афект та наявність проблем концентрації уваги. [93] Наступні дослідження когнітивних функцій

також продемонстрували, що наявність як сприйманого (суб'єктивного), [44, 112, 145, 188, 203] так і об'єктивного когнітивного дефіциту [21, 44, 58] має негативний вплив на робоче функціонування та повсякденну діяльність пацієнтів з ВДР. Buist-Bouwman et al. (2008) повідомили, що більше 25 % впливу ВДР на втрату роботи було безпосередньо пов'язано з когнітивними скаргами, про які повідомляли самі пацієнти. [40] Похилий вік та більший ступінь тяжкості симптомів ВДР посилюють цей взаємозв'язок між когнітивною дисфункцією та порушенням функціонування. [44] Крім того, когнітивна дисфункція та функціональні порушення – це дві найпоширеніші резидуальні скарги серед пацієнтів з ВДР з симптоматичною ремісією. [60, 87, 120, 322] Так, у дослідженні пацієнтів з ВДР, які отримували антидепресанти протягом принаймні трьох місяців та яких розглядали як пацієнтів з частковою або повною ремісією, 30 % – 50 % повідомляли про залишкові когнітивні симптоми, що перешкоджали функціонуванню. [87] Лонгітюдні дослідження демонструють, що на функціонування пацієнтів з тривалим перебігом ВДР на тлі фармакотерапії впливають персистуючі порушення у вербальному запам'ятовуванні та виконавчих функціях. [44] Загалом ці дані підтверджують зв'язок між когнітивною дисфункцією та функціональними порушеннями у пацієнтів з ВДР. Відносний внесок окремих когнітивних доменів на функціонування досі незрозумілий і потребує подальших досліджень, оскільки це може пролити світло на їх патогенетичний вплив на функціональні порушення хворих з ВДР та стати метою терапевтичних втручань.

Оскільки на особливості клінічних проявів ВДР, а також їх функціональні кореляти, можуть впливати етнічні фактори, [12] взаємозв'язок між когнітивними та функціональними порушеннями був досліджений у деяких країнах світу. [58, 112, 145, 188] Тим не менше, дані зі східноєвропейських країн наразі відсутні, що робить таке дослідження актуальним.

Вказані факти стимулюють до дослідження особливостей порушень функціонування в українській когорті пацієнтів з ВДР, вивчення зв'язків між функціональними розладами та патогномонічними для ВДР когнітивними

та психопатологічними проявами, а також визначення які психопатологічні та нейрокогнітивні симптоми роблять основний внесок у порушення функціонування пацієнтів з ВДР.

1.6 Можливі біологічні маркери великого депресивного розладу та їх взаємозв'язок з вираженістю когнітивних порушень

Діагностика психічних розладів все ще базується на клінічних критеріях, [9] тоді як сучасні стратегії лікування спрямовані на біологічні шляхи розладу. [74] Тому останні десятиліття ознаменувалися пошуком біологічних маркерів, які можуть уточнити етіологію та патогенез, підтвердити діагноз, провести скринінг осіб групи ризику, визначити ступінь тяжкості та передбачити перебіг психічних розладів. [131, 185, 296] Щодо ВДР, аномальна нейропластичність у мозкових регіонах, відповідальних за емоційну та когнітивну обробку, вважається одним із ключових патогенетичних механізмів, [31, 65, 176, 179, 239, 279] що потенційно має значення біомаркеру. Порушення нейропластичності пов'язані із змінами в експресії нейротрофічних факторів, таких як мозковий нейротрофічний фактор BDNF, нейротрофін-3, нейротрофін-4/5, фактор росту нервів, інсуліноподібний фактор росту IGF-1 тощо. [76, 174, 227] Життєва роль нейротрофінів пояснюється їх участю в процесах росту нейронів, диференціації, дозрівання та виживання, синаптичної передачі, рівноваги між нейрорегенерацією та нейродегенерацією, а також формуванні пам'яті. [208] Зміни в сигнальних шляхах нейротрофінів можна розглядати як можливі цілі терапії. Водночас, зміни їх концентрації в організмі можуть бути використані як біологічні маркери діагностики та ефективності лікування ВДР. Є підстави вважати, що сироваткові рівні двох білків – BDNF та IGF-1 – можуть бути використані в ролі маркерів для діагностики та ефективності терапії ВДР. [174, 227]

1.6.1 Рівень інсуліноподібного фактору росту 1 IGF-1 як маркер діагностики великого депресивного розладу та його зв'язок з вираженістю когнітивних порушень

Нейробиологію IGF-1 ми коротко описали в нашому нещодавньому огляді. [174] Інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) – це ендогенний пептид, який виробляється переважно печінкою під впливом гормону росту. [11] З печінки IGF-1 попадає у кровоток, далі – проникає через гематоенцефалічний бар'єр, захоплюється астроцитами та доставляється нейронам. [174] Лише незначна кількість IGF-1 продукується в мозку (у гіпокампі, нюхових цибулинах, корі та хороїдальних сплетіннях). [249, 280] У мозку IGF-1 бере участь у рості, диференціюванні та дозріванні клітин, метаболічних процесах (а саме – у поглинанні глюкози та виробленні білка) [280] та нейропластичних процесах (в утворенні синапсів, вивільненні нейромедіаторів та збудженні нейронів). [249] Ці ефекти IGF-1 опосередковані зв'язуванням з рецептором тирозинкінази (IGF-IR), який за своєю структурою схожий з рецептором інсуліну. [124, 280]

Внаслідок плеiotропних функцій IGF-1 припускають, що порушення в системі IGF-1 можуть бути відповідальними за деякі аспекти патогенезу ВДР; [280] крім того, периферичні рівні IGF-1 можуть мати значення маркера. [174]

Аналіз літературних даних не виявив джерел, які би напряду досліджували мозкові рівні IGF-1 у пацієнтів з ВДР. [174] Лише в одному невеликому дослідженні автори вивчали рівні IGF-1 у цереброспінальній рідині у пацієнтів з активним депресивним епізодом. [255] Його концентрація була низькою в активній фазі захворювання та підвищувалася після антидепресантної терапії.

Зважаючи на брак прямих досліджень мозкового IGF-1 у людини, ми проаналізували дані щодо тваринних моделей депресії. [174] Вони свідчать про зниження церебрального IGF-1, що супроводжується низкою негативних ефектів: редукція трансмісії серотоніну в гіпокампі, прискорення втрати нейронів, уповільнення нейрогенезу переважно в гіпокампі, стріатумі та зубчастій

зживині, прискорення нейрозапалення, когнітивні порушення. Доклінічні дослідження також продемонстрували, що IGF-1 може мати поведінкові ефекти, подібні до антидепресантів. [224, 280] Було показано, що центральне та периферичне введення IGF-1 гризунам проявляє антидепресивний ефект. [73, 124]

Проведений нами [174] метааналіз 23 досліджень, які порівнювали сироваткові (периферичні, системні) рівні IGF-1 у пацієнтів з ВДР та здорових осіб, показав підвищення периферичних концентрацій IGF-1 при загостренні ВДР, на відміну від зниження мозкових його концентрацій згідно до експериментальних моделей. Більше того, результати досліджень вказують на те, що лікування антидепресантами знижує периферичні рівні IGF-1. [174] Посилення периферичної експресії IGF-1 при ВДР може бути компенсаторним механізмом у відповідь на зменшення його синтезу мозком [34] або зменшення біодоступності нейротрофіну через гіпосенситивність рецепторів IGF-1 внаслідок нейрозапального стресу. [292]

Тим не менш, досі незрозуміло, чи можна розглядати підвищену периферичну експресію IGF-1 як маркер власне самого депресивного епізоду, його структурних доменів (афективні, когнітивні чи соматичні порушення), тяжкості, клінічного підтипу або згадане підвищення пов'язане з характеристиками перебігу ВДР (тривалість, кількість епізодів тощо). Вирішення цих питань може пролити світло на деякі аспекти патогенезу ВДР та сприяти поліпшенню діагностики розладу.

1.6.2 Рівень мозкового нейротрофічного фактору BDNF як маркер діагностики великого депресивного розладу та його зв'язок з вираженістю когнітивних порушень

Метааналітичні дані свідчать, що зміни рівнів BDNF можуть бути перспективним біологічним маркером для діагностики ВДР та нейрокогнітивних порушень при ньому. [49, 171] BDNF є ключовим нейротрофіном, експресія якого

регулюється нейрональною активністю. [205] Ген BDNF розташований на зворотному ланцюжку хромосоми 11p13 і кодує глікозильований попередник – proBDNF. [104, 318] ProBDNF розщеплюється до зрілого (mature) BDNF (mBDNF). [181] MBDNF селективно активує TrkB, типовий рецептор тирозинкінази, що посилює виживання та диференціацію нейронів, стабілізує синаптичні контакти та збільшує розгалуження аксонів та дендритів. [165] Продемонстровано, що mBDNF та proBDNF опосередковують відповідно довгострокову потенціацію та довгострокову депресію у гіпокампі, фізіологічні феномени, які лежать в основі процесів пам'яті. [219, 220, 310]

Вважають, що депресивно-подібна поведінка чи антидепресивна ефективність антидепресантів може залежати від рівнів proBDNF та mBDNF. Нейротрофічна гіпотеза ВДР передбачає, що депресія пов'язана зі зниженням рівня BDNF у мозку, а лікування антидепресантами є ефективним, бо впливає на посилення експресії BDNF. [75] Так, попередні посмертні дослідження показали зниження експресії BDNF у мозку у пацієнтів з ВДР, які не лікувались антидепресантами, але ті, хто отримував антидепресанти, мали підвищену експресію BDNF у мозку. [54] Зменшення експресії BDNF пов'язано з атрофією нейронів та зниженою синаптичною пластичністю, в основному в префронтальній та гіпокампальних регіонах; [152] тоді як підвищення експресії BDNF пов'язано з укріпленням синапсів та виживанням нейронів. [35]

Зважаючи на складність вивчення мозкової секреції BDNF, більшість досліджень присвячені його периферичним концентраціям (у сироватці та плазмі). [171] Периферичний циркулюючий BDNF складається з BDNF, що секретується нейронами та потрапляє в кровоток з мозку через гематоенцефалічний бар'єр, а також з ресурсу, що синтезується на периферії, зокрема лейкоцитами, [79] ендотеліоцитами [215] та тромбоцитами. [94, 313] На даний час доведено, що зміни периферичних рівнів BDNF відображають його динаміку в головному мозку, [39, 171] а його концентрації у сироватці стабільні та можуть бути репродуковані. [229]

За даними метааналізів, в осіб з ВДР, які не приймають антидепресанти спостерігається зниження рівня BDNF у сироватці та плазмі крові порівняно зі здоровими особами. [101, 146, 171, 210] Концентрація периферичного BDNF нормалізується у відповідь на ряд терапевтичних втручань, таких як антидепресантна [195, 252] або електросудомна терапія, [38, 241] або аеробні вправи. [132]

Зв'язок між когнітивними порушеннями та рівнями BDNF при ВДР вивчали лише в декількох дослідженнях. В одному з них повідомили про відсутність кореляції між рівнями BDNF у сироватці крові та когнітивними порушеннями, окрім тесту TMT-B, що можна пояснити молодим віком учасників ((26 ± 4) років). [217] Dols та колеги (2015) також не знайшли відмінностей у рівнях BDNF у сироватці крові в депресивних пацієнтів похилого віку з когнітивними порушеннями чи без них. [69] Водночас, інші автори виявили, що депресивні пацієнти з нормалізацією показників виконавчих функцій та відстроченого пригадування вербальної інформації на тлі лікування антидепресантами мали суттєво вищі рівні BDNF у плазмі крові, ніж пацієнти із персистуючим когнітивним дефіцитом. [84, 300]

Досліджень, присвячених вивченню зв'язку рівня периферичного BDNF з порушеннями різних когнітивних доменів у пацієнтів з ВДР всіх вікових груп до початку лікування в доступних літературних джерелах нами знайдено не було. Тому встановлення взаємозв'язків між сироватковою концентрацією BDNF та когнітивними порушеннями при ВДР у цьому дослідженні має суттєвий теоретичний та прикладний інтерес і представляється актуальним.

1.6.3 Взаємозв'язок деяких параметрів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі з когнітивними порушеннями при великому депресивному розладі

Неодноразово повідомлялося про підвищений рівень кортизолу при депресії. [223, 274] Гіперкортизолемія пов'язана з тяжким перебігом ВДР,

меланхолічним та психотичним типами депресивного епізоду, [153, 158] психогенною депресією [254] та депресією з румінаціями. [275] Більш висока концентрація кортизолу негативно впливає на результати як психологічного, [236] так і фармакологічного лікування, [10] а підвищений коефіцієнт кортизол / дегідроепіандростендіон розглядається як маркер резистентної депресії. [192]

Гіперкортизолемія чинить згубний вплив на лімбічну систему. У фізіологічних умовах гіпокамп та мигдалина беруть участь у зворотному гальмуванні ГГНВ через глюкокортикоїдні рецептори, які присутні в клітинах гіпокампу. [167] Проте, гіпокамп, пошкоджений підвищеним рівнем кортизолу, менш ефективний у пригніченні ГГНВ, що ще більше посилює гіперактивність ГГНВ, створюючи замкнене коло. [216, 223] У пацієнтів з ВДР спостерігається сповільнення проліферації стовбурових клітин та швидкості нейрогенезу гіпокампа, опосередковане кортизолом, що призводить до атрофічних змін та зменшення об'єму даної анатомічної структури. [72, 228, 278]

Наведені факти дають змогу стверджувати, що гіперактивність ГГНВ та гіперкортизолемія у пацієнтів з ВДР можуть сприяти формуванню когнітивної дисфункції. [299] Активація ГГНВ понад оптимальні рівні шкідливо впливає на загальне когнітивне функціонування та запам'ятовування інформації зокрема. [53, 206] Крім того, підвищений рівень кортизолу, як видається, призводить до переважного кодування негативних, а не нейтральних чи позитивних спогадів. [103, 113, 184] Більшість проведених досліджень виявили зв'язок між рівнем базального кортизолу та когніціями при ВДР, [122] а більш високий рівень активності ГГНВ у пацієнтів з ремісією ВДР був пов'язаний з гіршим когнітивним станом при еутимії. [26, 184] Отже, гіперкортизолемія може відігравати певну роль у персистенції когнітивної дисфункції при ВДР.

Також повідомлялося про підвищений рівень АКТГ у пацієнтів з ВДР. [274] Більш високі вихідні рівні АКТГ у пацієнтів з поліморфізмом VcII у гені глюкокортикоїдних рецепторів передбачали слабшу відповідь на терапію селективними інгібіторами зворотного захвату серотоніну. [37] Досліджень щодо

зв'язку між рівнями АКТГ та когнітивним функціонуванням пацієнтів з ВДР нами знайдено не було.

З огляду на вищесказане, доцільно було оцінити рівні кортизолу та АКТГ у пацієнтів з ВДР з точки зору їх діагностичної значимості для відокремлення від здорових осіб та їх взаємозв'язки з когнітивним зниженням у цій когорті пацієнтів.

1.7 Вплив антидепресантного лікування на когнітивні та функціональні порушення при великому депресивному розладі

Когнітивна дисфункція при ВДР розглядається в якості одного з ключових порушень, ліквідація яких може сприяти досягненню симптоматичної ремісії та функціонального відновлення. [324] Результати останніх метааналізів продемонстрували незначний позитивний вплив деяких селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну, дулоксетину, міртазапіну та тіанептіну на різні аспекти когніцій при ВДР. [232, 246] Проте, застосування цих даних обмежене малими розмірами та суттєвою неоднорідністю груп пацієнтів з ВДР, а також різними підходами до оцінки когнітивних порушень, що перешкоджає об'єднанню ефектів. [232]

Порівняльний аналіз прокогнітивного ефекту антидепресантів за даними плацебо-контрольованих досліджень встановив, що найбільшу величину ефекту на психомоторну швидкість та виконавчі функції мав вортіоксетин, а на відстрочене пригадування – дулоксетин. [246] Прокогнітивний ефект вортіоксетину також був підтверджений у метааналізі 12 рандомізованих клінічних досліджень, метою якого було оцінити вплив антидепресантного лікування на динаміку показників виконавчої дисфункції, порушень уваги та психомоторної швидкості за даними DSST. [18] За його результатами лише вортіоксетин у порівнянні з плацебо достовірно покращував виконання DSST. [18]

Вортіоксетин є мультимодальним антидепресантом, фармакологічними мішенями якого є серотонінові білки-транспортери та рецептори. Вортіоксетин виконує роль інгібітора білка-транспортера серотоніну, агоніста рецептора 5-HT_{1A}, парціального агоніста рецептора 5-HT_{1B}, а також антагоніста рецепторів 5-HT₃, 5-HT₇, 5-HT_{1D}. [272] Доклінічні дослідження показують, що вортіоксетин проявляє антидепресантну активність шляхом змін у нейротрансмісії серотоніну, норадреналіну, дофаміну, ацетилхоліну, гістаміну, глутамату та гама-аміномасляної кислоти. [272] Таким чином, вортіоксетин може впливати на мозкові мережі, що пов'язані з порушеннями настрою та когніцій. [56, 225] Позитивний вплив вортіоксетину на виконавчі функції, увагу, швидкість обробки інформації, запам'ятовування та пам'ять був підтверджений у рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях як у групі дорослих (18 – 65 років), [186, 202] так і літніх осіб (> 65 років) з ВДР. [136] Спираючись на ці дані, вортіоксетин був схвалений FDA (Food and Drug Administration) як препарат, що має прямий незалежний прокогнітивний ефект (за оцінкою DSST) у пацієнтів з ВДР. [183] Це перший антидепресант, який в інструкції має згадування про прокогнітивні ефекти. [324]

Ефективність фармакологічного лікування щодо функціонування пацієнтів з ВДР (за шкалою Шихана) вивчали в метааналізі 42 рандомізованих контрольованих досліджень. [45] Виявлено, що препарати, які є інгібіторами транспортерів серотоніну або норадреналіну проявляють найбільший позитивний вплив на ці показники.

Слід зазначити, що прямих порівняльних досліджень вортіоксетину з іншими антидепресантами щодо когнітивних або функціональних порушень у пацієнтів з ВДР проведено мало. [22, 136, 212, 186, 297] Тому проведення таких досліджень має науковий та прикладний інтерес і представляється актуальним. Крім того, необхідно з'ясувати чи є взаємозв'язок між динамікою когнітивних показників та різними сферами функціонування.

1.8 Вплив антидепресантного лікування на динаміку сироваткових рівнів інсуліноподібного фактору росту 1 IGF-1 та мозкового нейротрофічного фактору BDNF

Антидепресанти є наріжним каменем лікування середнього та вираженого ступеню тяжкості ВДР, і всі препарати цього класу ефективніші, ніж плацебо. [59] Проте, незважаючи на велику кількість досліджень, механізм їх дії залишається до кінця не вивченим. У той час як антидепресанти насамперед модулюють активність моноамінергічних систем, клінічна відповідь на терапію пов'язана з більш складними механізмами, які включають, серед іншого, посилення нейротрофічного сигналіngu в гіпокампі. [29]

Підвищення загальної периферичної концентрації IGF-1 та її зниження на тлі лікування антидепресантами було встановлено в кількох дослідженнях у хворих з ВДР, крім того, повідомляється, що лише пацієнти в стадії ремісії мають зниження концентрації IGF-1 після лікування. [68, 305] Наразі тільки обмежена кількість антидепресантів (амітриптилін, докsepін, флуоксетин та пароксетин) має докази щодо можливості знижувати периферичні концентрації IGF-1. [174] Досліджень впливу вортіоксетину та есциталопраму на рівні IGF-1 у літературних джерелах нами знайдено не було.

Зміни периферичних рівнів BDNF при ВДР вивчалися на тлі різних терапевтичних втручань, у тому числі після фармакотерапії есциталопрамом. [107, 130, 155, 163, 193, 309, 320] Проте, наразі лише два клінічні дослідження стосувались ефекту вортіоксетину на периферичні концентрації BDNF. В одному з них лікування вортіоксетином достовірно збільшувало концентрацію BDNF у плазмі крові у пацієнтів з ВДР порівняно зі здоровими особами. [252] В іншому дослідженні було показано, що комбінація вортіоксетину та когнітивно-поведінкової терапії при ВДР давала суттєво більше підвищення периферичних концентрацій BDNF у порівнянні з монотерапією вортіоксетином. [314] Водночас, порівняльних досліджень впливу різних антидепресантів на експресію BDNF у хворих з ВДР (в тому числі порівняння вортіоксетину та селективних інгібіторів

зворотного захвату серотоніну) наразі не проводилося, тому вивчення даного питання має суттєвий науковий і практичний інтерес.

Висновок

Проведений аналіз літературних даних стосовно епідеміологічних аспектів, клінічних особливостей порушень основних когнітивних доменів та методів їх виявлення, можливих біологічних маркерів, а також результатів доказових досліджень ефективності терапевтичних втручань при ВДР з когнітивними порушеннями дають можливість зробити низку висновків. Когнітивні порушення є критичним фактором, що знижує різні аспекти функціонування пацієнтів з ВДР. За суб'єктивною оцінкою пацієнтів суттєві когнітивні розлади мають місце в 90 % випадків загострень ВДР та в 44 % хворих після досягнення ними ремісії. Принаймні третина пацієнтів мають значний когнітивний дефіцит при виконанні об'єктивних нейропсихологічних тестів у доменах швидкості обробки інформації, уваги, оперативної пам'яті та виконавчих функцій. Проте, дані про поширеність когнітивної дисфункції при ВДР у крос-секційних дослідженнях неоднomanітні, тому необхідна розробка стандартизованих підходів до діагностики когнітивних порушень при ВДР, яка дозволить у майбутньому мати більш достовірні дані про поширеність цих розладів.

З точки зору проспективного погляду на пацієнта, когнітивна дисфункція може бути окремою формою перебігу – маніфестацією загострення епізоду депресії, його залишковим проявом або характерологічною рисою, на тлі якої можливі подальші загострення ВДР, – а також комбінацією будь-яких із зазначених форм перебігу. Одним з напрямків подальшого дослідження вказаних варіантів перебігу когнітивної дисфункції при ВДР могло би бути вивчення їх кореляцій з особливостями функціонування пацієнтів у різних стадіях захворювання.

Серед факторів, що впливають на можливість виникнення когнітивної дисфункції при ВДР та її перебіг, є ті, що пов'язані безпосередньо зі специфікою

ВДР, а також чинники, зумовлені коморбідними станами, та деякі особливості преморбідного анамнезу. Поглиблення уяв про можливі фактори ризику, які збільшують вірогідність виникнення когнітивної дисфункції при ВДР взагалі та окремих її доменів зокрема, дозволить у перспективі розробляти більш диференційовані методи терапії та профілактики даних розладів.

Когнітивну дисфункцію виявляють як об'єктивно, так і суб'єктивно. Проте, останні дослідження демонструють високий ступінь розбіжності між суб'єктивними та об'єктивними показниками когнітивних порушень у пацієнтів з активним епізодом ВДР, що потребує систематичної оцінки обох. Наразі об'єктивні розлади когніцій виявляють за допомогою західних нейропсихологічних підходів, які не валідизовані в українській когорті пацієнтів з ВДР. Вищезазначене свідчить про необхідність оцінки як об'єктивних, так і суб'єктивних когнітивних порушень, що спонукає до визначення валідності наявних суб'єктивних когнітивних шкал та окремих західних нейропсихологічних тестів щодо когнітивного дефіциту в українській когорті пацієнтів з ВДР. Крім того, важливим є визначення порогових показників виконання цих тестів, що відокремлюють пацієнтів з ВДР від здорового контролю, як у всій когорті, так і в кожній віковій групі.

Низка досліджень демонструє зв'язок між когнітивною дисфункцією та функціональними порушеннями у пацієнтів з ВДР в гострий період і в період ремісії. Відносний внесок окремих когнітивних доменів на функціонування досі незрозумілий і потребує подальших досліджень, оскільки це може пролити світло на їх патогенетичний вплив на функціональні порушення хворих з ВДР та стати метою терапевтичних втручань. Вказані факти стимулюють до дослідження особливостей порушень функціонування при ВДР в українській когорті пацієнтів, вивчення зв'язків між порушеннями функціонування та патогномонічними для ВДР когнітивними та психопатологічними проявами, а також визначення які психопатологічні та нейрокогнітивні симптоми роблять основний внесок у функціональні розлади пацієнтів з ВДР.

Одним із напрямків сучасних досліджень пацієнтів з ВДР є пошук біологічних маркерів, які б могли підтвердити діагноз наявності депресивного епізоду. Потенційними біомаркерами ВДР та когнітивної дисфункції можуть бути зміни в експресії BDNF та IGF-1, які пов'язані з нейропластичністю в мозкових регіонах, відповідальних за емоційну та когнітивну обробку. На тваринних моделях депресії було показано зниження церебрального IGF-1, тоді як більшість клінічних досліджень демонструють підвищення концентрації периферичного IGF-1 у пацієнтів із ВДР. Тим не менш, досі незрозуміло, чи можна розглядати підвищену периферичну експресію нейротрофіну як маркер власне самого депресивного епізоду, його структурних доменів (афективні, когнітивні чи соматичні порушення), тяжкості, клінічного підтипу або згадане підвищення пов'язано з характеристиками перебігу ВДР (тривалість, кількість епізодів тощо). Вирішення цих питань може прояснити деякі аспекти патогенезу ВДР та сприяти поліпшенню діагностики розладу. На противагу від IGF-1, пацієнти з ВДР мають зниження периферичних рівнів BDNF порівняно зі здоровими особами. Зв'язок між когнітивними порушеннями та рівнями BDNF при ВДР вивчали лише в декількох дослідженнях, проте їх результати є суперечливими. Тому визначення взаємозв'язків між сироватковою концентрацією BDNF та когнітивними порушеннями при ВДР у цьому дослідженні має певний науковий та прикладний інтерес і здається актуальним.

Окрім згаданих нейротрофічних факторів, біомаркерами активної фази ВДР можуть бути порушення в певних ланках ГГНВ. Неодноразово повідомлялося про підвищений рівень кортизолу та АКТГ при депресії. Високі рівні кортизолу при ВДР також пов'язані з когнітивною дисфункцією як під час активної фази, так і при еутимії. Тому доцільно було оцінити рівні кортизолу та АКТГ у пацієнтів з ВДР з точки зору їх діагностичної значимості для відокремлення пацієнтів з ВДР від здорових осіб та їх взаємини з розладами в різних когнітивних доменах у цій когорті пацієнтів.

Одним із напрямків досліджень когнітивної дисфункції при ВДР є оцінка ефективності фармакотерапевтичних втручань щодо поліпшення когнітивних

функцій. Останні метааналізи демонструють незначний позитивний вплив деяких антидепресантів на різні домени при ВДР. Єдиним фармакологічним засобом затвердженим FDA для лікування ВДР з когнітивними порушеннями є вортіоксетин. Водночас, прямих порівняльних досліджень вортіоксетину з іншими антидепресантами щодо когнітивних або функціональних порушень у пацієнтів з ВДР проведено мало. Тому порівняння впливу лікування есциталопрамом та вортіоксетином на когнітивні функції та функціонування є актуальним.

Нормалізацію рівнів IGF-1 при ВДР на тлі лікування кількома антидепресантами було встановлено в кількох дослідженнях. Вплив вортіоксетину на рівні IGF-1 наразі не вивчався. Зміни периферичних рівнів BDNF при ВДР були досліджені в результаті різних терапевтичних втручань, у тому числі після фармакотерапії есциталопрамом та вортіоксетином. Однак невідомо, чи відрізняється рівень підвищення концентрації периферичного BDNF між пацієнтами, що приймають вортіоксетин або есциталопрам. Порівняння впливу есциталопраму та вортіоксетину на рівні IGF-1 та BDNF у межах одного дослідження має суттєвий науковий інтерес.

З огляду на вищесказане, слід зазначити наступне. Велика кількість аспектів когнітивної дисфункції при ВДР потребує подальшого вивчення. Це стосується питань діагностики і оцінки ефективності фармакотерапії. Дане зауваження робить актуальним проведення комплексної оцінки когнітивних та функціональних порушень пацієнтів з ВДР разом з імунохімічними методиками виявлення біологічних маркерів ВДР та когнітивних порушень. Це дасть можливість розробити клініко-параклінічні підходи до виявлення когнітивного дефіциту при ВДР та моніторингу ефективності терапевтичних втручань.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Дане дослідження включало два типи спостережень (рис. 2.1). Перший тип – «випадок-контроль», на етапі якого було порівняно соціо-демографічні, анамнестичні, клінічні та параклінічні характеристики групи здорових осіб із групою пацієнтів з ВДР. Другий тип – рандомізоване, відкрите, «active-comparator», паралельно-групове клінічне спостереження, метою якого було порівняти динаміку клінічних та параклінічних параметрів у пацієнтів з активним депресивним епізодом на тлі лікування гнучкими дозами вортіоксетину (10-20 мг / добу) або есциталопраму (10-20 мг / добу) після восьми тижнів застосування препаратів.

Клінічна частина дослідження була організована на базі КУ «Обласна клінічна психіатрична лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя. Додаткові обстеження (визначення рівня BDNF, IGF-1, кортизолу, АКТГ сироватки крові) здійснювали в ліцензованих МОЗ України приватних медичних закладах: ТОВ «Діагностичний центр «Медлайф-Біо», ТОВ «Сінево», ТОВ «Інвітро». Термін виконання роботи: 2016 – 2019 роки.

Дослідження було схвалене комісією з питань етики ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» та виконано відповідно до етичних стандартів, закладених у Гельсінській декларації 1964 року та його пізніших поправках, а також зареєстровано на сайті ClinicalTrials.gov (номер NCT03187093). Учасники давали інформовану згоду на участь одразу, як були роз'яснені всі процедури дослідження. Дані заносилися до спеціального протоколу, а цифрова їх частина – до електронних таблиць “STATISTICA 7,0” та SPSS Statistics (IBM) v.20.0. for Windows для статистичної обробки.

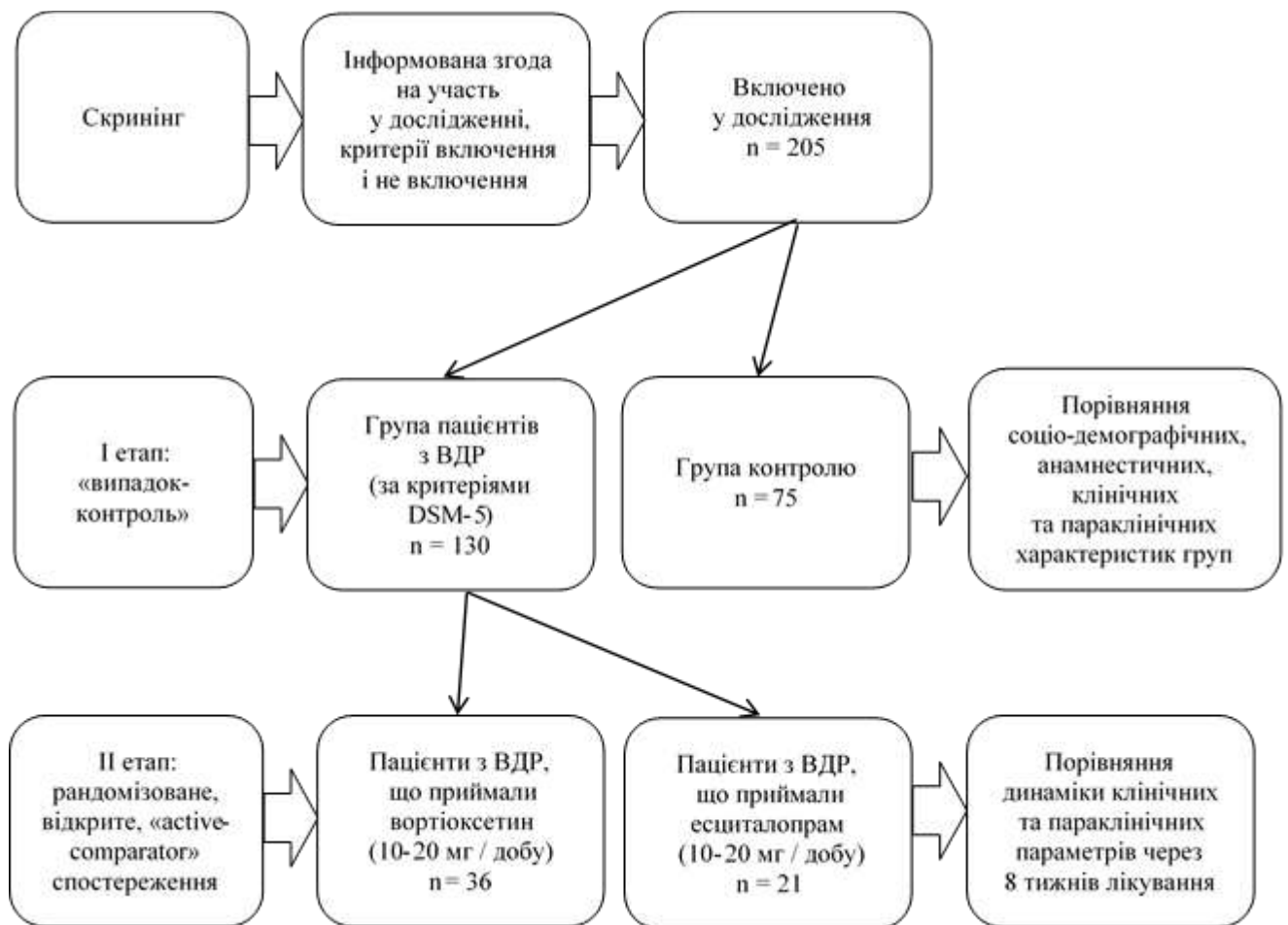


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

2.1.1 Критерії відбору учасників дослідження

Для відбору до групи ВДР хворі мали відповідати наступним критеріям:

- 1) вік від 18 до 65 років;
- 2) наявність критеріїв великого депресивного епізоду за DSM-5 [9] (наведені нижче);
- 3) вираженість депресії ≥ 7 балів за шкалою оцінки депресії Монтгомері-Асберг (MADRS) [211];
- 4) відсутність прийому психотропних препаратів протягом останнього місяця.

Критерії ВДР за DSM-5 [9]:

А. Понад два останніх тижні більшу частину дня, майже щодня, спостерігається 5 з нижченаведених ознак (1 або 2 повинні бути обов'язково):

1. Депресивний настрій більшу частину дня, майже кожен день за суб'єктивним звітом (наприклад, почуття суму, порожнечі, безнадійності) або спостереженнями оточуючих (наприклад, сльозливість).

2. Помітно знижений інтерес / задоволення в усіх або майже всіх сферах життя більшу частину дня, майже кожен день (за суб'єктивною оцінкою або спостереженнями оточуючих).

3. Значна втрата / збільшення ваги (більш ніж на 5% за місяць) або зниження / збільшення апетиту майже щодня.

4. Безсоння або гіперсомнія майже щодня.

5. Психомоторне збудження / загальмованість майже щодня (присутнє не лише суб'єктивне відчуття неспокою або уповільнення, але й спостерігається іншими особами).

6. Слабкість або недостатність енергії майже щодня.

7. Почуття нікчемності або надмірної провини, яке може бути маячним, майже кожен день (не просто самодорікання або почуття провини через хворобу).

8. Знижена здатність мислити / концентрувати увагу або нерішучість майже кожен день (за суб'єктивною оцінкою або на думку оточуючих).

9. Повторювані думки про смерть (не тільки страх перед смертю), суїцидальні думки без конкретного плану або спроба самогубства, або конкретний план самогубства.

В. Симптоми викликають клінічно значущі страждання або порушення в соціальній, професійній або інших важливих сферах функціонування.

С. Епізод не можна віднести до фізіологічних проявів прийому психоактивних речовин або соматичних захворювань.

Д. Даний депресивний епізод не можна трактувати як прояв шизоафективного розладу, шизофренії, шизофреноподібного розладу, маячного розладу або іншого специфічного / неуточненого розладу спектру шизофренії та іншими психотичними розладами.

Е. У пацієнта ніколи не було гіпоманіакальних або маніакальних епізодів.

2.1.2 Критерії не включення в дослідження

Критеріями не включення були:

- 1) наявність маніакального / гіпоманіакального епізоду в анамнезі;
- 2) наявність будь-якого іншого психічного розладу за DSM-5;
- 3) високий суїцидальний ризик, визначений клініцистом;
- 4) зловживання психоактивними речовинами;
- 5) значні неврологічні розлади, травма голови, нестабільні медичні стани;
- 6) історія ендокринних захворювань;
- 7) вагітність або грудне вигодовування;
- 8) психоз у поточному епізоді;
- 9) високий ризик переключення на гіпоманію;
- 10) когнітивні або мовні порушення такого ступеня тяжкості, що могли негативно вплинути на виконання тестів.

2.1.3 Група здорового контролю

Здорові особи без наявності психічних розладів були підібрані за віком, статтю та рівнем освіти відповідно до пацієнтів із групи ВДР. Критеріями не включення до групи контролю були: прийом ліків та / або наркотичних речовин, які можуть впливати на когнітивні функції; вживання алкоголю протягом останніх 48 годин перед візитом; наявність нестабільного медичного стану, що може вплинути на центральну нервову систему та когніції.

2.2 Клінічний протокол

Комплексний клінічний протокол складався з анамнестичних, психопатологічних та нейропсихологічних досліджень, а також оцінки порушень функціонування.

2.2.1 Анамнестична частина протоколу

Дана частина дослідження охоплювала аналіз скарг хворого, збір даних про гендерно-вікові характеристики пацієнтів та групи контролю, анамнез розладу, тривалість депресивного епізоду, наявність та кількість депресивних епізодів у анамнезі, відомості про присутність хронічних або преципітуючих психотравмуючих ситуацій поточного депресивного епізоду, наявність психотравмуючих подій у дитинстві, присутність ВДР або іншого психічного розладу в родичів, тривожного розладу в анамнезі, рівень освіти учасників, працевлаштованість, сімейний стан, вживання психоактивних речовин, присутність соматичних захворювань та прийом медичних препаратів.

Вік учасників визначали в роках. Тривалість депресивного епізоду виражали в тижнях. Освітній рівень оцінювали в роках, а також класифікували згідно статті 10 Закону України «Про освіту» [1] наступним чином: неповна загальна середня освіта, повна загальна середня освіта, фахова передвища освіта, перший (бакалаврський) рівень вищої освіти, другий (магістерський) рівень освіти, третій (освітньо-науковий) рівень вищої освіти, науковий рівень вищої освіти. Працевлаштування визначали як: не працевлаштований, працевлаштований, пенсіонер, домогосподарка, студент. Депресивний епізод характеризували згідно до рекомендацій DSM-5: з тривожною симптоматикою, зі змішаними рисами, з меланхолічними проявами, з атиповими проявами, з психотичними проявами, з катотонічними порушеннями, з початком у навколопологовому періоді, із сезонним паттерном. [9]

2.2.2 Психопатологічне дослідження

В основу психопатологічного дослідження були покладені традиційні діагностичні підходи, [251] доповнені валідними оцінювальними шкалами:

- депресії: MADRS [211] та PHQ-9, [149]
- загальної клінічної оцінки розладу – Clinical Global Impairment Scale (CGI). [108]

Структуру та тяжкість депресії оцінювали за допомогою MADRS, [211] що включає десять пунктів: 1) печаль, що спостерігається; 2) печаль, що висловлюється; 3) внутрішня напруга; 4) порушення сну; 5) порушення апетиту; 6) порушення концентрації уваги; 7) втома; 8) нездатність відчувати; 9) песимістичні думки; 10) суїцидальні думки. Кожен елемент оцінюється за шкалою від 0 до 6 (більш високий бал вказує на більш виражену тяжкість). Максимальний загальний бал за MADRS – 60.

Шкала має наступний вигляд:

1. Печаль, що спостерігається

- 0 – печаль відсутня
- 1
- 2 – пацієнт виглядає пригніченим, але легко відволікається
- 3
- 4 – сумний та нещасний більшу частину часу
- 5
- 6 – виглядає сумним постійно, надзвичайно пригнічений та нещасний

2. Печаль, що висловлюється

- 0 – печаль виникає зрідка, обумовлена обставинами
- 1
- 2 – пацієнт сумний, але легко відволікається
- 3
- 4 – переважають сумні або похмурі відчуття, настрої визначається впливом зовнішніх (несприятливих обставин)
- 5
- 6 – постійна печаль, страждання або відчай

3. Внутрішня напруга

- 0 – пацієнт спокійний, може бути швидко минаюча внутрішня напруга
- 1
- 2 – рідкісне відчуття внутрішнього дискомфорту
- 3

- 4 – постійне відчуття внутрішньої напруги або паніки, які хворий опановує з певними труднощами
- 5
- 6 – жорстокий жах або муки, нездоланна паніка

4. Порушення сну

- 0 – пацієнт спить як зазвичай
- 1
- 2 – малопомітні труднощі засинання, злегка порушений сон або сон з перервами
- 3
- 4 – сон порушений як мінімум протягом двох годин
- 5
- 6 – менше, ніж двох- або тригодинний сон

5. Порушення апетиту

- 0 – нормальний, або підвищений апетит
- 1
- 2 – дещо знижений апетит
- 3
- 4 – відсутність апетиту, їжа позбавлена смаку
- 5
- 6 – пацієнт харчується за примусом

6. Порушення концентрації уваги

- 0 – відсутні
- 1
- 2 – рідкісне утруднення уваги
- 3
- 4 – труднощі концентрації, нав'язливі думки, що заважають читати або підтримувати бесіду
- 5
- 6 – нездатність читати, великі труднощі під час бесіди

7. Втома

- 0 – труднощі на початку діяльності сумнівні, млявості немає
- 1
- 2 – утруднення на початку активної діяльності
- 3
- 4 – труднощі на початку рутинної діяльності
- 5
- 6 – сильна млявість, нездатність робити хоча б що-небудь без допомоги

8. Нездатність відчувати

- 0 – нормальний інтерес до оточуючого та людей
- 1
- 2 – зниження здатності отримувати задоволення від звичайних інтересів
- 3
- 4 – низький інтерес до оточуючого, зниження відчуттів до друзів та близьких
- 5
- 6 – явища емоційного паралічу, нездатність відчувати гнів, горе або задоволення, відсутність відчуттів до родичів і друзів

9. Песимістичні думки

- 0 – відсутні
- 1
- 2 – непостійні ідеї невдачі, самодокір або самоосуд
- 3
- 4 – повторюване самозвинувачення або чіткі, але раціональні ідеї вини або гріховності, наростаючий песимізм щодо майбутнього
- 5
- 6 – маячні ідеї загибелі або неспокутуваного гріху, абсурдне і непохитне самозвинувачення

10. Суїцидальні думки

- 0 – пацієнт отримує задоволення від життя або сприймає його таким, як воно є
- 1
- 2 – втома від життя, швидко минаючі суїцидальні думки
- 3
- 4 – можлива вигода від смерті, загальноприйняті суїцидальні думки, суїцид розглядається як можливе рішення, але без спеціальних планів і мети
- 5
- 6 – явні суїцидальні наміри (якщо випаде можливість), активна підготовка до самогубства.

