

Когнитивные нарушения при биполярном аффективном расстройстве

А.Е. Конорева, С.Н. Мосолов

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Минздрава РФ. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Когнитивные изменения при биполярном аффективном расстройстве (БАР) являются предметом активного изучения последних десятилетий. В настоящей статье представлен обзор доказательных исследований, посвященных проблеме когнитивных нарушений при БАР, рассмотрена их вариабельность в зависимости от фазы и тяжести расстройства, воздействия лекарственной терапии, прежде всего стабилизаторов настроения, проанализированы возможные причины развития когнитивного дефицита. Нарушения исполнительных функций, функций внимания и долгосрочной памяти прослеживаются в течение всех фаз, включая как острые эпизоды мании или депрессии, так и периоды эутимии, что может указывать на особый генетически детерминированный нейрокогнитивный эндотип при БАР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, мания, депрессия, когнитивные нарушения, нормотимические препараты

КОНТАКТ: ae.konoreva@gmail.com

Биполярное аффективное расстройство (БАР) является рекуррентным, часто инвалидизирующим аффективным расстройством, проявления которого затрагивают аффективную и когнитивную сферы [1–3]. Признаки различных когнитивных изменений в течение БАР были описаны еще Э. Крепелиным в конце XIX века. Согласно последним данным, нарушения скорости обработки данных, функций внимания, памяти, долгосрочной памяти и исполнительных функций обнаружены во всех фазах, включая как острые эпизоды мании или депрессии, так и периоды эутимии, хотя и в более мягкой форме [3].

Вопрос существования нейрокогнитивных изменений при БАР в течение длительного времени был дискуссионным, спорными оставались и причины когнитивного дефицита: выдвигались предположения о негативном воздействии медикаментозного лечения, влиянии алкоголя, психоактивных веществ либо допускалась вероятность временных функциональных изменений. Также остается неясным, являются ли когнитивные нарушения следствием структурных дегенеративных изменений головного мозга, нейронтогенетическими особенностями или же они вторичны по отношению к фазным изменениям настроения [4]. Последние исследования подтверждают, что когнитивный дефицит не является вторичным по отношению к аффективному состоянию или лекарственной терапии, а представляет его сущность, будучи стойким компонентом болезни [5]. В большинстве работ выявляется наличие когнитивных нарушений у пациентов БАР в стадии ремиссии. Более того, сохраняющиеся изменения при отсутствии клинической симптоматики могут указывать на генетически детерминированный нейрокогнитивный эндотип. Ряд исследований подтвердили, что факт нарушений высших исполнительных функций и эксплицитной памяти у больных БАР можно отнести к эндотипу данного психического заболевания [4, 6].

Известно, что 84 % больных шизофренией, 58,3 % пациентов, имеющих психотический уровень униполярной депрессии, и 57,7 % пациентов с психотическим уровнем БАР обнаруживают выраженные изменения как минимум в двух когнитивных областях,

касающихся прежде всего способности к анализу и оценке ситуации [7]. Серия исследований подтверждает, что около 40 % больных БАР имеют нарушения в одной когнитивной сфере, у 30 % затрагивает как минимум две когнитивные области, в 22 % случаев дефицит очевиден в трех и более областях [8]. Следует заметить, что снижение когнитивного функционирования достаточно устойчиво и сравнительно независимо от аффективных колебаний [9]. Большинство исследований, посвященных когнитивной дисфункции при БАР в различных фазах заболевания, в том числе и в состоянии ремиссии, подтверждают наличие отчетливых отклонений от нормы основных когнитивных процессов на протяжении всех фаз с выраженным ухудшением в периоды острых состояний [3, 5]. Когнитивные тесты у больных БАР, находящихся в маниакальном, смешанном и депрессивном состояниях, продемонстрировали, что пациенты выполняли задания хуже, чем здоровые испытуемые, и это было особенно заметно по параметрам вербальной памяти и исполнительных функций [10]. Серия нейропсихологических исследований была посвящена сравнительному изучению когнитивных нарушений во время депрессивных фаз БАР и рекуррентного депрессивного расстройства (РДР), где были подтверждены схожие параметры дефицита внимания, памяти и исполнительных функций [11]. При этом пол, возраст, образование, фаза болезни, выраженность аффективной симптоматики и получаемые лекарственные препараты являлись значимыми искажающими факторами. Стоит также учесть, что на выполнение тестов оказывает влияние более чем один когнитивный процесс.