Оцінка тяжкості депресії за MADRS проводилася наступним чином: 0-6 балів – депресія відсутня, 7-19 бали – легка депресія, 20-34 бали – помірна депресія, 35-60 балів – тяжка депресія. [269] Шкала MADRS має високу валідність та чутливість, [66, 118, 119, 141] а також визнана «золотим стандартом» клінічної оцінки ефективності лікування ВДР у рандомізованих клінічних випробуваннях. [77]

Для суб'єктивної оцінки депресії пацієнтом використовували шкалу PHQ-9 (табл. 2.1), [149] елементи якої відповідають критеріям DSM-5 для діагностики ВДР. [9] Вираженість депресивних порушень класифікували так: 0-4 бали – депресія відсутня, 5-9 балів – легка депресія, 10-14 балів – помірна депресія, 15-19 балів – середньо-тяжка депресія, 20-27 балів – тяжка депресія. [149] PHQ-9 – інструмент для скринінгу депресії та моніторингу її тяжкості, [149, 150] валідизований у багатьох країнах світу. [46, 70, 126, 135, 177, 190, 319] Показники чутливості та специфічності шкали коливаються від 77 % до 88 % та від 88 % до 94 %, відповідно. [100, 149, 308]

Таблиця 2.1 – Опитувальник стану здоров'я пацієнта PHQ-9 [149]

Як часто за останні 2 тижні Вас турбували наступні прояви?		Не турбували взагалі	Протягом декількох днів	Більше половини часу	Майже кожного дня
1.	Дуже низький інтерес або задоволення від звичайних справ (відсутність бажання щось робити)	0	1	2	3
2.	Поганий настрій, пригніченість або відчуття безпорадності	0	1	2	3
3.	Труднощі із засинанням, переривчастий або занадто тривалий сон	0	1	2	3
4.	Почуття втоми або знесилення (занепад сил)	0	1	2	3
5.	Поганий апетит чи навпаки – переїдання	0	1	2	3
6.	Погані (негативні) думки про себе. Вважали себе невдахою або розчарованим у собі, або вважали, що не виправдали сподівань своєї родини	0	1	2	3
7.	Труднощі концентрації уваги (наприклад, не могли зосередитися на читанні газети чи перегляді телепередачі)	0	1	2	3
8.	Ваші рухи або мова були настільки повільними, що оточуючі могли це помітити. Або навпаки, Ви були настільки метушливі або збуджені, що рухалися більше, ніж зазвичай	0	1	2	3
9.	Думки про те, що краще було б померти або про те, щоб заподіяти собі шкоду будь-яким чином	0	1	2	3
		Загальний бал _____			

Інтегративну оцінку тяжкості стану пацієнта та його динаміки на тлі терапії давали за допомогою шкали загальної клінічної оцінки – CGI, [108] що включає субшкали CGI-S (Severity) та CGI-I (Impairment). CGI спирається на загальний клінічний досвід лікаря щодо конкретної популяції хворих. Шкала є інструментом оцінки не лише тяжкості симптомів наявного в пацієнта розладу, але й впливу його на всі ланки функціонування. [42, 108] Тяжкість стану хворого за останні сім

днів за субшкалою CGI-S градуювали наступним чином: 1 – здоровий, розладів немає; 2 – межовий психічний розлад; 3 – розлад легкого ступеню; 4 – розлад середнього ступеню; 5 – розлад вираженого ступеню; 6 – розлад тяжкого ступеню; 7 – розлад з категорії найтяжчих. Динаміку загального стану пацієнта на етапах спостереження оцінювали за субшкалою CGI-I: 1 – значне поліпшення; 2 – явне поліпшення; 3 – мінімальне поліпшення; 4 – стан без змін; 5 – мінімальне погіршення; 6 – явне погіршення; 7 – значне погіршення.

Оцінку покращення клінічної картини на тлі терапії також давали в категоріях відповіді та ремісії. Відповіддю на терапію вважали зменшення тяжкості депресивного епізоду за MADRS на ≥ 50 % у порівнянні з її загальним початковим балом, а також зменшення балу CGI-I до ≤ 2 . [240] При цьому операційні критерії встановлення діагнозу депресивного епізоду продовжували виконуватися. Ремісією вважали такий стан пацієнта, коли набір клінічних характеристик та їх вираженість не відповідали DSM-5 критеріям депресивного епізоду. При цьому загальний бал MADRS зменшувався до ≤ 7 , а бал CGI-S – до ≤ 2 . [240]

2.2.3 Нейропсихологічний метод

Нейропсихологічне дослідження включало шкалу суб'єктивної оцінки когнітивних порушень PDQ-5 [52] та низку тестів, що довели валідність по відношенню до кількісних та якісних параметрів когнітивного дефіциту у хворих з ВДР: RAVLT, TMT-B, DSST. [114, 129, 276]

Для суб'єктивної оцінки пацієнтом його когнітивних порушень застосовували опитувальник PDQ-5 (табл. 2.2). [52] Загальний бал PDQ-5 коливається від 0 до 20, більш високий показник відображає більшу тяжкість когнітивних порушень. У попередніх дослідженнях було доведено, що PDQ-5 має достатню чутливість щодо виявлення специфічних для ВДР нейрокогнітивних порушень та незалежність від культурального контексту пацієнта. [199]

Таблиця 2.2 – Опитувальник суб'єктивної оцінки пацієнтом його когнітивних порушень PDQ-5 [52]

Як часто протягом останніх 7 днів...	Ніколи	Зрідка 1-2 рази	Іноді 3-5 разів	Часто Приблизно 1р/день	Дуже часто > 1р/день
У Вас були труднощі з плануванням справ (важко вирішити, які саме справи та в якому порядку виконувати)?	0	1	2	3	4
Чи було Вам важко сконцентруватися на тому, що Ви читаєте?	0	1	2	3	4
Ви забували, яке сьогодні число, поки не перевірили це?	0	1	2	3	4
Після розмови по телефону Ви забували, про що розмовляли?	0	1	2	3	4
Ви раптом помічали, що ні про що не думаєте?	0	1	2	3	4

Тест RAVLT застосовують для аналізу вербального запам'ятовування, в тому числі негайного пригадування, впливу проактивної та ретроактивної інтерференції, а також відстроченого пригадування та впізнавання. У даній роботі була використана версія RAVLT, рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я та Каліфорнійським університетом (WHO/UCLA версія RAVLT) (табл. 2.3). [187, 230, 231] У тесті використовують два списки слів (А та В), по 15 у кожному. Всі слова поділені на п'ять категорій (частини тіла, тварини, інструменти, предмети домашнього вжитку та транспортні засоби). Кожна категорія включає три слова (табл. 2.3). Слова списку А зачитують вголос з інтервалом в одну секунду п'ять разів, кожне зачитування супроводжується вільним пригадуванням. Порядок презентації слів є фіксованим протягом п'яти спроб. Інструкції повторюються перед кожною спробою, щоб мінімізувати забування. Загальна кількість активно пригаданих слів протягом п'яти спроб характеризує негайне пригадування. По завершенню п'ятої спроби, пацієнту

пропонується новий (інтерферентний) список В, який той має також негайно пригадати. Кількість пригаданих слів характеризує проактивну інтерференцію. Одразу після цього учаснику без попередньої презентації пропонують пригадати слова списку А для оцінки ретроактивної інтерференції. Після 30-хвилинної перерви обстежуваному знов необхідно згадати слова зі списку А для кількісного аналізу відстроченого пригадування. Далі особі пропонують список з 30 слів, що містить 15 слів списку А та 15 інших. За кількістю правильно визначених слів списку А оцінюють вербальне впізнавання.

Таблиця 2.3 – Списки слів для проведення WHO/UCLA версії RAVLT [276]

Список А	Список В	Список слів для впізнавання	
Плече	Черевик	Дзеркало	Губи
Кіт	Мавпа	<i>Сокира</i>	Дерево
Сокира	Миска	<i>Ніж</i>	<i>Плече</i>
Ліжко	Корова	Свічка	Ніс
Літак	Палець	Мотоцикл	Сонце
Вухо	Сукня	<i>Молоток</i>	Вантажівка
Собака	Павук	<i>Годинник</i>	<i>Око</i>
Молоток	Чашка	<i>Стілець</i>	Риба
Стілець	Бджола	<i>Літак</i>	<i>Вухо</i>
Авто	Нога	Черпаха	<i>Велосипед</i>
Око	Шляпа	<i>Кінь</i>	Змія
Кінь	Капелюх	Нога	Лавка
Ніж	Чайник	<i>Собака</i>	Автобус
Годинник	Миша	Стіл	<i>Ліжко</i>
Велосипед	Рука	<i>Кіт</i>	<i>Авто</i>

Примітка. WHO/UCLA RAVLT – The World Health Organization/University of California at Los Angeles Auditory Verbal Learning Test.

Метанорми виконання RAVLT, що спираються на метааналіз досліджень із залученням RAVLT, представлені в таблиці 2.4. [256]

Таблиця 2.4 – Метанорми виконання RAVLT (кількість слів) [256]

Вік	Негайне пригадування	Проактивна інтерференція	Ретроактивна інтерференція	Відстрочене пригадування	Впізнавання
16-19	53,9 (6,7)	6,5 (1,7)	11,4 (2,4)	11,7 (2,2)	14,2 (1,2)
20-29	56,7 (7,3)	6,7 (2,0)	11,5 (2,3)	11,3 (2,5)	14,3 (1,1)
30-39	53,6 (8,3)	6,5 (2,0)	11,2 (2,7)	11,1 (2,8)	14,2 (1,2)
40-49	51,1 (8,6)	6,1 (1,9)	10,4 (2,6)	10,2 (2,8)	14,0 (1,4)
50-59	47,6 (8,1)	5,7 (2,2)	9,9 (2,8)	9,9 (3,2)	13,9 (1,4)
60-69	43,4 (7,7)	5,1 (1,3)	9,3 (2,9)	8,8 (3,0)	13,5 (1,3)

Примітка. Дані представлені у вигляді середнього та стандартного відхилення.

ТМТ-В дозволяє виявити порушення швидкості обробки інформації, переключення уваги та виконавчих функцій. [276] Для виконання тесту пацієнту надається малюнок, на якому в довільному порядку розташовані кола із вписаними в них числами від 1 до 12 та літерами алфавіту від А до І (рис. 2.1). Особі потрібно почергово з'єднати представлені числа з літерами в порядку зростання (1-А, 2-Б... 12-І).

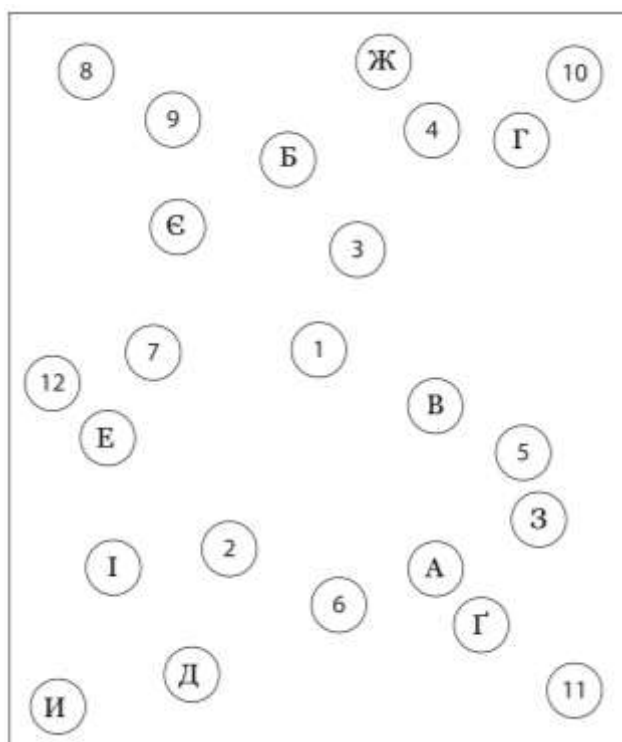


Рисунок 2.2 – Trail Making Test Part B

Під час проведення тесту дослідник негайно вказує на помилки і учасник повинен виправити їх, перш ніж продовжити далі. Чим швидше пройдений тест, тим краще. Критерії оцінки виконання тесту наступні: 0-60 с – відмінне; 61–72 с – нормальне; 73–105 с – порушення середньої тяжкості; ≥ 106 с тяжкі порушення когнітивного функціонування. [237] У даній інтерпретації тесту вік пацієнта не враховується.

Тест DSST використовували для оцінки виконавчих функцій, швидкості обробки інформації, пам'яті, концентрації та переключення уваги. Під час виконання тесту учаснику необхідно скопіювати в пробіли нижче рядків цифр символи, які відповідають кожній цифрі відповідно до ключа, розташованого вгорі сторінки (рис. 2.2). [276] Загальна оцінка – це кількість правильних символів протягом 90-секундного періоду.

Цифра	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Загальний бал
Символ	—	⊥	□	└	┐	○	∧	×	=	

Зразок для заповнення																								
2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	5	6	3	1	4
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7
9	2	8	1	7	9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

Рисунок 2.3 – Digit Symbol Substitution Test (DSST)

Норми виконання тесту DSST у здорових осіб віком від 15 до 69 років згідно вікової групи, рівня освіти та статі представлені в таблиці 2.5. [143]

Таблиця 2.5 – Норми виконання тесту DSST [143]

Освітній рівень	Вища освіта (I-III рівень)	Фахова передвища освіта	Повна загальна середня освіта	Неповна загальна середня освіта
Вікова група	Жінки			
15 – 19			59,5 (11,3)	55,5 (10,6)
20 – 24	61,3 (9,7)	58,0 (11,5)	59,0 (10,0)	52,6 (10,5)
25 – 29	58,5 (9,8)	55,5 (10,8)	56,9 (10,0)	54,0 (10,7)
30 – 34	57,7 (9,6)	57,5 (11,0)	55,8 (11,3)	49,6 (10,8)
35 – 39	56,9 (9,1)	54,6 (11,0)	54,3 (10,4)	50,2 (11,0)
40 – 44	57,1 (9,0)	53,3 (10,4)	52,3 (9,9)	50,7 (10,4)
45 – 49	53,6 (10,8)	50,7 (10,1)	51,1 (11,1)	45,9 (11,6)
50 – 54	51,9 (7,7)	50,8 (9,1)	50,9 (13,0)	47,5 (11,8)
55 – 59	51,2 (9,7)	48,7 (9,5)	46,2 (10,1)	45,6 (10,6)
60 – 64	48,2 (10,9)	43,5 (9,6)	45,9 (12,4)	42,6 (12,3)
65 – 69	43,5 (11,0)	42,9 (10,0)	42,3 (8,1)	39,0 (10,6)
Вікова група	Чоловіки			
15 – 19			57,3 (13,4)	52,8 (12,1)
20 – 24	59,5(9,4)	51,9 (12,1)	56,9 (9,5)	46,1 (11,8)
25 – 29	55,8 (7,7)	53,6 (11,9)	53,2 (9,7)	49,4 (11,6)
30 – 34	56,2 (9,6)	51,5 (9,8)	56,2 (9,5)	49,9 (10,8)
35 – 39	56,1 (8,0)	50,9 (9,7)	50,7 (9,9)	45,6 (12,0)
40 – 44	55,6 (9,9)	49,4 (9,7)	51,3 (10,3)	44,1 (10,8)
45 – 49	52,8 (8,7)	46,1 (9,8)	50,6 (7,2)	45,2 (10,3)
50 – 54	48,9 (9,9)	45,9 (8,8)	46,3 (8,8)	41,7 (10,6)
55 – 59	47,6 (9,3)	46,2 (10,5)	43,5 (11,5)	39,8 (9,7)
60 – 64	47,6 (7,9)	42,6 (9,3)	40,4 (9,5)	39,1 (10,6)
65 – 69	45,1 (8,6)	39,0 (10,2)	40,2 (10,5)	35,2 (10,7)

Примітка. Дані представлені у вигляді середнього та стандартного відхилення.

2.2.4 Оцінка порушень функціонування

З метою виявлення порушень функціонування, внаслідок ВДР, була застосована шкала недієздатності Шихана (SDS). [261] SDS – це інструмент для самооцінки пацієнтом рівня функціонування в трьох сферах: на роботі / в навчанні, у соціальному та сімейному житті. За 10-бальною візуальною

аналоговою шкалою (0 – відсутність порушень, 10 – функціонування неможливе) обстежуваний визначає ступінь порушень у зазначених сферах діяльності (рис. 2.3), а також вказує кількість пропущених та непродуктивних днів протягом останнього тижня через симптоми розладу. Розлади загального функціонування оцінювалися за сумою балів порушень у всіх трьох сферах.

ШКАЛА НЕДІЄЗДАТНОСТІ ШИХАНА

Будь ласка, позначте ОДНЕ коло у кожній субшкалі

РОБОТА*

Симптоми порушували Вашу роботу

Зовсім не порушували Дещо порушували У середньому ступені Значно Дуже сильно

☐ Я взагалі не працював протягом останнього тижня з причин, не пов'язаних з розладом.
*Робота включає оплачувану та неоплачувану волонтерську діяльність.

СОЦІАЛЬНЕ ЖИТТЯ

Симптоми порушували Ваше соціальне життя:

Зовсім не порушували Дещо порушували У середньому ступені Значно Дуже сильно

СІМЕЙНЕ ЖИТТЯ/ОБОВ'ЯЗКИ ПО ДОМУ

Симптоми порушували Ваше сімейне життя/виконання обов'язків по дому

Зовсім не порушували Дещо порушували У середньому ступені Значно Дуже сильно

Пропущені дні (абсентеїзм)
Протягом останнього тижня скільки днів Ви пропустили на роботі або не могли виконати Вашу щоденну діяльність через симптоми? _____

Непродуктивні дні (презентеїзм)
Протягом останнього тижня скільки днів Ви почувалися настільки погано через симптоми, що працювали з низькою продуктивністю? _____

Рисунок 2.4 – Sheehan Disability Scale (SDS)

2.3 Протокол дослідження нейробіологічних маркерів

2.3.1 Визначення концентрації інсуліноподібного фактору росту 1 IGF-1 у сироватці крові

Вимірювання концентрації сироваткового IGF-1 проводили у 2017-2019 рр. в медичній лабораторії ТОВ «Сінево» (ліцензія МОЗ України АГ № 599651 від 26.12.11) за допомогою хемілюмінесцентного аналізатора IMMULITE (Siemens, Німеччина) згідно з інструкцією до набору реагентів IGF-1 Human ELISA Kit.

Кров із вени в кількості 4 мл збирали в стандартну пробірку. Для отримання сироватки кров центрифугували протягом 15 хв при 3000 об/хв. Далі сироватку крові вносили в пробірку типу «Епендорф» об'ємом 1,5 мл для подальшого аналізу.

Імуноферментна технологія визначення IGF-1 використовує принцип «сендвіча». Спочатку, 100 мкл кожного стандарту і зразків вносять у лунки з іммобілізованими на стінках антитілами до IGF-1. Проводиться перша інкубація протягом 2,5 годин при кімнатній температурі або протягом ночі при 4 °С з шейкером. IGF-1, присутній у пробах зв'язується з антитілами. Лунки промивають та додають до кожної по 100 мкл біотинильованих антитіл до людського IGF-1. Друга інкубація протягом години при кімнатній температурі з шейкером. Промивання лунок. Після промивання незв'язаних біотинильованих антитіл, додають 100 мкл розчину стрептавідин-HRP до кожної лунки. Третя інкубація 45 хвилин при кімнатній температурі з шейкером. Лунки знову промивають і вносять по 100 мкл розчину тетраметилбензидину, в результаті, колір у лунках розподіляється пропорційно до кількості зв'язаного IGF-1. Четверта інкубація в темряві протягом 30 хвилин при кімнатній температурі з шейкером. Додають 50 мкл стоп-розчину, після чого колір змінюється із синього на жовтий, інтенсивність якого вимірюється у 450 нм.

Концентрацію IGF-1 сироватки крові вимірювали у нг/мл, діапазон виявлення – 15-1000 нг/мл.

2.3.2 Визначення концентрації мозкового нейротрофічного фактору BDNF у сироватці крові

Дослідження рівня BDNF у сироватці крові проводили у вересні 2018 року в медичній лабораторії ТОВ «Діагностичний центр «МЕДЛАЙФ-БІО» (ліцензія МОЗ України АЕ № 459979 від 30.04.15) на імуноферментному аналізаторі «Sunrise» (TEKAN, Austria, GmbH) згідно з інструкцією виробника до набору реагентів BDNF Sandwich ELISA Kit фірми «Millipore-ChemiKine™».

Кров із вени в кількості 4 мл збирали в стандартну пробірку. Для отримання сироватки кров центрифугували протягом 15 хв при 3000 об/хв. Далі сироватку крові вносили в пробірку типу «Епендорф» об'ємом 1,5 мл для заморозки при температурі -20 °С та зберігання. Перед проведенням аналізу сироватку розморожували до досягнення нею кімнатної температури протягом 30-60 хв.

Імуноферментна технологія визначення BDNF використовує принцип «сендвіча». Мишачі моноклональні антитіла до BDNF людини, нанесені в лунки мікропланшетки, використовуються для захоплення BDNF зі зразка сироватки крові. Потім додають BDNF-специфічні мишачі моноклональні антитіла, кон'юговані з біотином, які виявляють захоплений BDNF. Далі вносять стрептавідин-фермент, субстрат тетраметилбензидину та стоп-розчин і визначають рівень BDNF.

Детальні інструкції дослідження BDNF у сироватці крові наступні:

1) Моноклональні антитіла до BDNF, іммобілізовані на твердій фазі лунок планшетки, зв'язуються з BDNF зі зразків сироватки пацієнтів, а також зі стандартними та контрольними зразками. Перша інкубація при температурі 2-8 °С протягом ночі. Промивання.

2) Далі в лунки додають 100 мкл розведених біотинильованих мишачих анти-BDNF моноклональних антитіл. Друга інкубація при кімнатній температурі протягом 2 годин. Компоненти, які не прореагували, відмиваються.

3) У лунки додають 100 мкл розведеного розчину стрептавідину, ковалентно кон'югованого з пероксидазою хрому (стрептавідин-HRP). Третя інкубація при кімнатній температурі протягом 1 години. Промивання.

4) У лунки додають по 100 мкл субстрату тетраметилбензидину. Четверта інкубація при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Стандарт з концентрацією BDNF 1000 пг/мл повинен досягти синього кольору. Після чого припиняється реакція і додають 100 мкл стоп-розчину в кожну лунку. Коли синій колір зміниться на жовтий, одразу вимірюють оптичну щільність у лунках планшетки за допомогою імуноферментного фотометру.

Результати визначають за допомогою калібрувальної кривої, що демонструє пряму залежність між оптичною щільністю та концентрацією BDNF, тобто, чим вище оптична щільність, тим вище концентрація BDNF у зразку. Загальна тривалість аналізу – 22 години.

Концентрацію BDNF сироватки крові вимірювали в пг/мл, діапазон виявлення – 15-1000 пг/мл.

2.3.3 Визначення концентрації кортизолу в сироватці крові

Дослідження рівня кортизолу в сироватці крові проводили у 2017-2019 рр. у медичній лабораторії ТОВ «Інвітро» (ліцензія МОЗ України АЕ № 283083 від 27.02.14) на хемілюмінесцентному фотометрі ARCHITECT I 2000 Plus (США) згідно з інструкцією виробника до набору реагентів Human Cortisol (COR) ELISA Kit.

Кров із вени в кількості 4 мл збирали в стандартну пробірку. Для отримання сироватки кров центрифугували протягом 20 хв при 3000 об/хв. Далі сироватку крові вносили в пробірку типу «Епендорф» об'ємом 1,5 мл для подальшого аналізу.

Виявлення сироваткового кортизолу проводили наступним чином. У лунки, що містять на стінках антитіла, додають по 50 мкл стандартів та зразків та 50 мкл розчину біотинильованого антигену. Закривають лунки мембраною, акуратно струшують і перемішують протягом 60 хвилин першої інкубації при 37 °С. Промивають лунки. Вносять по 50 мкл розчину авідину, ковалентно кон'югованого з пероксидазою хрому (авідин-HRP), у лунки, акуратно струшують та перемішують протягом 60 хвилин другої інкубації при 37 °С. Промивання

лунок. До кожної лунки додають по 50 мкл розчину хромогену А та 50 мкл розчину хромогену В. Акуратно струшують, щоб перемішати. Третя інкубація протягом 15 хвилин при 37 °С, подалі від світла для проявлення кольору. Додають по 50 мкл стоп-розчину в кожну лунку, щоб зупинити реакцію (в цей момент синій колір лунок змінюється на жовтий). Якщо колір у лунках зелений або нерівномірний, обережно торкаються пластини, щоб забезпечити ретельне змішування. Оптичну щільність кольору кожної лунки вимірюють протягом перших 15 хвилин після додавання стоп-розчину.

Концентрацію кортизолу сироватки крові вимірювали у нмоль/л, діапазон виявлення – 27,6-1326 нмоль/л.

2.3.4 Визначення концентрації адренокортикотропного гормону АКТГ у сироватці крові

Вимірювання концентрації АКТГ сироватки проводили у 2017-2019 рр. у медичній лабораторії ТОВ «Інвітро» (ліцензія МОЗ України АЕ № 283083 від 27.02.14) на хемілюмінесцентному аналізаторі IMMULITE XPi 2000 (Siemens Medical Solutions Diagnostics (Німеччина США) згідно з інструкцією виробника до набору реагентів Human Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) ELISA Kit.

Кров із вени в кількості 4 мл збирали в стандартну пробірку. Для отримання сироватки кров центрифугували протягом 20 хв при 3000 об/хв. Далі сироватку крові вносили в пробірку типу «Епендорф» об'ємом 1,5 мл для подальшого аналізу.

Для визначення концентрації АКТГ сироватки використовують метод конкурентного інгібування під час імуноферментного аналізу. Моноклональне антитіло, специфічне до АКТГ попередньо наносять у лунки мікропланшети. Реакція конкурентного інгібування запускається між АКТГ, міченим біотином, і не маркованим АКТГ (зі стандартів або зразків) з попередньо нанесеними антитілами, специфічними до АКТГ. Після інкубації незв'язаний кон'югат змивають. Потім до кожної лунки мікропланшети додають авідин-HRP та інкубують. Кількість зв'язаного HRP-кон'югату є зворотно пропорційною

концентрації АКТГ у зразку. Після додавання субстрату тетраметилбензидину інтенсивність забарвлення, що розвивається, обернено пропорційна концентрації АКТГ у зразку.

Дослідження проводять наступним чином. До кожної лунки додають по 50 мкл кожного стандарту або зразку відповідно. Потім негайно вносять у кожну лунку по 50 мкл «реагенту виявлення А». Акуратно струшують тарілку (за допомогою шейкера) та накривають герметиком. Перша інкубація протягом 1 години при 37 °С. Після інкубації розчин охолоджують до кімнатної температури і обережно перемішують до рівномірного кольору. Промивання лунок. Додають по 100 мкл робочого розчину «реагенту виявлення В» у кожну лунку. Друга інкубація 30 хвилин при 37 °С. Промивання мікропланшети. У кожну лунку добавляють 90 мкл розчину субстрату тетраметилбензидину. Рідина стає синього кольору під час додавання розчину. Третя інкубація 15-25 хвилин при 37 °С (але ≤ 30 хвилин). Додають по 50 мкл стоп-розчину в кожну лунку, що змінює колір у лунках на жовтий, та проводять вимірювання оптичної щільності забарвлення.

Концентрацію АКТГ сироватки крові вимірювали в пг/мл, діапазон виявлення – 12,35-1000 пг/мл.

2.4 Статистична обробка даних

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою ліцензованих програм “STATISTICA 7” Windows (Stat Soft. Inc., США) № AXX712D833214SAN5 та SPSS 20,0 Windows.

Безперервні нормально розподілені показники виражали середнім значенням та стандартним відхиленням. Для порівняння результатів між двома групами нормально розподілених даних використовували Т-тест для незалежних або залежних вибірок.

Для опису дискретних, а також безперервних величин з розподілом, що відрізнявся від нормального, використовували медіану та нижній-верхній

квартилі. У випадку порівняння двох незалежних вибірок використовували тест Манна-Уїтні, а при порівнянні двох залежних вибірок – критерій Вілкоксона.

Для опису частотних даних застосовували відсотки, а відмінності між групами оцінювалися при допомозі χ^2 -квадрат тесту.

Наявність зв'язку між непараметричними даними оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r_s), а між параметричними даними – коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Для оцінки лінійної залежності між окремими ланками функціонування, біомаркерами та низкою клінічних показників використовували множинний лінійний регресійний аналіз. Перша модель лінійної регресії включала чотири показники функціонування (робоче, соціальне, сімейне та загальне) в ролі залежних змінних та десять симптомів ВДР згідно з MADRS (бали за кожним із них) та три коваріати (вік, стать, рівень освіти) як незалежні змінні. Друга модель лінійної регресії також включала чотири показники функціонування (робоче, соціальне, сімейне та загальне) в якості залежних змінних та сім предикторів виконання когнітивних тестів та три коваріати (вік, стать та рівень освіти) як незалежні змінні. Виконано також кілька множинних лінійних моделей регресії для дослідження потенційних взаємозв'язків між рівнями біомаркерів та вираженістю симптомів депресивного епізоду (згідно з пунктами MADRS), та між концентрацією біомаркерів та рівнем виконання когнітивних тестів. Крім того, множинний лінійний регресійний аналіз проводили для виявлення взаємозв'язків між зміною тяжкості функціонування та динамікою окремих депресивних симптомів після восьми тижнів лікування.

Порівняння клінічних та параклінічних показників на тлі 8-тижневого лікування вортіоксетином / есциталопрамом проводили шляхом використання змішаної моделі для повторних вимірювань (Mixed Model for Repeated Measures – MMRM).

Відмінності між групами та кореляційна залежність вважалися достовірними при $p < 0,05$. У всіх випадках p були двосторонніми.

Аналіз кривих операційних характеристик (ROC-аналіз) застосовували для визначення діагностичної значимості когнітивних тестів та біологічних маркерів та порогових рівнів, при яких вони матимуть найкращі чутливість та специфічність. Вираховували площу під кривою (Area Under the Curve – AUC), її стандартну похибку та 95 % довірчий інтервал. ROC-крива показує рівень чутливості та специфічності для кожного можливого порогового значення і дозволяє відобразити залежність кількості істинно позитивних результатів від хибно позитивних. Чим більше площа між під кривою, тим вище чутливість та специфічність тесту, тобто він є більш точним. У ідеального тесту крива проходить через верхній лівий або нижній правий кут, що свідчить про наближення долі істинно позитивних результатів тесту до 100 %.

Для отримання числового значення клінічної ваги тесту використовується показник AUC. Судити про якість тесту можна за експертною шкалою для значень AUC: 0,9 – 1,0 – відмінна якість моделі; 0,8 – 0,9 – дуже гарна якість; 0,7 – 0,8 – гарна якість; 0,6 – 0,7 – середня якість; 0,5 – 0,6 – незадовільна якість.

Діагностична чутливість (ДЧ) тесту показує відсоток позитивних результатів у групі осіб, що мають дану патологію. Вона розраховувалася за формулою:

$$\text{ДЧ} = a / (a + b),$$

де a – кількість істинно позитивних результатів, а b – кількість хибно негативних результатів.

Діагностична специфічність (ДС) тесту демонструє відсоток негативних результатів у групі осіб, що не мають даної патології. Її розраховували за формулою:

$$\text{ДС} = \gamma / (b + \gamma),$$

де γ – кількість істинно негативних результатів, а b – кількість хибно позитивних результатів.

Істинно позитивний результат – це позитивний результат у групі осіб, що мають дану патологію. Хибно негативний результат – це негативний результат у групі осіб, що мають дану патологію. Істинно негативний результат – це

негативний результат у групі осіб, що не мають даної патології. Хибно позитивний результат – це позитивний результат у групі осіб, що не мають даної патології.

З ROC-кривих були визначені межові рівні виконання когнітивних тестів та концентрації біологічних маркерів з оптимальними показниками чутливості та специфічності, що відокремлювали пацієнтів з ВДР від здорових осіб.

Щоб побудувати ROC криву одразу для двох біологічних маркерів (IGF-1 та BDNF), спершу була виконана бінарна логістична регресія (в якій залежною змінною була наявність ВДР, а незалежними – рівень IGF-1 та BDNF), щоб отримати ймовірність, а потім проводили ROC аналіз, використовуючи ймовірність як тестову змінну.

РОЗДІЛ 3

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТІВ ТА ГРУПИ КОНТРОЛЮ

Згідно до протоколу, описаного в розділі 2, проведено комплексне клініко-параклінічне дослідження 205 осіб віком від 18 до 65 років. На першому етапі обстежену когорту розділили на дві групи, в залежності від наявності ВДР: пацієнти, що відповідали критеріям ВДР за DSM-5 ($n = 130$) та здорові особи групи контролю (ГК) ($n = 75$).

Основні демографічні характеристики досліджуваних груп наведені в таблиці 3.1. Групи порівняння статистично не відрізнялися за віком: середній вік у ГК становив 38 років, а в групі ВДР – 39 років. За статтю в групі пацієнтів переважали жінки. У ГК розподіл жінок та чоловіків був майже однаковим. Переважання жінок над чоловіками у групі ВДР порівняно з ГК не було статистично значущим. ГК та група ВДР достовірно не відрізнялись за кількістю років навчання та рівнем освіти. Проте, на рівні тенденції, в групі ВДР у порівнянні з ГК був більший відсоток осіб з фаховою передвищою освітою (21 % vs 8 %) та менший відсоток осіб з вищою освітою (72 % vs 88 %). Групи порівняння не відрізнялись за рівнем працевлаштування; більша частка осіб на момент дослідження були працевлаштовані (81 % у ГК та 74 % у групі ВДР). В обох групах розподіл осіб за сімейним станом був пропорційно однаковим: більше половини людей були одружені, 20 % у ГК та 25 % у групі ВДР – не одружені та майже по 10 % у двох групах – розлучені.

Таблиця 3.1 – Основні демографічні параметри груп порівняння

Параметр	ВДР n = 130	ГК n = 75	p
Жінки, n (%)	88 (68,3)	44 (56,3)	0,19
Вік, роки	38,7 (11,9)	37,5 (12,1)	0,47
Освіта, кількість років	14,6 (2,0)	15,0 (1,6)	0,10
Освітній рівень			
Неповна загальна середня освіта, n (%)	0 (0)	0 (0)	0,07
Повна загальна середня освіта, n (%)	9 (6,9)	3 (4)	
Фахова передвища освіта, n (%)	27 (20,8)	6 (8)	
Перший (бакалаврський) рівень вищої освіти, n (%)	20 (15,4)	15 (20)	
Другий (магістерський) рівень вищої освіти, n (%)	74 (56,9)	50 (66,7)	
Третій (освітньо-науковий) рівень вищої освіти, n (%)	0 (0)	1 (1,3)	
Науковий рівень вищої освіти, n (%)	0 (0)	(0)	
Працевлаштування			
Не працевлаштовані, n (%)	13 (10)	4 (5,3)	0,36
Працевлаштовані, n (%)	96 (73,8)	61 (81,3)	
Пенсіонери, n (%)	4 (3,1)	1 (1,3)	
Домогосподарки, n (%)	14 (10,8)	5 (6,7)	
Студенти, n (%)	3 (2,3)	4 (5,3)	
Сімейний стан			
Не одружені, n (%)	26 (20)	18 (24)	0,69
Одружені, n (%)	83 (63,8)	46 (61,3)	
Розведені, n (%)	16 (12,3)	10 (13,3)	
Вдівці, n (%)	5 (3,8)	1 (1,3)	

Примітка 1. Дані представлені у вигляді середнього (стандартного відхилення) або у відсотках;

Примітка 2. p: Т-тест для незалежних вибірок / хі-квадрат тест.

Аналіз факторів ризику депресії продемонстрував наступне (табл. 3.2). У групі ВДР достовірно переважали особи, що мали в анамнезі психотравмуючі події у дитинстві, хронічні стресорні ситуації та фактори преципітації поточного депресивного епізоду. Останній чинник зустрічався найчастіше (більше ніж

у 60 % пацієнтів). Важливо також зазначити, що пацієнти мали значно вищу спадкову схильність до депресії. Їхні родичі першої лінії частіше страждали на ВДР, ніж родичі осіб, що входили до ГК. В обох групах були поодинокі випадки вживання психоактивних речовин в анамнезі, серед яких найбільше – тютюну (3 % у ГК та 8 % у групі ВДР, без достовірної різниці). В обох групах був незначний відсоток осіб, що мали супутню соматичну патологію та приймали відповідну фармакотерапію. За цим показником групи порівняння не відрізнялись.

Таблиця 3.2 – Фактори ризику ВДР

Параметр	ВДР n = 130	ГК n = 75	p
1	2	3	4
Наявність психотравмуючих ситуацій у дитинстві, n (%)	37 (28,7)	9 (12)	0,006
Хронічні психотравмуючі події, n (%)	64 (49,6)	23 (30,7)	0,008
Фактори преципітації, n (%)	80 (62,0)	6 (8,1)	<0,0001
Наявність тривожного розладу в анамнезі	46 (35,7)	18 (24,0)	0,11
Наявність ВДР у родичів, n (%)	44 (34,4)	10 (13,3)	0,001
Наявність інших психічних розладів у родичів, n (%)	33 (25,8)	17 (22,7)	0,62
<i>Прийом психоактивних речовин в анамнезі</i>			
Не приймали, n (%)	115 (88,5)	72 (96)	0,37
Алкоголь, n (%)	2 (1,5)	0 (0)	
Кофеїн, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Канабіноїди, n (%)	1 (0,8)	1 (1,3)	
Галюциногени, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Інгалянти, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Опіоїди, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Седативні препарати, анксіолітики, n (%)	2 (1,5)	0 (0)	
Стимулянти, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Тютюн, n (%)	10 (7,7)	2 (2,7)	

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
Наявність інших соматичних захворювань			
Немає, n (%)	109 (83,3)	66 (88)	0,56
Кардіоваскулярні, n (%)	7 (5,4)	6 (8,0)	
Ожиріння, n (%)	2 (1,5)	0 (0)	
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	2 (1,5)	1 (1,3)	
Гіпотиреоз, n (%)	1 (0,8)	0 (0)	
Гіпертиреоз, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Інші, n (%)	9 (6,9)	2 (2,7)	
Постійний прийом медикаментозних препаратів			
Не приймали, n (%)	111 (85,4)	65 (86,7)	0,56
Антигіпертензивні, n (%)	6 (4,6)	6 (8,0)	
Кардіологічні, n (%)	1 (0,8)	0 (0)	
Гіпоглікемічні, n (%)	2 (1,5)	0 (0)	
Кортикостероїди, n (%)	0 (0)	0 (0)	
НПВС, n (%)	1 (0,8)	0 (0)	
Тиреотропні, n (%)	2 (1,5)	1 (1,3)	
Гіполіпідемічні, n (%)	0 (0)	1, (1,3)	
Інші, n (%)	7 (5,4)	2 (2,7)	

Примітка 1. Дані представлені у вигляді кількості осіб (відсотків);

Примітка 2. *p*: хі-квадрат тест.

У таблиці 3.3 наведені основні клінічні характеристики груп порівняння. Вираженість депресії (згідно з MADRS, PHQ-9, CGI-S) та суб'єктивних когнітивних порушень (PDQ-5) достовірно відрізняли групу ВДР від ГК (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Основні клінічні параметри груп порівняння

Параметр	ВДР n = 130	ГК n = 75	p
PHQ-9 загальний бал	15 (11-18)	2 (1-4)	<0,0001
MADRS загальний бал	28 (22-33)	3 (0-5)	<0,0001
<i>Вираженість симптомів за шкалою MADRS</i>			
1. Наочна печаль	4 (3-4)	0 (0-0)	<0,0001
2. Висловлювана печаль	4 (3-4)	0 (0-0)	<0,0001
3. Внутрішня напруга	3 (3-4)	0 (0-2)	<0,0001
4. порушення сну	3 (2-4)	0 (0-1)	<0,0001
5. порушення апетиту	2 (0-3)	0 (0-0)	<0,0001
6. Зниження концентрації	4 (3-4)	0 (0-1)	<0,0001
7. Втома	4 (2-4)	0 (0-1)	<0,0001
8. Нездатність відчувати	3 (2-4)	0 (0-0)	<0,0001
9. Песимістичні думки	3 (2-4)	0 (0-0)	<0,0001
10. Суїцидальні думки	0 (0-1)	0 (0-0)	<0,0001
CGI-S бал	4 (4-5)	1 (1-1)	<0,0001
PDQ-5 загальний бал	8 (5-11)	1 (0-2)	<0,0001

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль);

Примітка 2. p: Манна-Вітні тест для незалежних вибірок.

Характеристики депресивного епізоду в пацієнтів з ВДР представлені в таблиці 3.4. У більшості пацієнтів це був перший депресивний епізод, середня тривалість якого складала 13,5 (7-40) тижнів. Найбільш поширеними депресивними симптомами були: гіпотимія, ангедонія, порушення концентрації уваги, втомлюваність (більше ніж у 90 % пацієнтів); найменш – суїцидальні думки (31 %). Переважали депресивні епізоди з тривожними рисами (75 %), другими за поширеністю були депресивні епізоди з меланхолічними проявами (18 %). Депресивні епізоди з психотичною симптоматикою, кататонією або сезонним патерном не були представлені в обстеженій когорті хворих. У більшості пацієнтів депресивні епізоди були середньої (47 %) або вираженої (23 %) тяжкості.

Таблиця 3.4 – Основні клінічні характеристики пацієнтів з ВДР

Параметр	ВДР (n = 130)
Номер депресивного епізоду	1 (1-2)
Тривалість поточного депресивного епізоду, тижні	13,5 (7-40)
<i>Депресивні симптоми за DSM-5</i>	
Гіпотимія, n (%)	123 (98,4)
Ангедонія, n (%)	118 (94,4)
Порушення концентрації уваги, n (%)	116 (92,8)
Нестача енергії, втомлюваність, n (%)	115 (92,0)
Інсомнія / гіперсомнія, n (%)	112 (89,6)
Відчуття незначущості, n (%)	95 (76,0)
Збільшення / зменшення маси тіла, n (%)	84 (67,2)
Ажитация / загальмованість, n (%)	76 (60,8)
Суїцидальні думки, n (%)	39 (31,2)
<i>Характеристика депресивного епізоду за DSM-5</i>	
З тривожними рисами, n (%)	97 (74,6)
З меланхолічними проявами, n (%)	23 (17,7)
З атиповими проявами, n (%)	4 (3,1)
Не диференційований, n (%)	4 (3,1)
З початком у навколопологовому періоді, n (%)	2 (1,5)
Зі змішаними проявами, n (%)	0 (0)
З психотичною симптоматикою, n (%)	0 (0)
З кататонічними порушеннями, n (%)	0 (0)
З сезонним патерном, n (%)	0 (0)
<i>Тяжкість депресивного епізоду за CGI-S</i>	
Легкий, n (%)	24 (18,5)
Середньої тяжкості, n (%)	61 (46,9)
Вираженої тяжкості, n (%)	30 (23,1)
Тяжкого ступеню, n (%)	14 (10,8)
Розлад з категорії найтяжчих, n (%)	1 (0,8)

Примітка. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль) або кількості людей (відсотки).

Висновок

Резюмуючи представлені дані слід зазначити наступне.

1. Дизайн дослідження відповідав поставленим завданням вивчення клінічних та біомаркерних відмінностей пацієнтів з ВДР та здорових осіб ГК, а також їх динаміки на тлі фармакотерапії.
2. Група ВДР достовірно відрізнялась від ГК виразністю симптомів, характерних для ВДР.
3. Відсутність достовірних вікових, гендерних та освітніх відмінностей, а також різниці в рівні працевлаштування та сімейного стану між групами порівняння дозволяла зрівняти вплив даних факторів на досліджувані клініко-параклінічні характеристики.
4. Факторами ризику, які мали найбільше диференціально-діагностичне значення для відокремлення пацієнтів з ВДР від ГК були: психотравмуючі ситуації у дитинстві, хронічні стресові події, фактори преципітації, спадкова схильність до депресії.
5. Вираженість суб'єктивних когнітивних порушень достовірно відрізняла групу ВДР від ГК.
6. У групу хворих були включені пацієнти переважно з першим депресивним епізодом.
7. У більш ніж 90 % пацієнтів з ВДР основними клінічними симптомами депресивного епізоду були гіпотимія, ангедонія, порушення концентрації уваги та втомлюваність.
8. За клінічною специфікацією DSM-5 переважали депресивні епізоди з тривожними рисами.
9. Більша частка пацієнтів мали депресивні епізоди середньої та вираженої тяжкості.

РОЗДІЛ 4

НЕЙРОКОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ВЕЛИКОМУ ДЕПРЕСИВНОМУ РОЗЛАДІ ТА ЇХ ВПЛИВ НА РІЗНІ ЛАНКИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Даний розділ був присвячений дослідженню когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР та визначенню їх внеску в порушення основних аспектів повсякденного функціонування в даній когорті хворих.

4.1 Особливості когнітивних порушень при великому депресивному розладі

Якісні та кількісні характеристики когнітивних порушень у пацієнтів з активним депресивним епізодом та осіб ГК оцінювали за допомогою батареї об'єктивних тестів (див. розділ 2). Результати їх виконання представлені в таблиці 4.1.

При вивченні різних аспектів пам'яті за допомогою тесту RAVLT між групами порівняння були виявлені суттєві відмінності. Встановлено, що пацієнти з ВДР достовірно гірше виконували субтести на негайне пригадування, проактивну та ретроактивну інтерференцію, що свідчило про наявність розладів оперативної пам'яті. За виразністю вказані порушення були легкими. Водночас, показники довготривалої пам'яті (відстрочене пригадування та відстрочене впізнавання вербальної інформації) у групі ВДР відповідали нормі, хоча й були нижчими, ніж у ГК. Таким чином, дисмнестичний синдром у пацієнтів з ВДР характеризувався легкими розладами оперативної пам'яті при збереженні її довготривалих показників. Дані порушення також підтверджувалися суб'єктивною оцінкою пацієнтів (субшкали «забування поточної дати» та «забування розмови по телефону» PDQ-5).

Таблиця 4.1 – Рівень когнітивних порушень груп порівняння

Параметр	ВДР n = 130	ГК n = 75	p
За результатами об'єктивних тестів			
RAVLT негайне пригадування, кількість слів (0-75)	49 (44-55)	63 (58-68)	< 0,0001
RAVLT проактивна інтерференція, кількість слів (0-15)	6 (5-7)	8 (6-9)	< 0,0001
RAVLT ретроактивна інтерференція, кількість слів (0-15)	11 (9-13)	15 (14-15)	< 0,0001
RAVLT відстрочене пригадування, кількість слів (0-15)	11 (9-13)	15 (13-15)	< 0,0001
RAVLT відстрочене впізнавання, кількість слів (0-15)	15 (14-15)	15 (15-15)	< 0,0001
TMT-B, кількість секунд	74 (60-90)	58 (43-68)	< 0,0001
DSST, кількість правильних символів	51 (43-59)	62 (54-68)	< 0,0001
За суб'єктивними шкалами			
Зниження концентрації, MADRS, бали (0-6)	4 (3-4)	0 (0-1)	< 0,0001
Труднощі концентрації уваги, PHQ-9, бали (0-3)	2 (1-3)	0 (0-1)	< 0,0001
PDQ-5, загальний бал, (0-20)	8 (5-11)	1 (0-2)	< 0,0001
PDQ-5 труднощі в організації справ, бали (0-4)	2 (1-3)	0 (0-1)	< 0,0001
PDQ-5 порушення концентрації уваги, бали (0-4)	2 (1-3)	0 (0-1)	< 0,0001
PDQ-5 забування поточної дати, бали (0-4)	2 (1-3)	0 (0-1)	< 0,0001
PDQ-5 забування розмови по телефону, бали (0-4)	1 (0-2)	0 (0-0)	< 0,0001
PDQ-5 відсутність думок, бали (0-4)	0 (0-2)	0 (0-0)	< 0,0001

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль);

Примітка 2. p: Манна-Вітні тест для незалежних вибірок.

Для оцінки довільної уваги використовували тест ТМТ-В. При виконанні тесту були виявлені достовірні відмінності між групами пацієнтів та здорових осіб. Встановлено, що показник середнього часу, затраченого на виконання тесту, був суттєво вищим у групі пацієнтів з ВДР у порівнянні з ГК (табл. 4.1). Згідно з нормативними показниками авторів тесту (див. розділ 2, стор. 72) порушення уваги у пацієнтів з ВДР мали в середньому помірну тяжкість, тоді як особи ГК виконували завдання на відмінному рівні. Як помірні розлади уваги у пацієнтів з поточним депресивним епізодом були оцінені дослідником (опція «зниження концентрації» MADRS) та самим пацієнтами (відповідні пункти шкал PHQ-9, PDQ-5).

З метою об'єктивної оцінки виконавчих функцій був застосований тест DSST. Результати його виконання в групах порівняння мали статистично значущі відмінності. Так, хворі на ВДР відтворювали достовірно меншу кількість символів за відведений проміжок часу, ніж обстежені з ГК. Ступінь виконавчої дисфункції у пацієнтів з ВДР був у середньому помірним за наявними нормативами (див. розділ 2, стор. 74), на відміну від здорових осіб, які не мали виконавчих порушень. Це загалом корелювало з суб'єктивним відчуттям пацієнтами їх виконавчих порушень (опція «труднощі в організації справ» за PDQ-5).

Окремо слід зазначити, що достовірні відмінності між групою ВДР та ГК, виявлені під час виконання всіх об'єктивних когнітивних тестів, зберігалися для кожної вікової категорії, незважаючи на загальну тенденцію погіршення когнітивних показників з віком обстежених (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Виконання когнітивних тестів у кожній віковій категорії

Субтести RAVLT (кількість слів)	18-29		30-39		40-49		50-59		60-69	
	ВДР n = 32	ГК n = 22	ВДР n = 45	ГК n = 25	ВДР n = 27	ГК n = 15	ВДР n = 18	ГК n = 8	ВДР n = 8	ГК n = 5
Негайне пригадування	50,06 (7,54)*	61,10 (7,56)	49,77 (7,63)*	65,40 (6,83)	50,33 (6,41)*	63,33 (5,27)	47,47 (8,22)	53,13 (7,77)	40,13 (7,57)*	57,00 (7,14)
Проактивна інтерференція	6,58 (1,39)*	7,81 (1,83)	5,91 (1,22)*	7,80 (1,76)	5,79 (1,62)*	8,00 (2,00)	5,48 (1,17)	5,75 (1,67)	5,25 (1,83)	7,20 (2,68)
Ретроактивна інтерференція	10,90 (2,50)*	13,43 (2,32)	10,82 (2,59)*	14,48 (1,05)	10,92 (2,64)*	14,33 (0,90)	10,00 (2,21)*	12,63 (2,56)	8,25 (2,12)*	12,40 (2,61)
Відстрочене пригадування	11,10 (2,94)*	13,86 (2,10)	11,07 (2,39)*	14,40 (1,32)	10,92 (2,19)*	14,53 (0,92)	10,00 (2,76)	12,38 (3,02)	7,63 (2,50)*	12,40 (1,52)
Відстрочене Впізнавання	14,30 (1,29)	14,81 (0,68)	14,27 (0,10)*	14,96 (0,20)	14,33 (0,87)*	14,80 (0,56)	12,84 (4,66)	14,50 (1,07)	13,50 (1,69)	15,00 (0,00)
TMT-B	71,03 (18,37)	62,67 (18,70)	73,00 (24,18)*	50,52 (21,08)	77,76 (17,36)*	57,21 (18,78)	90,37 (29,91)*	68,00 (12,17)	98,25 (30,87)	71,80 (17,51)
DSST	56,41 (9,27)*	63,05 (12,50)	52,61 (10,86)*	68,00 (13,34)	47,73 (10,70)*	60,00 (9,12)	42,32 (11,55)*	54,13 (8,15)	39,88 (10,04)	45,80 (6,91)
Результати виконання DSST у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль)										
DSST	57 (53-63)	62 (54-71)	51 (45-60)	68 (62-73)	48 (39-53)	61 (56-67)	41 (33-56)	53 (48-61)	40 (33-49)	47 (39-52)

Примітка 1. Дані представлені у вигляді середнього (стандартного відхилення);

Примітка 2. * – $p < 0,05$ за Т-тестом для незалежних вибірок.

Наступним етапом дослідження була перевірка гіпотези про можливість спільного патогенезу для виявлених когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР. З цією метою був проведений кореляційний аналіз (табл. 4.3). У цілому, всі діагностично значущі розлади когніцій мали помірні достовірні кореляційні зв'язки між собою, що може вказувати на спільні механізми їх формування.

Таблиця 4.3 – Кореляції Спірмана між виконанням когнітивних тестів

Параметр	Порушення оперативної пам'яті (RAVLT негайне пригадування)	Розлади довільної уваги (TMT-B)	Розлади виконавчих функцій (DSST)
Порушення оперативної пам'яті (RAVLT негайне пригадування)	-	-0,52**	0,58**
Розлади довільної уваги (TMT-B)	-0,52**	-	-0,59**
Розлади виконавчих функцій (DSST)	0,58**	-0,59**	-

Примітка 1. ** – $p < 0,01$;

Примітка 2. Ступінь кореляції: дуже слабкий 0,00 – 0,199; слабкий 0,20 – 0,399; помірний – 0,40 – 0,599; сильний – 0,60 – 0,799; дуже сильний – 0,80 – 1,000.

Для оцінки можливих взаємин когнітивних порушень з іншими проявами депресивного епізоду за MADRS були досліджені відповідні кореляційні зв'язки (табл. 4.4). Встановлено, що розлади оперативної пам'яті за RAVLT мали сильні достовірні кореляції з тяжкістю гіпотимії, помірні зв'язки – зі ступенем ангедонії, тривоги, втоми та песимістичним сприйняттям світу. Достовірні кореляції середнього ступеня були виявлені для погіршення довільної уваги (TMT-B) з гіпотимією та ангедонією. Тяжкість порушень виконавчих функцій за DSST мала помірні достовірні взаємозв'язки лише з гіпотимією. Решта когнітивно-психопатологічних взаємин були слабкими або дуже слабкими.

Таблиця 4.4 – Кореляції Спірмана між виконанням когнітивних тестів та симптомами депресивного епізоду за MADRS

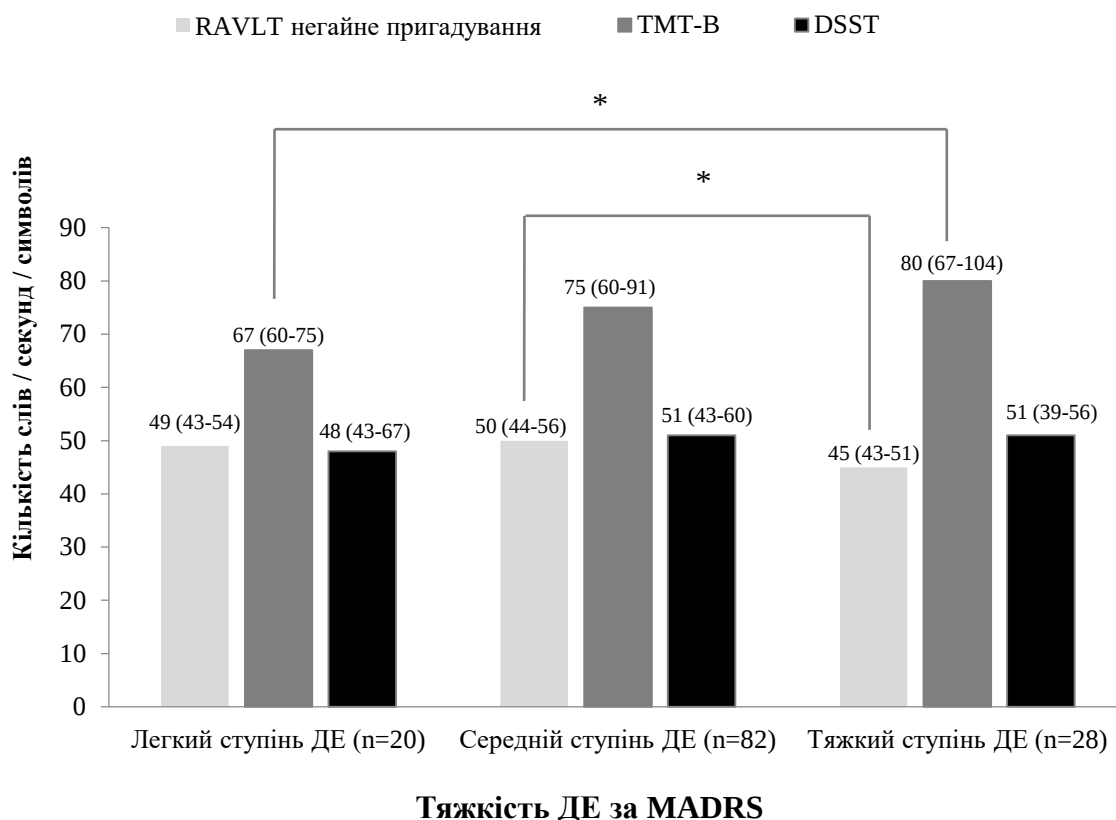
	Порушення оперативної пам'яті (RAVLT негайне пригадування)	Розлади довільної уваги (TMT-B)	Розлади виконавчих функцій (DSST)
Наочна печаль	-0,62**	0,49**	-0,40**
Висловлювана печаль	-0,58**	0,48**	-0,36**
Внутрішня напруга	-0,52**	0,37**	-0,35**
Порушення сну	-0,39**	0,28**	-0,25**
Порушення апетиту	-0,39**	0,29**	-0,27**
Втома	-0,52**	0,38**	-0,34**
Нездатність відчувати	-0,54**	0,45**	-0,33**
Песимістичні думки	-0,47**	0,35**	-0,27**
Суїцидальні думки	-0,29**	0,26**	-0,16*
MADRS, загальний бал	-0,59**	0,45**	-0,37**

Примітка 1. * – $p < 0,05$;

Примітка 2. ** – $p < 0,01$;

Примітка 3. Ступінь кореляції: дуже слабкий 0,000 – 0,199; слабкий 0,200 – 0,399; помірний – 0,400 – 0,599; сильний – 0,600 – 0,799; дуже сильний – 0,800 – 1,000.

Щоб визначити, чи наростає когнітивна дисфункція зі збільшенням вираженості поточного депресивного епізоду, ми порівняли середні показники специфічних когнітивних розладів у когортах пацієнтів з різним ступенем тяжкості депресивного епізоду за MADRS [269]: легким (7–19 балів), середнім (20–34 бали) та тяжким (35–60 балів). Результати представлені на рисунку 4.1. Важливо зазначити, що когнітивні порушення мали місце у всіх групах, незалежно від ступеню вираженості депресивного епізоду. Підкреслимо також, що рівні когнітивних розладів у різних доменах мали неоднакові взаємини із загальною тяжкістю депресії. Закономірне збільшення тяжкості з поглибленням депресивного епізоду демонстрували лише розлади уваги (TMT-B). Порушення оперативної пам'яті (RAVLT, негайне пригадування) достовірно наростали тільки у пацієнтів з тяжким депресивним епізодом, не мавши відмінностей при легкому та помірному депресивному епізоді. Тяжкість виконавчої дисфункції (DSST) була однаковою на всіх рівнях вираженості депресивного епізоду.



Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль);

Примітка 2. * – $p < 0,05$ за тестом Манна-Вітні для незалежних вибірок.

Рисунок 4.1 – Тяжкість когнітивних порушень у залежності від тяжкості депресивного епізоду за MADRS

Для перевірки гіпотези, чи наростає когнітивна дисфункція внаслідок повторюваності депресивних епізодів, були порівняні середні показники розладів оперативної пам'яті (RAVLT, негайне пригадування), довільної уваги (TMT-B) та виконавчих функцій (DSST) у групах пацієнтів з першим ($n = 70$) та повторними епізодами ($n = 60$) депресії (табл. 4.5). Продемонстровано, що всі специфічні когнітивні розлади погіршувалися при рекурентному перебігу ВДР, хоча ступінь поглиблення когнітивної дисфункції лишався на рівні тренду, не досягаючи достовірних відмінностей з показниками першого депресивного епізоду.

Таблиця 4.5 – Порівняння ступеню когнітивних порушень при першому та рекурентних депресивних епізодах

Параметр	Перший ДЕ n = 70	Рекурентні ДЕ n = 60	p
RAVLT негайне пригадування (0-75 слів)	49 (45-55)	48 (42-55)	0,34
TMT-B (секунди)	73 (60-89)	76 (61-91)	0,28
DSST (кількість правильних символів)	54 (43-60)	49 (42-56)	0,13

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль);

Примітка 2. p: Манна-Вітні тест для незалежних вибірок;

Примітка 3. ДЕ – депресивний епізод.

4.2 Особливості функціональних порушень при великому депресивному розладі

Загальний рівень функціональних порушень осіб з активним депресивним епізодом та ГК, а також ступінь розладів окремих його доменів – робочого, соціального та сімейного – визначали за допомогою шкали Шихана (SDS). Розлади функціонування були виявлені у всіх пацієнтів з депресивним епізодом. При цьому, тяжкість порушень загалом та окремих його областей була помірною (табл. 4.6). Домени соціального та сімейного функціонування страждали дещо більше, ніж робочого. 84 % пацієнтів відмічали в середньому три непродуктивних робочих дні на тиждень, коли вони не могли з достатньою ефективністю виконувати свої обов'язки (явище презентеїзму). Показник абсентеїзму (відсутності на роботі внаслідок свого розладу) в групі пацієнтів був мінімальним, про що свідчить його медіана.

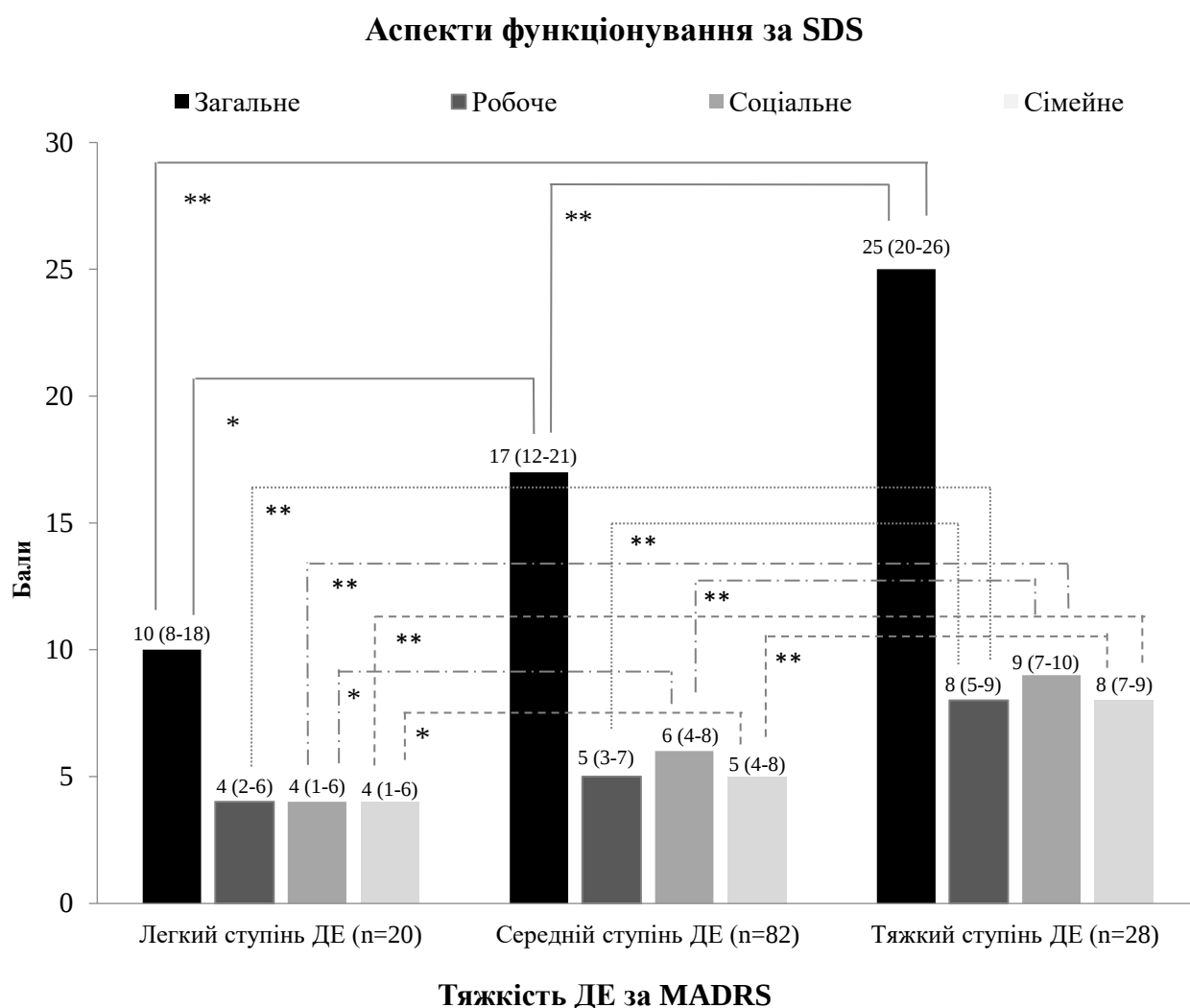
Таблиця 4.6 – Показники функціонування груп порівняння за SDS

Параметр	ВДР (n = 130)	ГК (n = 75)	p
Загальне функціонування	18 (12-21)	0 (0-0)	< 0,0001
Робоче функціонування	5 (4-8)	0 (0-0)	< 0,0001
Соціальне функціонування	6 (4-8)	0 (0-0)	< 0,0001
Сімейне функціонування	6 (4-8)	0 (0-0)	< 0,0001
Непродуктивні робочі дні (презентеїзм)	3 (2-5)	0 (0-0)	< 0,0001
Пропущені робочі дні (абсентеїзм)	0 (0-1)	0 (0-0)	< 0,0001

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль);

Примітка 2. p: Манна-Вітні тест для незалежних вибірок.

Додатково ми порівняли середні показники функціональних порушень у групах пацієнтів з різним ступенем тяжкості депресивного епізоду за MADRS (рис. 4.2). Було встановлено, що виразність розладів функціонування загалом та всіх його складових достовірно зростала зі збільшенням тяжкості депресивного епізоду. Особливістю помірних та важких депресивних епізодів було переважання розладів соціального функціонування над порушеннями робочого та сімейного.



Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль);

Примітка 2. * – $p < 0,05$ за тестом Манна-Вітні для незалежних вибірок;

Примітка 3. * – $p < 0,001$ за тестом Манна-Вітні для незалежних вибірок.

Рисунок 4.2 – Виразність функціональних порушень в залежності від тяжкості депресивних епізодів за MADRS

4.3 Вплив клінічних характеристик великого депресивного розладу за шкалою депресії Монтгомері-Асберг MADRS на тяжкість та особливості порушень функціонування у пацієнтів: місце когнітивної дисфункції

Попереднє оцінювання впливу клінічних характеристик ВДР на тяжкість порушень функціонування пацієнтів було проведене за допомогою кореляційного аналізу (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Кореляції Спірмана/Пірсона між демографічними, клінічними показниками та порушенням функціонування пацієнтів з ВДР

Функціонування за шкалою Шихана →	Робоче	Соціальне	Сімейне	Загальне
MADRS загальний бал	0,78**	0,83**	0,83**	0,80**
Симптоми депресивного епізоду за MADRS				
MADRS наочна печаль	0,75**	0,81**	0,82**	0,77**
MADRS висловлювана печаль	0,75**	0,82**	0,83**	0,78**
MADRS зниження концентрації	0,73**	0,74**	0,73**	0,74**
MADRS втома	0,72**	0,69**	0,71**	0,74**
MADRS нездатність відчувати	0,71**	0,80**	0,83**	0,78**
MADRS песимістичні думки	0,64**	0,67**	0,65**	0,66**
MADRS внутрішня напруга	0,54**	0,52**	0,52**	0,55**
MADRS порушення сну	0,52**	0,58**	0,54**	0,54**
MADRS порушення апетиту	0,49**	0,58**	0,52**	0,44**
MADRS суїцидальні думки	0,40**	0,38**	0,45**	0,38**
Нейропсихологічні тести				
RAVLT негайне пригадування	-0,54**	-0,59**	-0,53**	-0,56**
DSST	-0,37**	-0,33**	-0,32**	-0,37**
TMT-B	0,32**	0,36**	0,38**	0,38**
Демографічні показники				
Освіта, кількість років	-0,20**	-0,27**	-0,22**	-0,19**
Вік, роки	-0,04	-0,004	-0,02	0,02
Стать (жіноча)	0,08	0,14	0,13	0,08

Примітка 1. * – $p < 0,05$;

Примітка 2. ** – $p < 0,01$;

Примітка 3. Ступінь кореляції: дуже слабкий 0,00 – 0,199; слабкий 0,20 – 0,399; помірний – 0,40 – 0,599; сильний – 0,60 – 0,799; дуже сильний – 0,80 – 1,000.

Загальний рівень та ступінь порушень у всіх досліджуваних сферах функціонування мали сильний прямий взаємозв'язок з тяжкістю поточного депресивного епізоду за MADRS. Розлади робочого функціонування були найтісніше пов'язані з виразністю суб'єктивних та об'єктивних ознак гіпотимії, нейрокогнітивних порушень, втоми, ангедонії та негативних емоційних когнітивних дисторсій (сильні прямі кореляції). Порушення соціального функціонування переважно корелювали з тяжкістю гіпотимії, ангедонії, нейрокогнітивних розладів, астеничних проявів та негативних емоційних когнітивних дисторсій (сильні та дуже сильні прямі кореляції). Виразність розладів сімейного функціонування найбільш суттєво корелювала зі ступенем гіпотимії, ангедонії (дуже сильні кореляції), нейрокогнітивних порушень, астенії та негативного емоційного сприйняття світу (сильні кореляції). Ті ж клінічні характеристики за MADRS переважно впливали на порушення загального функціонування пацієнтів.

Погіршення функціонування на роботі, в соціумі, сім'ї та загальні функціональні розлади достовірно корелювали з тяжкістю об'єктивних когнітивних порушень: оперативної пам'яті (RAVLT, негайне пригадування) (помірна кореляція), виконавчих функцій (DSST) (слабка кореляція) та уваги (TMT-B) (слабка кореляція).

Серед демографічних показників вік і стать не мали достовірних кореляцій з функціональними порушеннями, тільки рівень освіти мав слабкий зворотній зв'язок.

Зважаючи на те, що кореляційний аналіз встановлює зв'язки лише між двома показниками, в умовах впливу на залежний показник багатьох факторів, робити висновки про різницю впливів на основі лише коефіцієнта кореляції може бути не завжди коректним. Тому для виключення ефекту низки клінічних та демографічних параметрів на рівні функціонування, а також оцінки ступеню впливу досліджуваних параметрів депресивного епізоду, включаючи когнітивну дисфункцію, на погіршення різних доменів функціонування, був проведений множинний регресійний аналіз (табл. 4.8).

В якості залежних змінних у чотирьох множинних регресійних моделях по чергово були представлені ступені порушень різних сфер функціонування, а в якості незалежних змінних вказані моделі включали симптоми депресивного епізоду за шкалою MADRS (табл. 4.8). Всі моделі були скореговані за віком, статтю та освітою. Значимість зв'язку в зазначених моделях множинного регресивного аналізу оцінювали за величиною показника стандартизованого β для відповідного регресора. Чим більше значення β для відповідного регресора, тим більший вплив цей регресор має серед інших незалежних змінних (досліджувані клінічні параметри) на залежну змінну (ступінь порушення робочого, соціального, сімейного, загального).

Встановлено, що на робоче функціонування достовірний вплив мали лише нейрокогнітивні порушення (розлади уваги) та прояви астенії (втома). На розлади соціального функціонування найбільший негативний вплив справляли гіпотимія за сприйняттям пацієнта, ангедонічний синдром (нездатність відчувати) та нейрокогнітивні порушення (розлади уваги). Розлади сімейного функціонування були під достовірним впливом ангедонії, гіпотимії за суб'єктивною оцінкою хворих та негативних емоційних когнітивних дисторсій (песимістичні думки). Рівень порушень загального функціонування залежав від ступеню гіпотимії, ангедонії, нейрокогнітивних розладів та негативного сприйняття світу.

Таблиця 4.8 – Взаємозв'язки між симптомами депресивного епізоду (за MADRS) та різними аспектами функціонування

Функціонування →	Робоче	Соціальне	Сімейне	Загальне
Предиктори ↓	β (p)	β (p)	β (p)	β (p)
1	2	3	4	5
Зниження концентрації	0,24 (0,01)	0,19 (0,02)	0,11 (0,13)	0,20 (0,003)
Втома	0,21 (0,02)	-0,01 (0,85)	0,05 (0,52)	0,09 (0,17)
Висловлювана печаль	0,06 (0,77)	0,39 (0,02)	0,37 (0,02)	0,29 (0,03)
Нездатність відчувати	0,05 (0,69)	0,25 (0,02)	0,40 (0,000)	0,25 (0,003)
Песимістичні думки	0,04 (0,63)	0,13 (0,09)	0,18 (0,02)	0,13 (0,04)

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4	5
Наочна печаль	0,22 (0,20)	0,14 (0,36)	0,14 (0,32)	0,18 (0,15)
Внутрішня напруга	0,06 (0,30)	0,001 (0,98)	0,004 (0,94)	0,03 (0,58)
Порушення сну	0,05 (0,48)	0,05 (0,37)	0,01 (0,82)	0,04 (0,40)
Порушення апетиту	0,04 (0,55)	0,07 (0,22)	-0,05 (0,37)	0,02 (0,65)
Суїцидальні думки	0,04 (0,48)	0,08 (0,12)	0,007 (0,89)	0,01 (0,78)
Вік	-0,07 (0,17)	-0,05 (0,27)	-0,04 (0,39)	-0,06 (0,14)
Стать	-0,02 (0,67)	-0,005 (0,92)	0,003 (0,95)	-0,009 (0,82)
Освіта, кількість років	-0,04 (0,45)	-0,07 (0,08)	-0,02 (0,72)	-0,05 (0,20)

Примітка. Домени функціонування – залежні змінні; всі симптоми MADRS – незалежні змінні; модель скорегована за віком, статтю, освітою та вираженістю депресії.

Отже, можна зробити висновок, що нейрокогнітивні порушення є основним предиктором зниження робочого функціонування, а також поряд з ключовими симптомами депресивного епізоду (ангедонією та гіпотимією) визначають рівень загального та соціального функціонування.

4.4 Взаємозв'язки між порушеннями окремих когнітивних доменів та функціонуванням

Далі був проведений окремий множинний лінійний регресійний аналіз, щоб виявити порушення яких когнітивних доменів переважно впливали на розлади функціонування пацієнтів з активним депресивним епізодом. Всі аспекти функціонування за SDS почергово були представлені в якості залежних змінних. У ролі незалежних змінних моделі включали результати нейропсихологічних тестів (RAVLT, TMT-B, DSST), а також стать, вік, освіту як коваріати (табл. 4.9).

В результаті виявлено, що найбільший вплив на робоче, соціальне, сімейне та загальне функціонування мали розлади оперативної пам'яті (RAVLT, негайне

пригадування) (табл. 4.9). Також на функціональні розлади на роботі достовірно впливали порушення виконавчих функцій (DSST), проте цей вплив був вдвічі меншим.

Крім того, був продемонстрований достовірний негативний зв'язок між віком та всіма аспектами функціонування (у молодших пацієнтів були більш виражені функціональні порушення), а також більш виражене порушення соціального та сімейного функціонування в жінок у порівнянні з чоловіками. Проте зазначені демографічні фактори суттєво менше позначалися на функціональних розладах, аніж когнітивні порушення.

Таблиця 4.9 – Взаємозв'язки між когнітивними порушеннями та різними аспектами функціонування

Функціонування →	Робоче	Соціальне	Сімейне	Загальне
Предиктори ↓	β (p)	β (p)	β (p)	β (p)
Порушення оперативної пам'яті (RAVLT негайне пригадування)	-0,46 (0,000)	-0,53 (0,000)	-0,46 (0,000)	-0,47 (0,000)
Порушення виконавчих функцій (DSST)	-0,20 (0,03)	-0,04 (0,61)	-0,05 (0,54)	-0,11 (0,20)
Порушення довільної уваги (TMT-B)	0,03 (0,74)	0,08 (0,27)	0,14 (0,08)	0,11 (0,15)
Вік	-0,25 (0,000)	-0,18 (0,008)	-0,19 (0,006)	-0,18 (0,008)
Стать	0,12 (0,07)	0,14 (0,03)	0,13 (0,04)	0,09 (0,15)
Освіта	-0,05 (0,40)	-0,10 (0,11)	-0,05 (0,44)	-0,02 (0,71)

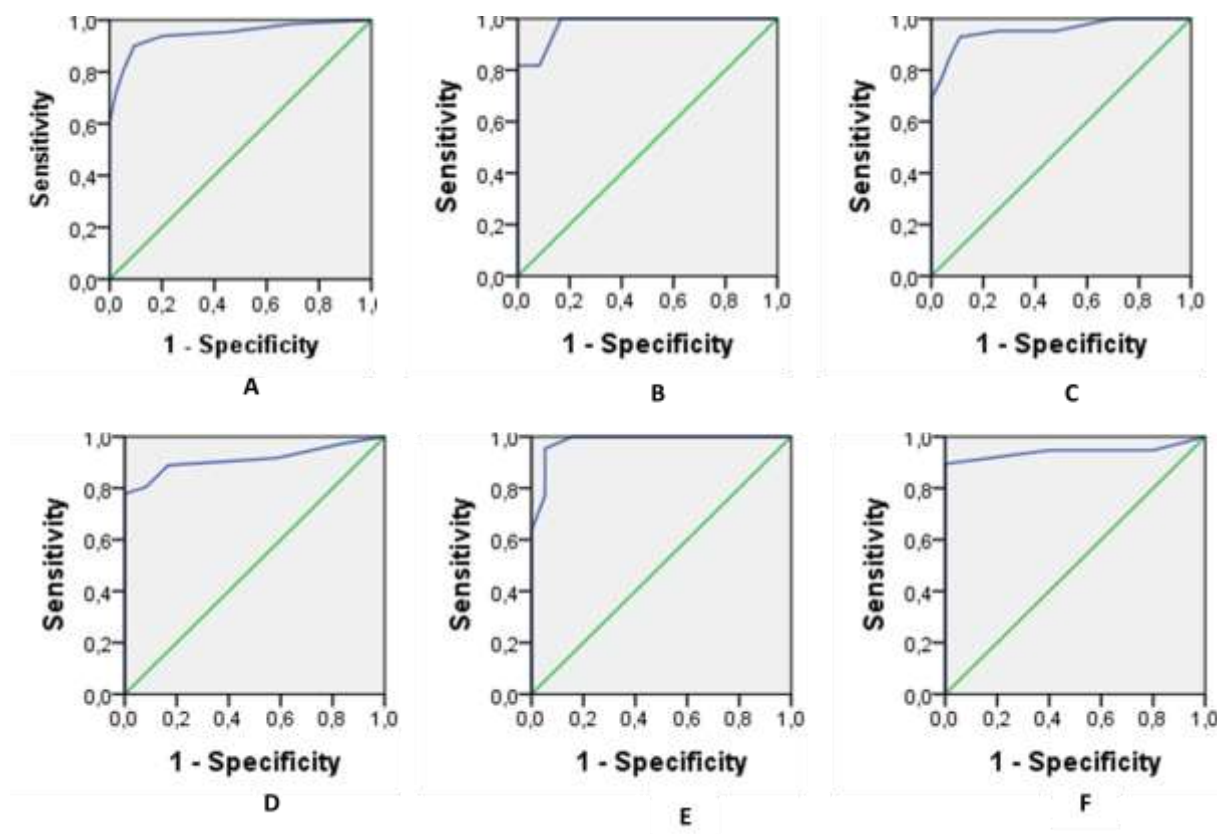
Примітка. Різні домени функціонування представлені як залежні змінні, результати когнітивних тестів як незалежні змінні; модель скорегована за віком, статтю та освітою.

Таким чином, ключовим когнітивним синдромом, що негативно впливає на робоче, соціальне, сімейне та загальне функціонування пацієнтів з ВДР, є погіршення оперативної пам'яті. Зниження виконавчих функцій робить додатковий внесок у порушення робочого функціонування.

4.5 Порогові показники виконання когнітивних тестів для відокремлення пацієнтів з великим депресивним розладом від групи контролю в різних вікових групах

У цій частині дослідження за допомогою ROC-аналізу ми оцінили дискримінаційні можливості відокремлення пацієнтів з ВДР від здорових осіб за балами виконання когнітивних тестів (рис. 4.3-4.8). Аналіз проводився лише для тих тестів, виконання яких пацієнтами з активним депресивним епізодом було достовірно гірше відносно наявних нормативних даних. Ці тести в подальшому були використані для диференціації у практичних рекомендаціях.

Тест PDQ-5 мав відмінну якість моделі для диференціації пацієнтів з ВДР від ГК у загальній вибірці з площею під кривою $0,947 \pm 0,015$ (95 % ДІ: 0,918-0,977; $p < 0,0001$) (рис. 4.3). Загальний бал PDQ-5 $> 3,5$ забезпечував можливість відокремити хворих з ВДР від ГК з чутливістю 90 % та специфічністю 91 %. Для подальшого ROC-аналізу вся вибірка була розділена на п'ять вікових груп (наведений нижче розподіл на вікові групи використовували для всіх когнітивних тестів). Вікові діапазони були наступними: 1 група – 18-24 роки; 2 група – 25-34 роки; 3 група – 35-44 роки; 4 група – 45-54 роки; 5 група – 55-65 років. У групі 1 площа під кривою склала $0,977 \pm 0,025$ (95 % ДІ: 0,929-1,000; $p < 0,0001$); у групі 2 – $0,954 \pm 0,024$ (95 % ДІ: 0,908-1,000; $p < 0,0001$); у групі 3 – $0,913 \pm 0,041$ (95 % ДІ: 0,833-0,994; $p < 0,0001$); у групі 4 – $0,982 \pm 0,017$ (95 % ДІ: 0,948-1,000; $p < 0,0001$); у групі 5 – $0,942 \pm 0,050$ (95 % ДІ: 0,845-1,000; $p = 0,003$). Для кожної вікової групи були виявлені порогові бали PDQ-5, що мали оптимальну діагностичну чутливість та специфічність для дискримінації пацієнтів з ВДР від осіб ГК: у групі 1 $> 3,5$ балів (чутливість 100 %, специфічність 83 %); у групі 2 $> 3,5$ балів (чутливість 93 %, специфічність 89 %); у групі 3 $> 2,5$ балів (чутливість 89 %, специфічність 83 %); у групі 4 $> 2,5$ балів (чутливість 100 %, специфічність 84 %); у групі 5 > 3 балів (чутливість 90 %, специфічність 100 %).



A – ROC-крива для загальної когорти;

B – ROC-крива для групи 1 (18-24 років);

C – ROC-крива для групи 2 (25-34 років);

D – ROC-крива для групи 3 (35-44 років);

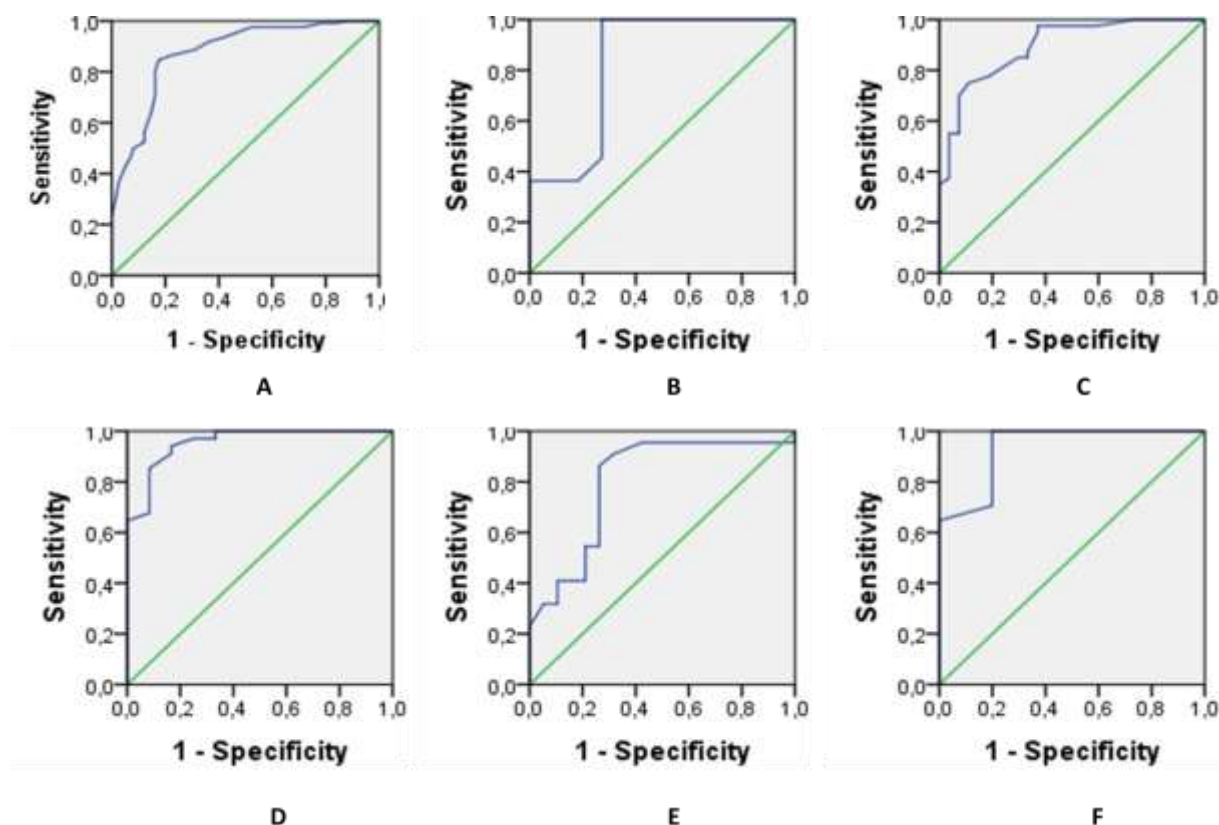
E – ROC-крива для групи 4 (45-54 років);

F – ROC-крива для групи 5 (54-65 років).

Рисунок 4.3 – Результати ROC-аналізу для показника PDQ-5
для відокремлення пацієнтів з ВДР від ГК

Субтест RAVLT на негайне пригадування показав дуже гарну діагностичну цінність для відокремлення осіб з ВДР у всій вибірці (рис. 4.4) з площею під кривою $0,875 \pm 0,026$ (95 % ДІ: 0,825-0,926; $p < 0,0001$). Пороговий результат виконання субтесту $< 56,5$ слів мав сенситивність у 85 % та специфічність у 82 % для відокремлення пацієнтів з ВДР від ГК у загальній вибірці. При оцінці діагностичної цінності тесту в окремих вікових групах ми отримали наступні результати: у групі 1 площа під кривою становила $0,831 \pm 0,094$ (95 % ДІ: 0,646-1,000; $p = 0,009$); у групі 2 – $0,895 \pm 0,038$ (95 % ДІ: 0,820-0,970; $p < 0,0001$); у групі 3 – $0,956 \pm 0,031$ (95 % ДІ: 0,894-1,000; $p < 0,0001$); у групі 4 – $0,800 \pm 0,074$ (95 % ДІ: 0,656-0,945; $p = 0,001$); у групі 5 – $0,935 \pm 0,065$ (95 % ДІ: 0,807-1,000; $p = 0,004$). Пороговий бал субтесту RAVLT на негайне пригадування, що

демонстрував оптимальну діагностичну чутливість та специфічність для дискримінації осіб з активним депресивним епізодом від ГК, у групі 1 складав < 57 слів (чутливість 100 %, специфічність 73 %); у групі 2 – < 59,5 слів (чутливість 85 %, специфічність 70 %); у групі 3 – < 59,5 слів (чутливість 91 %, специфічність 83 %); у групі 4 – < 57,5 слів (чутливість 86 %, специфічність 74 %); у групі 5 – < 53,5 слів (чутливість 94 %, специфічність 80 %).



A – ROC-крива для загальної когорти;

B – ROC-крива для групи 1 (18-24 років);

C – ROC-крива для групи 2 (25-34 років);

D – ROC-крива для групи 3 (35-44 років);

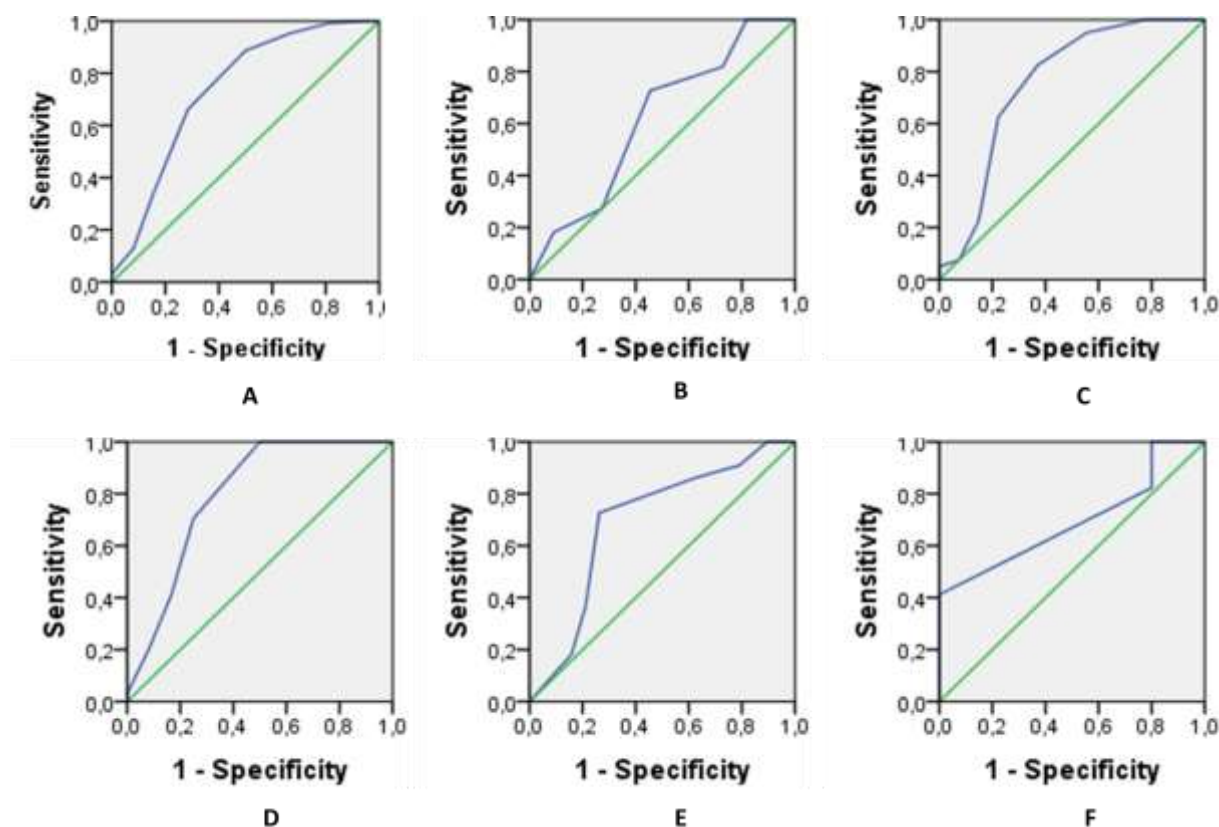
E – ROC-крива для групи 4 (45-54 років);

F – ROC-крива для групи 5 (54-65 років).