Таким образом, когнитивный дефицит при БАР служит важным аспектом психосоциального функционирования, а возможность восстановления когнитивных функций является важной терапевтической задачей [5]. Учитывая противоречивые данные, имеющиеся в современной литературе, можно говорить о необходимости систематизации накопившейся информации с учетом изучения различных сфер когнитивных нарушений у больных БАР в разные периоды заболевания.

Оценка общих интеллектуальных функций

Наиболее полным, надежным и популярным тестом на оценку общих интеллектуальных функций является тест Векслера в его оригинальной или сокращенной версии (WAIS и WAIS-R) [12, 13]. По меньшей мере в четырех исследованиях по критериям WAIS сравнивались больные БАП в эутимии с группами контроля. Примером может служить исследование Coffman et al. (1990), в котором изучались пациенты в ремиссии, перенесшие в анамнезе психотические эпизоды [14]. Согласно этому исследованию статистической разницы в параметрах IQ между пациентами и здоровыми испытуемыми обнаружено не было. Другие исследования также подтвердили достаточно высокий уровень IQ у больных БАП в ремиссии, хотя в целом они набирали меньше баллов по большинству шкал [15].

В нескольких исследованиях использовали шкалу Векслера (WAIS) для сравнения общих интеллектуальных функций больных БАП и пациентов других диагностических групп [16]. Согласно исследованию Morice (1990), больные БАП в ремиссии и обострении в целом справлялись с тестовыми заданиями лучше, чем больные шизофренией [17]. Однако одно из исследований, посвященное сравнению больных в остром маниакальном состоянии и больных с обострением шизофрении, не продемонстрировало существенной разницы в результатах выполнения тестовых заданий [18]. Неоднократно проводились сравнительные исследования по оценке общих интеллектуальных функций в депрессивном состоянии у пациентов с БАП и РДР, где также не было отмечено существенных различий [19–21].

Наконец, в нескольких работах использовали Национальный тест на чтение для взрослых (NART (National Adult Reading Test)) для оценки преморбидного уровня интеллекта у больных БАП. В исследованиях Rubinsztein et al. (2000) не было найдено значимых различий между пациентами в состоянии эутимии и здоровыми испытуемыми [22]. Другие исследования получили схожие результаты, согласно которым больные БАП продемонстрировали достаточно высокий уровень выполнения тестовых заданий [23, 24].

Оценка уровня внимания

Понятие внимания характеризуется рядом свойств, которые взаимодействуют и являются предпосылкой для друг друга. Эти свойства подразумевают способность удерживать ограниченное количество психических объектов в сознании в течение определенного времени (работа оперативной памяти), бдительность (способность идентифицировать конкретную цель среди нескольких стимулов) и возможность быстро переключать внимание. Несмотря на то что большинство нейropsychологических тестов в той или иной степени оценивают уровень внимания, существуют несколько шкал, предназначенных непосредственно для его оценки. К таким шкалам, например, относится тест непрерывной производительности (CPT), который в первую очередь позволяет оценивать произвольное внимание [23]. Часто применяют тест Струпа (SCWT) и ассоциативный тест (Word Association Test) для оцен-

ки переключаемости внимания и способности быстро реагировать на изменение условий [25, 26].

Согласно исследованиям Addington (1997) и Docherty et al. (1996), больные БАП в состоянии ремиссии справлялись с нейropsychологическими тестами на произвольное внимание лучше, чем больные шизофренией в период ремиссии [27, 28]. Однако при сравнении той же группы пациентов БАП со здоровыми испытуемыми показатели были ниже, хотя и не достигли статистической значимости [27, 28]. Два других исследования продемонстрировали схожие результаты, в которых подтверждалось ухудшение параметров внимания у больных БАП в эутимном периоде по сравнению с пациентами группы контроля [29, 30]. В то же время в исследовании McGrath et al. (1997) были получены противоречащие данные, в соответствии с которыми больные БАП в ремиссии и здоровые испытуемые имели схожие показатели [31].