Рисунок 4.4 – Результати ROC-аналізу для показника виконання субтесту RAVLT на негайне пригадування для диференціації пацієнтів з ВДР від ГК

Субтест RAVLT на проактивну інтерференцію продемонстрував гарну діагностичну цінність для відокремлення пацієнтів з ВДР від ГК у всій вибірці з площею під кривою $0,738 \pm 0,039$ (95 % ДІ: 0,662-0,814; $p < 0,0001$) (рис. 4.5). Cut off субтесту < 6,5 слів з чутливістю 66 % та специфічністю 72 % відокремлював пацієнтів з ВДР від ГК. При оцінці діагностичної цінності

субтесту для кожної вікової групи ми отримали наступні дані: у групі 1 площа під кривою становила $0,616 \pm 0,123$ (95 % ДІ: 0,375-0,856; $p = 0,36$); у групі 2 – $0,758 \pm 0,066$ (95 % ДІ: 0,628-0,888; $p < 0,0001$); у групі 3 – $0,795 \pm 0,089$ (95 % ДІ: 0,621-0,970; $p = 0,003$); у групі 4 – $0,696 \pm 0,087$ (95 % ДІ: 0,525-0,867; $p = 0,03$); у групі 5 – $0,694 \pm 0,119$ (95 % ДІ: 0,462-0,927; $p = 0,20$). Cut off субтесту RAVLT на негайне пригадування з оптимальними показниками чутливості та специфічності у вікових групах були: у групі 2 $< 7,5$ слів (чутливість 83 %, специфічність 63 %); у групі 3 – $< 6,5$ слів (чутливість 70 %, специфічність 75 %); у групі 4 – $< 6,5$ слів (чутливість 72 %, специфічність 74 %). Незадовільна якість моделей для груп 1 та 5 не дозволила визначити пороговий результат виконання субтесту для дискримінації ГК від пацієнтів з ВДР віком молодше 25 та старше 55 років.



A – ROC-крива для загальної когорти;

B – ROC-крива для групи 1 (18-24 років);

C – ROC-крива для групи 2 (25-34 років);

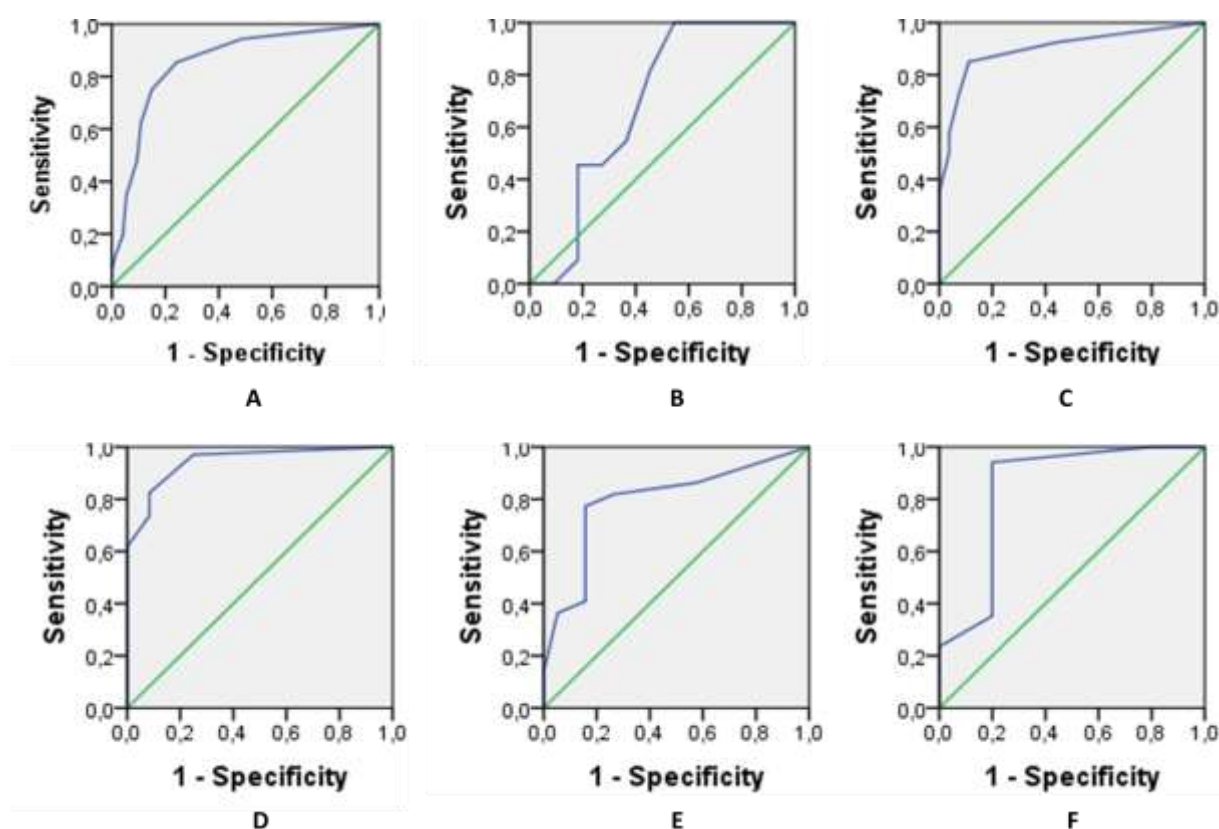
D – ROC-крива для групи 3 (35-44 років);

E – ROC-крива для групи 4 (45-54 років);

F – ROC-крива для групи 5 (54-65 років).

Рисунок 4.5 – Результати ROC-аналізу для показника виконання субтесту RAVLT на проактивну інтерференцію для диференціації з ВДР від ГК

Субтест RAVLT на ретроактивну інтерференцію мав дуже гарну діагностичну цінність для прогнозування ВДР у всій вибірці з площею під кривою $0,855 \pm 0,029$ (95 % ДІ: 0,797-0,913; $p < 0,0001$) (рис. 4.6). За допомогою ROC-кривої був виявлений пороговий рівень виконання субтесту $< 13,5$ слів з оптимальними показниками чутливості та специфічності, що становили відповідно 86 % та 76 %, для відокремлення пацієнтів з ВДР від здорових осіб.



A – ROC-крива для загальної когорти;

B – ROC-крива для групи 1 (18-24 років);

C – ROC-крива для групи 2 (25-34 років);

D – ROC-крива для групи 3 (35-44 років);

E – ROC-крива для групи 4 (45-54 років);

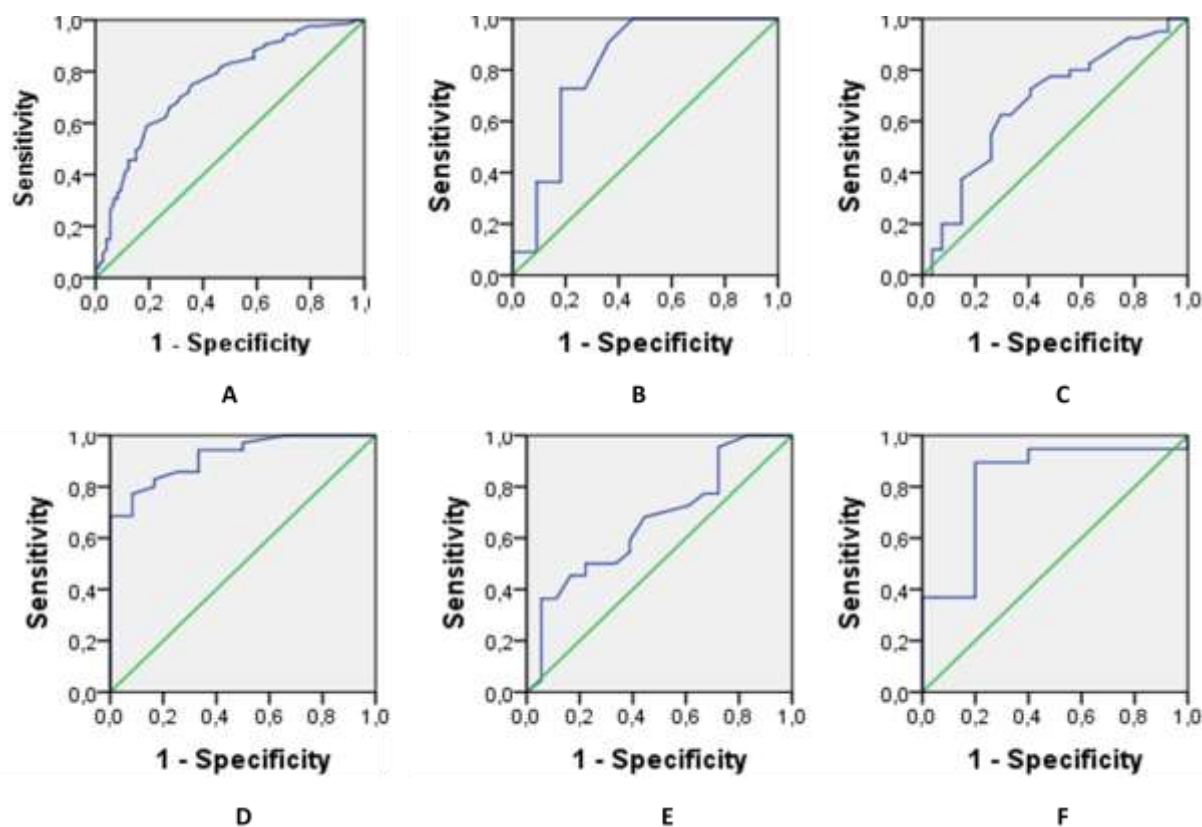
F – ROC-крива для групи 5 (54-65 років).

Рисунок 4.6 – Результати ROC-аналізу для показника виконання субтесту RAVLT на ретроактивну інтерференцію у відокремленні пацієнтів з ВДР від ГК

Далі ми провели дослідження діагностичної значущості даного субтесту в окремих вікових групах. У групі 1 площа під кривою склала $0,690 \pm 0,121$ (95 % ДІ: 0,452-0,928; $p = 0,13$); у групі 2 – $0,900 \pm 0,039$ (95 % ДІ: 0,823-0,976;

$p < 0,0001$); у групі 3 – $0,945 \pm 0,034$ (95 % ДІ: 0,877-1,000; $p < 0,0001$); у групі 4 – $0,795 \pm 0,073$ (95 % ДІ: 0,652-0,939; $p = 0,001$); у групі 5 – $0,841 \pm 0,129$ (95 % ДІ: 0,589-1,000; $p = 0,02$). Порогові рівні виконання субтесту RAVLT на ретроактивну інтерференцію, що показали оптимальні значення діагностичної чутливості та специфічності для дискримінації пацієнтів з ВДР від осіб ГК були наступними: у групі 2 < 13,5 слів (чутливість 85 %, специфічність 89 %); у групі 3 < 13,5 слів (чутливість 82 %, специфічність 92 %); у групі 4 < 13,5 слів (чутливість 82 %, специфічність 74 %); у групі 5 < 12,5 слів (чутливість 94 %, специфічність 80 %) (рис. 4.6). Незадовільна якість моделі для групи 1 не дозволила визначити пороговий результат виконання субтесту для відокремлення здорових осіб від пацієнтів з депресивним епізодом віком молодше 25 років.

Тест ТМТ-В показав гарну діагностичну цінність для відокремлення пацієнтів з ВДР у всій вибірці з площею під кривою $0,751 \pm 0,036$ (95 % ДІ: 0,681-0,822; $p < 0,0001$) (рис. 4.7). Пороговий рівень виконання тесту > 63 с мав оптимальні показники чутливості (70 %) та специфічності (68 %) для відокремлення пацієнтів з ВДР від здорових осіб. При оцінці діагностичної важливості цього тесту в кожній віковій групі ми отримали наступні результати: у групі 1 площа під кривою становила $0,814 \pm 0,098$ (95 % ДІ: 0,622-1,000; $p = 0,01$); у групі 2 – $0,673 \pm 0,069$ (95 % ДІ: 0,539-0,808; $p = 0,02$); у групі 3 – $0,919 \pm 0,040$ (95 % ДІ: 0,841-0,997; $p < 0,0001$); у групі 4 – $0,667 \pm 0,087$ (95 % ДІ: 0,497-0,836; $p = 0,07$); у групі 5 – $0,821 \pm 0,116$ (95 % ДІ: 0,594-1,000; $p = 0,03$). Порогові результати виконання тесту ТМТ-В, що демонстрували оптимальні діагностичну чутливість та специфічність для дискримінації пацієнтів з ВДР від осіб ГК, були: у групі 1 – > 61,0 с (чутливість 91 %, специфічність 64 %); у групі 2 – > 58,5 с (чутливість 73 %, специфічність 60 %); у групі 3 – > 58,0 с (чутливість 83 %, специфічність 83 %); у групі 5 – > 71,5 с (чутливість 90 %, специфічність 80 %). Незадовільна якість моделі тесту ТМТ-В для групи 4 не дозволила визначити пороговий результат виконання тесту в осіб віком 45-54 років.



A – ROC-крива для загальної когорти;

B – ROC-крива для групи 1 (18-24 років);

C – ROC-крива для групи 2 (25-34 років);

D – ROC-крива для групи 3 (35-44 років);

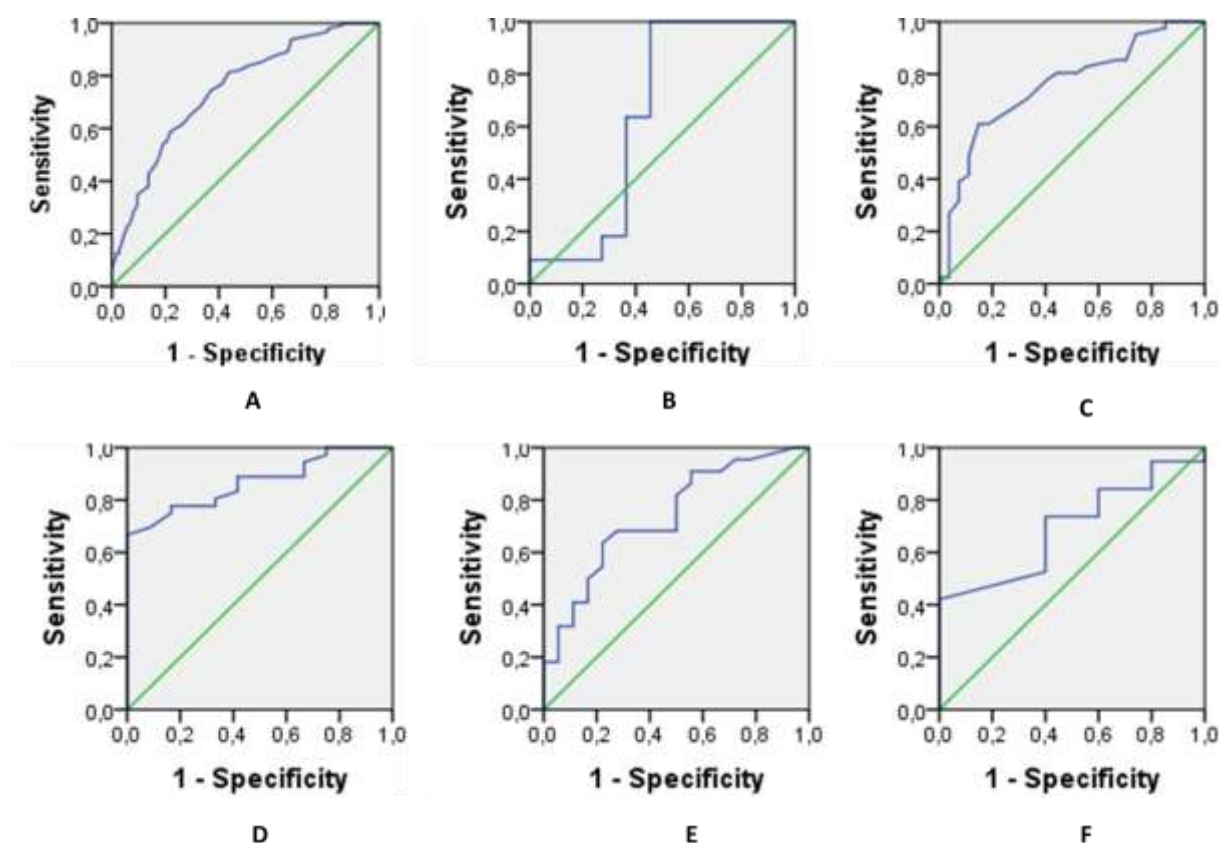
E – ROC-крива для групи 4 (45-54 років);

F – ROC-крива для групи 5 (54-65 років).

Рисунок 4.7 – Результати ROC-аналізу для показника виконання тесту ТМТ-В у відокремленні пацієнтів з ВДР від ГК

Тест DSST продемонстрував гарну діагностичну цінність для прогнозування ВДР у всій вибірці з площею під кривою $0,747 \pm 0,036$ (95 % ДІ: 0,676-0,817; $p < 0,0001$) (рис. 4.8). Бал виконання тесту $< 58,5$ мав оптимальні показники чутливості та специфічності (74 % та 63 %) для відокремлення пацієнтів з ВДР від здорових осіб. При розділенні загальної вибірки на групи відповідно до віку: у групі 1 площа під кривою становила $0,645 \pm 0,132$ (95 % ДІ: 0,452-0,928; $p = 0,13$); у групі 2 – $0,755 \pm 0,060$ (95 % ДІ: 0,638-0,873; $p < 0,0001$); у групі 3 – $0,867 \pm 0,051$ (95 % ДІ: 0,767-0,967; $< 0,0001$); у групі 4 – $0,739 \pm 0,079$ (95 % ДІ: 0,584-0,893; $p = 0,01$); у групі 5 – $0,695 \pm 0,117$ (95 % ДІ: 0,465-0,924; $p = 0,19$). Пороговий бал виконання тесту DSST, що демонстрував оптимальну діагностичну чутливість та специфічність для дискримінації пацієнтів з ВДР

від осіб ГК у групі 2 склав $< 59,5$ (чутливість 71 %, специфічність 67%); у групі 3 – $< 60,5$ (чутливість 78 %, специфічність 83 %); у групі 4 – $< 53,5$ (чутливість 68 %, специфічність 72 %). Незадовільна якість моделей виконання тесту DSST для груп 1 та 5 не дозволила визначити пороговий результат виконання тесту в осіб молодше 25 та старше 55 років.



A – ROC-крива для загальної когорти;

B – ROC-крива для групи 1 (18-24 років);

C – ROC-крива для групи 2 (25-34 років);

D – ROC-крива для групи 3 (35-44 років);

E – ROC-крива для групи 4 (45-54 років);

F – ROC-крива для групи 5 (54-65 років).

Рисунок 4.8 – Результати ROC-аналізу для показника виконання тесту DSST у відокремленні пацієнтів з ВДР від ГК

Висновок

Підсумовуючи результати даного етапу дослідження можна зробити наступні висновки.

1. Нейрокогнітивна дисфункція є важливим проявом депресивного епізоду, який за значенням не поступається його ключовим характеристикам.

1.1. Вона має місце в кожній віковій категорії пацієнтів, не зважаючи на загальну тенденцію погіршення когнітивних показників з віком.

1.2. Ступінь когнітивних розладів у різних доменах має неоднакові взаємини із загальною тяжкістю депресії. Розлади уваги закономірно поглиблюються зі збільшенням виразності депресивного епізоду. Порушення оперативної пам'яті достовірно нарастають лише у пацієнтів з тяжким депресивним епізодом. Тяжкість виконавчої дисфункції однакова на всіх рівнях вираженості депресивного епізоду.

1.3. Когнітивні порушення при активному депресивному епізоді представлені патогенетично пов'язаними розладами оперативної пам'яті, довільної уваги та виконавчих функцій, які разом з гіпотимією, ангедонією, тривожними проявами та негативними когнітивними дисторсіями формують єдиний когнітивно-емоційний синдромокомплекс.

2. Нейрокогнітивні порушення є основним предиктором зниження робочого функціонування ($\beta = 0,24$, $p = 0,01$), а також поряд з ключовими симптомами депресивного епізоду (ангедонією та гіпотимією) визначають рівень загального ($\beta = 0,20$, $p = 0,003$) та соціального ($\beta = 0,19$, $p = 0,02$) функціонування.

2.1. Головним когнітивним синдромом, що негативно впливає на робоче, соціальне, сімейне та загальне функціонування пацієнтів з ВДР, є погіршення оперативної пам'яті. Зниження виконавчих функцій робить додатковий внесок у порушення робочого функціонування.

3. Визначені порогові рівні результатів виконання когнітивних тестів для дискримінації пацієнтів з ВДР від здорових осіб в різних вікових категоріях мають гарні показники чутливості та специфічності, що дозволяє

використовувати їх для визначення когнітивних порушень при ВДР українській популяції

Викладені в даному розділі результати досліджень були в повному обсязі опубліковані нами в низці публікацій. [173, 287, 289, 290, 292]

РОЗДІЛ 5

БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ВЕЛИКОГО ДЕПРЕСИВНОГО РОЗЛАДУ ТА КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ЙОГО КЛІНІЧНІЙ СТРУКТУРІ

На даному етапі дослідження визначали релевантність низки нейробиологічних маркерів для встановлення діагнозу ВДР у цілому та можливої об'єктивізації когнітивної дисфункції серед його структурних клінічних характеристик.

5.1 Інсуліноподібний фактор росту IGF-1 сироватки крові: маркерне значення для діагностики великого депресивного розладу та когнітивної дисфункції в його клінічній структурі

IGF-1 сироватки крові було досліджено у 78 пацієнтів з діагнозом ВДР та 47 осіб ГК. Основні демографічні та клінічні параметри відібраних учасників відповідали даним показникам у загальних вибірках хворих та ГК ($p > 0,05$). Встановлено, що пацієнти з ВДР мали значно вищий сироватковий рівень IGF-1 у порівнянні з ГК (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Концентрація IGF-1 сироватки крові в групах порівняння

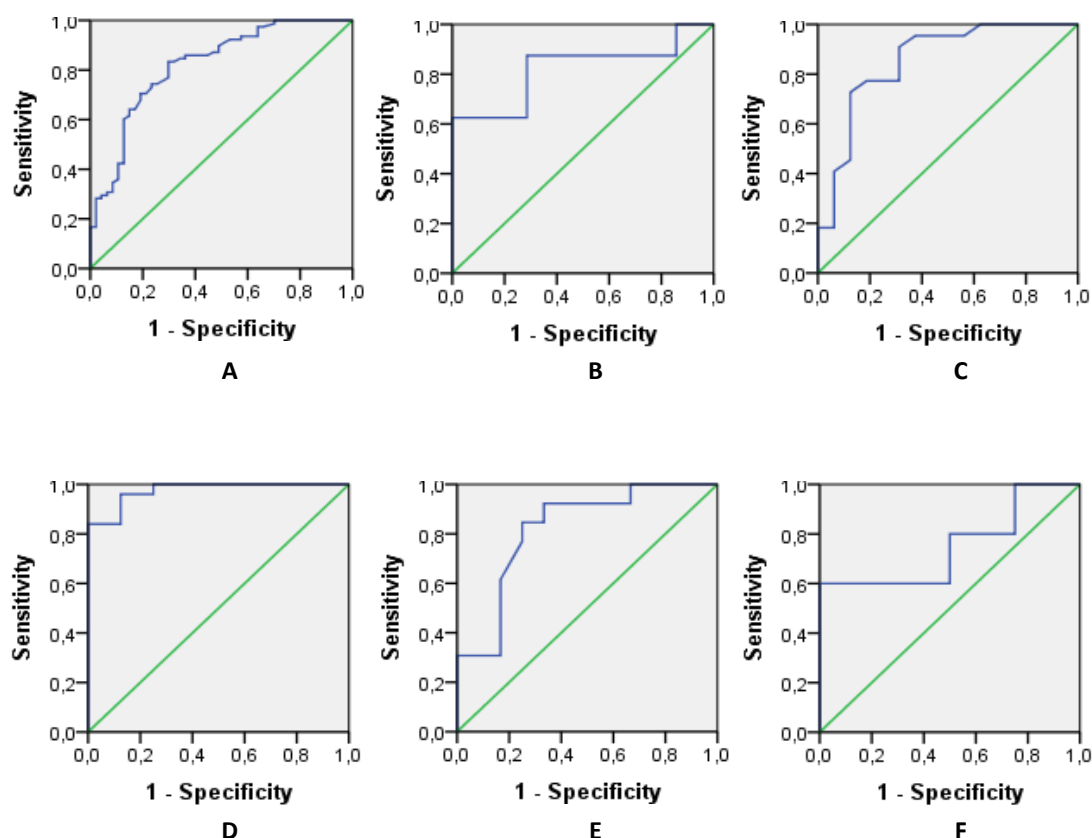
	ГК (n = 47)	ВДР (n = 78)	<i>p</i>
IGF-1 (нг/мл)	165,9 (55,7)	257,9 (104,4)	< 0,0001

Примітка 1. Дані представлені у вигляді середнього (стандартного відхилення);

Примітка 2. *p*: Т-тест для незалежних вибірок.

З метою визначення діагностичних можливостей рівня IGF-1 для відокремлення пацієнтів з ВДР від ГК були побудовані ROC-криві та проведений ROC-аналіз. На рисунку 5.1 А представлено ROC-криву сироваткового IGF-1 для діагностики ВДР. IGF-1 мав дуже гарну діагностичну

цінність для прогнозування ВДР у всій вибірці з площею під кривою $0,820 \pm 0,039$ (95 % ДІ: 0,742-0,897; $p < 0,0001$). За допомогою ROC-кривої був виявлений пороговий рівень IGF-1 $> 178,00$ нг/мл з оптимальними показниками чутливості та специфічності, що становили відповідно 83 % та 71 %, для відокремлення пацієнтів з ВДР від здорових осіб. Зважаючи на наявність суттєвої негативної кореляції між віком та концентраціями IGF-1, ми провели додатковий ROC-аналіз для п'яти окремих вікових груп. Вікові діапазони були наступними: 1 група – 18-24 роки (ГК: $n = 7$, ВДР: $n = 8$); 2 група – 25-34 роки (ГК: $n = 16$, ВДР: $n = 22$); 3 група – 35-44 роки (ГК: $n = 8$, ВДР: $n = 25$); 4 група – 45-54 роки (ГК: $n = 12$, ВДР: $n = 13$); 5 група – 55-65 років (ГК: $n = 4$, ВДР: $n = 10$). Встановлено, що IGF-1 мав дуже гарну дискримінаційну здатність для прогнозування ВДР у вікових групах 1, 2 та 4; та відмінну – у групі 3. Лише в осіб старше 55 років (5 група) сироватковий рівень IGF-1 продемонстрував незадовільні можливості для діагностики ВДР. У групі 1 площа під кривою становила $0,821 \pm 0,116$ (95 % ДІ: 0,595-1,000; $p = 0,037$); у групі 2 – $0,855 \pm 0,066$ (95 % ДІ: 0,726-0,984; $p < 0,0001$); у групі 3 – $0,975 \pm 0,024$ (95 % ДІ: 0,928-1,000; $p < 0,0001$); у групі 4 – $0,821 \pm 0,088$ (95 % ДІ: 0,649-0,992; $p = 0,007$); у групі 5 – $0,750 \pm 0,136$ (95 % ДІ: 0,484-1,000; $p = 0,157$). Також було визначено, що пороговий сироватковий рівень IGF-1, що демонстрував оптимальну діагностичну чутливість та специфічність для дискримінації пацієнтів з ВДР від осіб ГК, знижувався з наростанням віку. Так, у групі 1 його значення становило 210 нг/мл (чутливість 88 % та специфічність 71 %); у групі 2 – 186 нг/мл (чутливість 86 % та специфічність 69 %); у групі 3 – 178 нг/мл (чутливість 84 % та специфічність 100 %); у групі 4 – 176 нг/мл (чутливість 85 % та специфічність 75 %). Незадовільна якість моделі IGF-1 для групи 5 не дозволила визначити пороговий рівень IGF-1 для діагностики ВДР в осіб 55-65 років.



A – ROC-крива для діагностики ВДР у всій вибірці;

B – ROC-крива для групи 1 (18-24 років);

C – ROC-крива для групи 2 (25-34 років);

D – ROC-крива для групи 3 (35-44 років);

E – ROC-крива для групи 4 (45-54 років);

F – ROC-крива для групи 5 (54-65 років).

Рисунок 5.1 – ROC-криві концентрації IGF-1 для діагностики ВДР

Далі був проведений кореляційний аналіз для визначення можливих взаємозв'язків між концентрацією IGF-1 та демографічними і клінічними показниками, що відображають перебіг ВДР та його специфіку. Виявлені зв'язки в подальшому були включені в регресійні моделі. Результати аналізу представлені в таблиці 5.2. Підвищення рівня IGF-1 найбільш суттєво корелювало з наявністю діагнозу ВДР (пряма помірна кореляція), тяжкістю депресивного епізоду за CGI-S та MADRS (прямі помірні кореляції), тривалістю поточного епізоду ВДР та їх кількістю в анамнезі (прямі помірні кореляції), а також із наявністю факторів преципітації депресивного епізоду (пряма слабка кореляція). Слід окремо

зазначити, що рівень IGF-1 сироватки крові достовірно знижувався з віком обстежених, але дана кореляція була слабкою.

Таблиця 5.2 – Коефіцієнти кореляції Спірмана/Пірсона між сироватковою концентрацією IGF-1 та демографічними і клінічними показниками (n = 125)

Параметр	r _s /r
Наявність ВДР	0,53**
CGI-S, бал	0,51**
MADRS, загальний бал	0,48**
Тривалість поточного депресивного епізоду, тижні	0,42**
PDQ-5, загальний бал	0,40**
Кількість депресивних епізодів в анамнезі	0,31**
Фактори преципітації	0,28**
Вік, роки	-0,25**
Дитячі психотравми	0,10
Освіта, кількість років	-0,07
Хронічні психотравмуючі події	-0,01
Наявність ВДР у родичів	-0,008
Пункти MADRS	
Песимістичні думки	0,53**
Внутрішня напруга	0,53**
Висловлювана печаль	0,50**
Нездатність відчувати	0,47**
Зниження концентрації	0,46**
Наочна печаль	0,45**
Порушення апетиту	0,38**
Втома	0,36**
Суїцидальні думки	0,35**
Порушення сну	0,30**
Когнітивні тести	
TMT-B	0,40**
RAVLT ретроактивна інтерференція	-0,37**
RAVLT негайне пригадування	-0,34**
RAVLT відстрочене пригадування	-0,32**
RAVLT проактивна інтерференція	-0,23*
DSST	-0,21*
RAVLT відстрочене впізнавання	-0,05

Примітка 1. * – $p < 0,05$;

Примітка 2. ** – $p < 0,01$.

Серед патогномонічних симптомів депресивного епізоду (за MADRS) найтісніші кореляційні зв'язки з високою концентрацією IGF-1 мали негативні емоційні когнітивні дисторсії (песимістичні думки), тривожні прояви (внутрішня напруга), суб'єктивні та об'єктивні ознаки гіпотимії (висловлювана та наочна печаль) та ангедонії (нездатність відчувати), а також нейрокогнітивні порушення (зниженням концентрації) (табл. 5.2). Інші симптоми депресивного епізоду демонстрували лише слабку кореляцію з рівнем IGF-1.

Таким чином, когнітивні порушення за MADRS мали кореляційні зв'язки з підвищенням сироваткової концентрації IGF-1, які за тіснотою можна порівнювати з ключовими клінічними проявами депресивного епізоду. Даний факт також було підтверджено отриманими достовірними тісними кореляціями порушень суб'єктивного когнітивного функціонування (шкала PDQ-5) та погіршення показників виконання тестів, що об'єктивізують розлади уваги (TMT-B), оперативної пам'яті (відповідні опції RAVLT) та виконавчих функцій (DSST), зі збільшенням рівнів IGF-1 сироватки.

Для виключення впливу ряду клінічних та демографічних показників на рівні IGF-1 сироватки, а також оцінки ступеню впливу досліджуваних параметрів ВДР, включаючи когнітивні розлади, на зміни концентрації вказаного нейротрофіну, був проведений множинний регресійний аналіз, що включав чотири моделі (табл. 5.3).

У всіх чотирьох моделях в якості залежної змінної виступав рівень IGF-1 сироватки. Перша модель включала всі симптоми депресивного епізоду відповідно до MADRS як незалежні змінні та була скорегована за віком, статтю, освітою та вираженістю депресії. Друга модель включала усі змінні першої та кількість депресивних епізодів в анамнезі. До третьої моделі були внесені усі змінні першої та тривалість поточного депресивного епізоду. Нарешті, четверта регресивна модель залучала всі змінні першої та кількість депресивних епізодів і тривалість поточного депресивного епізоду (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Моделі множинних лінійних регресій для IGF-1 (нг/мл) сироватки та симптомів депресивного епізоду за MADRS (n=125) ^a

Пункти MADRS	Модель 1		Модель 2		Модель 3		Модель 4	
	В (СП)	β	В (СП)	В	В (СП)	β	В (СП)	β
Висловлюва на печаль	46,96 (17,79)	0,92*	45,64 (17,73)	0,89*	45,90 (17,76)	0,90*	44,19 (17,68)	0,87*
Внутрішня напруга	32,85 (10,09)	0,55*	30,62 (10,16)	0,51*	33,49 (10,07)	0,56*	31,03 (10,12)	0,51*
Зниження концентрації	29,52 (11,68)	0,51*	27,43 (11,96)	0,47*	28,79 (11,67)	0,50*	26,11 (11,94)	0,45*
Песимістичні думки	30,71 (13,29)	0,51*	27,72 (13,48)	0,46*	29,62 (13,28)	0,49*	26,02 (13,47)	0,43
Порушення сну	13,57 (10,31)	0,26	11,11 (10,33)	0,21	15,04 (10,34)	0,29	12,52 (10,33)	0,24
Порушення апетиту	14,88 (12,08)	0,24	12,86 (12,05)	0,21	15,45 (12,06)	0,25	13,34 (11,99)	0,21
Нездатність відчувати	8,13 (13,35)	0,14	3,58 (13,72)	0,06	6,73 (13,36)	0,12	1,41 (13,74)	0,03
Суїцидальні думки	10,36 (12,21)	0,11	11,01 (12,13)	0,11	13,18 (12,38)	0,14	14,26 (12,29)	0,15
Втома	-5,56 (13,34)	-0,10	-8,99 (13,43)	-0,16	-4,97 (13,31)	-0,09	-8,70 (13,37)	-0,16
Наочна печаль	-1,78 (16,54)	-0,03	-2,85 (16,45)	-0,05	0,73 (16,61)	0,01	-0,24 (16,47)	-0,004
Вік, роки	-1,81 (0,69)	-0,22*	-1,72 (0,69)	-0,21*	-1,80 (0,69)	-0,22*	-1,72 (0,69)	-0,21*

Примітка 1. ^a – Рівень IGF-1 представлений як залежна змінна, всі симптоми MADRS як незалежні змінні разом зі збільшенням коригування моделі змішаними змінними (confounders);

Примітка 2. Модель 1: скорегована за віком, статтю, освітою та вираженістю депресії (згідно з MADRS);

Примітка 3. Модель 2 = Модель 1 + кількість ДЕ в анамнезі;

Примітка 4. Модель 3 = Модель 1 + тривалість ДЕ;

Примітка 5. Модель 4 = Модель 1 + кількість ДЕ в анамнезі + тривалість ДЕ;

Примітка 6. ДЕ – депресивний епізод;

Примітка 7. СП – стандартна похибка;

Примітка 8. * – $p < 0,05$.

Усі чотири статистичні моделі продемонстрували, що серед симптомів депресивного епізоду за MADRS найтісніший прямий достовірний зв'язок з концентрацією сироваткового IGF-1 мали гіпотимія за суб'єктивною оцінкою пацієнтів, рівень тривоги (внутрішньої напруги) та порушення концентрації уваги. У всіх статистичних моделях також простежувався достовірний негативний зв'язок між віком досліджуваних та рівнем IGF-1, але внесок параметру віку був більше ніж у два рази меншим, ніж згаданих вище достовірних регресорів. У перших трьох моделях негативні когнітивні дисторсії (песимістичні думки) достовірно впливали на підвищення концентрацій IGF-1, у четвертій – цей вплив був відсутній. Інших значущих зв'язків між сироватковим рівнем IGF-1 та характеристиками ВДР не спостерігалось.

Далі був проведений множинний регресійний аналіз для дослідження впливу когнітивних порушень за даними виконання об'єктивних тестів поряд з демографічними показниками та вираженістю депресивного епізоду на зміну концентрації IGF-1 у сироватці. Він включав три окремі лінійні регресії, скореговані змішаними змінними (табл. 5.4). Перша модель множинної регресії була скорегована за віком, статтю та освітою. До другої моделі були залучені змінні першої та ступінь тяжкості поточного депресивного епізоду (загальний бал MADRS). Третя модель включала всі регресори другої, кількість депресивних епізодів в анамнезі і тривалість поточного депресивного епізоду.

Більш високі рівні IGF-1 були суттєво пов'язані з низькими балами виконання всіх когнітивних тестів при коригуванні регресії демографічними коваріатами (віком, статтю та освітою) (табл. 5.4). Для тесту DSST (переважно відображає ступінь виконавчої дисфункції) та підвищення концентрації IGF-1 цей взаємозв'язок залишався суттєвим навіть після корекції регресійної моделі за ступенем тяжкості, кількістю депресивних епізодів в анамнезі та тривалістю поточного депресивного епізоду. Це свідчить про більш специфічні кореляції між зростанням периферичного IGF-1 та порушенням виконавчих функцій у порівнянні з іншими когнітивними розладами в структурі депресивного епізоду.

Таблиця 5.4 – Моделі множинних лінійних регресій для рівнів сироваткового IGF-1 (нг/мл) та виконання когнітивних тестів ($n = 125$)^a

Параметри	Модель 1		Модель 2		Модель 3	
	В (СП)	β	В (СП)	β	В (СП)	β
DSST	-2,93 (0,71)	-0,38**	-1,77 (0,76)	-0,23*	-1,62 (0,75)	-0,21*
RAVLT, негайне пригадування	-3,55 (0,87)	-0,35**	-1,47 (1,10)	-0,14	-1,48 (1,08)	-0,15
TMT-B	1,29 (0,34)	0,34**	0,63 (0,38)	0,17	0,52 (0,38)	0,14

Примітка 1. ^a – Рівень IGF-1 представлений як залежна змінна, результати когнітивних тестів як незалежні змінні;

Примітка 2. Модель 1: скорегована за віком, статтю та освітою;

Примітка 3. Модель 2 = Модель 1 + вираженість депресії (згідно з MADRS);

Примітка 4. Модель 3 = Модель 1 + кількість ДЕ в анамнезі + тривалість ДЕ;

Примітка 5. ДЕ – депресивний епізод;

Примітка 6. СП – стандартна похибка;

Примітка 7. * – $p < 0,05$;

Примітка 8. ** – $p < 0,0001$.

Таким чином, на даному етапі дослідження було встановлено, що сироватковий рівень IGF-1 достовірно підвищується у пацієнтів з активним депресивним епізодом. Зважаючи на наявність доведеної тенденції зниження периферичного IGF-1 з віком, за допомогою ROC-аналізу нами встановлено порогові рівні IGF-1 сироватки для відокремлення пацієнтів з депресивним епізодом від здорових осіб як у загальній віковій популяції ($> 178,00$ нг/мл з показниками чутливості та специфічності відповідно 83 % та 71 %), так і для окремих вікових груп. Для пацієнтів віком 18-24 років він мав значення 210 нг/мл (чутливість 88 %; специфічність 71 %), 25-34 років – 186 нг/мл (чутливість 86 %; специфічність 69 %), 35-44 років – 178 нг/мл (чутливість 84 %; специфічність 100 %), 45-54 років – 176 нг/мл (чутливість 85 %; специфічність 75 %). Незадовільна якість моделі IGF-1 для групи осіб 55-65 років не дозволила визначити пороговий рівень IGF-1 для діагностики ВДР.

Було встановлено, що ступінь підвищення концентрації IGF-1 сироватки найбільш тісно пов'язаний з тяжкістю ($r_s = 0,48 - 0,51$, $p < 0,05$) та тривалістю депресивного епізоду ($r_s = 0,42$, $p < 0,05$), а також виразністю окремих проявів

депресивного епізоду. Серед останніх найбільш суттєву роль відігравали гіпотимія ($\beta = 0,92$, $p < 0,05$), тривожні розлади ($\beta = 0,55$, $p < 0,05$) та когнітивні порушення ($\beta = 0,51$, $p < 0,05$). Серед когнітивних порушень з підвищенням периферичного IGF-1 переважно корелювала виконавча дисфункція ($\beta = -0,21 - -0,38$, $p < 0,05$). Отже, збільшення сироваткових концентрацій IGF-1 може вважатися надійним біологічним маркером для об'єктивізації депресивного епізоду в активній фазі, а також наявності порушень домену виконавчих функцій у його структурі.

5.2 Маркерне значення мозкового нейротрофічного фактора BDNF сироватки крові для діагностики великого депресивного розладу та когнітивної дисфункції в його структурі

73 учасникам дослідження, що не відрізнялися за клініко-демографічними та клінічними показниками ($p > 0,05$) від загальної когорти, був проведений аналіз концентрації BDNF сироватки крові: 41 пацієнту з діагнозом ВДР та 32 особам ГК. Виявлено, що пацієнти з ВДР мали значно нижчий рівень BDNF у порівнянні з ГК (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Концентрація BDNF сироватки крові в групах порівняння

	ВДР (n = 41)	ГК (n = 32)	p
BDNF (пг/мл)	727,6 (87,9)	853,0 (93,9)	< 0,0001

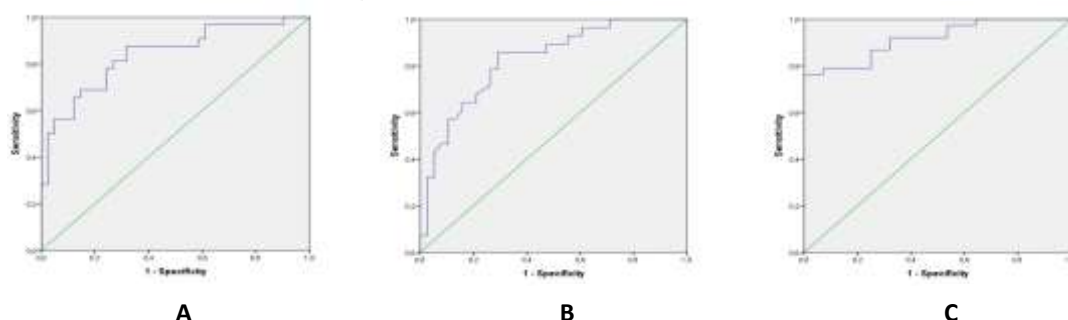
Примітка 1. Дані представлені у вигляді середнього (стандартного відхилення);

Примітка 2. p: Т-тест для незалежних вибірок.

Далі за допомогою ROC-аналізу було оцінено дискримінаційні можливості відокремлення пацієнтів з ВДР від здорових осіб за рівнем BDNF сироватки крові окремо та в поєднанні з концентрацією IGF-1 (рис. 5.2). Площа під кривою для BDNF мала значення $0,840 \pm 0,048$ (95 % ДІ: 0,746-0,933; $p < 0,0001$), що свідчить про дуже гарну якість моделі (рис. 5.2 А). За допомогою ROC-кривої

ми знайшли пороговий рівень BDNF з оптимальними показниками діагностичної чутливості та специфічності для дискримінації пацієнтів з ВДР від осіб ГК – < 763 пг/мл (рис. 5.2 А). Він забезпечував можливість з чутливістю 81 % та специфічністю 73 % диференціювати хворих з ВДР від ГК.

66 особам, котрим визначали рівень BDNF, одночасно проводили аналіз рівня сироваткового IGF-1. Для цієї групи обстежених була повторно побудована ROC-крива (рис. 5.2 В). Площа під кривою склала $0,824 \pm 0,051$ (95 % ДІ: 0,724-0,924; $p < 0,0001$), що свідчило про дуже гарну якість моделі (рис. 5.2 В). Пороговий рівень у 178,00 нг/мл мав найоптимальніші чутливість та специфічність (86 % та 71 %, відповідно) для диференціації пацієнтів з ВДР від ГК. Він співпадав з пороговим рівнем IGF-1 у загальній когорті обстежуваних осіб ($n = 125$) (рис. 5.1 А). Тому була побудована ROC-крива для комбінації BDNF та IGF-1. Площа під кривою мала значення $0,916 \pm 0,033$ (95 % ДІ: 0,852-0,981; $p < 0,0001$), забезпечуючи відмінні можливості відокремлення пацієнтів з ВДР від здорових осіб (рис. 5.2 С), які перевищували дискримінаційні можливості BDNF та IGF-1 нарізно.



А – ROC-крива для BDNF;
В – ROC-крива для IGF-1;
С – ROC-крива для комбінації BDNF та IGF-1.

Рисунок 5.2 – Результати ROC-аналізу для BDNF та IGF-1 сироватки крові для діагностики ВДР

Для виявлення можливих взаємозв'язків між концентрацією BDNF та демографічними і клінічними показниками обстеженої когорти, був проведений кореляційний аналіз, результати якого наведені в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6 – Коефіцієнти кореляції Спірмана/Пірсона між концентрацією BDNF сироватки та демографічними і клінічними показниками (n=73)

Параметр	r_s/r
Наявність ВДР	-0,58**
CGI-S, бал	-0,43**
MADRS, загальний бал	-0,42**
Тривалість поточного депресивного епізоду, тижні	-0,36**
Фактори преципітації	-0,34**
PDQ-5, загальний бал	-0,29*
Кількість депресивних епізодів в анамнезі	-0,13
Наявність ВДР у родичів	-0,10
Хронічні психотравмуючі події	0,07
Дитячі психотравми	0,01
Вік, роки	-0,01
Освіта, кількість років	-0,003
Пункти MADRS	
Внутрішня напруга	-0,45**
Зниження концентрації	-0,44**
Нездатність відчувати	-0,43**
Наочна печаль	-0,42**
Порушення апетиту	-0,42**
Висловлювана печаль	-0,41**
Песимістичні думки	-0,40**
Втома	-0,23
Порушення сну	-0,20
Суїцидальні думки	-0,18
Когнітивні тести	
RAVLT негайне пригадування	0,30*
TMT-B	-0,26*
RAVLT ретроактивна інтерференція	0,25*
RAVLT відстрочене пригадування	0,23
DSST	0,22
RAVLT відстрочене впізнавання	0,20
RAVLT проактивна інтерференція	0,20

Примітка 1. * - $p < 0,05$;

Примітка 2. ** - $p < 0,01$.

Продemonстровано достовірні помірні кореляції між рівнем BDNF у сироватці крові та наявністю депресивного епізоду, а також його вираженістю за CGI-S та MADRS. Крім того низький рівень BDNF був пов'язаний з тривалістю поточного депресивного епізоду (слабка кореляція) і присутністю факторів преципітації (слабка кореляція).

З-поміж депресивних симптомів (за MADRS) зі зниженням BDNF достовірно помірно корелювали тривожні прояви (внутрішня напруга), нейрокогнітивні порушення (зниження концентрації), ангедонія (нездатність відчувати, порушення апетиту), об'єктивні та суб'єктивні ознаки гіпотимії (висловлювана та наочна печаль) та негативні емоційні когнітивні дисторсії (песимістичні думки).

Достовірний слабкий кореляційний взаємозв'язок простежувався між зниженою концентрацією BDNF та гіршим суб'єктивним когнітивним функціонуванням (PDQ-5), а також виконанням об'єктивних тестів на оперативну пам'ять (субтести RAVLT на негайне пригадування та ретроактивну інтерференцію) та увагу (TMT-B).

На наступному етапі був проведений множинний регресійний аналіз, що включав рівень BDNF в якості залежної змінної та симптоми депресивного епізоду (за MADRS) як незалежні (табл. 5.7). Ці змінні були залучені в чотири регресійні моделі, скореговані тими ж незалежними змінними, що були включені в регресійний аналіз для IGF-1.

У результаті аналізу всі чотири моделі продемонстрували достовірний зв'язок між рівнем BDNF та втомою і порушеннями сну. Крім того, виявлено, що при коригуванні моделі за кількістю депресивних епізодів в анамнезі та тривалістю поточного депресивного епізоду, значний вплив на рівень BDNF мали також суїцидальні думки.

Таблиця 5.7 – Моделі множинних лінійних регресій для сироваткових концентрацій BDNF (пг/мл) та симптомів ВДР за MADRS (n = 73) ^a

Пункти MADRS	Модель 1		Модель 2		Модель 3		Модель 4	
	В (СП)	β	В (СП)	β	В (СП)	β	В (СП)	β
Втома	64,80 (23,87)	1,05*	61,12 (25,05)	0,99*	70,57 (23,25)	1,15*	66,46 (24,25)	1,08*
Порушення сну	41,24 (17,14)	0,66*	42,79 (17,48)	0,69*	43,86 (16,63)	0,70*	44,85 (16,86)	0,72*
Суїцидальні думки	37,11 (23,66)	0,34	39,94 (24,12)	0,38	48,51 (23,49)	0,44*	51,89 (23,88)	0,49*
Висловлювана печаль	39,130 (27,42)	0,72	37,40 (29,35)	0,68	38,03 (26,54)	0,70	33,80 (28,32)	0,61
Нездатність відчувати	31,82 (19,92)	0,53	30,50 (20,83)	0,51	29,90 (19,29)	0,50	27,53 (20,11)	0,46
Песимістичні думки	31,19 (21,96)	0,48	24,64 (23,16)	0,38	33,20 (21,27)	0,51	25,69 (22,31)	0,40
Порушення апетиту	32,09 (21,88)	0,47	31,88 (22,50)	0,48	38,85 (21,40)	0,57	38,00 (21,85)	0,57
Зниження концентрації	12,39 (18,48)	0,21	14,09 (20,18)	0,23	8,83 (17,96)	0,15	8,50 (19,61)	0,14
Внутрішня напруга	9,90 (22,44)	0,15	13,12 (22,84)	0,20	14,59 (21,82)	0,23	17,53 (22,09)	0,27
Наочна печаль	8,60 (26,54)	0,14	5,14 (27,21)	0,09	15,58 (25,88)	0,26	12,50 (26,43)	0,21

Примітка 1. ^a – Рівень BDNF представлений як залежна змінна, всі симптоми MADRS як незалежні змінні разом зі збільшенням коригування моделі змішаними змінними (confounders);

Примітка 2. Модель 1: скорегована за віком, статтю, освітою та вираженістю депресії (згідно з MADRS);

Примітка 3. Модель 2 = Модель 1 + кількість ДЕ в анамнезі;

Примітка 4. Модель 3 = Модель 2 + тривалість ДЕ;

Примітка 5. Модель 4 = Модель 1 + кількість ДЕ в анамнезі + тривалість ДЕ;

Примітка 6. ДЕ – депресивний епізод;

Примітка 7. СП – стандартна похибка;

Примітка 8. * – $p < 0,05$.

Множинний лінійний регресійний аналіз для дослідження потенційних взаємозв'язків між рівнем BDNF та виконанням когнітивних тестів (табл. 5.8) продемонстрував, що низький рівень BDNF суттєво був пов'язаний з низькими балами виконання завдань на увагу та оперативну пам'ять (TMT-B, RAVLT

негайне пригадування) при коригуванні регресії демографічними коваріатами (вік, стать, освіта). Коли регресійні моделі також були скореговані за ступенем тяжкості, кількістю депресивних епізодів в анамнезі та тривалістю поточного депресивного епізоду ці зв'язки втрачали свою значущість.

Таблиця 5.8 – Моделі множинних лінійних регресій для сироваткових концентрацій BDNF (пг/мл) та рівнем виконання когнітивних тестів (n = 73)^a

Параметри	Модель 1		Модель 2		Модель 3	
	В (СП)	β	В (СП)	В	В (СП)	β
TMT-B	-1,57 (0,69)	-0,30*	-0,21 (0,76)	-0,04	-0,11 (0,79)	-0,02
RAVLT, негайне пригадування	3,01 (1,33)	0,28*	-0,80 (1,69)	-0,08	-0,19 (1,79)	-0,02
DSST	1,85 (1,14)	0,22	-0,65 (1,24)	-0,08	-0,13 (1,40)	-0,015

Примітка 1. ^a – Рівень BDNF представлений як залежна змінна, результати когнітивних тестів як незалежні змінні разом зі збільшенням коригування моделі змішаними змінними (confounders);

Примітка 2. Модель 1: скорегована за віком, статтю та освітою;

Примітка 3. Модель 2 = Модель 1 + вираженість депресії (згідно з MADRS);

Примітка 4. Модель 3 = Модель 2 + кількість ДЕ в анамнезі + тривалість ДЕ;

Примітка 5. ДЕ – депресивний епізод;

Примітка 6. СП – стандартна похибка;

Примітка 7. * – $p < 0,05$.

Резюмуючи результати даної частини дослідження слід зазначити, що на відміну від IGF-1, сироватковий рівень BDNF достовірно знижується у пацієнтів з активним депресивним епізодом. Пороговий рівень BDNF сироватки < 763 пг/мл забезпечує можливість з чутливістю 81 % та специфічністю 73 % диференціювати хворих в активній фазі ВДР від ГК. Також було доведено, що поєднане використання показників BDNF та IGF-1 сироватки забезпечує суттєво точніше відокремлення пацієнтів з ВДР від здорових осіб, яке перевищує дискримінаційні можливості BDNF та IGF-1 нарізно.

Було встановлено, що ступінь зниження периферичних рівнів BDNF переважно пов'язаний з тяжкістю ($r_s = -0,42 - -0,43$, $p < 0,05$) та тривалістю депресивного епізоду ($r_s = -0,36$, $p < 0,05$), а також виразністю окремих клінічних характеристик депресивного епізоду. Серед них за шкалою MADRS найбільш істотну роль відігравали зниження енергетичного потенціалу (втома) ($\beta = 1,05$, $p < 0,05$) та порушення сну ($\beta = 0,66$, $p < 0,05$). Когнітивні порушення мали відносно менший взаємозв'язок зі зниженням сироваткового BDNF у порівнянні з їх кореляціями з підвищенням IGF-1. Більш того, зі зниженням експресії BDNF переважно корелювали ураження інших когнітивних доменів, а саме розлади уваги за TMT-B ($\beta = -0,30$, $p < 0,05$) та оперативної пам'яті за відповідними субтестами RAVLT ($\beta = 0,28$, $p < 0,05$). Отже, зменшення сироваткових концентрацій BDNF може вважатися надійним біологічним маркером для об'єктивізації депресивного епізоду в активній фазі, та в дещо меншій мірі – наявності порушень доменів уваги та оперативної пам'яті в його структурі.

5.3 Маркерне значення кортизолу та адренокортикотропного гормону сироватки крові для діагностики великого депресивного розладу та когнітивних порушень

Дослідження сироваткового кортизолу було проведено в 147 учасників (100 групи ВДР та 47 ГК), а аналіз сироваткового АКТГ – у 127 осіб (85 групи ВДР та 42 ГК). Основні клініко-демографічні та клінічні параметри відібраних учасників відповідали загальній вибірці ($p > 0,05$). Встановлено, що середні показники кортизолу сироватки у пацієнтів з активним депресивним епізодом були достовірно вищими, ніж у ГК (табл. 5.9). Водночас, групи порівняння статистично не відрізнялися за середніми значеннями рівнів АКТГ.

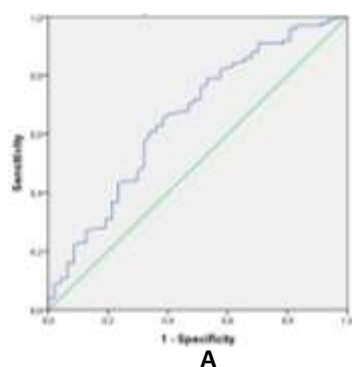
Таблиця 5.9 – Концентрації кортизолу та АКТГ у сироватці крові в групах порівняння

	ВДР	ГК	<i>p</i>
Кортизол (нмоль/л)	411,5 (140,3) (n = 100)	339,4 (127,0) (n = 47)	0,003
АКТГ (пг/мл)	24,2 (14,5) (n = 85)	21,6 (11,5) (n = 42)	0,32

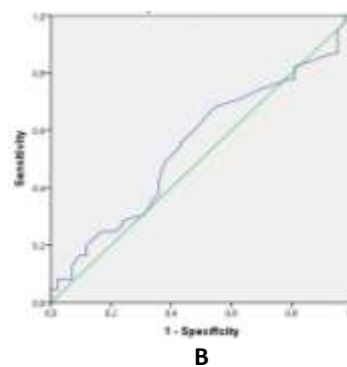
Примітка 1. Дані представлені у вигляді середнього (стандартного відхилення);

Примітка 2. *p*: Т-тест для незалежних вибірок.

За допомогою ROC-аналізу було досліджено діагностичну цінність периферичних рівнів кортизолу та АКТГ для відокремлення хворих з активним депресивним епізодом та здорових осіб (рис. 5.3). Незважаючи на значну відмінність у концентраціях кортизолу між групами пацієнтів та контролю, якість діагностичної моделі для кортизолу була слабкою – площа під кривою склала $0,657 \pm 0,049$ (95 % ДІ: 0,560-0,754; $p = 0,002$). Модель для АКТГ була недостовірною з AUC $0,547 \pm 0,054$ (95 % ДІ: 0,442-0,653; $p = 0,39$). Таким чином, даний вид аналізу показав, що кортизол та АКТГ не є надійними біомаркерами для валідизації загострень ВДР.



А – ROC-крива для кортизолу;



В – ROC-крива для АКТГ.

Рисунок 5.3 – Результати ROC-аналізу для кортизолу та АКТГ для діагностики ВДР

Наступним був проведений кореляційний аналіз між рівнями кортизолу/АКТГ та клінічними і демографічними показниками груп порівняння (табл. 5.10).

Таблиця 5.10 – Коефіцієнти кореляції Спірмана/Пірсона між концентрацією кортизолу та АКТГ сироватки та демографічними, клінічними показниками та нейротрофінами

Параметр	Кортизол n = 147	АКТГ n = 127
	r_s/r	r_s/r
1	2	3
MADRS, загальний бал	0,29**	0,09
Вік, роки	-0,26**	-0,16
Наявність ВДР	0,25**	0,08
Тривалість поточного епізоду, тижні	0,22**	0,11
CGI-S, бал	0,22**	0,07
PDQ-5, загальний бал	0,18*	0,09
Психотравмуючі ситуації у дитинстві	0,17*	0,11
Фактори преципітації	0,16*	-0,06
Кількість депресивних епізодів в анамнезі	0,13	0,21*
Освіта, кількість років	-0,05	-0,16
Наявність ВДР у родичів	-0,001	0,02
Хронічні психотравмуючі події	-0,02	-0,04
Пункти MADRS		
Втома	0,34**	0,16
Песимістичні думки	0,33**	0,08
Внутрішня напруга	0,30**	0,14
Зниження концентрації	0,31**	0,20*
Порушення апетиту	0,29**	0,10
Наочна печаль	0,28**	0,14
Висловлювана печаль	0,25**	0,15
Порушення сну	0,22**	0,08
Суїцидальні думки	0,22**	0,14
Нездатність відчувати	0,20*	0,09
Когнітивні тести		
RAVLT відстрочене впізнавання	-0,17*	-0,10
RAVLT ретроактивна інтерференція	-0,15	-0,17
RAVLT негайне пригадування	-0,08	-0,14
RAVLT проактивна інтерференція	-0,08	-0,13
RAVLT відстрочене пригадування	-0,07	-0,14
TMT-B	0,06	0,08
DSST	-0,05	-0,12

Продовження таблиці 5.10

1	2	3
Нейробиологічні маркери		
Кортизол	-	0,43**
АКТГ	0,43**	-
IGF-1	0,13	0,15
BDNF	-0,04	0,20

Примітка 1. * – $p < 0,05$;

Примітка 2. ** – $p < 0,01$.

Для АКТГ були виявлені слабкі позитивні кореляції лише з кількістю депресивних епізодів в анамнезі та погіршенням уваги (за MADRS). На противагу, кортизол мав слабкі прямі кореляційні зв'язки з наявністю депресивного епізоду, вираженістю (CGI-S, MADRS) та тривалістю поточного депресивного епізоду. Дуже слабка позитивна кореляція також простежувалась між високим рівнем кортизолу та анамнезом дитячих психотравм і наявністю факторів преципітації депресивного епізоду. Крім того, кортизол мав позитивні слабкі взаємозв'язки з усіма симптомами депресивного епізоду за MADRS. Щодо когнітивних функцій, підвищення сироваткового кортизолу дуже слабо корелювало з погіршенням суб'єктивного когнітивного функціонування (PDQ-5) та виконанням завдання на оперативну пам'ять (RAVLT відстрочене впізнавання).

При кореляційному аналізі лабораторних показників, виявлені достовірні взаємозв'язки лише між кортизолом та АКТГ (середньої сили кореляція).

Беручи до уваги присутність лише слабких та дуже слабких кореляційних взаємозв'язків між рівнем кортизолу та клінічними показниками депресивного епізоду, зокрема з когнітивним функціонуванням, подальший регресійний аналіз був недоцільним.

Таким чином, на етапі дослідження маркерів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі було встановлено, що сироваткові рівні кортизолу та АКТГ не можуть вважатися надійними нейробиологічними параметрами ні для валідазації наявності активного депресивного епізоду, ні для об'єктивізації окремих його характеристик, включаючи когнітивну дисфункцію.

Висновок

Резюмуючи результати даного етапу дослідження можна зробити висновок, що периферичні (сироваткові) рівні нейротрофінів IGF-1 та BDNF закономірно змінюються у хворих з активним депресивним епізодом. Ці зміни з високою чутливістю та специфічністю вказують на діагноз загострення ВДР, а також об'єктивізують порушення низки когнітивних доменів.

1. Сироватковий рівень IGF-1 достовірно підвищується в загальній популяції пацієнтів з активним депресивним епізодом (пороговий рівень дискримінації зі здоровими особами $> 178,00$ нг/мл, чутливість 83 %, специфічність 71 %), а також в окремих вікових когортах до 55 років (18-24 років – > 210 нг/мл, чутливість 88 %, специфічність 71 %; 25-34 років – > 186 нг/мл, чутливість 86 %, специфічність 69 %; 35-44 років – > 178 нг/мл, чутливість 84 %, специфічність 100 %; 45-54 років – > 176 нг/мл, чутливість 85 %, специфічність 75 %), незважаючи на тенденцію до зниження периферичного IGF-1 з віком.

2. Ступінь підвищення IGF-1 найбільш тісно пов'язаний з тяжкістю ($r_s = 0,48 - 0,51, p < 0,05$) та тривалістю депресивного епізоду ($r_s = 0,42, p < 0,05$), а також з виразністю когнітивних порушень ($\beta = 0,51, p < 0,05$), переважно у виконавчому домені ($\beta = -0,21 - -0,38, p < 0,05$). Кореляції периферичної гіперекспресії IGF-1 з розладами когніцій були порівняними або переважали взаємозв'язки цього нейротрофіну з ключовими клінічними проявами депресивного епізоду.

3. Сироватковий рівень BDNF достовірно знижується у пацієнтів з активним депресивним епізодом (пороговий рівень дискримінації зі здоровими особами < 763 пг/мл, чутливість 81 %, специфічність 73 %). Ступінь зниження периферичного BDNF переважно пов'язаний з тяжкістю ($r_s = -0,42 - -0,43, p < 0,05$) та тривалістю депресивного епізоду ($r_s = -0,36, p < 0,05$), а також виразністю порушень доменів уваги ($\beta = -0,30, p < 0,05$) та оперативної пам'яті ($\beta = 0,28, p < 0,05$).

4. Поєднане використання показників BDNF та IGF-1 сироватки забезпечує більш точну диференціацію пацієнтів з депресивним епізодом від здорових осіб, яка перевищує дискримінаційні можливості BDNF та IGF-1 нарізно.

Викладені в даному розділі результати досліджень були в повному обсязі опубліковані нами в низці публікацій. [172, 288, 289, 292]

РОЗДІЛ 6

ДИНАМІКА КОГНІТИВНИХ ПОКАЗНИКІВ, ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ТА РІВНІВ НЕЙРОБІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ У ПАЦІЄНТІВ З ВЕЛИКИМ ДЕПРЕСИВНИМ РОЗЛАДОМ НА ТЛІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Метою даної частини дослідження було вивчення динаміки когнітивних порушень та рівнів встановлених нейробіологічних маркерів на тлі лікування вортіоксетином та есциталопрамом, а також визначення внеску покращення когніцій у відновлення функціонування пацієнтів з активним депресивним епізодом.

6.1 Динаміка когнітивних показників та різних аспектів функціонування на тлі лікування вортіоксетином та есциталопрамом

У 57 пацієнтів із активним депресивним епізодом, що протягом восьми тижнів приймали гнучкі дози (10 мг – 20 мг) вортіоксетину ($n = 36$) або есциталопраму ($n = 21$) вивчали динаміку тяжкості депресивного епізоду (MADRS, CGI-S), суб'єктивних (PDQ-5) та об'єктивних показників когнітивної дисфункції (RAVLT, TMT-B, DSST), а також різних аспектів функціонування (SDS). Основні клініко-демографічні та клінічні показники перед початком лікування в групах порівняння достовірно не відрізнялись (табл. 6.1) та відповідали загальній вибірці ($p > 0,05$).

Таблиця 6.1 – Демографічні та клінічні показники груп лікування вортиоксетином або есциталопрамом до початку терапії

Параметр	ВОРТ (n = 36)	ЕСЦ (n = 21)	p
Демографічні характеристики			
Жінки, n (%)	28 (58,3)	12 (60)	0,90*
Вік, роки	37,3 (11,0)	37,2 (12,4)	0,98*
Загальна кількість депресивних епізодів	1 (1-3)	1 (1-2)	0,10
Тривалість поточного депресивного епізоду, тижні	12 (4-46)	16 (5-39)	0,68
Освіта, кількість років	14,7 (1,6)	14,1 (1,2)	0,13*
CGI-S, бал (1-7)	4 (4-5)	4 (3-5)	0,72
MADRS, загальний бал (0-60)	29 (24-33)	30 (19-35)	0,96
Суб'єктивне когнітивне функціонування			
PDQ-5, загальний бал (0-20)	8 (5-12)	6 (4-10)	0,14
Виконання нейропсихологічних тестів			
RAVLT негайне пригадування, кількість слів (0-75)	50 (45-56)	46 (42-55)	0,41
RAVLT проактивна інтерференція, кількість слів (0-15)	6 (5-7)	6 (5-7)	0,83
RAVLT ретроактивна інтерференція, кількість слів (0-15)	11 (9-13)	10 (9-12)	0,18
RAVLT відстрочене пригадування, кількість слів (0-15)	11 (9-13)	10 (8-13)	0,45
RAVLT відстрочене впізнавання, кількість слів (0-15)	14 (14-15)	15 (14-15)	0,36
TMT-B, кількість секунд	78 (61-96)	75 (60-96)	0,74
DSST, кількість правильних символів	50 (43-60)	48 (38-58)	0,56
Функціонування за SDS			
Робоче функціонування, бал (0-10)	5 (4-7)	6 (5-8)	0,52
Соціальне функціонування, бал (0-10)	6 (3-8)	6 (5-9)	0,35
Сімейне функціонування, бал (0-10)	6 (4-8)	5 (3-8)	0,27
Загальне функціонування, бал (0-30)	17(11-22)	18 (9-22)	0,7
Пропущені дні	0 (0-1)	0 (0-3)	0,17
Непродуктивні дні	5 (3-6)	4 (1-4)	0,14

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль) або середнього (стандартного відхилення) або у відсотках;

Примітка 2. p: Манна-Вітні тест для незалежних вибірок;

Примітка 3. * – p за Т-тестом для незалежних вибірок / хі-квадрат тестом;

Примітка 4. ВОРТ: вортиоксетин;

Примітка 5. ЕСЦ: есциталопрам.

Зміни клінічних показників на тлі фармакотерапії оцінювали за допомогою аналізу змішаних моделей для повторних вимірювань (mixed models for repeated measurements – MMRM). Через вісім тижнів лікування обидва препарати продемонстрували достовірний позитивний вплив на важкість депресивного епізоду (CGI-S, CGI-I, MADRS), виразність суб'єктивних (PDQ-5) та об'єктивних проявів когнітивних порушень (RAVLT, TMT-B, DSST), а також всі домени функціонування (SDS) (табл. 6.2). Проте слід зазначити, що покращення клінічних показників було більш виразним у пацієнтів, які приймали вортіоксетин, у порівнянні з тими, що застосовували есциталопрам. Ця різниця між двома препаратами досягала рівня статистичної значимості в зменшенні тяжкості депресивного епізоду (CGI-S, CGI-I), покращенні коротко- та довготривалої пам'яті (субтести RAVLT), а також поліпшенні загального функціонування, функціональних порушень на роботі, у соціумі, сім'ї та зменшенні кількості непродуктивних робочих днів.

Таблиця 6.2 – Динаміка клінічних показників через вісім тижнів фармакотерапії вортіоксетином та есциталопрамом

Параметр	Медіана (верхній – нижній квартиль) показників через 8 тижнів терапії		Середнє (СП) парної різниці показників через 8 тижнів терапії за MMRM		Середнє (СП) парної різниці між ВОРТ та ЕСЦ за MMRM	
	ВОРТ (n = 36)	ЕСЦ (n = 21)	ВОРТ (n = 36)	ЕСЦ (n = 21)	ВОРТ vs. ЕСЦ	p
1	2	3	4	5	6	7
CGI-S, бал (1-7)	1 (1-2) ^{§§}	3 (2-3) ^{§§}	-2,6 (0,2) ^{**}	-1,8 (0,3) ^{**}	-0,8 (0,3)	0,008
CGI-I, бал ^a (1-7)	1 (1-2) ^{§§}	2 (1-2) ^{§§}	1,3 (0,5) ^{**}	1,8 (0,8) ^{**}	-0,4 (0,2)	0,01
MADRS, загальний бал (0-60)	4 (2-8) ^{§§}	8 (5-13) ^{§§}	-22,6 (1,3) ^{**}	-17,9 (1,7) ^{**}	-4,0 (2,1)	0,06
Суб'єктивне когнітивне функціонування						
PDQ-5, загальний бал (0-20)	2 (1-3) ^{§§}	2 (1-6) ^{§§}	-5,9 (0,7) ^{**}	-3,6 (0,9) ^{**}	-0,6 (0,9)	0,49

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6	7
Виконання нейропсихологічних тестів						
RAVLT негайне пригадування, кількість слів (0-75)	69 (65-72) ^{§§}	66 (50-71) ^{§§}	17,5 (1,3) ^{**}	12,9 (1,7) ^{**}	6,4 (2,4)	0,01
RAVLT проактивна інтерференція, кількість слів (0-15)	7 (6-9) [§]	7 (6-9) [§]	1,3 (0,3) ^{**}	1,1 (0,5) ^{**}	0,21 (0,5)	0,70
RAVLT ретроактивна інтерференція, кількість слів (0-15)	15 (14-15) ^{§§}	14 (10-15) [§]	3,1 (0,4) ^{**}	2,3 (0,5) ^{**}	1,6 (0,6)	0,007
RAVLT відстрочене пригадування, кількість слів (0-15)	15 (14-15) ^{§§}	14 (11-15) [§]	3,3 (0,4) ^{**}	2,5 (0,5) ^{**}	1,1 (0,5)	0,03
RAVLT відстрочене впізнавання, кількість слів (0-15)	15 (15-15) ^{§§}	15 (15-15) [§]	0,7 (0,2) [*]	0,7 (0,3) [*]	0,06 (0,1)	0,5
TMT-B, кількість секунд	49 (37-61) ^{§§}	53 (40-77) [§]	-29,6 (3,1) ^{**}	-20,3 (4,1) ^{**}	-5,9 (6,5)	0,37
DSST, кількість символів	62 (54-75) ^{§§}	56 (44-67) ^{§§}	12,3 (1,0) ^{**}	7,6 (1,4) ^{**}	7,7 (4,2)	0,07
Функціонування за SDS						
Робоче функціонування, бал (0-10)	0 (0-2) ^{§§}	2 (0-3) [§]	-4,3 (0,4) ^{**}	-3,7 (0,6) ^{**}	-1,5 (0,6)	0,02
Соціальне функціонування, бал (0-10)	0 (0-2) ^{§§}	3 (0-5) ^{§§}	-4,6 (0,5) ^{**}	-4,3 (0,7) ^{**}	-1,8 (0,7)	0,008
Сімейне функціонування, бал (0-10)	0 (0-2) ^{§§}	1 (0-3) [§]	-4,9 (0,5) ^{**}	-3,0 (0,7) ^{**}	-1,4 (0,6)	0,03
Загальне функціонування, бал (0-30)	1 (0-7) ^{§§}	3 (0-10) [§]	-13,2 (1,4) ^{**}	-9,4 (1,8) ^{**}	-3,3 (1,6)	0,04
Пропущені робочі дні	0 (0-0) [§]	0 (0-0) [§]	-0,4 (1,9) ^{**}	-0,8 (0,3) ^{**}	0,5 (0,3)	0,2
Непродуктивні робочі дні	0 (0-0) ^{§§}	0 (0-3) [§]	-3,9 (0,4) ^{**}	-2,2 (0,6) ^{**}	-0,9 (0,4)	0,03

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній кuartиль) та середнього парної різниці (стандартної похибки); негативне значення середнього парної різниці відображає покращення, крім тестів RAVLT та DSST;

Примітка 2. § – $p < 0,05$ за критерієм Вілкоксона;

Примітка 3. §§ – $p < 0,0001$ за критерієм Вілкоксона;

Примітка 4. * – $p < 0,05$ за Т-тестом для парних вибірок;

Примітка 5. ** – $p < 0,0001$ за Т-тестом для парних вибірок;

Примітка 6. ^a – абсолютний бал на восьмому тижні;

Примітка 7. MMRM: mixed model for repeated measurements.

Крім того, в групі вортіоксетину відсоток пацієнтів з відповіддю на фармакотерапію та ремісією через вісім тижнів був вищим, ніж у групі есциталопраму (рис. 6.1).

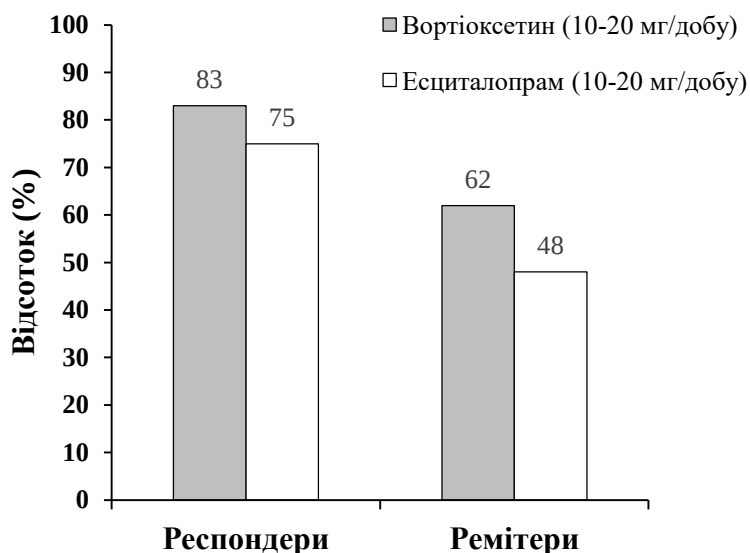


Рисунок 6.1 – Відсоток респондерів (> 50 % зменшення балу за MADRS) та ремітерів (≤ 7 балів за шкалою MADRS)

Далі ми оцінили, регрес яких симптомів депресивного епізоду мав найбільший вплив на покращення різних аспектів функціонування. Для цього був проведений множинний регресійний аналіз. В якості залежних змінних у регресійних моделях виступали зміни вираженості функціональних порушень через вісім тижнів лікування обома препаратами, а в якості незалежних змінних були включені зміни вираженості симптомів депресивного епізоду за шкалою MADRS. Множинні регресійні моделі були скореговані за віком, статтю та роками навчання.

Виявлено, що поліпшення загального функціонування було пов'язано лише з покращенням нейрокогнітивних параметрів (табл. 6.3). Достовірними предикторами підвищення робочого функціонування були зменшення вираженості об'єктивної гіпотимії, нейрокогнітивних порушень та тривоги.

Головними факторами покращення соціального функціонування виступали регрес гіпотимії та ангедонії. Рівень поліпшення сімейного функціонування залежав лише від зменшення тяжкості ангедонії.

Таблиця 6.3 – Взаємозв'язки між зменшенням вираженості симптомів депресивного епізоду (за MADRS) та поліпшенням функціонування (за SDS) після фармакотерапії

Функціонування →	Робоче		Соціальне		Сімейне		Загальне	
Предиктори ↓	β	p	β	p	β	p	β	p
Наочна печаль	0,48	0,03*	0,43	0,06	0,11	0,63	0,17	0,47
Зниження концентрації	0,35	0,03*	0,18	0,26	0,24	0,16	0,44	0,008*
Висловлювана печаль	0,05	0,81	0,73	0,002*	0,13	0,58	0,36	0,11
Нездатність відчувати	0,15	0,35	0,37	0,03*	0,43	0,02*	0,24	0,12
Внутрішня напруга	0,31	0,04*	0,04	0,80	0,06	0,70	0,18	0,18
Порушення сну	0,12	0,35	0,05	0,73	0,17	0,21	0,04	0,74
Порушення апетиту	0,006	0,97	0,23	0,15	0,05	0,75	-0,08	0,60
Втома	0,17	0,25	0,24	0,13	0,03	0,83	0,10	0,49
Песимістичні думки	0,24	0,10	0,09	0,56	0,04	0,79	-0,04	0,77
Суїцидальні думки	-0,20	0,11	-0,31	0,3	-0,29	0,4	-0,29	0,20

Примітка 1. Дані представлені стандартизованими коефіцієнтами β множинних лінійних регресійних моделей, що скореговані за віком, статтю та роками навчання;

Примітка 2. * – $p < 0,05$.

Щоб визначити покращення в яких саме когнітивних доменах найбільше впливало на підвищення функціонування пацієнтів з ВДР, були побудовані множинні регресійні моделі. В якості залежних змінних у моделях регресії були залучені робоче, соціальне, сімейне та загальне функціонування, в якості незалежних змінних – зміни балів виконання когнітивних тестів. Всі множинні регресійні моделі були скореговані за віком, статтю, кількістю років освіти. У результаті було продемонстровано, що рівень поліпшення робочого та соціального функціонування залежав від рівня покращення оперативної пам'яті (табл. 6.4). На поліпшення сімейного функціонування впливало зменшення порушень уваги. Покращення загального функціонування залежало від поліпшення виконавчих функцій.

Таблиця 6.4 – Взаємозв'язки між покращенням виконання когнітивних тестів та поліпшенням функціонування (за SDS) на тлі фармакотерапії

Функціонування →	Робоче		Соціальне		Сімейне		Загальне	
Предиктори ↓	β	p	β	p	β	p	β	p
Оперативна пам'ять (RAVLT негайне пригадування)	-0,33	0,03*	-0,32	0,03*	-0,20	0,17	-0,25	0,07
Увага (ТМТ-В)	0,03	0,86	0,12	0,38	0,28	0,04*	0,24	0,07
Виконавчі функції (DSST)	-0,26	0,11	-0,08	0,63	-0,25	0,1	-0,34	0,02*

Примітка 1. Дані представлені стандартизованими коефіцієнтами β множинних лінійних регресійних моделей. Моделі скореговані за віком, статтю та кількістю років навчання.

Примітка 2. * – $p < 0,05$;

6.2 Динаміка концентрації інсуліноподібного фактору росту 1 IGF-1 сироватки крові на тлі терапії

Повторне дослідження рівня IGF-1 сироватки через вісім тижнів лікування було здійснено у 48 пацієнтів з ВДР, з яких 35 осіб приймали вортіоксетин та 13 осіб – есциталопрам у гнучких дозах 10 мг – 20 мг/добу. Перед початком фармакотерапії рівень IGF-1 достовірно не відрізнявся між групами есциталопраму та вортіоксетину (табл. 6.5). Через вісім тижнів лікування продемонстровано, що концентрація IGF-1 сироватки достовірно знижувалась як у групі есциталопраму, так і в групі вортіоксетину без достовірної різниці між препаратами. Крім того, після лікування середня концентрація IGF-1 у загальній групі пацієнтів статистично не відрізнялась від середньої концентрації IGF-1 у здорових осіб (176,6 (63,7) нг/мл vs 165,9 (55,7) нг/мл, $p = 0,38$).

Таблиця 6.5 – Динаміка рівнів IGF-1 сироватки на тлі фармакотерапії

Параметр	Загальна група лікування (n = 48)	Групи порівняння		
		ВОРТ (n = 35)	ЕСЦ (n = 13)	p
Рівень IGF-1 до лікування, нг/мл	265,6 (113,7)	256,0 (116,1)	291,5 (107,0)	0,34
Рівень IGF-1 після лікування, нг/мл	176,6 (63,7)*	174,5 (61,8)*	182,3 (70,9)*	0,71

Примітка 1. Дані представлені у вигляді середнього (стандартного відхилення);

Примітка 2. p: Т-тест для незалежних вибірок;

Примітка 3. * – $p < 0,0001$ за Т-тестом для парних вибірок (зміни в порівнянні з початковим рівнем).

6.3 Динаміка концентрації мозкового нейротрофічного фактору BDNF сироватки крові на тлі терапії

Визначення рівня BDNF через вісім тижнів лікування вортіоксетином та есциталопрамом було проведено 29 пацієнтам з ВДР: 22 особи приймали вортіоксетин та 7 осіб приймали есциталопрам (10 мг – 20 мг на добу).

Перед початком терапії рівень BDNF достовірно не відрізнявся між групами лікування (табл. 6.6). Після восьми тижнів проведеної фармакотерапії виявлено, що рівні BDNF достовірно збільшувались в обох групах, без достовірної різниці між препаратами (табл. 6.6). Більше того, середня концентрація BDNF у пацієнтів після лікування була достовірно вищою, ніж середня концентрація BDNF у здорових осіб (905,3 (59,6) нг/мл vs 853,0 (93,9) нг/мл, $p = 0,01$).

Таблиця 6.6 – Динаміка рівнів BDNF сироватки на тлі лікування

Параметр	Загальна група пацієнтів (n = 29)	Групи порівняння		
		ВОРТ (n = 22)	ЕСЦ (n = 7)	p
Рівень BDNF до лікування, нг/мл	737,3 (90,4)	741,1 (95,0)	725,4 (79,7)	0,70
Рівень BDNF після лікування, нг/мл	905,3 (59,6)*	906,5 (61,2)*	901,2 (58,6)*	0,84

Примітка 1. Дані представлені у вигляді середнього (стандартного відхилення);

Примітка 2. p: Т-тест для незалежних вибірок;

Примітка 3. * – $p < 0,0001$ за Т-тестом для парних вибірок.

Висновок

Резюмуючи результати даного етапу дослідження, слід зазначити наступне.

1. Когнітивні розлади та функціональні порушення в осіб з ВДР достовірно покращуються, поряд із регресом загальної тяжкості депресивного епізоду, на тлі фармакотерапії вортіоксетином та есциталопрамом. Застосування вортіоксетину приводить до статистично суттєвішого підвищення когнітивних та функціональних показників у порівнянні з прийомом есциталопраму.

2. Зменшення когнітивної дисфункції є ключовим фактором, що впливає на відновлення загального функціонування ($\beta = 0,44$, $p = 0,008$) та одним із основних чинників (разом з гіпотимією та тривогою), що поліпшують функціонування на робочому місці ($\beta = 0,35$, $p = 0,03$).

2.1. Покращення оперативної пам'яті відіграє ключову роль у відновленні робочого ($\beta = -0,33$, $p = 0,03$) та соціального функціонування ($\beta = -0,32$, $p = 0,03$),

показників уваги – сімейного ($\beta = 0,28$, $p = 0,04$), а виконавчих функцій – загального функціонування ($\beta = -0,34$, $p = 0,02$).

3. Рівні IGF-1 та BDNF сироватки крові нормалізуються на тлі прийому вортіоксетину та есциталопраму впродовж восьми тижнів. При цьому, концентрація IGF-1 достовірно знижується до рівня здорових осіб (176,6 (63,7) нг/мл vs 165,9 (55,7) нг/мл, $p = 0,38$), а концентрація BDNF підвищується до показників, які перевищують середні значення здорових індивідуумів (905,3 (59,6) нг/мл vs 853,0 (93,9) нг/мл, $p = 0,01$).

Викладені в даному розділі результати досліджень були в повному обсязі опубліковані нами в низці публікацій. [172, 173, 286-288, 291]

РОЗДІЛ 7

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ВЕЛИКИМ ДЕПРЕСИВНИМ РОЗЛАДОМ ТА ОЦІНКИ ЇХ ДИНАМІКИ НА ТЛІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ: ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Проведений нами аналіз когнітивних порушень при ВДР (розділи 3-6) дозволив виявити характеристики когнітивних порушень пацієнтів з активним депресивним епізодом, які відрізняють їх від індивідуумів ГК. Це спонукало створити алгоритм діагностики когнітивних розладів при ВДР та запропонувати панель валідних клініко-параклінічних тестів.

7.1 Алгоритм діагностики когнітивних порушень при великому депресивному розладі

На основі отриманих результатів дослідження нами розроблений наступний алгоритм діагностики когнітивних порушень при ВДР.

I. Встановити наявність ВДР за критеріями DSM-5 (див. розділ 2, стор. 60).

II. Виявити наявність суб'єктивних когнітивних порушень за шкалами PDQ-5, PHQ-9, MADRS.

A. Загальний бал PDQ-5 > 3,5 диференціює хворих з ВДР від ГК з чутливістю 90 % та специфічністю 91 % у всіх вікових категоріях. У віковій групі 18-24 роки пороговий загальний бал PDQ-5 становить > 3,5 балів (чутливість 100 %, специфічність 83 %); 25-34 роки > 3,5 балів (чутливість 93 %, специфічність 89 %); 35-44 роки > 2,5 балів (чутливість 89 %, специфічність 83 %); 45-54 роки > 2,5 балів (чутливість 100 %, специфічність 84 %); 55-65 роки > 3 балів (чутливість 90 %, специфічність 100 %).

III. Оцінити наявність когнітивних розладів за допомогою валідних нейропсихологічних тестів (RAVLT, TMT-B, DSST):

А. Для виявлення порушень оперативної пам'яті застосувати субтести RAVLT на негайне пригадування та проактивну та ретроактивну інтерференцію.

У загальній вибірці показник RAVLT на негайне пригадування $< 56,5$ слів із чутливістю 85 % та специфічністю 82 % відокремлює пацієнтів з ВДР від ГК. Пороговий бал субтесту у віковій групі 18-24 роки складає < 57 слів (чутливість 100 % та специфічність 73 %); 25-34 роки – $< 59,5$ слів (чутливість 85 % та специфічність 70 %); 35-44 роки – $< 59,5$ слів (чутливість 91 % та специфічність 83 %); 45-54 роки – $< 57,5$ слів (чутливість 86 % та специфічність 74 %); 55-65 років – $< 53,5$ слів (чутливість 94 % та специфічність 80 %).

Пороговий результат виконання субтесту RAVLT на проактивну інтерференцію $< 6,5$ слів з чутливістю у 66 % та специфічністю у 72 % відокремлює пацієнтів з ВДР від ГК. Пороговий рівень виконання субтесту для диференціації осіб з активним депресивним епізодом від ГК у віці 25-34 роки становить $< 7,5$ слів (чутливість 83 %, специфічність 63 %); 35-44 роки – $< 6,5$ слів (чутливість 70 % та специфічність 75 %); 45-54 роки – $< 6,5$ слів (чутливість 72 % та специфічність 74 %). У осіб молодше 25 років та старше 55 років достовірні порогові рівні показника субтесту не виявлені.

Пороговий рівень виконання субтесту RAVLT на ретроактивну інтерференцію для відокремлення пацієнтів з ВДР від здорових осіб у віковому діапазоні 18-65 років складає $< 13,5$ слів (чутливість 86 % та специфічність 76 %). Порогові рівні для дискримінації пацієнтів з ВДР від осіб ГК віком 25-34 роки – $< 13,5$ слів (чутливість 85 % та специфічність 89 %); 35-44 роки – $< 13,5$ слів (чутливість 82 % та специфічність 92 %); 45-54 роки – $< 13,5$ слів (чутливість 82 % та специфічність 74 %); 55-65 років – $< 12,5$ слів (чутливість 94 % та специфічність 80 %). Пороговий результат виконання субтесту для відокремлення пацієнтів з депресивним епізодом серед осіб молодше 25 років не визначений.

Б. Для виявлення порушень довільної уваги слід використовувати тест ТМТ-В. Виконання тесту ТМТ-В на рівні > 63 с дозволяє відокремити пацієнтів

з ВДР від здорових осіб з чутливістю 70 % та специфічністю 68 %. Порогові результати виконання тесту TMT-B у віковій категорії 18-24 роки $> 61,0$ с (чутливість 91 %; специфічність 64 %); 25-34 роки – $> 58,5$ с (чутливість 73 %; специфічність 60 %); у групі 35-44 роки – $> 58,0$ с (чутливість 83 %; специфічність 83 %); 55-65 років – $> 71,5$ с (чутливість 90 %; специфічність 80 %). Незадовільна якість моделі тесту TMT-B для вікової групи 45-54 не дозволила визначити пороговий результат виконання тесту в осіб цієї вікової категорії.

В. Для виявлення порушень виконавчих функцій використовувати тест DSST. Показник DSST $< 58,5$ балів з чутливістю у 74 % та специфічністю у 63 % відокремлює пацієнтів з ВДР від здорових осіб. Пороговий бал виконання тесту DSST у віці 25-34 роки $< 59,5$ (чутливість 71 % та специфічність 67 %); 35-44 роки – $< 60,5$ (чутливість 78 % та специфічність 83 %); 45-54 роки – $< 53,5$ (чутливість 68 % та специфічність 72 %). Пороговий результат виконання тесту в осіб молодше 25 та старше 55 років не визначений.

IV. При можливості дослідити рівні нейробіологічних маркерів – IGF-1 та BDNF.

А. Сироватковий рівень IGF-1 достовірно підвищується у пацієнтів з активним депресивним епізодом. У загальній популяції пороговий рівень IGF-1 для дискримінації пацієнтів з ВДР від здорових осіб становить $> 178,00$ нг/мл з чутливістю 83 % та специфічністю 71 %. Ступінь підвищення IGF-1 більше порогового рівня тісно пов'язаний з виразністю когнітивних порушень (переважно у виконавчому домені).

В. Для пацієнтів з активним депресивним епізодом характерне зниження сироваткової концентрації BDNF з пороговим рівнем BDNF < 763 пг/мл для відокремлення від здорових осіб з чутливістю 81 % та специфічністю 73 %. Ступінь зниження периферичного BDNF менше порогового рівня переважно пов'язаний з виразністю порушень доменів уваги та оперативної пам'яті.

7.2 Валідні діагностичні тести для виявлення когнітивних порушень у пацієнтів з великим депресивним розладом

Отримані якісні та кількісні характеристики структури когнітивних розладів при ВДР та біомаркерів, що пов'язані з ними, дозволили рекомендувати панель клінічних та параклінічних тестів для їх діагностики та оцінки динаміки на тлі терапії (табл. 7.1).

Таблиця 7.1 – Панель специфічних тестів для діагностики когнітивних порушень при ВДР та оцінки їх динаміки на тлі терапії

Функція / параметр, що тестується	Специфічний тест	Показник тесту		
		ГК	Пацієнти з активним ДЕ	Пацієнти з відповіддю на лікування / ремісією ДЕ через 8 тижнів
1	2	3	4	5
<i>Когнітивні тести</i>				
Суб'єктивні когнітивні порушення	PDQ-5, загальний бал (0-20)	1 (0-2)	8 (5-11)*	2 (1-3) [§]
		Показник > 3,5 балів з ДЧ 90 % та ДС 91 % відокремлює пацієнтів з ВДР від осіб ГК у загальній популяції. Порогові показники PDQ-5 в окремих когортах: 18-24 років – > 3,5 балів, ДЧ 100 %, ДС 83 %; 25-34 років – > 3,5 балів, ДЧ 93 %, ДС 89 %; 35-44 років – > 2,5 балів, ДЧ 89 %, ДС 83 %; 45-54 років – > 2,5 балів, ДЧ 100 %, ДС 84 %; 55-65 років – > 3,0 балів, ДЧ 90 %, ДС 100 %		

Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4	5
Розлади оперативної пам'яті	Негайне пригадування, RAVLT, кількість слів (0-75)	63 (58-68)	49 (44-55)*	68 (62-72) [§]
		Показник < 56,5 слів дозволяє з ДЧ 85 % та ДС 82 % диференціювати пацієнтів з ВДР від осіб ГК у загальній популяції. Порогові показники субтесту в окремих когортах: 18-24 років – < 57 слів, ДЧ 100 %, ДС 73 %; 25-34 років – < 59,5 слів, ДЧ 85 %, ДС 70 %; 35-44 років – < 59,5 слів, ДЧ 91 %, ДС 83 %; 45-54 років – < 57,5 слів, ДЧ 86 %, ДС 74 % 55-65 років – < 53,5 слів, ДЧ 94 %, ДС 80 %		
	Проактивна інтерференція, RAVLT, кількість слів (0-15)	8 (6-9)	6 (5-7)*	7 (6-9) [§]
		Показник < 6,5 слів з ДЧ 66 % та ДС 72 % відокремлює пацієнтів з ВДР від осіб ГК у загальній популяції. Порогові показники субтесту в окремих когортах: 18-24 років – відсутній cut-off; 25-34 років – < 7,5 слів, ДЧ 83 %, ДС 63 %; 35-44 років – < 6,5 слів, ДЧ 70 %, ДС 75 %; 45-54 років – < 6,5 слів, ДЧ 72 %, ДС 74 % 55-65 років – відсутній cut-off		
	Ретроактивна інтерференція, RAVLT, кількість слів (0-15)	15 (14-15)	11 (9-13)*	15 (13-15) [§]
		Показник < 13,5 слів з ДЧ 86 % та ДС 76 % відокремлює пацієнтів з ВДР від ГК. Порогові показники субтесту в окремих когортах: 18-24 років – відсутній cut-off; 25-34 років – < 13,5 слів, ДЧ 85 %, ДС 89 %; 35-44 років – < 13,5 слів, ДЧ 82 %, ДС 92 %; 45-54 років – < 13,5 слів, ДЧ 82 %, ДС 74 % 55-65 років – < 12,5 слів, ДЧ 94 %, ДС 80 %		
	Забування поточної дати, PDQ-5, бали (0-4)	0 (0-1)	2 (1-3)*	1 (0-1) [§]
	Забування розмови по телефону, PDQ-5, (0-4)	0 (0-0)	1 (0-2)*	0 (0-0) [§]

Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4	5
Розлади уваги	TMT-B, кількість секунд	58 (43-68)	74 (60-90)*	51 (39-62) [§]
		Показник > 63,0 с дозволяє з ДЧ 70 % та ДС 68 % диференціювати пацієнтів з ВДР від осіб ГК у загальній популяції. Порогові показники субтесту в окремих когортах: 18-24 років – > 61,0 с, ДЧ 91 %, ДС 64 %; 25-34 років – > 58,5 с, ДЧ 73 %, ДС 60 %; 35-44 років – > 58,0 с, ДЧ 83 %, ДС 83 %; 45-54 років – відсутній cut-off; 55-65 років – > 71,5 с, ДЧ 90 %, ДС 80 %		
	Зниження концентрації, MADRS, бали (0-6)	0 (0-1)	4 (3-4)*	0 (0-1) [§]
	Труднощі концентрації уваги, PHQ-9, бали (0-3)	0 (0-1)	2 (1-3)*	0 (0-1) [§]
	Порушення концентрації уваги, PDQ-5, бали (0-4)	0 (0-1)	2 (1-3)*	0 (0-1) [§]
Порушення виконавчих функцій	DSST, кількість правильних символів	62 (54-68)	51 (43-59)*	60 (50-72) [§]
		Показник DSST < 58,5 балів дозволяє з ДЧ 74 % та ДС 63 % диференціювати пацієнтів з ВДР від осіб ГК у загальній популяції. Порогові показники субтесту в окремих когортах: 18-24 років – відсутній cut-off; 25-34 років – < 59,5 балів, ДЧ 71 %, ДС 67 %; 35-44 років – < 60,5 балів, ДЧ 78 %, ДС 83 %; 45-54 років – < 53,5 балів, ДЧ 68 %, ДС 72 % 55-65 років – < відсутній cut-off		
	Труднощі в організації справ, PDQ-5, бали (0-4)	0 (0-1)	2 (1-3)*	1 (0-1) [§]

Кінець таблиці 7.1

1	2	3	4	5
Зміни нейробіологічних маркерів				
Порушення нейротрофічних процесів головного мозку	Ступінь підвищення рівня IGF-1 сироватки крові, нг/мл	165,9 (55,7)	257,9 (104,4)*	176,6 (63,7)§
		IGF-1 > 178,00 нг/мл з ДЧ 83 % та ДС 71 % диференціює пацієнтів з ВДР від осіб ГК у загальній популяції. Порогові рівні IGF-1 в окремих когортах: 18-24 років – > 210 нг/мл, ДЧ 88 %, ДС 71 %; 25-34 років – > 186 нг/мл, ДЧ 86 %, ДС 69 %; 35-44 років – > 178 нг/мл, ДЧ 84 %, ДС 100 %; 45-54 років – > 176 нг/мл, ДЧ 85 %, ДС 75 %		
	• Ступінь підвищення IGF-1 більше порогового рівня тісно пов’язаний з виразністю когнітивних порушень (переважно у виконавчому домені) • Зниження рівня IGF-1 сироватки можна застосовувати в якості маркера ефективності терапії			
	Ступінь зниження рівня BDNF сироватки крові, пг/мл	853,0 (93,9)	727,62 (87,9)*	905,3 (59,6)§
		BDNF < 763 пг/мл з ДЧ 81 % та ДС 73 % диференціює пацієнтів з ВДР від осіб ГК		
	• Ступінь зниження периферичного BDNF < 763 пг/мл пов’язаний з виразністю порушень доменів уваги та оперативної пам’яті • Підвищення рівня BDNF сироватки можна застосовувати в якості маркера ефективності терапії			

Примітка 1. Дані представлені у вигляді медіани (верхній – нижній квартиль) або середнього (стандартного відхилення), або як пороговий рівень за даними ROC-аналізу;

Примітка 2. * – різниця достовірна між ГК та пацієнтами з активним ДЕ;

Примітка 3. § – різниця достовірна між пацієнтами з активним ДЕ та пацієнтами з відповіддю на лікування ДЕ або ремісією через вісім тижнів фармакотерапії;

Примітка 4. ДЕ – депресивний епізод;

Примітка 5. ДЧ – діагностична чутливість;

Примітка 6. ДС – діагностична специфічність.

Висновок

Розроблений діагностичний алгоритм дозволяє покроково діагностувати наявність, виразність та специфіку (переважне ураження різних клінічних доменів) когнітивної дисфункції у структурі ВДР. Запропонована панель нейропсихологічних тестів та біологічних маркерів зі встановленими в українській популяції пацієнтів пороговими значеннями дозволяє надійно ($p < 0,03$) відокремлювати пацієнтів з когнітивними порушеннями на тлі активного депресивного епізоду та оцінювати ефективність терапевтичних впливів.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ВДР є однією з найбільш важливих теоретичних та прикладних проблем сучасної психіатрії, зважаючи на його поширеність та соціально-економічні наслідки. [268] ВДР посідає друге місце в структурі психічних захворювань, [140] а соціально-економічний тягар, зумовлений ним, значною мірою пов'язаний зі втратою або зниженням продуктивності уражених осіб. [151, 282] Необхідність відновлення функціонування пацієнтів з ВДР на робочому місці, у соціумі та сім'ї спонукають до пошуку факторів, що негативно на нього впливають. Серед них визначне місце займає когнітивна дисфункція, яка поряд з афективними та соматичними симптомами є структурною ланкою клінічної картини ВДР. [204]

Аналіз публікацій, присвячених проблемі когнітивного функціонування при ВДР, виявив ряд контрверсійних та мало вивчених питань, вирішення яких має покращити діагностику, розуміння патогенезу та оптимізувати терапевтичні втручання в даного контингенту хворих.

Планувалося вивчити соціо-демографічні та анамнестичні фактори ризику та можливі протективні чинники когнітивної дисфункції у пацієнтів з ВДР.

Важливо було проаналізувати клінічну структуру когнітивного дефіциту при ВДР, його взаємозв'язки з психопатологічними проявами депресивного епізоду, вплив на різні ланки повсякденного функціонування пацієнтів та можливість досягнення ремісії.

Прикладним завданням було валідизувати діагностичні інструменти когнітивної дисфункції (PDQ-5, RAVLT, TMT-B, DSST) в українській когорті хворих. Відсутність вітчизняних даних про особливості порушень повсякденного функціонування пацієнтів з ВДР на роботі, у соціумі та сім'ї, також спонукала провести вивчення цього аспекту.

Необхідно було дослідити зміни низки нейробиологічних маркерів (BDNF, IGF-1, АКТГ та кортизолу сироватки) з метою валідизації діагнозу ВДР, когнітивних порушень у його структурі та оцінки ефективності фармакотерапії.

У результаті розв'язання комплексу зазначених невирішених проблем планувалося створити алгоритм діагностики когнітивного дефіциту у хворих з ВДР, заснований на клінічних критеріях та підкріплений панеллю валідизованих нейропсихологічних тестів та біологічних маркерів.

Для розв'язання поставлених завдань протягом 2016 – 2019 років було проведено комплексне клініко-параклінічне дослідження 205 осіб віком від 18 до 65 років на базі КУ «Обласна клінічна психіатрична лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя. На першому етапі обстежену когорту розділили на дві групи, у залежності від наявності ВДР: 75 осіб були включені у ГК, 130 пацієнтів склали групу ВДР згідно з критеріями DSM-5. Протокол обстеження (докладно див. розділ 2) включав валідні підходи до вивчення психопатологічних та когнітивних розладів, а також порушень функціонування у пацієнтів з ВДР. Параклінічне дослідження включало визначення сироваткових рівнів IGF-1, BDNF, кортизолу та АКТГ. На другому етапі ми оцінювали динаміку клінічних та параклінічних параметрів у 57 пацієнтів із активним депресивним епізодом після восьми тижнів лікування гнучкими дозами вортіоксетину або есциталопраму (10-20 мг / добу).

Аналіз соціо-демографічних характеристик встановив можливість подальших співстав досліджуваних когорт. Так, групи порівняння статистично не відрізнялися за віком, статтю та кількістю років отримання освіти. У ГК та серед пацієнтів з ВДР переважали жінки. Частка жінок у групі ВДР складала 68 %, що відповідає світовим епідеміологічним даним гендерного розподілу при даному розладі. [89] Більшість осіб у групах порівняння на момент дослідження була працевлаштована (81 % у ГК та 74 % в групі ВДР). Групи порівняння також не відрізнялися за сімейним станом.

У більшості пацієнтів це був перший депресивний епізод, середня тривалість якого складала 13,5 тижнів. Найбільш поширеними депресивними

симптомами були: гіпотимія (98 %), ангедонія (94 %), порушення концентрації уваги (93 %), втомлюваність (92 %); а найменш – суїцидальні думки (31 %). В обстеженій нами когорті переважали депресивні епізоди з тривожними рисами (75 %) та меланхолічними проявами (18 %). Це узгоджується з попередніми епідеміологічними даними, згідно з якими тривожний субтип депресивного епізоду зустрічається у 78 % пацієнтів з ВДР, [321] а меланхолічний – у 21 %. [283]

Поширеність когнітивних порушень за суб'єктивною оцінкою пацієнтів в активній фазі ВДР (90%) була співмірною з її розповсюдженістю за даними попередніх досліджень. [98, 123] Окрім суб'єктивних когнітивних порушень, нами були виявлені об'єктивні розлади в кількох доменах когніцій. Так, при вивченні різних аспектів пам'яті за допомогою тесту RAVLT продемонстровано, що пацієнти з ВДР достовірно гірше, ніж ГК виконували субтести на негайне пригадування вербальної інформації, проактивну та ретроактивну інтерференцію, що свідчило про наявність розладів короткотривалої (оперативної) пам'яті. За виразністю вказані порушення були легкими. Водночас, показники довготривалої пам'яті (відстрочене пригадування, і особливо – відстрочене впізнавання вербальної інформації) у групі ВДР відповідали нормі, хоча й були нижчими, ніж у ГК. Таким чином, дисмнестичний синдром у пацієнтів з ВДР характеризувався легкими розладами короткотривалої (оперативної) пам'яті при збереженні її довготривалих показників. Отримані нами результати мають деякі розбіжності з метааналітичними даними Ahern et al. (2017), [5] які також не виявили порушень у відстроченому впізнаванні вербальної інформації у пацієнтів з першим депресивним епізодом ВДР у порівнянні зі здоровим контролем, проте вони отримали лише тенденцію до невеликих порушень у вербальному запам'ятовуванні та незначні достовірні порушення у відстроченому пригадуванні слів (у нашому дослідженні пацієнти також достовірно відрізнялись від здорових осіб за даним показником, але їх результати відповідали нормативним даним). Відмінність у результатах

може бути пов'язана з тим, що ми проводили оцінку пацієнтів не тільки з першим епізодом ВДР.

Оцінка порушень вербальної пам'яті за RAVLT у нашому дослідженні має практичний результат. Нами вперше зроблено адаптований вітчизняний переклад RAVLT та доведено його валідність для вивчення когнітивних порушень в українських вибірках пацієнтів з ВДР. [Сучасні медичні технології]

Достовірні відмінності між групами пацієнтів та здорових осіб спостерігались при вивченні показників уваги. Встановлено, що показник середнього часу, затраченого на виконання тесту ТМТ-В, був суттєво вищим у групі пацієнтів з ВДР у порівнянні з ГК, що вказувало на порушення концентрації уваги та здатність до її переключення. Розлади уваги при ВДР мали в середньому помірну тяжкість. Низка попередніх досліджень також виявляла аналогічні порушення уваги за ТМТ-В як у загальній когорті пацієнтів з ВДР, [43, 201] так і у депресивних хворих похилого віку. [5, 147, 235, 270]

Наявність помірної виконавчої дисфункції за тестом DSST відрізняла пацієнтів з активним ДЕ від здорових осіб. Слід зазначити, що середній бал DSST (51) у пацієнтів з ВДР до початку лікування в нашому дослідженні був подібним до середніх показників, що були отримані в китайських (50,7) [302] та японських пацієнтів з ВДР (54,3), [277] та дещо вищим, ніж у порівняних популяціях США та Європи (42,0 у FOCUS та 43,1 у CONNECT). [186, 202] Зважаючи на залежність формування вищих когнітивних процесів у людини від соціальних умов існування [3], дані відмінності, серед іншого, можуть бути частково пов'язані з культуральною предиспозицією пацієнтів із різних географічних регіонів.

Важливим є встановлений нами факт, що всі діагностично значущі розлади когніцій при ВДР мали помірні достовірні кореляційні зв'язки між собою (r_s на рівні 0,52 – 0,58, $p < 0,05$). Це може вказувати на порушення спільних анатомо-функціональних механізмів, що лежать у їх основі. Наразі вищезазначені нейрокогнітивні порушення оперативної пам'яті, уваги, виконавчих функцій у хворих з ВДР пов'язують зі зниженим функціонуванням префронтально-

цингулярних областей, включаючи дорсолатеральний та вентролатеральний відділи префронтальної та передньої поясної кори. [83, 97, 115, 138]

Попередні дослідження продемонстрували, що вік є додатковим негативним фактором впливу на когнітивне функціонування пацієнтів з ВДР. [62, 281] Даний концепт знайшов подальший розвиток у нашому дослідженні. Ми довели, що достовірне погіршення виконання об'єктивних когнітивних тестів між групою ВДР та ГК мало місце в кожній віковій групі. Більше того, нами вперше знайдені межеві результати виконання цих тестів, які з високою чутливістю та специфічністю відокремлювали осіб з ВДР від здорових осіб.

Аналіз впливу тяжкості депресивного епізоду на рівень когнітивних порушень у різних доменах дозволив зробити важливі нові припущення щодо можливих етіопатогенетичних механізмів нейрокогнітивної дисфункції при ВДР. Нами встановлено, що тяжкість депресії має різні взаємини зі ступенем ураження основних патогномонічних когнітивних доменів. Так, лише розлади уваги закономірно збільшувалися з поглибленням тяжкості депресивного епізоду. Водночас, порушення оперативної пам'яті достовірно наростали тільки у пацієнтів з тяжким депресивним епізодом, не мавши відмінностей від ГК при легкому та помірному депресивному епізоді. Тяжкість виконавчої дисфункції взагалі була однаковою на всіх рівнях вираженості депресивного епізоду. Дані результати говорять про те, що тяжкість депресивного епізоду є фактором ризику поглиблення порушень уваги та оперативної пам'яті. Тому ці когнітивні порушення можна віднести до «станів» (state), залежних від загострення ВДР. «Незалежність» тяжкості виконавчої дисфункції від глибини депресивного епізоду з найбільшою вірогідністю свідчить про те, що вона є предиспозицією, ендотипом, «характерною рисою» (trait) осіб, що схильні до ВДР. Нами також було продемонстровано, що на рівні тренду всі специфічні когнітивні розлади погіршувались при рекурентному перебігу ВДР. Даний факт може свідчити про те, що когнітивні порушення можуть бути «шрамом» (scar), який поглиблюється зі збільшенням кількості повторних епізодів ВДР.

У нашому дослідженні також вперше було встановлено тяжкість яких симптомів депресивного епізоду впливає на виразність стан-залежних (пов'язаних із загостренням ВДР) когнітивних порушень. Продемонстровано, що розлади оперативної пам'яті мали найбільші кореляції з тяжкістю гіпотимії, ангедонії, тривоги, втоми та песимістичним сприйняттям світу; погіршення довільної уваги – з гіпотимією та ангедонією. Порушення виконавчих функцій мали помірні достовірні взаємозв'язки лише з гіпотимією. Таким чином, отримані результати розширили уяви про клінічні предиктори когнітивної дисфункції при ВДР.

Узагальнюючи отримані дані цього етапу нашого дослідження, можна констатувати, що до факторів ризику виникнення та поглиблення когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР відносяться вік, тяжкість та рекурентність депресивного епізоду, а також вираженість ключових симптомів ВДР – гіпотимії та ангедонії.

Аналіз рівня функціонування пацієнтів з ВДР виявив наступні закономірності. Розлади функціонування були виявлені у всіх пацієнтів з депресивним епізодом. При цьому, тяжкість порушень загалом та окремих його аспектів була помірною. Домени соціального та сімейного функціонування страждали дещо більше ніж робочого. 84 % пацієнтів відмічали в середньому три непродуктивних робочих дні на тиждень, коли вони не могли з достатньою ефективністю виконувати свої обов'язки (явище презентеїзму). Показник абсентеїзму (відсутності на роботі внаслідок свого розладу) в групі пацієнтів був мінімальним. Виразність розладів функціонування загалом та всіх його складових достовірно зростала зі збільшенням тяжкості депресивного епізоду. Особливістю помірних та важких депресивних епізодів було переважання розладів соціального функціонування над порушеннями робочого та сімейного.

Рівень порушень загального функціонування та окремих областей у нашому дослідженні був співставним з результатами попередніх крос-секційних досліджень PERFORM-K (у Південній Кореї), [145] PERFORM-J (у Японії) [277] та проспективного дослідження PERFORM (у Європі). [112] Крім того наші дані узгоджуються з отриманими в дослідженнях PERFORM, PERFORM-J,

PERFORM-K та проспективному дослідженні PROACT (у Китаї) стосовно рівня презентеїзму, в яких відсоток непродуктивного робочого часу становив від 50 % до 60 %. [112, 145, 277, 302] Проте на відміну від наших результатів, у цих дослідженнях був виявлений вищий рівень абсентеїзму: 20 % пропущеного робочого часу в Південній Кореї, 26 % у Китаї, 30 % у Японії, 32 % у Європі. [112, 145, 277, 302] Низький рівень абсентеїзму в нашому дослідженні може бути поясненим культуральними відмінностями у відношенні до роботи.

Нами було встановлено яке місце за впливом на порушення функціонування пацієнтів з ВДР займає когнітивна дисфункція в порівнянні з іншими клінічними складовими депресивного епізоду. Слід підкреслити, що на робоче функціонування достовірний вплив мали лише нейрокогнітивні порушення ($\beta = 0,24$, $p = 0,01$) та прояви астенії ($\beta = 0,21$, $p = 0,02$). Розлади соціального функціонування були найбільш опосередковані тяжкістю гіпотимії за сприйняттям пацієнта ($\beta = 0,39$, $p = 0,02$), ангедонічного синдрому ($\beta = 0,25$, $p = 0,02$) та нейрокогнітивних порушень ($\beta = 0,19$, $p = 0,02$). Розлади сімейного функціонування були під достовірним впливом ангедонії ($\beta = 0,40$, $p < 0,0001$), гіпотимії за суб'єктивною оцінкою хворих ($\beta = 0,37$, $p = 0,02$) та негативних емоційних когнітивних дисторсій ($\beta = 0,18$, $p = 0,02$). Рівень порушень загального функціонування залежав від ступеню гіпотимії ($\beta = 0,29$, $p = 0,03$), ангедонії ($\beta = 0,25$, $p = 0,003$), нейрокогнітивних розладів ($\beta = 0,20$, $p = 0,003$) та негативного сприйняття світу ($\beta = 0,13$, $p = 0,04$). Тож, нейрокогнітивні порушення були основним предиктором зниження робочого функціонування, а також поряд з ключовими симптомами депресивного епізоду (ангедонією та гіпотимією) визначали рівень загального та соціального функціонування.

Лише невелика кількість попередніх досліджень з різною методологією вивчала вплив окремих симптомів депресивного епізоду на функціонування пацієнтів. Fried та Nesse (2014) виявили, що когнітивний дефіцит є другим найважливішим фактором, пов'язаним із загальним функціонуванням, поступаючись лише гіпотимії. [93] Автори також показали, що зниження когнітивного функціонування разом з гіпотимією сприяють зниженню

продуктивності на робочому місці. На відміну від наших даних, астенія мала незначний вплив на вказаний показник. Як і в нашому дослідженні, аналіз Fried та Nesse (2014) встановив, що когнітивні проблеми поступаються за впливом на соціальне функціонування порівняно з ключовими афективними симптомами (ангедонією та гіпотимією). На противагу нашим результатам, когнітивна дисфункція відігравала значну роль у порушенні функціонування вдома. [93] Можна припустити, що ці відмінності у впливі когніцій на соціальне функціонування є наслідком культуральних особливостей досліджуваних вибірок пацієнтів.

У нашому дослідженні вперше було оцінено які домени когніцій найбільше опосередковують різні ланки функціонування. З-поміж когнітивних порушень найбільший вплив на робоче, соціальне, сімейне та загальне функціонування мали розлади оперативної пам'яті (RAVLT, негайне пригадування, β на рівні $-0,46 - -0,56$, $p < 0,0001$). Також на функціональні розлади на роботі достовірно впливали порушення виконавчих функцій (DSST, $\beta = -0,20$, $p = 0,03$), проте цей вплив був удвічі меншим. Таким чином, ключовим когнітивним синдромом, що негативно впливав на робоче, соціальне, сімейне та загальне функціонування пацієнтів з ВДР, було погіршення оперативної пам'яті. Зниження виконавчих функцій робило додатковий внесок у порушення робочого функціонування.

Провідний вплив розладів оперативної пам'яті на порушення функціонування можна пояснити тим, що вона опосередковує значну кількість видів діяльності в повсякденному житті, таких як утримання та обробка інформації, здатність завершувати справи, пам'ятати інструкції тощо. [28] Тому у хворих на ВДР порушення оперативної пам'яті разом з проблемами уваги та виконавчої дисфункції погіршують різні аспекти щоденного функціонування поряд з основними симптомами ВДР. Відповідно, клінічна оцінка виявлених патогномонічних когнітивних порушень повинна стати невід'ємною частиною діагностики ВДР та вибору цільових втручань.

Результати дослідження низки біомаркерів дозволили визначити їх діагностичне значення для ВДР та зв'язок з когнітивними порушеннями при ВДР.

Ми виявили, що сироватковий рівень IGF-1 достовірно підвищувався у пацієнтів з активним депресивним епізодом порівняно з ГК. Зважаючи на наявність доведеної тенденції зниження периферичного IGF-1 з віком, за допомогою ROC-аналізу нами були встановлені порогові рівні IGF-1 сироватки для відокремлення пацієнтів з депресивним епізодом від здорових осіб як у загальній віковій популяції ($> 178,00$ нг/мл з показниками чутливості та специфічності відповідно 83 % та 71 %), так і для окремих вікових груп до 55 років. Для пацієнтів віком 18-24 років пороговий рівень IGF-1 сироватки становив 210 нг/мл (чутливість 88 %; специфічність 71 %), 25-34 років – 186 нг/мл (чутливість 86 %; специфічність 69 %), 35-44 років – 178 нг/мл (чутливість 84 %; специфічність 100 %), 45-54 років – 176 нг/мл (чутливість 85 %; специфічність 75 %).

Ступінь підвищення концентрації IGF-1 сироватки найбільш тісно був пов'язаний з тяжкістю (r_s на рівні 0,48 – 0,51, $p < 0,05$) та тривалістю депресивного епізоду ($r_s = 0,42$, $p < 0,05$), а також виразністю окремих його проявів. Серед останніх найбільш суттєву роль відігравали гіпотимія ($\beta = 0,92$, $p < 0,05$), тривожні розлади ($\beta = 0,55$, $p < 0,05$) та когнітивні порушення ($\beta = 0,51$, $p < 0,05$). Серед когнітивних порушень з підвищенням периферичного IGF-1 переважно корелювали тести на виконавчу дисфункцію ($\beta = -0,21$ – $-0,38$, $p < 0,05$). Отже, збільшення сироваткових концентрацій IGF-1 може вважатися надійним біологічним маркером для об'єктивізації депресивного епізоду в активній фазі, а також наявності порушень домену виконавчих функцій у його структурі.

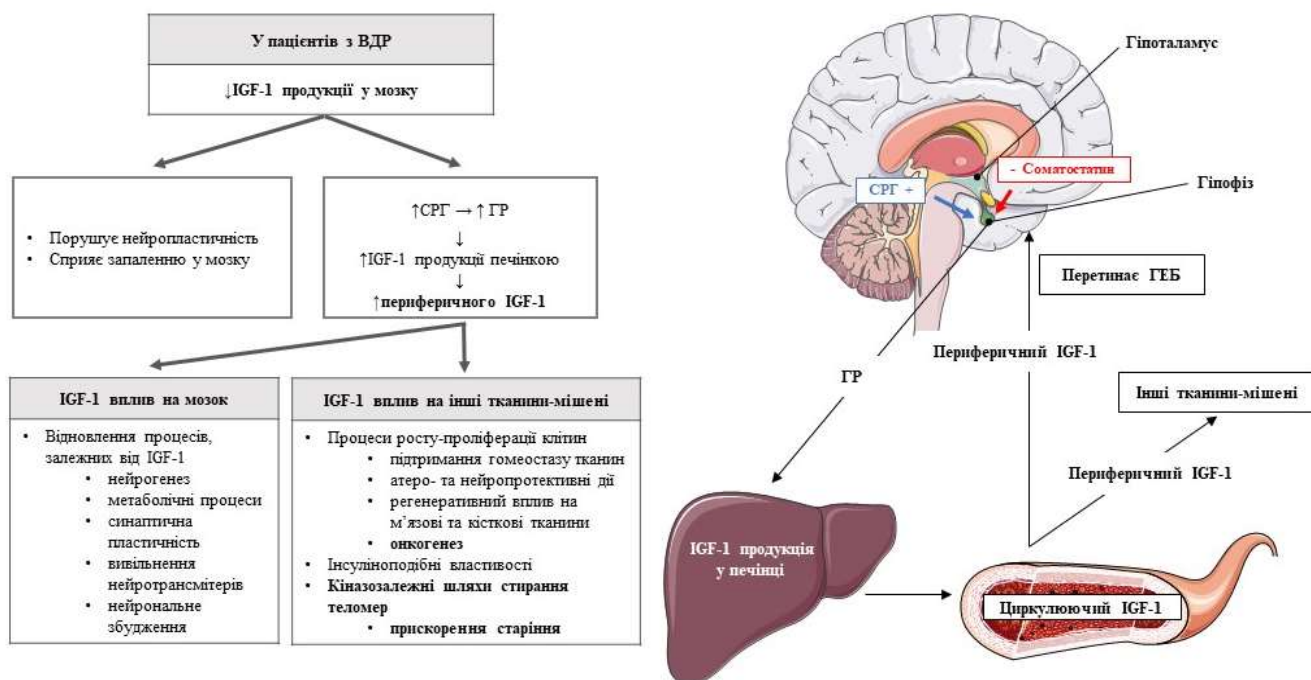
Підвищення периферичних рівнів IGF-1 у пацієнтів з активним депресивним епізодом було встановлено в попередніх дослідженнях. [34, 68, 91, 148, 169, 292] Тим не менш, специфічним аспектом нашого дослідження було те, що ми вперше отримали значення граничних показників сироваткового IGF-1 для відокремлення хворих з ВДР від ГК у різних вікових групах, враховуючи доведений факт його зменшення з віком. Отримані нами показники порогових рівнів IGF-1 можуть бути використані для диференціації пацієнтів з ВДР від ГК.

Ідентифікація своєрідних симптомів депресивного епізоду, що мають значні асоціації з рівнем IGF-1, була ще однією особливістю нашого дослідження.

До них відносились гіпотимія, тривога та когнітивні розлади (найбільш виражені порушення виконавчих функцій). Виявлений зв'язок між IGF-1 та гіпотимією, тривогою і когнітивними порушеннями вказує на патогенну або компенсаторну роль IGF-1 для розвитку згаданих симптомів. Це можна пояснити тим, що згадані симптоми регулюються регіонами мозку, в яких присутні рецептори IGF-1, а саме в префронтальній корі, парагіпокампах, гіпокампах та мигдалинах. [15, 67, 293] Взаємозв'язки між концентрацією IGF-1 у крові та когнітивним функціонуванням при ВДР до цього були вивчені лише в осіб похилого та старечого віку і одержані результати суперечать нашим. Так, Rueda et al. виявили позитивну кореляцію між рівнями IGF-1 та когнітивним функціонуванням у жінок, [247] що також було продемонстровано в іншому дослідженні здорових чоловіків. [7] Крім того, попереднє дослідження осіб старше 50 років показало, що зменшення рівня IGF-1 у плазмі крові було суттєво пов'язано зі зниженням когнітивного функціонування та більшою поширеністю депресивних симптомів. [178] Зворотний зв'язок, виявлений у людей похилого віку, може бути пояснений соматопаузою, тобто секреція IGF-1 падає зі збільшенням віку в здорових дорослих. [14, 61, 292] Цим також можна пояснити неможливість диференціації пацієнтів з ВДР від ГК за сироватковим рівнем IGF-1 у групі осіб старше 55 років у нашому дослідженні. Виявлені розбіжності між рівнями IGF-1 у молодих та літніх пацієнтів з ВДР можуть свідчити про неоднакову патогенну роль нейротрофіну в цих вікових групах.

Посилення периферичної експресії IGF-1 у пацієнтів з ВДР може бути компенсаторним механізмом внаслідок зниження його синтезу в мозку [34] та біодоступності за рахунок зменшення чутливості рецепторів IGF-1 під час нейрозапалення. [292] Зменшення вироблення IGF-1 у мозку призводить до порушення процесів нейропластичності та посилює нейрозапалення, що призводить до морфологічних змін у регіонах мозку, відповідальних за емоційну та когнітивну обробку, що призводить до гіпотимії та когнітивних порушень. [174] У нашій гіпотезі ми припустили, що у відповідь на недостатню концентрацію IGF-1 у мозку активується гіпоталамо-гіпофізарно-соматотропна

вісь (рис. 8.1). [175] Як наслідок, за рахунок гормону росту стимулюється периферійне вироблення IGF-1 у печінці. У результаті, концентрація IGF-1 у крові збільшується. За нашою гіпотезою, яка стосується IGF-1 залежного зв'язку між ВДР та старінням, периферична гіперекспресія IGF-1 має як позитивні ефекти, такі як відновлення механізмів, залежних від IGF-1, у мозку, так і негативні. [175] Серед них – активація деяких внутрішньоклітинних месенджерів (Rho-кіназ), які посилюють проліферацію стовбурових клітин. Це призводить до зменшення теломер у стовбурових клітинах. У свою чергу, це зменшує резервну здатність стовбурових клітин до відновлення тканин і органів, що є ключовим механізмом прискореного старіння. [175]



Примітка. Зниження експресії IGF-1 у мозку у хворих на ВДР призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-соматотропної осі і, зрештою, до надмірної експресії IGF-1 печінкою. Після проходження гематоенцефалічного бар'єру нейротрофін відновлює IGF-1-залежні процеси. Тим не менше, системна надмірна експресія IGF-1 може індукувати внутрішньоклітинні кіназозалежні шляхи стирання теломер, що прискорює процеси старіння. ГЕБ - гематоенцефалічний бар'єр; ГР - гормон росту; CRG – соматотропін-релізінг-гормон

Рисунок 8.1 – Церебральні та системні наслідки збільшення периферичної продукції IGF-1 у пацієнтів з ВДР

У нашому дослідженні ми також продемонстрували діагностичну значимість сироваткового рівня BDNF при ВДР. На відміну від IGF-1, концентрація BDNF у сироватці достовірно знижувалася у пацієнтів з активним депресивним епізодом. Ці результати узгоджуються з попередніми роботами, в яких виявлено зменшення рівня BDNF у сироватці та плазмі крові у депресивних людей порівняно зі здоровими особами. [41, 107, 130, 134, 171, 210, 214, 229, 252, 257, 259, 316] За допомогою ROC-аналізу нами встановлений пороговий рівень BDNF сироватки < 763 пг/мл, який забезпечував можливість диференціювати хворих в активній фазі ВДР від ГК з чутливістю у 81 % та специфічністю у 73 %.

Нами вперше було показано, що поєднане використання показників BDNF та IGF-1 сироватки забезпечує суттєво точніше відокремлення пацієнтів з ВДР від здорових осіб (AUC $0,916 \pm 0,033$ (95 % ДІ: 0,852-0,981; $p < 0,0001$), яке перевищувало дискримінаційні можливості BDNF (AUC $0,840 \pm 0,048$ (95 % ДІ: 0,746-0,933; $p < 0,0001$)) та IGF-1 нарізно (AUC $0,824 \pm 0,051$ (95 % ДІ: 0,724-0,924; $p < 0,0001$)). Тому одночасне визначення рівнів BDNF та IGF-1 у сироватці крові може бути потенційною комбінацією біомаркерів для діагностики ВДР. На даний час було проведено лише два дослідження, що вивчали діагностичні можливості комбінації біомаркерів для діагностики ВДР. Так, було показано, що tPA, BDNF, TrkB, proBDNF і p75NTR може бути діагностичною панеллю біомаркерів для ВДР, [130] а комбінація висхідних концентрацій BDNF, FGF-2, TNF- α і 5-HT може передбачати ефективність терапії есциталопрамом. [312]

Ступінь зниження периферичних рівнів BDNF був пов'язаний з тяжкістю (r_s на рівні $-0,42 - -0,43$, $p < 0,05$) та тривалістю депресивного епізоду ($r_s = -0,36$, $p < 0,05$), а також виразністю окремих його клінічних характеристик. Серед них за шкалою MADRS найбільш суттєву роль відігравали зниження енергетичного потенціалу (втома) ($\beta = 1,05$, $p < 0,05$) та порушення сну ($\beta = 0,66$, $p < 0,05$). Когнітивні порушення мали відносно менший взаємозв'язок зі зниженням сироваткового BDNF у порівнянні з їх кореляціями з підвищенням IGF-1.

Зі зменшенням експресії BDNF переважно корелювали розлади уваги за TMT-B ($\beta = -0,30, p < 0,05$) та оперативної пам'яті за відповідними субтестами RAVLT ($\beta = 0,28, p < 0,05$). Отже, зменшення сироваткових концентрацій BDNF може вважатися надійним біологічним маркером для об'єктивізації депресивного епізоду в активній фазі, та в дещо меншій мірі – наявності порушень доменів уваги та оперативної пам'яті в його структурі.

Отримані нами результати співставні з літературними джерелами, в яких виявили кореляцію між рівнями BDNF та наявністю психомоторних порушень, [233] тяжкістю, [142, 316] тривалістю депресивного епізоду, [142] гіршим виконанням TMT-B [217] та тестів на відстрочене вербальне відкликання. [84] Слід зазначити, що ці дослідження вивчали тільки кореляційний зв'язок між концентрацією BDNF та когнітивним порушенням у пацієнтів, що вже приймали фармакотерапію [84] або в дослідження були включені лише пацієнти молодого віку ((26 ± 4) роки). [217] Тим не менш, є дослідження, що не виявило асоціацій між рівнем BDNF у плазмі пацієнтів та когнітивним функціонуванням. [214]

Відмінністю нашого дослідження було те, що ми вивчали зв'язок між BDNF та когнітивними порушеннями у пацієнтів, що не приймали фармакотерапію на момент оцінки когнітивних функцій, віковий діапазон нашої вибірки пацієнтів був ширшим, крім того, ми оцінювали внесок кожного когнітивного домену поряд із іншими.

На етапі дослідження маркерів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі було встановлено, що сироваткові рівні кортизолу слабо корелювали з наявністю ВДР ($r_s = 0,25, p < 0,01$), а також вираженістю ($r_s = 0,29, p < 0,01$) та тривалістю поточного депресивного епізоду ($r_s = 0,21, p < 0,05$), що узгоджується з результатами попередніх досліджень. [223, 274] Крім того, ми виявили, що вищі концентрації кортизолу були слабо достовірно пов'язані з гіршим виконанням субтесту RAVLT на відстрочене впізнавання ($r_s = -0,17, p < 0,05$), що може бути клінічним підтвердженням негативного впливу високих концентрацій кортизолу на гіпокамп при ВДР. Проте, згідно з отриманими нами результатами рівні кортизолу та АКТГ не можуть вважатися надійними нейробиологічними

параметрами ні для валідизації наявності активного депресивного епізоду (діагностична модель для кортизолу була слабкою – площа під кривою $0,657 \pm 0,049$ (95 % ДІ: 0,560-0,754; $p = 0,002$), модель для АКТГ була недостовірною з AUC $0,547 \pm 0,054$ (95 % ДІ: 0,442-0,653; $p = 0,39$)), ні для об'єктивізації окремих його характеристик, включаючи когнітивну дисфункцію.

Нами також було досліджено вплив фармакотерапії на динаміку когнітивних та функціональних порушень та низки нейробіологічних маркерів у осіб з ВДР. У 57 пацієнтів із активним депресивним епізодом, що протягом восьми тижнів приймали гнучкі дози (10 мг – 20 мг) вортіоксетину або есциталопраму, нами виявлено достовірне поліпшення показників загальної тяжкості депресивного епізоду, з достовірно більш вираженими змінами на тлі застосування вортіоксетину (за CGI-S, CGI-I). Крім того, були одержані докази прокогнітивного ефекту вортіоксетину та есциталопраму у пацієнтів із ВДР. Обидва препарати позитивно впливали на когнітивну дисфункцію, однак вортіоксетин порівняно з есциталопрамом більш виразно покращував параметри оперативної пам'яті, виконавчих функцій та уваги. Подібно до впливу на когніції, вортіоксетин та есциталопрам покращили всі аспекти щоденного функціонування. Водночас, позитивний вплив вортіоксетину на робоче, соціальне, сімейне та загальне функціонування був достовірно значнішим.

Єдине рандомізоване паралельно групове дослідження, в якому також порівнювали ефект вортіоксетину та есциталопраму на когнітивні функції було проведено Vieta et al. (2018). [297] У дане дослідження були включені пацієнти з неадекватною відповіддю на попередню антидепресантну терапію. Через вісім тижнів лікування було виявлено, що вортіоксетин у порівнянні з есциталопрамом на рівні тренду більш виражено покращував показники виконання об'єктивних когнітивних тестів та функціонування. [297] Baune et al. (2018) та McIntyre et al. (2016) також встановили, що поліпшення когніцій за тестом DSST та функціонування було більш вираженим після фармакотерапії вортіоксетином у порівнянні з пароксетином та дулоксетином. [22, 198]

Ці зміни були достовірними і не залежали від динаміки депресивних симптомів. [22, 198] Нормалізацію когнітивних функцій (за тестами RAVLT, TMT-B, DSST) при ВДР на тлі прийому вортіоксетину підтверджують результати попередніх плацебо-контрольованих масштабних досліджень [136, 186, 202] Більше того, метааналіз Baune et al. (2018) показав, що з-поміж антидепресантних препаратів лише вортіоксетин достовірно покращував результати DSST у порівнянні з плацебо, його позитивний вплив був найбільшим у порівнянні з іншими антидепресантами. [18]

На противагу, у нещодавньому дослідження Inoue et al. (2020) вортіоксетин у порівнянні з плацебо достовірно покращував лише параметри суб'єктивного когнітивного функціонування (PDQ-5) без достовірної різниці впливу між плацебо та вортіоксетином на об'єктивні когнітивні показники. [127] Відсутність достовірної різниці можна пояснити тим, що з дослідження Inoue et al. (2020) не були виключені пацієнти з ВДР, що мали високі висхідні показники когнітивних функцій за тестом DSST (≥ 70 балів).

Особливістю нашого дослідження було те що, ми виявили статистично більший позитивний вплив терапії вортіоксетином на оперативну пам'ять та всі домени функціонування в порівнянні з есциталопрамом.

Більш виражений позитивний вплив вортіоксетину на когнітивні функції можна пояснити мультимодальним профілем препарату, який поєднує дію на моноамінергічні та глутаматергічну системи. [253] Модифікація вивільнення нейротрансмітерів цих систем може поліпшити когнітивні симптоми, змінивши ефективність обробки інформації у конкретних мозкових колах. [272] Крім того, останні нейровізуалізаційні дані показують, що вортіоксетин має прямий вплив на мозкове коло, що підтримує робочу пам'ять, незалежно від впливу на гіпотимію. [267]

Наші результати стосовно позитивного впливу фармакотерапії есциталопрамом та вортіоксетином на функціональні порушення узгоджуються з попередніми дослідженнями, які показали, що вортіоксетин у порівнянні з плацебо достовірно поліпшує загальне функціонування пацієнтів, [90]

а покращення продуктивності на робочому місці після 12 тижнів терапії вортиоксетином значно пов'язане з поліпшенням когнітивної дисфункції. [58] Ефективність есциталопраму щодо покращення показників функціонування за SDS була доведена в ряді досліджень [125, 197, 303] та зведеному аналізі Sheehan et al. [262] Особливістю нашого дослідження було те, що ми вперше порівняли вплив вортиоксетину та есциталопраму на функціонування.

Крім того, у своєму дослідженні ми вперше оцінили регрес яких симптомів депресивного епізоду мав найбільший вплив на динаміку різних аспектів функціонування і виявили, що зменшення когнітивної дисфункції було ключовим фактором, пов'язаним із відновленням загального функціонування ($\beta = 0,44$, $p = 0,008$) та одним із основних чинників (разом з гіпотимією та тривогою), що поліпшував функціонування на робочому місці ($\beta = 0,35$, $p = 0,03$). З-поміж когнітивних функцій покращення оперативної пам'яті відігравало ключову роль у відновленні робочого ($\beta = -0,33$, $p = 0,03$) та соціального функціонування ($\beta = -0,32$, $p = 0,03$), показників уваги – сімейного ($\beta = 0,28$, $p = 0,04$), а виконавчих функцій – загального функціонування ($\beta = -0,34$, $p = 0,02$).

Одним із важливих результатів нашого дослідження було те, що поліпшення когнітивних симптомів («концентрація» за шкалою MADRS) було ключовим фактором відновлення загального функціонування та серед вирішальних факторів, що сприяли покращенню функціонування на робочому місці. Очевидно, що отриманий нами більш потужний вплив вортиоксетину на когнітивні та функціональні розлади сприяв більш частому досягненню ремісії пацієнтами порівняно з есциталопрамом (62 % ремітерів у групі вортиоксетину, 48 % – у групі есциталопраму).

Нами також були оцінені зміни IGF-1 та BDNF сироватки крові на тлі лікування. Через вісім тижнів терапії продемонстровано, що концентрація IGF-1 сироватки достовірно знижувалась як у групі есциталопраму, так і в групі вортиоксетину без достовірної різниці між препаратами. Крім того, після лікування середня концентрація IGF-1 у загальній групі пацієнтів статистично

не відрізнялась від середньої концентрації IGF-1 у здорових осіб (176,6 (63,7) нг/мл vs 165,9 (55,7) нг/мл, $p = 0,38$).

Дані про значне зниження концентрації IGF-1 у сироватці крові на тлі терапії вортіоксетином та есциталопрамом, отримані нами, підтримуються декількома попередніми дослідженнями, в яких амітриптилін, докsepін, флуоксетин, пароксетин призводили до значного зниження периферичних рівнів IGF-1. [68, 260, 305] Для вортіоксетину та есциталопраму такі докази були отримані вперше. Ми можемо припустити, що лікування вортіоксетином та есциталопрамом збільшує мозкову передачу моноамінів. Це запускає сигнальний каскад передачі інформації у гені постсинаптичного нейрона, що призводить до посилення регуляції генів нейротрофінів, зокрема IGF-1. Відновлення церебральної концентрації IGF-1 знижує потребу в його надмірній експресії печінкою, що призводить до зниження рівня IGF-1 у сироватці крові. Тому, згідно з нашою гіпотезою, можна припустити, що вортіоксетин та есциталопрам можуть бути ефективними проти прогеричних механізмів, залежних від IGF-1. Тим не менш, прямий вплив вортіоксетину та есциталопраму на молекулярні механізми старіння потребує подальшого дослідження.

Динаміка концентрації BDNF після восьми тижнів проведеної фармакотерапії була оцінена у 29 пацієнтів з ВДР. Сироваткові рівні BDNF достовірно збільшувались в обох групах, без достовірної різниці між препаратами. Більше того, середня концентрація BDNF у загальній когорті пацієнтів після лікування була вищою, ніж середня концентрація BDNF у здорових осіб (905,3 (59,6) нг/мл vs 853,0 (93,9) нг/мл, $p = 0,01$).

Раніше було показано, що ряд антидепресантів підвищують рівень BDNF у сироватці та плазмі крові в осіб з ВДР порівняно з початковими рівнями до лікування, включаючи агомелатин, [107] венлафаксин, [195, 320] вортіоксетин, [252, 314] дезвенлафаксин, [99] дулоксетин, [130] есциталопрам, [130, 155, 163, 193, 309, 320] мілнаципран, [316] пароксетин, [207, 214, 316, 320] сертралін, [195, 309, 320] флуоксетин, [16, 99, 107, 207] циталопрам. [109] Однак є роботи, що демонструють, що не всі антидепресанти підвищують концентрацію BDNF,

[209] крім того, підвищення рівня концентрації BDNF, викликане антидепресантами, є більш вираженим у пацієнтів, що мають відповідь на терапію порівняно з тими, у котрих відсутня відповідь. [30, 95, 154, 164] Окрім фармакологічних втручань, підвищують рівень BDNF високоінтенсивні вправи, [315] електросудомна терапія [38, 146, 241, 294] та глибока стимуляція мозку. [64] Згідно з дослідженнями на тваринах, вортіоксетин покращує поведінку депресивних гризунів, ймовірно, впливаючи на експресію BDNF у дорсальному та вентральному гіпокампі. [36, 317] Крім того, було показано, що в порівнянні з флуоксетином, тільки вортіоксетин значно підвищував концентрацію BDNF у гіпокампі в щурів [182] та посилював кількість синапсів та мітохондрій паралельно із підвищенням рівня BDNF. [55] Швидкі зміни концентрації BDNF та синаптичної / мітохондріальної пластичності гіпокампу під час лікування вортіоксетином можуть бути віднесені до модуляції вортіоксетином 5-HT-рецепторів. [55]

Ми першими порівняли вплив лікування вортіоксетином та есциталопрамом на рівні BDNF та не отримали різниці між двома препаратами. Після одержаних та опублікованих нами результатів [292], єдине дослідження, що також порівнювало вплив чотирьох тижнів лікування есциталопрамом та вортіоксетином на зміни концентрації BDNF, продемонструвало, що лише вортіоксетин значно підвищував концентрацію BDNF у плазмі крові ($p = 0,018$), на противагу від есциталопраму ($p = 0,379$). [78] Можливо, різниця в результатах пов'язана з тим, що тривалість згаданого дослідження була у два рази меншою за наше та були оцінені плазмові, а не сироваткові рівні BDNF.

Результати проведеного нами комплексного дослідження дозволили створити алгоритм діагностики когнітивних порушень у пацієнтів з ВДР, які з високою чутливістю та специфічністю відрізняють їх від осіб здорового контролю в кожній віковій групі. Патогномонічними нейропсихологічними характеристиками когнітивних порушень при ВДР нами виділені легкі порушення оперативної пам'яті, а також помірні порушення уваги та виконавчих функцій. Важливою рисою запропонованого нами алгоритму визначення когнітивних

порушень при ВДР є поєднання якісного та кількісного підходів оцінки когнітивних порушень, а також оцінка змін низки біологічних маркерів. Категоріальні підходи реалізовані у виявлених якісних клінічних характеристиках когнітивних порушень саме при ВДР, які дозволяють відносити їх до відповідних діагностичних категорій. Для реалізації кількісного підходу до діагностики когнітивних порушень при ВДР представлена панель діагностичних тестів, а також їх кількісні показники, які дозволяють оцінювати наявність когнітивних порушень пацієнтів з ВДР у кожній віковій групі. Важливо зазначити, що крім клінічної шкали та тестів дана панель доповнена біологічними маркерами (рівні сироваткової концентрації IGF-1 та BDNF).

Запропонований нами алгоритм та критерії діагностики дозволяють з високою чутливістю та специфічністю виявляти пацієнтів з когнітивними порушеннями при ВДР, а в подальшому оцінювати ефективність терапевтичних втручань.

ВИСНОВКИ

1. Дисертаційна робота розв'язує важливе науково-прикладне завдання покращення діагностики когнітивних порушень та валідизації оцінки ефективності терапії у пацієнтів з ВДР на основі комплексного застосування клініко-нейропсихологічного підходу та вивчення низки нейробіологічних маркерів.

2. Нейрокогнітивна дисфункція є ключовим проявом депресивного епізоду, який за значенням не поступається його патогномонічним діагностичним характеристикам.

2.1. Когнітивні порушення за суб'єктивною оцінкою пацієнтів виявляються в 93 % випадків активної фази ВДР, а їх вираженість є достовірно більшою, ніж у здорових осіб.

2.2. Когнітивна дисфункція має місце в кожній віковій категорії пацієнтів, не зважаючи на загальну тенденцію погіршення когнітивних показників з віком.

2.3. Об'єктивно когнітивні порушення при активному депресивному епізоді представлені патогенетично пов'язаними розладами оперативної пам'яті, довільної уваги та виконавчих функцій, які разом з гіпотимією, ангедонією, тривожними проявами та негативними когнітивними дисторсіями формують єдиний когнітивно-емоційний синдромокомплекс.

2.4. Ступінь когнітивних розладів у різних доменах має неоднакові взаємини із загальною тяжкістю депресії. Розлади уваги закономірно поглиблюються зі збільшенням виразності депресивного епізоду. Порушення оперативної пам'яті достовірно нарастають лише у пацієнтів з тяжким депресивним епізодом. Тяжкість виконавчої дисфункції однакова на всіх рівнях вираженості депресивного епізоду. Тому порушення уваги та оперативної пам'яті є «станами», що залежать від загострення ВДР, а виконавча дисфункція – ендотипом осіб, що схильні до ВДР.

2.5. Визначені в дослідженні порогові рівні результатів виконання когнітивних тестів для дискримінації пацієнтів з ВДР від здорових осіб у різних вікових категоріях мають гарні показники сенситивності та специфічності, що дозволяє використовувати їх для виявлення когнітивних порушень при ВДР в українській популяції.

3. Нейрокогнітивні порушення є основним предиктором зниження робочого функціонування ($\beta = 0,24$, $p = 0,01$), а також поряд з ключовими симптомами депресивного епізоду (ангедонією та гіпотимією) визначають рівень загального ($\beta = 0,20$, $p = 0,003$) та соціального ($\beta = 0,19$, $p = 0,02$) функціонування. Головним когнітивним синдромом, що негативно впливає на робоче, соціальне, сімейне та загальне функціонування пацієнтів з ВДР, є погіршення оперативної пам'яті. Зниження виконавчих функцій робить додатковий внесок у порушення робочого функціонування.

4. Вивчені нейробиологічні маркери IGF-1 та BDNF закономірно змінюються у хворих з активним депресивним епізодом. Ці зміни з високою чутливістю та специфічністю вказують на діагноз загострення ВДР, а також об'єктивізують порушення низки когнітивних доменів.

4.1. Сироватковий рівень IGF-1 достовірно підвищується в загальній популяції пацієнтів з активним депресивним епізодом (пороговий рівень дискримінації зі здоровими особами $> 178,00$ нг/мл, чутливість 83 %, специфічність 71 %), а також в окремих вікових когортах до 55 років (18-24 років – > 210 нг/мл, чутливість 88 %, специфічність 71 %; 25-34 років – > 186 нг/мл, чутливість 86 %, специфічність 69 %; 35-44 років – > 178 нг/мл, чутливість 84 %, специфічність 100 %; 45-54 років – > 176 нг/мл, чутливість 85 %, специфічність 75 %), незважаючи на тенденцію до зниження периферичного IGF-1 з віком. Ступінь підвищення IGF-1 найбільш тісно пов'язаний з тяжкістю ($r_s = 0,48 - 0,51$, $p < 0,05$) та тривалістю депресивного епізоду ($r_s = 0,42$, $p < 0,05$), а також з виразністю когнітивних порушень ($\beta = 0,51$, $p < 0,05$) переважно у виконавчому домені ($\beta = -0,21 - -0,38$, $p < 0,05$). Кореляції периферичної гіперекспресії IGF-1 з розладами когніцій порівняні або переважають

взаємозв'язки цього нейротрофіну з ключовими клінічними проявами депресивного епізоду.

4.2. Сироватковий рівень BDNF достовірно знижується у пацієнтів з активним депресивним епізодом (пороговий рівень дискримінації зі здоровими особами < 763 пг/мл, чутливість 81 %, специфічність 73 %). Ступінь зниження периферичного BDNF переважно пов'язаний з тяжкістю ($r_s = -0,42 - -0,43$, $p < 0,05$) та тривалістю депресивного епізоду ($r_s = -0,36$, $p < 0,05$), а також виразністю порушень доменів уваги ($\beta = -0,30$, $p < 0,05$) та оперативної пам'яті ($\beta = 0,28$, $p < 0,05$).

4.3. Поєднане використання показників BDNF та IGF-1 сироватки забезпечує більш точну диференціацію пацієнтів з депресивним епізодом від здорових осіб, яка перевищує дискримінаційні можливості BDNF та IGF-1 нарізно.

5. Когнітивні розлади та функціональні порушення в осіб з ВДР достовірно покращуються, поряд із регресом загальної тяжкості депресивного епізоду, на тлі фармакотерапії вортіоксетином та есциталопрамом. Застосування вортіоксетину приводить до статистично суттєвішого підвищення когнітивних та функціональних показників у порівнянні з прийомом есциталопраму.

5.1. Зменшення когнітивної дисфункції є ключовим фактором, що впливає на відновлення загального функціонування ($\beta = 0,44$, $p = 0,008$) та одним із основних чинників (разом з гіпотимією та тривогою), що поліпшують функціонування на робочому місці ($\beta = 0,35$, $p = 0,03$). Покращення оперативної пам'яті відіграє ключову роль у відновленні робочого ($\beta = -0,33$, $p = 0,03$) та соціального функціонування ($\beta = -0,32$, $p = 0,03$), показників уваги – сімейного ($\beta = 0,28$, $p = 0,04$), а виконавчих функцій – загального функціонування ($\beta = -0,34$, $p = 0,02$).

5.2. Рівні IGF-1 та BDNF сироватки крові нормалізуються на тлі прийому вортіоксетину та есциталопраму впродовж восьми тижнів. При цьому, концентрація IGF-1 достовірно знижується до рівня здорових осіб ($176,6$ ($63,7$) нг/мл vs $165,9$ ($55,7$) нг/мл, $p = 0,38$), а концентрація BDNF

підвищується до показників, які перевищують середні значення здорових індивідумів (905,3 (59,6) нг/мл vs 853,0 (93,9) нг/мл, $p = 0,01$).

6. Розроблений діагностичний алгоритм дозволяє покроково виявляти наявність, виразність та специфіку (переважне ураження різних клінічних доменів) когнітивної дисфункції у структурі ВДР. Запропонована панель нейропсихологічних тестів та біологічних маркерів зі встановленими в українській популяції пацієнтів пороговими значеннями дозволяє надійно ($p < 0,03$) відокремлювати пацієнтів з когнітивними порушеннями на тлі активного депресивного епізоду та оцінювати ефективність терапевтичних впливів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Верховна рада України. Закон України про освіту [Інтернет]. [оновлено 2019 Лип 16]. Доступно: <https://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2145-19/>
2. Левада ОА, Троян АС. Когнитивные нарушения у пациентов с большим депрессивным расстройством: современные подходы к диагностике и новые возможности лечения. *Нейроnews*. 2016;1(75):9-12.
3. Лурия АР. Высшие корковые функции человека. СПб.: Питер; 2020. 768 с.
4. Лурия АР. Основы нейропсихологии. Москва: МГУ; 1973. 357 с.
5. Ahern E, Semkovska M. Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology*. 2017 Jan;31(1):52-72.
6. Airaksinen E, Wahlin A, Forsell Y, Larsson M. Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: evidence from a 3-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(6):458–65
7. Aleman A, Verhaar HJ, De Haan EH, De Vries WR, Samson MM, Drent ML, et al. Insulin-like growth factor-I and cognitive function in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Feb;84(2):471-5.
8. Allott K, Fisher CA, Amminger GP, Goodall J, Hetrick S. Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: state, trait, or scar? *Brain Behav*. 2016 Jul 21;6(10):e00527.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
10. Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante CM. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Apr;36(3):415-25.
11. Annunziata M, Granata R, Ghigo E. The IGF system. *Acta Diabetol*. 2011 Mar;48(1):1-9.

- 12.Assari S, Moazen-Zadeh E. Ethnic Variation in the Cross-sectional Association between Domains of Depressive Symptoms and Clinical Depression. *Front Psychiatry*. 2016 Apr 18;7:53.
- 13.Baer L, Jacobs DG, Meszler-Reizes J, Blais M, Fava M, Kessler R, et al. Development of a brief screening instrument: the HANDS. *Psychother Psychosom*. 2000;69(1):35-41.
- 14.Bartke A. Growth hormone and aging: a challenging controversy. *Clin Interv Aging*. 2008;3(4):659–65.
- 15.Basta-Kaim A, Szczesny E, Glombik K, et al. Prenatal stress affects insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level and IGF-1 receptor phosphorylation in the brain of adult rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(9):1546–56.
- 16.Başterzi AD, Yazici K, Aslan E, Delialioğlu N, Taşdelen B, Tot Acar S, et al. Effects of fluoxetine and venlafaxine on serum brain derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Mar; 33(2):281-5.
- 17.Baune BT, Air T. Clinical, Functional, and Biological Correlates of Cognitive Dimensions in Major Depressive Disorder - Rationale, Design, and Characteristics of the Cognitive Function and Mood Study (CoFaM-Study). *Front Psychiatry*. 2016 Aug 26;7:150.
- 18.Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A network meta-Analysis comparing effects of various antidepressant classes on the digit symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018a Feb 1;21(2):97-107.
- 19.Baune BT, Fuhr M, Air T, Hering C. Neuropsychological functioning in adolescents and young adults with major depressive disorder--a review. *Psychiatry Res*. 2014 Aug 30;218(3):261-71.
- 20.Baune BT, McAfoose J, Leach G, Quirk F, Mitchell D. Impact of psychiatric and medical comorbidity on cognitive function in depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Jun;63(3):392-400.

- 21.Baune BT, Miller R, McAfoose J, Johnson M, Quirk F, Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatry Res.* 2010 Apr 30;176(2-3):183-9.
- 22.Baune BT, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study. *J Affect Disord.* 2018b Mar 15;229:421-28.
- 23.Bech P. The Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (MES) in clinical trials of therapies in depressive disorders: a 20-year review of its use as outcome measure. *Acta Psychiatr Scand.* 2002 Oct;106(4):252-64.
- 24.Beck A, Crain LA, Solberg LI, Unützer J, Maciosek MV, Whitebird RR, et al. The effect of depression treatment on work productivity. *Am J Manag Care.* 2014 Aug 1;20(8):e294-301.
- 25.Beck AT, Steer RA, Brown G K. Manual for the Beck depression inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation;1996.
- 26.Behnken A, Bellingrath S, Symanczik JP, Rieck MJ, Zavorotnyy M, Domschke K, et al. Associations between cognitive performance and cortisol reaction to the DEX/CRH test in patients recovered from depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2013 Mar;38(3):447-54.
- 27.Bernhardt M, Klauke S, Schröder A. Longitudinal course of cognitive function across treatment in patients with MDD: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2019 Apr 15;249:52-62.
- 28.Björkdahl A, Akerlund E, Svensson S, Esbjörnsson E. A randomized study of computerized working memory training and effects on functioning in everyday life for patients with brain injury. *Brain Inj.* 2013;27(13-14):1658-65.
- 29.Björkholm C, Monteggia LM. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology.* 2016;102:72-9.
- 30.Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Nielsen MG, Placentino A, et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a

- replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry*. 2010 Sep;11(6):763-73.
- 31.Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Jan;72(1):3-12.
 - 32.Bora E, Harrison BJ, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2013;43(10):2017-26.
 - 33.Bortolato B, Carvalho AF, McIntyre RS. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(10):1804-18.
 - 34.Bot M, Milaneschi Y, Penninx BW, Drent ML. Plasma insulin-like growth factor I levels are higher in depressive and anxiety disorders, but lower in antidepressant medication users. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Jun;68:148-55.
 - 35.Bramham CR, Messaoudi E. BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Prog Neurobiol* 2005;76: 99-125.
 - 36.Brivio P, Corsini G, Riva MA, Calabrese F. Chronic vortioxetine treatment improves the responsiveness to an acute stress acting through the ventral hippocampus in a glucocorticoid-dependent way. *Pharmacol Res*. 2019 Apr;142:14-21.
 - 37.Brouwer JP, Appelhof BC, van Rossum EF, Koper JW, Fliers E, Huyser J, et al. Prediction of treatment response by HPA-axis and glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2006 Nov;31(10):1154-63.
 - 38.Brunoni AR, Baeken C, Machado-Vieira R, Gattaz WF, Vanderhasselt MA. BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: a systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*. 2014 Jul;15(5):411-8.
 - 39.Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of

- neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Dec;11(8):1169-80.
40. Buist-Bouwman MA, Ormel J, de Graaf R, de Jonge P, van Sonderen E, Alonso J, et al. Mediators of the association between depression and role functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Dec;118(6):451-8.
 41. Bus BA, Molendijk ML. The neurotrophic hypothesis of depression. *Tijdschr Psychiatr*. 2016;58(3):215-22.
 42. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007 Jul;4(7):28-37.
 43. Cabanel N, Schmidt AM, Fockenberg S, Brückmann KF, Haag A, Müller MJ, et al. Evening preference and poor sleep independently affect attentional-executive functions in patients with depression. *Psychiatry Res*. 2019 Nov;281:112533.
 44. Cambridge OR, Knight MJ, Mills N, Baune BT. The clinical relationship between cognitive impairment and psychosocial functioning in major depressive disorder: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2018 Nov;269:157-71.
 45. Cao B, Xu L, Chen Y, Wang D, Lee Y, Rosenblat JD, et al. Comparative efficacy of pharmacological treatments on measures of self-rated functional outcomes using the Sheehan Disability Scale in patients with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *CNS Spectr*. 2021 Feb 15:1-9.
 46. Carballeira Y, Dumont P, Borgacci S, Rentsch D, de Tonnac N, Archinard M, et al. Criterion validity of the French version of Patient Health Questionnaire (PHQ) in a hospital department of internal medicine. *Psychol Psychother*. 2007 Mar;80(Pt 1):69-77.
 47. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry*. 1981 Jan;38(1):15-22.
 48. Carvalho AF, Miskowiak KK. Cognitive dysfunction in depression - pathophysiology and novel targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13(10): 1819-35.

- 49.Carvalho AF, Solmi M, Sanches M, Machado MO, Stubbs B, Ajnakina O, et al. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Transl Psychiatry*. 2020 May 18;10(1):152.
- 50.Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lönnqvist J. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J Affect Disord*. 2008 Feb;106(1-2):1-27.
- 51.Castrén E, Rantamäki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: Reactivation of developmental plasticity. *Dev Neurobiol*. 2010 Apr;70(5):289-97.
- 52.Cha D. Perceived Deficits Questionnaire – Depression, 5-item (PDQ-D-5). In: McIntyre R, editor. *Cognitive impairment in major depressive disorder: Clinical relevance, biological substrates, and treatment opportunities*. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. P. 242–56.
- 53.Chakrabarty T, Hadjipavlou G, Lam RW. Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: Assessment, Impact, and Management. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2016 Apr;14(2):194-206.
- 54.Chen B, Dowlathshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry*. 2001 Aug 15;50(4):260-5.
- 55.Chen F, Danladi J, Ardalan M, Elfving B, Müller HK, Wegener G, et al. A Critical Role of Mitochondria in BDNF-Associated Synaptic Plasticity After One-Week Vortioxetine Treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018 Jun;21(6):603-15.
- 56.Chen G, Højer AM, Areberg J, Nomikos G. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Jun;57(6):673-686.
- 57.Chen SD, Wu CL, Hwang WC, Yang DI. More Insight into BDNF against Neurodegeneration: Anti-Apoptosis, Anti-Oxidation, and Suppression of Autophagy. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 3;18(3):545.

- 58.Chokka P, Bougie J, Rampakakis E, Proulx J. Assessment in Work Productivity and the Relationship with Cognitive Symptoms (AtWoRC): primary analysis from a Canadian open-label study of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD). *CNS Spectr*. 2019 Jun;24(3):338-47.
- 59.Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-66.
- 60.Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011 Jun;41(6):1165-74.
- 61.Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev*. 1993;14:20–39.
- 62.Cotrena C, Branco LD, Kochhann R, Shansis FM, Fonseca RP. Quality of life, functioning and cognition in bipolar disorder and major depression: A latent profile analysis. *Psychiatry Res*. 2016a Jul 30;241:289-96.
- 63.Cserjési R, Luminet O, Poncelet AS, Lénárd L. Altered executive function in obesity. Exploration of the role of affective states on cognitive abilities. *Appetite*. 2009 Apr;52(2):535-9.
- 64.Dandekar MP, Saxena A, Scaini G, Shin JH, Migut A, Giridharan VV, et al. Medial Forebrain Bundle Deep Brain Stimulation Reverses Anhedonic-Like Behavior in a Chronic Model of Depression: Importance of BDNF and Inflammatory Cytokines. *Mol Neurobiol*. 2019 Jun;56(6):4364-80.
- 65.Darcet F, Gardier AM, Gaillard R, David DJ, Guilloux JP. Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. A Translational Review in Animal Models of the Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016 Feb 17;9(1):9.
- 66.Davidson J, Turnbull CD, Strickland R, Miller R, Graves K. The Montgomery-Asberg Depression Scale: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand*. 1986 May;73(5):544-8.

- 67.Dere E, Pause BM, Pietrowsky R. Emotion and episodic memory in neuropsychiatric disorders. *Behav Brain Res.* 2010 Dec 31;215(2):162-71.
- 68.Deuschle M, Blum WF, Strasburger CJ, Schweiger U, Weber B, Körner A, et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) plasma concentrations are increased in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology.* 1997 Oct;22(7):493-503.
- 69.Dols A, Thesing CS, Bouckaert F, Oude Voshaar RC, Comijs HC, Stek ML. BDNF serum levels are not related to cognitive functioning in older depressed patients and controls. *Int Psychogeriatr.* 2015 Apr;27(4):649-56.
- 70.Donnelly PL. The use of the Patient Health Questionnaire-9 Korean version (PHQ-9K) to screen for depressive disorders among Korean Americans. *J Transcult Nurs.* 2007 Oct;18(4):324-30.
- 71.Douglas KM, Porter RJ. Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009 Dec;43(12):1105-17.
- 72.Dranovsky A, Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry.* 2006 Jun 15;59(12):1136-43.
- 73.Duman CH, Schlesinger L, Terwilliger R, Russell DS, Newton SS, Duman RS. Peripheral insulin-like growth factor-I produces antidepressant-like behavior and contributes to the effect of exercise. *Behav Brain Res.* 2009;198(2):366–371.
- 74.Duman RS. Neurobiology of stress, depression, and rapid acting antidepressants: remodeling synaptic connections. *Depress Anxiety.* 2014 Apr;31(4):291-6.
- 75.Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry.* 2002 Jul;17 Suppl 3:306-10.
- 76.Duman RS. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med.* 2004;5(1):11-25.
- 77.Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. *Curr Med Res Opin.* 2008 May;24(5):1329-35.
- 78.Dvojkovic A, Nikolac Perkovic M, Sagud M, Nedic Erjavec G, Mihaljevic Peles A, Svob Strac D, et al. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on plasma BDNF

- and platelet serotonin in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar 8;105:110016.
79. Edling AE, Nanavati T, Johnson JM, Tuohy VK. Human and murine lymphocyte neurotrophin expression is confined to B cells. *J Neurosci Res* 2004;77:709–17.
 80. Egeland J, Lund A, Landrø NI, Rund BR, Sundet K, Asbjørnsen A, et al. Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta Psychiatr Scand*. 2005 Dec;112(6):434-41.
 81. Elfving B, Buttenschøn HN, Foldager L, Poulsen PH, Andersen JH, Grynderup MB, et al. Depression, the Val66Met polymorphism, age, and gender influence the serum BDNF level. *J Psychiatr Res*. 2012 Sep;46(9):1118-25.
 82. Elgamal S, Denburg S, Marriott M, MacQueen G. Clinical factors that predict cognitive function in patients with major depression. *Can J Psychiatry*. 2010 Oct;55(10):653-61
 83. Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O’Leary DA, Paykel ES, Frith CD, et al. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychol Med*. 1997;27:931–942.
 84. Engelmann J, Wagner S, Wollschläger D, Kaaden S, Schlicht KF, Dreimüller N, et al. Higher BDNF plasma levels are associated with a normalization of memory dysfunctions during an antidepressant treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Mar;270(2):183-93.
 85. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Heo S, McLaren M, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci*. 2010 Apr 14;30(15):5368-75.
 86. Farrin L, Hull L, Unwin C, Wykes T, David A. Effects of depressed mood on objective and subjective measures of attention. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003 Winter;15(1):98-104.
 87. Fava M, Graves LM, Benazzi F, Scalia MJ, Iosifescu DV, Alpert JE, et al. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 2006 Nov;67(11):1754-9.

- 88.Fava M, Iosifescu DV, Pedrelli P, Baer L. Reliability and validity of the Massachusetts general hospital cognitive and physical functioning questionnaire. *Psychother Psychosom.* 2009;78(2):91-7.
- 89.Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med.* 2013 Mar;43(3):471-81.
- 90.Florea I, Loft H, Danchenko N, Rive B, Brignone M, Merikle E, et al. The effect of vortioxetine on overall patient functioning in patients with major depressive disorder. *Brain Behav.* 2017 Feb 2;7(3):e00622.
- 91.Franz B, Buysse DJ, Cherry CR, Gray NS, Grochocinski VJ, Frank E, et al. Insulin-like growth factor 1 and growth hormone binding protein in depression: a preliminary communication. *J Psychiatr Res.* 1999 Mar-Apr;33:121-7.
- 92.Franz CE, Lyons MJ, O'Brien R, Panizzon MS, Kim K, Bhat R, et al. A 35-year longitudinal assessment of cognition and midlife depression symptoms: the Vietnam Era Twin Study of Aging. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19(6):559-70.
- 93.Fried EI, Nesse RM. The impact of individual depressive symptoms on impairment of psychosocial functioning. *PLoS One.* 2014 Feb 28;9(2):e90311.
- 94.Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost.* 2002 Apr;87(4):728-34.
- 95.Furuse K, Ukai W, Hashimoto E, Hashiguchi H, Kigawa Y, Ishii T, et al. Antidepressant activities of escitalopram and blonanserin on prenatal and adolescent combined stress-induced depression model: Possible role of neurotrophic mechanism change in serum and nucleus accumbens. *J Affect Disord.* 2019 Mar;247:97-104.
- 96.Gadad BS, Jha MK, Czysz A, Furman JL, Mayes TL, Emslie MP, et al. Peripheral biomarkers of major depression and antidepressant treatment response: Current knowledge and future outlooks. *J Affect Disord.* 2018 Jun;233:3-14.

97. Gałecki P, Talarowska M, Anderson G, Berk M, Maes M. Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression. *Med Sci Monit.* 2015 May 27;21:1535-47.
98. Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Spencer DC, et al. Major depression symptoms in primary care and psychiatric care settings: a cross-sectional analysis. *Ann Fam Med.* 2007 Mar-Apr;5(2):126-34.
99. Ghosh R, Gupta R, Bhatia MS, Tripathi AK, Gupta LK. Comparison of efficacy, safety and brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients of major depressive disorder, treated with fluoxetine and desvenlafaxine. *Asian J Psychiatr.* 2015;18:37–41.
100. Gilbody S, Richards D, Brealey S, Hewitt C. Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2007 Nov;22(11):1596-602.
101. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005 Dec;255(6):381-6.
102. Gorwood P, Corruble E, Falissard B, Goodwin GM. Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *Am J Psychiatry.* 2008;165:731–739.
103. Gotlib IH, Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:285-312.
104. Greenberg ME, Xu B, Lu B, Hempstead BL. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J Neurosci.* 2009 Oct 14;29(41):12764-7.
105. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry.* 2015 Feb;76(2):155-62.

106. Gualtieri CT, Morgan DW. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jul;69(7):1122-30.
107. Gupta K, Gupta R, Bhatia MS, Tripathi AK, Gupta LK. Effect of Agomelatine and Fluoxetine on HAM-D Score, Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Tumor Necrosis Factor- α Level in Patients With Major Depressive Disorder With Severe Depression. *J Clin Pharmacol*. 2017 Dec;57(12):1519-26.
108. Guy W. Clinical Global Impressions. In: Guy W, editor. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised*. Rockville: National Institute of Mental Health; 1976. P. 217-222.
109. Haghighi M, Salehi I, Erfani P, Jahangard L, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E, et al. Additional ECT increases BDNF-levels in patients suffering from major depressive disorders compared to patients treated with citalopram only. *J Psychiatr Res*. 2013;47(7):908-15.
110. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.
111. Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression – a summary. *Front Hum Neurosci*. 2009 Sep 25;3:26.
112. Hammer-Helmich L, Haro JM, Jönsson B, Tanguy Melac A, Di Nicola S, Chollet J, et al. Functional impairment in patients with major depressive disorder: the 2-year PERFORM study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Jan 9;14:239-49.
113. Harmer CJ. Antidepressant drug action: a neuropsychological perspective. *Depress Anxiety*. 2010 Mar;27(3):231-3.
114. Harrison JE, Barry H, Baune BT, Best MW, Bowie CR, Cha DS, et al. Stability, reliability, and validity of the THINC-it screening tool for cognitive impairment in depression: A psychometric exploration in healthy volunteers. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2018 Sep; 27(3): e1736.

115. Harvey PO, Fossati P, Pochon JB, Levy R, Lebastard G, Lehericy S, et al. Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage*. 2005 Jul 1;26(3):860-9.
116. Hasselbalch BJ, Knorr U, Hasselbalch SG, Gade A, Kessing LV. The cumulative load of depressive illness is associated with cognitive function in the remitted state of unipolar depressive disorder. *Eur Psychiatry*. 2013;28(6):349–55.
117. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2011 Nov;134(1-3):20-31.
118. Hawley CJ, Gale TM, Sivakumaran T; Hertfordshire Neuroscience Research group. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. *J Affect Disord*. 2002 Nov;72(2):177-84.
119. Heo M, Murphy CF, Meyers BS. Relationship between the Hamilton Depression Rating Scale and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in depressed elderly: a meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 Oct;15(10):899-905.
120. Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán D, Guàrdia-Olmos J, Hinojosa-Calvo E, Herrera-Abarca JE. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2009 Jun;43(9):855-63.
121. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Muhtz C, Wiedemann K, Kellner M, et al. Changes in cortisol secretion during antidepressive treatment and cognitive improvement in patients with major depression: a longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 May;37(5):685-92.
122. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Riedesel K, Wiedemann K, Kellner M, et al. Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. *Biol Psychiatry*. 2009 Nov 1;66(9):879-85.

123. Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, et al. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial. *J Psychiatr Res.* 2006 Feb;40(1):59-69.
124. Hoshaw BA, Malberg JE, Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res.* 2005;1037(1–2):204–208.
125. Huang J, Wang Y, Chen J, Zhang Y, Yuan Z, Yue L, et al. Clinical outcomes of patients with major depressive disorder treated with either duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, or sertraline. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018 Sep 26;14:2473-2484.
126. Inagaki M, Ohtsuki T, Yonemoto N, Kawashima Y, Saitoh A, Oikawa Y, et al. Validity of the Patient Health Questionnaire (PHQ)-9 and PHQ-2 in general internal medicine primary care at a Japanese rural hospital: a cross-sectional study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013 Nov-Dec;35(6):592-7.
127. Inoue T, Sasai K, Kitagawa T, Nishimura A, Inada I. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of vortioxetine in Japanese patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 Feb;74(2):140-148.
128. Iverson GL, Lam RW. Rapid screening for perceived cognitive impairment in major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2013 May;25(2):135-40.
129. Jaeger J, Zaragoza S. The digit symbol substitution test (DSST): psychometric properties and clinical utility in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016 Oct; 26(2):S341.
130. Jiang H, Chen S, Li C, Lu N, Yue Y, Yin Y, et al. The serum protein levels of the tPA-BDNF pathway are implicated in depression and antidepressant treatment. *Transl Psychiatry.* 2017 Apr;7(4):e1079.
131. Kalia M, Costa E Silva J. Biomarkers of psychiatric diseases: current status and future prospects. *Metabolism.* 2015 Mar;64(3 Suppl 1):S11-5.

132. Kallies G, Rapp MA, Fydrich T, Fehm L, Tschorn M, Terán C, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) at rest and after acute aerobic exercise in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Apr;102:212-5.
133. Kamenov K, Twomey C, Cabello M, Prina AM, Ayuso-Mateos JL. The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2017 Feb;47(3):414-25.
134. Karege F, Perret G, Bondol G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002a Mar;109(2):143–8.
135. Karekla M, Pilipenko N, Feldman J. Patient Health Questionnaire: Greek language validation and subscale factor structure. *Compr Psychiatry*. 2012 Nov;53(8):1217-26.
136. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*. 2012 Jul;27(4):215–23.
137. Keefe RS, McClintock SM, Roth RM, Doraiswamy PM, Tiger S, Madhoo M. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2014 Aug;75(8):864-76.
138. Kerestes R, Davey CG, Stephanou K, Whittle S, Harrison BJ. Functional brain imaging studies of youth depression: a systematic review. *Neuroimage Clin*. 2013 Dec 11;4:209-31.
139. Kessing LV, Andersen PK. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Jan;135(1):51-64.
140. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119-38.
141. Khan A, Khan SR, Shankles EB, Polissar NL. Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression rating

- scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Nov;17(6):281-5.
142. Kheirouri S, Noorazar SG, Alizadeh M, Dana-Alamdari L. Elevated Brain-Derived Neurotrophic Factor Correlates Negatively with Severity and Duration of Major Depressive Episodes. *Cogn Behav Neurol*. 2016 Mar;29(1):24-31.
 143. Kiely KM, Butterworth P, Watson N, Wooden M. The Symbol Digit Modalities Test: Normative data from a large nationally representative sample of Australians. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014;29(8):767-775.
 144. Kiely KM. Cognitive Function. In: Michalos AC, editor. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. Springer: Dordrecht; 2014a.
 145. Kim JM, Chalem Y, di Nicola S, Hong JP, Won SH, Milea D. A cross-sectional study of functional disabilities and perceived cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder in South Korea: The PERFORM-K study. *Psychiatry Res*. 2016 May 30;239:353-61
 146. Kishi T, Yoshimura R, Ikuta T, Iwata N. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses. *Front Psychiatry*. 2018 Jan;8:308.
 147. Klojčnik M, Kavcic V, Bakracevic Vukman K. Relationship of Depression With Executive Functions and Visuospatial Memory in Elderly. *Int J Aging Hum Dev*. 2017 Dec;85(4):490-503.
 148. Kopczak A, Stalla GK, Uhr M, Lucae S, Hennings J, Ising M, et al. IGF-I in major depression and antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Jun;25:864–72.
 149. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001 Sep; 16(9): 606–13.
 150. Kroenke K, Spitzer RL. The PHQ-9: A new depression diagnostic and severity measure. *Psychiat Ann*. 2002; 32:1-7.
 151. Krol M, Papenburg J, Koopmanschap M, Brouwer W. Do productivity costs matter?: the impact of including productivity costs on the incremental costs

- of interventions targeted at depressive disorders. *Pharmacoeconomics*. 2011 Jul;29(7):601-19.
152. Kuipers SD, Trentani A, Den Boer JA, Ter Horst GJ. Molecular correlates of impaired prefrontal plasticity in response to chronic stress. *J Neurochem* 2003;85:1312-23.
 153. Kunugi H, Hori H, Ogawa S. Biochemical markers subtyping major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Oct;69(10):597-608.
 154. Kurita M, Nishino S, Kato M, Numata Y, Sato T. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels predict the clinical outcome of depression treatment in a naturalistic study. *PLoS One*. 2012;7(6):e39212.
 155. Ladea M, Bran M. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in depressed women treated with open-label escitalopram. *Psychiatr Danub*. 2013;25:128–32.
 156. Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS, Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry*. 2014;59(12): 649-54.
 157. Lam RW, Lamy FX, Danchenko N, Yaras A, White MK, Rive B, et al. Psychometric validation of the Perceived Deficits Questionnaire-Depression (PDQ-D) instrument in US and UK respondents with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Oct 29;14:2861-277.
 158. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman AT, Penninx BW. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry*. 2013 Jun;18(6):692-9.
 159. Larochette AC, Harrison AG, Rosenblum Y, Bowie CR. Additive neurocognitive deficits in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and depressive symptoms. *Arch Clin Neuropsychol*. 2011 Aug;26(5):385-95.
 160. Larsen MH, Mikkelsen JD, Hay-Schmidt A, Sandi C. Regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the chronic unpredictable stress rat model

- and the effects of chronic antidepressant treatment. *J Psychiatr Res.* 2010 Oct;44(13):808-16.
161. Laske C, Stellos K, Hoffmann N, Stransky E, Straten G, Eschweiler GW, et al. Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011 Apr;14(3):399-404.
 162. Lawrence C, Roy A, Harikrishnan V, Yu S, Dabbous O. Association between severity of depression and self-perceived cognitive difficulties among full-time employees. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2013;15(3):PCC.12m01469.
 163. Lee BH, Park YM, Um TH, Kim S. Lower serum brain-derived neurotrophic factor levels are associated with failure to achieve remission in patients with major depression after escitalopram treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Jul;10:1393-8.
 164. Lee HY, Kim YK. Plasma brain-derived neurotrophic factor as a peripheral marker for the action mechanism of antidepressants. *Neuropsychobiology.* 2008;57(4):194-9.
 165. Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science.* 2001 Nov 30;294(5548):1945-8.
 166. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2012;140(2):113–24.
 167. Lee S, Jeong J, Kwak Y, Park SK. Depression research: where are we now? *Mol Brain.* 2010 Mar 10;3:8.
 168. Lee Y, Rosenblat JD, Lee J, Carmona NE, Subramaniapillai M, Shekotikhina M, et al. Efficacy of antidepressants on measures of workplace functioning in major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2018 Feb;227:406-15.
 169. Lesch KP, Rupprecht R, Müller U, Pfüller H, Beckmann H. Insulin-like growth factor I in depressed patients and controls. *Acta Psychiatr Scand.* 1988 Dec;78:684-8.

170. Levada OA, Cherednichenko NV, Trailin AV, Troyan AS. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker for the Main Types of Mild Neurocognitive Disorders and Treatment Efficacy: A Preliminary Study. *Dis Markers*. 2016;2016:4095723.
171. Levada OA, Cherednichenko NV. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): neurobiology and marker value in neuropsychiatry. *Lik Sprava*. 2015 Apr-Jun;3-4:15-25.
172. Levada OA, Troyan AS, Pinchuk IY. Serum insulin-like growth factor-1 as a potential marker for MDD diagnosis, its clinical characteristics, and treatment efficacy validation: data from an open-label vortioxetine study. *BMC Psychiatry*. 2020 May 8;20(1):208.
173. Levada OA, Troyan AS. Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram. *J Affect Disord*. 2019 May;250:114-22.
174. Levada OA, Troyan AS. Insulin-like growth factor-1: a possible marker for emotional and cognitive disturbances, and treatment effectiveness in major depressive disorder. *Ann Gen Psychiatry*. 2017 Oct 26;16:38.
175. Levada OA, Troyan AS. Major depressive disorder and accelerated aging from a peripheral IGF-1 overexpression perspective. *Med Hypotheses*. 2020 Jan;138:109610.
176. Li Y, Pehrson AL, Waller JA, Dale E, Sanchez C, Gulinello M. A critical evaluation of the activity-regulated cytoskeleton-associated protein (Arc/Arg3.1)'s putative role in regulating dendritic plasticity, cognitive processes, and mood in animal models of depression. *Front Neurosci*. 2015 Aug 10;9:279.
177. Lima Osório F, Vilela Mendes A, Crippa JA, Loureiro SR. Study of the Discriminative Validity of the PHQ-9 and PHQ-2 in a Sample of Brazilian Women in the Context of Primary Health Care. *Perspect. Perspect Psychiatr Care*. 2009 Jul;45(3):216-27.
178. Lin F, Suhr J, Diebold S, Heffner KL. Associations between depressive symptoms and memory deficits vary as a function of insulin-like growth factor

- (IGF-1) levels in healthy older adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Apr;42:118–23.
179. Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L. From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder. *Front Cell Neurosci*. 2017 Sep 28;11:305.
 180. Liu CS, Carvalho AF, McIntyre RS. Towards a "metabolic" subtype of major depressive disorder: shared pathophysiological mechanisms may contribute to cognitive dysfunction. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(10):1693-707.
 181. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Aug;6(8):603-14.
 182. Lu Y, Ho CS, McIntyre RS, Wang W, Ho RC. Effects of vortioxetine and fluoxetine on the level of brain derived neurotrophic factors (BDNF) in the hippocampus of chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Brain Res Bull*. 2018;142:1-7.
 183. Lundbeck. FDA Updates Trintellix R (vortioxetine) Label to Include Data Showing Improvement in Processing Speed, an Important Aspect of Cognitive Function in acute Major Depressive Disorder (MDD); 2018 [updated 2018 May 17]. Available from: <https://globenewswire.com/news-release/2018/05/02/1495434/0/en/FDA-updates-Trintellix-vortioxetine-label-to-include-data-showingimprovement-in-processing-speed-an-important-aspect-of-cognitivefunction-in-acute-Major-Depressive-Disorder-MDD/>
 184. Lupien SJ, Fiocco A, Wan N, Maheu F, Lord C, Schramek T, et al. Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology*. 2005 Apr;30(3):225-42.
 185. Macaluso M, Preskorn SH. How biomarkers will change psychiatry: from clinical trials to practice. Part I: introduction. *J Psychiatr Pract*. 2012 Mar;18(2):118-21.
 186. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RSE. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose

- study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Jul;40(8):2025–37.
187. Maj M, D'Elia L, Satz P, Janssen R, Zaudig M, Uchiyama C, Starace F, et al. Evaluation of two new neuropsychological tests designed to minimize cultural bias in the assessment of HIV-1 seropositive persons: a WHO study. *Arch Clin Neuropsychol*. 1993 Mar;8(2):123-35.
 188. Manit S, Yee Ming M, Yen Kuang Y, Herng-Nieng C, Constantine DD, Zuraida ZN, et al. Cognitive Dysfunction in Asian Patients with Depression (CogDAD): A Cross-Sectional Study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2017 Oct 31;13:185-99.
 189. Mansur RB, Cha DS, Woldeyohannes HO, Soczynska JK, Zugman A, Brietzke E, et al. Diabetes mellitus and disturbances in brain connectivity: a bidirectional relationship? *Neuromolecular Med*. 2014 Dec;16(4):658-68.
 190. Marc LG, Henderson WR, Desrosiers A, Testa MA, Jean SE, Akom EE. Reliability and validity of the Haitian Creole PHQ-9. *J Gen Intern Med*. 2014 Dec;29(12):1679-86.
 191. Marcus M, Yasamy MT, van Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. Depression: a global public health concern. WHO Department of Mental Health and Substance Abuse. 2012.
 192. Markopoulou K, Papadopoulos A, Juruena MF, Poon L, Pariante CM, Cleare AJ. The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Jan;34(1):19-26.
 193. Martocchia A, Curto M, Scaccianoce S, Comite F, Xenos D, Nasca C, et al. Effects of escitalopram on serum BDNF levels in elderly patients with depression: a preliminary report. *Aging Clin Exp Res*. 2014;26(4):461–4.
 194. Maruff P, Jaeger J. Understanding the importance of cognitive dysfunction and cognitive change in major depressive disorder. In: McIntyre R, editor. *Cognitive impairment in major depressive disorder: Clinical relevance, biological substrates, and treatment opportunities*. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. P. 15-29.

195. Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res.* 2009 Jan;43(3):247-54.
196. McDermott LM, Ebmeier KP. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J Affect Disord.* 2009 Dec;119(1-3):1-8.
197. McInerney SJ, Chakrabarty T, Maciukiewicz M, Frey BN, MacQueen GM, Milev RV, et al. Cognition and Its Association with Psychosocial and Occupational Functioning during Treatment with Escitalopram in Patients with Major Depressive Disorder: A CAN-BIND-1 Report: La Cognition Et Son Association Avec Le Fonctionnement Psychosocial Et Professionnel Durant Le Traitement Par Escitalopram Chez Des Patients Souffrant De Trouble Dépressif Majeur: Une Étude Can-Bind-1. *Can J Psychiatry.* 2020 Dec 23:706743720974823.
198. McIntyre R, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen C. The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Jun;19(10):pyw055.
199. McIntyre RS, Best MW, Bowie CR, Carmona NE, Cha DS, Lee Y, et al. The THINC-Integrated Tool (THINC-it) Screening Assessment for Cognitive Dysfunction: Validation in Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry.* 2017 Jul;78(7):873-881.
200. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety.* 2013 Jun;30(6):515-27.
201. McIntyre RS, Florea I, Tonnoir B, Loft H, Lam RW, Christensen MC. Efficacy of vortioxetine on cognitive functioning in working patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2017 Jan;78(1):115–21.

202. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Oct;17(10):1557–67.
203. McIntyre RS, Soczynska JZ, Woldeyohannes HO, Alsuwaidan MT, Cha DS, Carvalho AF, et al. The impact of cognitive impairment on perceived workforce performance: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *Compr Psychiatry*. 2015 Jan;56:279-82.
204. McIntyre RS, Xiao HX, Syeda K, Vinberg M, Carvalho AF, Mansur RB, et al. The prevalence, measurement, and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2015 Jul;29(7):577-89.
205. Mellstrom B, Torres B, Link WA, Naranjo JR. The BDNF gene: exemplifying complexity in Ca²⁺-dependent gene expression. *Crit Rev Neurobiol*. 2004;16(1-2):43-9.
206. Millan MJ, Agid Y, Brune M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(2):141–68.
207. Ming Ai, Jun Wang, Jianmei Chen, Wo Wang, Xiaoming Xu, Yao Gan, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and the BDNF Val66Met polymorphism in suicide: a prospective study in patients with depressive disorder. *Pharmgenomics Pers Med*. 2019;12:97–106.
208. Mitre M, Mariga A, Chao MV. Neurotrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jan 1;131(1):13-23.
209. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Kenis G, Prickaerts J, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry*. 2011 Nov;16(11):1088-95.
210. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence

- from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry*. 2014 Jul;19(7):791-800.
211. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382–9.
 212. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol*. 2014 Sep;29(5):470-82.
 213. Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2013 May;18(5):595-606
 214. Munno D, Sterpone S, Fania S, Cappellin F, Mengozzi G, Saroldi M. Plasma brain derived neurotrophic factor levels and neuropsychological aspects of depressed patients treated with paroxetine. *Panminerva Med*. 2013 Dec;55(4):377-84.
 215. Nakahashi T, Fujimura H, Altar CA, Li J, Kambayashi J, Tandon NN, et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Lett* 2000;470:113–17.
 216. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002 Mar 28;34(1):13-25.
 217. Oral E, Canpolat S, Yildirim S, Gulec M, Aliyev E, Aydin N. Cognitive functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *Brain Res Bull*. 2012 Aug;88(5):454-9.
 218. Pan Z, Grovu RC, Cha DS, Carmona NE, Subramaniapillai M, Shekotikhina M, et al. Pharmacological Treatment of Cognitive Symptoms in Major Depressive Disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(8):891-899.

219. Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, Woo NT, Sakata K, Zhen S, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*. 2004 Oct 15;306(5695):487-91.
220. Panja D, Bramham CR. BDNF mechanisms in late LTP formation: A synthesis and breakdown. *Neuropharmacology*. 2014 Jan;76 Pt C:664-76.
221. Papakostas GI, Shelton RC, Kinrys G, Henry ME, Bakow BR, Lipkin SH, et al. Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: a pilot and replication study. *Mol Psychiatry*. 2013 Mar;18(3):332-9.
222. Papakostas GI. Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice. *J Clin Psychiatry*. 2014 Jan;75(1):8-14.
223. Parker KJ, Schatzberg AF, Lyons DM. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav*. 2003 Jan;43(1):60-6.
224. Paslakis G, Blum WF, Deuschle M. Intranasal insulin-like growth factor I (IGF-I) as a plausible future treatment of depression. *Med Hypotheses*. 2012;79(2):222–225.
225. Pehrson AL, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr*. 2014 Apr;19(2):121-33.
226. Peters AT, Jacobs RH, Crane NA, Ryan KA, Weisenbach SL, Ajilore O, et al. Domain-specific impairment in cognitive control among remitted youth with a history of major depression. *Early Interv Psychiatry*. 2017 Oct;11(5):383-392.
227. Phillips C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection. *Neural Plast*. 2017;2017:7260130.
228. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(1):88-109.
229. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders:

- a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015 Mar;174:432-40.
230. Pontón MO, Gonzalez JJ, Hernandez I, Herrera L, Higareda I. Factor analysis of the Neuropsychological Screening Battery for Hispanics (NeSBHIS). *Appl Neuropsychol.* 2000;7(1):32-9.
 231. Pontón MO, Satz P, Herrera L, Ortiz F, Urrutia CP, Young R, et al. Normative data stratified by age and education for the Neuropsychological Screening Battery for Hispanics (NeSBHIS): Initial report. *J Int Neuropsychol Soc.* 1996 Mar;2(2):96-104.
 232. Prado CE, Watt S, Crowe SF. A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. *Neuropsychol Rev.* 2018 Mar;28(1):32-72.
 233. Primo de Carvalho Alves L, Sica da Rocha N. Lower levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with melancholic psychomotor retardation among depressed inpatients. *Bipolar Disord.* 2018 Dec;20(8):746-52.
 234. Radloff LS. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas.* 1977;1:385–401.
 235. Rajtar-Zembaty A, Rajtar-Zembaty J, Olszewska K, Epa R, Chrobak AA, Starowicz-Filip A, et al. Comparison of cognitive functioning of elders with late-life depression and patients with and without a history of depressive episodes: a cross-sectional study. *Psychol Health Med.* 2020 Dec 22:1-7.
 236. Rao P, Benito E, Fischer A. MicroRNAs as biomarkers for CNS disease. *Front Mol Neurosci.* 2013 Nov 26;6:39.
 237. Reitan RM, Wolfson D. The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: Therapy and clinical interpretation. Tucson, AZ: Neuropsychological Press. 1985. 486 p.
 238. Reppermund S, Ising M, Lucae S, Zihl J. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychol Med.* 2009 Apr;39(4):603-14.

239. Rial D, Lemos C, Pinheiro H, Duarte JM, Gonçalves FQ, Real JI, et al. Depression as a glial-based synaptic dysfunction. *Front Cell Neurosci*. 2016 Jan 22;9:521.
240. Riedel M, Möller HJ, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M, et al. Response and remission criteria in major depression – a validation of current practice. *J Psychiatr Res*. 2010 Nov;44(15):1063-8.
241. Rocha RB, Dondossola ER, Grande AJ, Colonetti T, Ceretta LB, Passos IC, et al. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A meta-analysis study. *J Psychiatr Res*. 2016 Dec;83:47-53.
242. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014 Jul;44(10):2029-40.
243. Rohleder N, Wolf JM, Wolf OT. Glucocorticoid sensitivity of cognitive and inflammatory processes in depression and posttraumatic stress disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Sep;35(1):104-14.
244. Roiser JP, Sahakian BJ. Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectr*. 2013 Jun;18(3):139-49.
245. Ronold EH, Schmid MT, Oedegaard KJ, Hammar Å. A Longitudinal 5-Year Follow-Up Study of Cognitive Function After First Episode Major Depressive Disorder: Exploring State, Scar and Trait Effects. *Front Psychiatry*. 2020 Dec 7;11:575867.
246. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015 Jul 25;19(2):pyv082.
247. Rueda Alfaro S, Serra-Prat M, Palomera E, Falcon I, Cadenas I, Boquet X, et al. Hormonal determinants of depression and cognitive function in independently-living elders. *Endocrinol Nutr*. 2008 Oct;55:396–401.

248. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, Jarrett RB, Trivedi MH. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med*. 1996 May;26(3):477-86.
249. Russo VC, Gluckman PD, Feldman EL, Werther GA. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in brain. *Endocr Rev*. 2005 Aug 30;26(7):916-43.
250. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*. 2014 Nov;10(11):634-42.
251. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 4997 p.
252. Sagud M, Nikolac Perkovic M, Vuksan-Cusa B, Maravic A, Svob Strac D, Mihaljevic Peles A, et al. A prospective, longitudinal study of platelet serotonin and plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in major depression: effects of vortioxetine treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 Sep;233(17):3259-67.
253. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. 2015 Jan;145:43–57.
254. Schatzberg AF, Rothschild AJ, Bond TC, Cole JO. The DST in psychotic depression: diagnostic and pathophysiologic implications. *Psychopharmacol Bull*. 1984 Summer;20(3):362-4.
255. Schilling C, Blum WF, Heuser I, Paslakis G, Wudy SA, Deuschle M. Treatment with antidepressants increases insulin-like growth factor-I in cerebrospinal fluid. *J Clin Psychopharmacol*. 2011 Jun;31(3):390-2.
256. Schmidt M. Rey Auditory Verbal Learning Test: RAVLT: a Handbook. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 1996. 139 p.
257. Schröter K, Brum M, Brunkhorst-Kanaan N, Tole F, Ziegler C, Domschke K, et al. Longitudinal multi-level biomarker analysis of BDNF in major

- depression and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Mar;270(2):169-81.
258. Semkovska M, Quinlivan L, O'Grady T, Johnson R, Collins A, O'Connor J, et al. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019 Oct;6(10):851-861.
 259. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008 Jun;64(6):527-32.
 260. Sharma AN, da Costa e Silva BF, Soares JC, Carvalho AF, Quevedo J. Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. *J Affect Disord*. 2016 Mar;197:9-20.
 261. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996 Jun;11 Suppl 3:89-95.
 262. Sheehan DV, Mancini M, Wang J, Berggren L, Cao H, Dueñas HJ, et al. Assessment of functional outcomes by Sheehan Disability Scale in patients with major depressive disorder treated with duloxetine versus selective serotonin reuptake inhibitors. *Hum Psychopharmacol*. 2016 Jan;31(1):53-63.
 263. Shilyansky C, Williams L, Gyurak A, Harris A, Usherwood T, Etkin A. Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a randomised longitudinal study. *Lancet Psychiatry*. 2016 May; 3(5): 425–35.
 264. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, et al. A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. *Front Aging Neurosci*. 2014 Apr 15;6:69.
 265. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2003 Jul 1;54(1):70-5.

266. Simons CJ, Jacobs N, Derom C, Thiery E, Jolles J, van Os J, et al. Cognition as predictor of current and follow-up depressive symptoms in the general population. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120(1):45–52.
267. Smith J, Browning M, Conen S, Smallman R, Buchbjerg J, Larsen KG, et al. Vortioxetine reduces BOLD signal during performance of the N-back working memory task: a randomised neuroimaging trial in remitted depressed patients and healthy controls. *Mol Psychiatry*. 2018 May;23(5):1127-33.
268. Smith K. Mental health: a world of depression. *Nature*. 2014 Nov 13;515(7526):181.
269. Snaith RP, Harrop FM, Newby DA, Teale C. Grade scores of the Montgomery-Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *Br J Psychiatry*. 1986 May;148:599-601.
270. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull*. 2013 Jan;139(1):81-132.
271. Srisurapanont M, Mok YM, Yang YK, Chan HN, Della CD, Zainal NZ, et al. Cognitive complaints and predictors of perceived cognitive dysfunction in adults with major depressive disorder: Findings from the Cognitive Dysfunction in Asians with Depression (CogDAD) study. *J Affect Disord*. 2018 May;232:237-242.
272. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): blocking 5HT3 receptors enhances release of serotonin, norepinephrine, and acetylcholine. *CNS Spectrum*. 2015 Jun;20:455-9.
273. Sternberg RJ, Sternberg K, Mio J. *Cognitive Psychology* 6th ed. Australia, Belmont, CA : Wadsworth/Cengage Learning. 2012. 609 p.
274. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*. 2011 Feb-Mar;73(2):114-26.

275. Stewart JG, Mazurka R, Bond L, Wynne-Edwards KE, Harkness KL. Rumination and impaired cortisol recovery following a social stressor in adolescent depression. *J Abnorm Child Psychol*. 2013 Oct;41(7):1015-26.
276. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. 3rd Edition. Oxford, England: Oxford University Press; 2006. 1216 p.
277. Sumiyoshi T, Watanabe K, Noto S, Sakamoto S, Moriguchi Y, Tan KHX, et al. Relationship of cognitive impairment with depressive symptoms and psychosocial function in patients with major depressive disorder: cross-sectional analysis of baseline data from PERFORM-J. *J Affect Disord*. 2019;258:172–78.
278. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*. 2005 May;4(2):141-94.
279. Sweatt JD. Neural plasticity and behavior – sixty years of conceptual advances. *J Neurochem*. 2016 Oct;139(Suppl 2):179-99.
280. Szczesny E, Slusarczyk J, Glombik K, Budziszewska B, Kubera M, Lason W, et al. Possible contribution of IGF-1 to depressive disorder. *Pharmacol Rep*. 2013;65(6):1622-31.
281. Thomas AJ, Gallagher P, Robinson LJ, Porter RJ, Young AH, Ferrier IN, et al. A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychol Med*. 2009 May;39(5):725-33.
282. Thomas CM, Morris S. Cost of depression among adults in England in 2000. *Br J Psychiatry*. 2003 Dec;183:514-9.
283. Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Melancholic versus Nonmelancholic Major Depression Compared. *J Affect Disord*. 2020 Apr 1;266:760-765.
284. Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *J Affect Disord*. 2014 Jan;152-154:19-27.
285. Trivedi MH, Morris DW, Wisniewski SR, Lesser I, Nierenberg AA, Daly E, et al. Increase in work productivity of depressed individuals with improvement in depressive symptom severity. *Am J Psychiatry*. 2013 Jun;170(6):633-41.

286. Troian O, Levada O. P.018 Vortioxetine vs escitalopram regarding cognitive and functional recovery in the Ukrainian cohort of patients with major depressive disorder: An 8-week study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29:S32.
287. Troian O, Levada O. P.317 Serum insulin-like growth factor-1 levels in patients with major depressive disorder and change after two months` vortioxetine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020 Feb;31(1):S58-S59.
288. Troian O, Levada O. P.745 Vortioxetine treatment elevates serum BDNF levels in MDD patients along with the improvement of cognitive and emotional characteristics. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020 Nov;40:S422-S423
289. Troyan AS, Levada OA. Age-adjusted normative data and discriminative validity of cognitive tests in the Ukrainian adult patients with major depressive disorder. *Modern medical technologies.* 2021;2(49):4-14.
290. Troyan AS, Levada OA. Associations between cognitions and functional decline in patients with major depressive disorder. *Achives of psychiatry.* 2019;25:114-5.
291. Troyan AS, Levada OA. The Diagnostic Value of the Combination of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor-1 for Major Depressive Disorder Diagnosis and Treatment Efficacy. *Front Psychiatry.* 2020 Aug;11:800.
292. Tu KY, Wu MK, Chen YW, Lin PY, Wang HY, Wu CK, et al. Significantly Higher Peripheral Insulin-Like Growth Factor-1 Levels in Patients With Major Depressive Disorder or Bipolar Disorder Than in Healthy Controls: A Meta-Analysis and Review Under Guideline of PRISMA. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jan;95:e2411.
293. van Dam PS, Aleman A. Insulin-like growth factor-I, cognition and brain aging. *Eur J Pharmacol.* 2004 Apr 19;490(1-3):87-95.
294. van Zutphen EM, Rhebergen D, van Exel E, Oudega ML, Bouckaert F, Sienaert P, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a possible predictor of electroconvulsive therapy outcome. *Transl Psychiatry.* 2019 May;9(1):155.

295. Vandeleur CL, Fassassi S, Castelao E, Glaus J, Strippoli MF, Lasserre AM, et al. Prevalence and correlates of DSM-5 major depressive and related disorders in the community. *Psychiatry Res.* 2017 Apr;250:50-58.
296. Venkatasubramanian G, Keshavan MS. Biomarkers in Psychiatry - A Critique. *Ann Neurosci.* 2016 Mar;23(1):3-5.
297. Vieta E, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram. *J Affect Disord.* 2018 Feb;227:803–9.
298. Vinberg M, Miskowiak KW, Kessing LV. Impairment of executive function and attention predicts onset of affective disorder in healthy high-risk twins. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(8):e747–e753.
299. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Jun;66(6):617-26.
300. Wagner S, Kayser S, Engelmann J, Schlicht KF, Dreimüller N, Tüscher O, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor (pBDNF) and executive dysfunctions in patients with major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2019 Sep;20(7):519-30.
301. Wagner S, Muller C, Helmreich I, Huss M, Tadic A. A meta-analysis of cognitive functions in children and adolescents with major depressive disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24(1):5–19.
302. Wang G, Tan KHX, Ren H, Hammer-Helmich L. Impact of Cognitive Symptoms on Health-Related Quality of Life and Work Productivity in Chinese Patients with Major Depressive Disorder: Results from the PROACT Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Mar 13;16:749-759.
303. Wang G, You X, Wang X, Xu X, Bai L, Xie J, et al. Safety and effectiveness of escitalopram in an 8-week open study in Chinese patients with depression and anxiety. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018 Aug 14;14:2087-2097.

304. Waters RP, Rivalan M, Bangasser DA, Deussing JM, Ising M, Wood SK, et al. Evidence for the role of corticotropin-releasing factor in major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Nov;58:63-78.
305. Weber-Hamann B, Blum WF, Kratzsch J, Gilles M, Heuser I, Deuschle M. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) serum concentrations in depressed patients: relationship to saliva cortisol and changes during antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry*. 2009 Jan;42:23–8.
306. Wekking EM, Bockting CL, Koeter MW, Schene AH. Cognitive functioning in euthymic recurrently depressed patients: relationship with future relapses and prior course of disease. *J Affect Disord*. 2012 Dec 10;141(2-3):300-7.
307. Withall A, Harris LM, Cumming SR. A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2010 Jun;123(1-3):150-7.
308. Wittkamp KA, Naeije L, Schene AH, Huyser J, van Weert HC. Diagnostic accuracy of the mood module of the Patient Health Questionnaire: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007 Sep-Oct;29(5):388-95.
309. Wolkowitz OM, Wolf J, Shelly W, Rosser R, Burke H, Lerner GK, et al. Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(7):1623–30.
310. Woo NH, Teng HK, Siao CJ, Chiaruttini C, Pang PT, Milner TA, et al. Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat Neurosci*. 2005 Aug;8(8):1069-77.
311. World Health Organisation, 2018. Depression - fact sheet. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>) (Accessed 18 July 2018.)
312. Xu Y, Wei H, Zhu Y, Zhu Y, Zhang N, Qin J, et al. Potential serum biomarkers for the prediction of the efficacy of escitalopram for treating depression. *J Affect Disord*. 2019 Mar;250:307-12.
313. Yamamoto H, Gurney ME. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci* 1990;10:3469–78.

314. Yan G, Zhang M, Liu Y, Yin M. Efficacy of vortioxetine combined cognitive behaviour intervention therapy on brain-derived neurotrophic factor level on depressive patients. *Psychogeriatrics*. 2019 Sep;19(5):475-81.
315. Yong Kyun Jeon and Chang Ho. The effect of exercise intensity on brain derived neurotrophic factor and memory in adolescents. *Environ Health Prev Med*. 2017 Apr;22:27.
316. Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, Umene W, et al. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Jun;31(5):1034-7.
317. Yu H, Chen JJ, Zeng BQ, Zhong QP, Xu JP, Liu YG. Role of cAMP/CREB/BDNF signaling pathway in anti-depressive effect of vortioxetine in mice. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2017 Jan;37(1):107-12.
318. Zhang Y, Shi J, Li J, Liu R, Yu Y, Xu Y. Role of brain-derived neurotrophic factor in the molecular neurobiology of major depressive disorder. *Transl Perioper Pain Med*. 2017;4(1):20-30.
319. Zhang Y, Ting R, Lam M, Lam J, Nan H, Yeung R, et al. Measuring depressive symptoms using the Patient Health Questionnaire-9 in Hong Kong Chinese subjects with type 2 diabetes. *J Affect Disord*. 2013 Nov;151(2):660-6.
320. Zhou C, Zhong J, Zou B, Fang L, Chen J, Deng X, et al. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS One*. 2017 Feb;12(2):e0172270
321. Zimmerman M, Martin J, McGonigal P, Harris L, Kerr S, Balling C, et al. Validity of the DSM-5 anxious distress specifier for major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2019 Jan;36(1):31-38.
322. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, Friedman M, Boerescu D, Attiullah N. Discordance between self-reported symptom severity and psychosocial functioning ratings in depressed outpatients: implications for how remission from depression should be defined. *Psychiatry Res*. 2006 Feb 28;141(2):185-91.

323. Zimmerman M, Sheeran T, Young D. The Diagnostic Inventory for Depression: a self-report scale to diagnose DSM-IV major depressive disorder. *J Clin Psychol*. 2004 Jan;60(1):87-110.
324. Zuckerman H, Pan Z, Park C, Brietzke E, Musial N, Shariq AS, et al. Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 2018 Dec 4;9:655.
325. Zung WW. A SELF-RATING DEPRESSION SCALE. *Arch Gen Psychiatry*. 1965 Jan;12:63-70.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Levada OA, Troyan AS. Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram. J Affect Disord. 2019 May;250:114-22. **(Нідерланди, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, брала участь у написанні статті.

2. Levada OA, Troyan AS, Pinchuk IY. Serum insulin-like growth factor-1 as a potential marker for MDD diagnosis, its clinical characteristics, and treatment efficacy validation: data from an open-label vortioxetine study. BMC Psychiatry. 2020 May;20:208. **(Великобританія, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, брала участь у написанні статті.

3. Troyan AS, Levada OA. The Diagnostic Value of the Combination of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor-1 for Major Depressive Disorder Diagnosis and Treatment Efficacy. Front Psychiatry. 2020 Aug;11:800. **(Швейцарія, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 1)** Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, брала участь у написанні статті.

4. Troyan AS, Levada OA. Age-adjusted normative data and discriminative validity of cognitive tests in the Ukrainian adult patients with major depressive disorder. Modern medical technologies. 2021;2(49):4-14. **(Фахове видання МОН України)**

Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, брала участь у написанні статті.

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Troian O, Levada O. P.018 Vortioxetine vs escitalopram regarding cognitive and functional recovery in the Ukrainian cohort of patients with major depressive disorder: An 8-week study. Eur Neuropsychopharmacol. 2019 Dec;29:S32. **(Нідерланди, індексація у Web of Science, журнал рангу Q 1)** *Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано тези, оформлено постер та здійснено постерну презентацію на конгресі.*

6. Troian O, Levada O. P.317 Serum insulin-like growth factor-1 levels in patients with major depressive disorder and change after two months` vortioxetine treatment. Eur Neuropsychopharmacol. 2020 Feb;31(1):S58-S59. **(Нідерланди, індексація у Web of Science, журнал рангу Q 1)** *Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано тези, оформлено постер та здійснено постерну презентацію на конгресі.*

7. Troian O, Levada O. P.745 Vortioxetine treatment elevates serum BDNF levels in MDD patients along with the improvement of cognitive and emotional characteristics. Eur Neuropsychopharmacol. 2020 Nov;40:S422-S423. **(Нідерланди, індексація у Web of Science, журнал рангу Q 1)** *Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження, проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано тези, оформлено постер та здійснено постерну презентацію на конгресі.*

8. Troyan AS, Levada OA. Associations between cognitions and functional decline in patients with major depressive disorder. Archives of psychiatry. 2019;25: 114-5. *Дисертантом обґрунтовано та сформульовано мету, задачі дослідження,*

проведено набір матеріалу, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, написано тези, здійснено виступ на конференції.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

9. Levada OA, Troyan AS. Insulin-like growth factor-1: a possible marker for emotional and cognitive disturbances, and treatment effectiveness in major depressive disorder. *Ann Gen Psychiatry*. 2017 Oct;16:38. **(Великобританія, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 2)** *Дисертант приймав участь у аналізі літературних джерел для огляду, написанні статті.*

10. Levada OA, Troyan AS. Major Depressive Disorder and Accelerated Aging from a Peripheral IGF-1 Overexpression Perspective. *Med Hypotheses*. 2020 Jan;138:109610. **(США, індексація у Scopus, Web of Science, журнал рангу Q 3)** *Дисертант приймав участь у аналізі наукових праць для гіпотези, написанні статті.*

11. Левада ОА, Троян АС. Когнитивные нарушения у пациентов с большим депрессивным расстройством: современные подходы к диагностике и новые возможности лечения. *Нейропепс*. 2016;1(75):9-12. *Дисертант приймав участь у відборі літературних джерел для огляду, їх аналізі, написанні статті.*

Апробація результатів дисертації

Основні положення та висновки дисертаційного дослідження були представлені автором на наступних наукових форумах:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Психіатрія XXI століття: проблеми та інноваційні рішення» (Київ, 27-29 квітня 2017);

2. Щорічна міжнародна конференція «Українська психіатрія у світі, що швидко змінюється» (Київ, 25-27 квітня 2018);

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Психіатрія України у світі реформування медичної галузі» (Одеса, 15-16 червня 2018);

4. III науково-практична конференція з міжнародною участю «На межі компетенції психіатрії та неврології» (Дніпро, 13-14 грудня 2018);
5. VII щорічна міжнародна наукова конференція «Психіатрія XXI століття: інновації в медицині залежностей» (Київ, 17-19 квітня 2019);
6. 32nd ECNP Congress (Copenhagen, Denmark, 7-10 September 2019);
7. XII всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 15 листопада 2019);
8. 80-а підсумкова науково-практична конференція ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (Запоріжжя, 4-6 грудня 2019);
9. ECNP Workshop for Early Career Scientists in Europe (Nice, France, 5-8 March 2020);
10. 33rd ECNP Congress (Virtual, 12-15 September 2020);
11. 81-а підсумкова науково-практична конференція ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» (Запоріжжя, 8-11 грудня 2020).

ДОДАТОК Б

(Акти впровадження)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»
д.мед.н., професор С.Д. Шаповал

01 » квітня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** визначення рівня когнітивних порушень у пацієнтів з великим депресивним розладом за допомогою тестів RAVLT, TMT-B, DSST.
2. **Ким запропоновано:** Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Троян О.С.
3. **Джерело інформації:** Levada OA, Troyan AS. Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram. J Affect Disord. 2019 May 1;250:114-22.
4. **Місце впровадження:** курс психіатрії, кафедра загальної практики – сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».
5. **Строки впровадження:** з 01.04.2020 по 10.11.2020
6. **Загальна кількість спостережень:** 50
7. **Перевага впровадженної пропозиції:** кількісне визначення порушень когнітивних порушень у пацієнтів з депресивним епізодом та спостереження за їх зміною на тлі лікування.
8. **Ефективність впровадження:** метод дозволяє контролювати ефективність терапії, що проводиться.
9. **Зауваження, пропозиції:** немає
10. **Заключення:** беручи до уваги, що метод дозволяє валідизувати наявність когнітивних порушень у пацієнтів з великим депресивним розладом та оцінити ефективність терапії, що проводиться, доцільно рекомендувати його до впровадження в навчальний процес лікарів психіатрів.

Завідувач курсом психіатрії
д.мед.н., професор

Левада О.А.


(підпис)

01 » квітня 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перший проректор
 з науково-педагогічної роботи
 ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»
 д.мед.н., професор С.Д. Шаповал

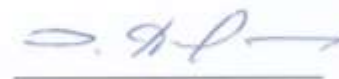
«26» 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Цим підтверджується, що матеріали дисертації «Когнітивні порушення у пацієнтів з великим депресивним розладом: клініко-нейробіологічні аспекти діагностики та лікування» на здобуття наукового ступеню «Доктор філософії» аспіранта кафедри загальної практики - сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії Троян Олександри Сергіївни впроваджені в навчальний процес курсу психіатрії Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Завідувач курсом психіатрії
 д.мед.н., професор

Левада О.А.


 (підпис)

„26” листопада 2020 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП «Прикарпатський обласний
клінічний центр психічного здоров'я»
Івано-Франківської обласної ради
Мулик М.І.



керівник закладу, у якому проведено впровадження

„09” 06 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: визначення рівня BDNF та IGF-1 сироватки крові для валідизації діагнозу великого депресивного розладу.
2. Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Троян О.С.
3. Джерело інформації: The Diagnostic Value of the Combination of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor-1 for Major Depressive Disorder Diagnosis and Treatment Efficacy. Front Psychiatry. 2020 Aug 13;11:800.
4. Місце впровадження: КНП «Прикарпатський обласний клінічний центр психічного здоров'я» Івано-Франківської обласної ради
5. Строки впровадження: з 09.06.2021 по 15.08.2021
6. Загальна кількість спостережень: 66
7. Перевага впровадженної пропозиції: використання методу дозволяє диференціювати пацієнтів з великим депресивним розладом від здорових осіб та служити маркером ефективності терапії, що проводиться.
8. Ефективність впровадження: метод дозволяє контролювати ефективність терапії, що проводиться.
9. Зауваження, пропозиції: немає
10. Заклучення: метод дозволяє валідизувати наявність великого депресивного розладу та бути маркером ефективності терапії.

Зав. психіатричним відділенням

„ 09 ” 06 2021 р.

(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП «Прикарпатський обласний
клінічний центр психічного здоров'я»
Івано-Франківської обласної ради
Мулик М.І.



керівник закладу, у якому проведено впровадження

„09” 06 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: використання тестів Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Trail Making Test B (TMT-B), Digit Symbol Substitution Test (DSST) для об'єктивізації рівня когнітивних порушень у пацієнтів з великим депресивним розладом (ВДР).

2. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Троян О.С.

3. Джерело інформації: Levada OA, Troyan AS. Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram. J Affect Disord. 2019 May 1;250:114-22.

4. Місце впровадження: КНП «Прикарпатський обласний клінічний центр психічного здоров'я» Івано-Франківської обласної ради

5. Строки впровадження: з 09.06.2021 по 15.08.2021

6. Загальна кількість спостережень: 205

7. Перевага впровадженої пропозиції: кількісна оцінка когнітивної дисфункції у пацієнтів з депресивним епізодом. Показник субтесту RAVLT на негайне пригадування < 56,5 слів з діагностичною чутливістю (ДЧ) 85 % та діагностично специфічністю (ДС) 82 %; субтесту RAVLT на проактивну інтерференцію < 6,5 слів з ДЧ 66 % та ДС 72 %; субтесту RAVLT на ретроактивну інтерференцію < 13,5 слів з ДЧ 86 % та ДС 76 %; TMT-B > 63,0 с з ДЧ 70 % та ДС 68 %, DSST < 58,5 балів з ДЧ 74 % та ДС 63 % дозволяє диференціювати пацієнтів з ВДР від осіб ГК у загальній популяції

8. Ефективність впровадження: метод дозволяє контролювати ефективність терапії, що проводиться.

9. Зауваження, пропозиції: немає

10. Висновок: метод дозволяє валідизувати наявність когнітивних порушень та бути маркером ефективності терапії.

Зав. психіатричним відділенням

„ 09 ” 06 2021 р.

(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП «Обласний клінічний заклад
з надання психіатричної допомоги
м. Берегова» Закарпатської обласної
ради

Алмашій Т.Ю.

керівник закладу, у якому проведено впровадження

„07” 06 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: використання тестів Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Trail Making Test B (TMT-B), Digit Symbol Substitution Test (DSST) для об'єктивізації рівня когнітивних порушень у пацієнтів з великим депресивним розладом (ВДР).
2. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Троян О.С.
3. Джерело інформації: Levada OA, Troyan AS. Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram. J Affect Disord. 2019 May 1;250:114-22.
4. Місце впровадження: КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги м. Берегова» Закарпатської обласної ради
5. Строки впровадження: з 07.06.2021 по 15.08.2021
6. Загальна кількість спостережень: 205
7. Перевага впровадженної пропозиції: кількісна оцінка когнітивної дисфункції у пацієнтів з депресивним епізодом. Показник субтесту RAVLT на негайне пригадування < 56,5 слів з діагностичною чутливістю (ДЧ) 85 % та діагностично специфічністю (ДС) 82 %; субтесту RAVLT на проактивну інтерференцію < 6,5 слів з ДЧ 66 % та ДС 72 %; субтесту RAVLT на ретроактивну інтерференцію < 13,5 слів з ДЧ 86 % та ДС 76 %; TMT-B > 63,0 с з ДЧ 70 % та ДС 68 %, DSST < 58,5 балів д з ДЧ 74 % та ДС 63 % дозволяє диференціювати пацієнтів з ВДР від осіб ГК у загальній популяції
8. Ефективність впровадження: метод дозволяє контролювати ефективність терапії, що проводиться.
9. Зауваження, пропозиції: немає
10. Заключення: метод дозволяє валідизувати наявність когнітивних порушень та бути маркером ефективності терапії.

Зав. психіатричним відділенням

„ 07 ” 06

2021 р.



(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП «Обласний клінічний заклад
з надання психіатричної допомоги
м. Берегова» Закарпатської обласної
ради

Алмашій Т.Ю. 0190

керівник закладу, у якому проведено впровадження
„07” 06 2021 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції для впровадження: визначення рівня BDNF та IGF-1 сироватки крові для валідизації діагнозу великого депресивного розладу.
2. Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Троян О.С.
3. Джерело інформації: The Diagnostic Value of the Combination of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor-1 for Major Depressive Disorder Diagnosis and Treatment Efficacy. Front Psychiatry. 2020 Aug 13;11:800.
4. Місце впровадження: КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги м. Берегова» Закарпатської обласної ради
5. Строки впровадження: з 07.06.2021 по 15.08.2021
6. Загальна кількість спостережень: 66
7. Перевага впровадженної пропозиції: використання методу дозволяє диференціювати пацієнтів з великим депресивним розладом від здорових осіб та служити маркером ефективності терапії, що проводиться.
8. Ефективність впровадження: метод дозволяє контролювати ефективність терапії, що проводиться.
9. Зауваження, пропозиції: немає
10. Заключення: метод дозволяє валідизувати наявність великого депресивного розладу та бути маркером ефективності терапії.

Зав. психіатричним відділенням

„ 07 ” 06 2021 р.



(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП «Обласна клінічна лікарня

з надання психіатричної допомоги»

Запорізької обласної ради

Паталах Ф.В.



керівник закладу, у якому проведено впровадження

„10” 06 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: визначення рівня BDNF та IGF-1 сироватки крові для валідизації діагнозу великого депресивного розладу.

2. Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Троян О.С.

3. Джерело інформації: The Diagnostic Value of the Combination of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor-1 for Major Depressive Disorder Diagnosis and Treatment Efficacy. Front Psychiatry. 2020 Aug 13;11:800.

4. Місце впровадження: КНП «Обласна клінічна лікарня з надання психіатричної допомоги» Запорізької обласної ради.

5. Строки впровадження: з 10.06.2021 по 15.08.2021

6. Загальна кількість спостережень: 66

7. Перевага впровадженої пропозиції: використання методу дозволяє диференціювати пацієнтів з великим депресивним розладом від здорових осіб та служити маркером ефективності терапії, що проводиться.

8. Ефективність впровадження: метод дозволяє контролювати ефективність терапії, що проводиться.

9. Зауваження, пропозиції: немає

10. Заключення: метод дозволяє валідизувати наявність великого депресивного розладу та бути маркером ефективності терапії.

Медичний директор

Т.Г. Судовська

„ 10 ” 06 2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП «Обласна клінічна лікарня

з надання психіатричної допомоги»

Запорізької обласної ради

Паталах Ф.В.



керівник закладу, у якому проведено впровадження

10.06.2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: використання тестів Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Trail Making Test B (TMT-B), Digit Symbol Substitution Test (DSST) для об'єктивізації рівня когнітивних порушень у пацієнтів з великим депресивним розладом (ВДР).
2. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Троян О.С.
3. Джерело інформації: Levada OA, Troyan AS. Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram. J Affect Disord. 2019 May 1;250:114-22.
4. Місце впровадження: КНП «Обласна клінічна лікарня з надання психіатричної допомоги» Запорізької обласної ради.
5. Строки впровадження: з 10.06.2021 по 15.08.2021
6. Загальна кількість спостережень: 205
7. Перевага впровадженної пропозиції: кількісна оцінка когнітивної дисфункції у пацієнтів з депресивним епізодом. Показник субтесту RAVLT на негайне пригадування < 56,5 слів з діагностичною чутливістю (ДЧ) 85 % та діагностично специфічністю (ДС) 82 %; субтесту RAVLT на проактивну інтерференцію < 6,5 слів з ДЧ 66 % та ДС 72 %; субтесту RAVLT на ретроактивну інтерференцію < 13,5 слів з ДЧ 86 % та ДС 76 %; TMT-B > 63,0 с з ДЧ 70 % та ДС 68 %, DSST < 58,5 балів з ДЧ 74 % та ДС 63 % дозволяє диференціювати пацієнтів з ВДР від осіб ГК у загальній популяції
8. Ефективність впровадження: метод дозволяє контролювати ефективність терапії, що проводиться.
9. Зауваження, пропозиції: немає
10. Заключення: метод дозволяє валідизувати наявність когнітивних порушень та бути маркером ефективності терапії.

Медичний директор

Т.Г. Судовська

10.06.2021 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП «Вінницька обласна клінічна

психоневрологічна лікарня

ім. акад. О.І. Ющенка Вінницької

обласної ради»

Кучерук С.О.



керівник закладу, у якому проведено впровадження

„14” 06 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: визначення рівня BDNF та IGF-1 сироватки крові для валідизації діагнозу великого депресивного розладу.
2. Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Троян О.С.
3. Джерело інформації: The Diagnostic Value of the Combination of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor-1 for Major Depressive Disorder Diagnosis and Treatment Efficacy. Front Psychiatry. 2020 Aug 13;11:800.
4. Місце впровадження: КНП «Обласна клінічна лікарня з надання психіатричної допомоги» Запорізької обласної ради.
5. Строки впровадження: з 14.06.2021 по 15.08.2021
6. Загальна кількість спостережень: 66
7. Перевага впровадженної пропозиції: використання методу дозволяє диференціювати пацієнтів з великим депресивним розладом від здорових осіб та служити маркером ефективності терапії, що проводиться.
8. Ефективність впровадження: метод дозволяє контролювати ефективність терапії, що проводиться.
9. Зауваження, пропозиції: немає
10. Заключення: метод дозволяє валідизувати наявність великого депресивного розладу та бути маркером ефективності терапії.

Зав. психіатричним відділенням

„ 14 ” 06 2021 р.

(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП «Вінницька обласна клінічна
психоневрологічна лікарняім. акад. О.І. Ющенка Вінницької
обласної ради»

Кучерук С.О.

керівник закладу, у якому проведено впровадження

„14” 06 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: визначення рівня BDNF та IGF-1 сироватки крові для валідизації діагнозу великого депресивного розладу.

2. Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20, Троян О.С.

3. Джерело інформації: The Diagnostic Value of the Combination of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor-1 for Major Depressive Disorder Diagnosis and Treatment Efficacy. Front Psychiatry. 2020 Aug 13;11:800.

4. Місце впровадження: КНП «Обласна клінічна лікарня з надання психіатричної допомоги» Запорізької обласної ради.

5. Строки впровадження: з 14.06.2021 по 15.08.2021

6. Загальна кількість спостережень: 66

7. Перевага впровадженної пропозиції: використання методу дозволяє диференціювати пацієнтів з великим депресивним розладом від здорових осіб та служити маркером ефективності терапії, що проводиться.

8. Ефективність впровадження: метод дозволяє контролювати ефективність терапії, що проводиться.

9. Зауваження, пропозиції: немає

10. Заключення: метод дозволяє валідизувати наявність великого депресивного розладу та бути маркером ефективності терапії.

Зав. психіатричним відділенням

„ 14 ” 06 2021 р.

(підпис)