Сравнительное изучение больных БАП в стадии обострения обнаружило существенное ухудшение параметров произвольного внимания. Например, больные в маниакальном состоянии продемонстрировали схожий уровень показателей при тестировании непрерывной производительности и в тесте Струпа, как и больные шизофренией [32]. Такие же результаты были отмечены при сравнении больных шизофренией и БАП в период ремиссии: по данным теста Струпа и ассоциативного теста группа аффективных пациентов имела отчетливое преимущество [33]. При этом сравнение больных БАП в депрессивной фазе и пациентов группы контроля продемонстрировало, что ответы на тестовые задания характеризовались большим количеством ошибок [34]. Больные БАП в депрессивной фазе обнаружили также более выраженный уровень когнитивного снижения, чем больные РДР [34].

Оценка уровня обучения и памяти

Обучение и память включают целый ряд процессов, в том числе концентрацию внимания, кодирование информации и способность к распределению усилий. Для оценки функций памяти, как правило, используются Калифорнийский тест вербального научения (CVLT), тест Рея на слухоречевое заучивание (RAVLT) и Векслерская шкала памяти (WMS) [4, 35–38].

Большинство исследователей сходятся в том, что ухудшение памяти присутствует уже с ранних этапов болезни, наблюдается дефицит оперативной и, в частности, пространственной памяти. Несколько исследователей подчеркивают дефицит эксплицитной памяти, особенно семантической и эпизодической памяти, вербального научения, что характерно для БАП обоих типов [4, 24]. Вышеописанные нарушения обнаруживаются в разные периоды БАП, будь то обострение или ремиссия, а наличие психотической симптоматики существенно снижает производительность тестовых заданий. Пациенты на начальной стадии БАП демонстрируют более высокие результаты в параметрах немедленного и отсроченного свободного воспроизведения по сравнению с больными на более поздней стадии заболевания [39]. Другое клиническое исследование также представило данные

групп больных БАР на начальной и поздней стадиях заболевания, сравнивая их с аналогичными периодами у больных шизофренией. Пациенты на начальных этапах демонстрировали более высокие результаты когнитивного тестирования [40]. Было также продемонстрировано, что показатели отсроченного свободного воспроизведения ниже у пациентов БАР по сравнению со здоровыми испытуемыми [15].

Обобщая проанализированные данные, можно заключить, что вне зависимости от фазы БАР наблюдается существенный дефицит в освоении новой информации. Несмотря на некоторые противоречия, можно предполагать, что снижение внимания и концентрации происходит вследствие нарушения акустического процессинга, приводя к ухудшению переработки информации и способности к обучению [41, 42].

Оценка высших исполнительных функций

Исполнительная система вовлечена в процесс планирования деятельности, принятия решений, оценки и изменения ошибочных суждений, решение технически сложных задач или ситуаций, требующих преодоления сформированных привычек и навыков. У пациентов с БАР логическое мышление следует рассматривать отдельно от остальных исполнительных функций, поскольку оно в большей мере опирается на вербальные и лингвистические навыки [5].

Для оценки высших исполнительных функций, как правило, применяют Висконсинский тест сортировки карточек (Wisconsin Card Sorting Test (WCST)), тест словесных ассоциаций (Controlled Word Association Test (CWAT)) и ряд других тестов, направленных на формирование словесных ассоциаций [43].

Интересное исследование было проведено Rubinsztein et al. (2000). В нем сравнивались больные БАР в эутичном периоде и здоровые испытуемые [22]. По результатам этого исследования статистической разницы в выполнении тестовых задач не было обнаружено, однако у пациентов БАР время, затраченное на решение большинства заданий, оказалось значительно больше. Впоследствии еще несколько схожих исследований подтвердили, что при качественном исполнении тестовых заданий больным БАР требуется существенно больше времени, чем здоровым испытуемым [16, 44]. Что касается больных в маниакальной фазе, то их производительность также была заметно хуже в сравнении с группой здоровых добровольцев [14, 45].

В ряде исследований проводилось сравнение когнитивных функций больных БАР в ремиссии, больных шизофренией и здоровых испытуемых с использованием психологических тестов вербальной беглости и Бостонского теста наименований (BNT) [20, 28]. Качество исполнения тестовых заданий больными БАР оказалось ниже, чем в группе контроля, но при этом по числу правильных ответов превосходило группу больных шизофренией. При использовании батареи тестов Халстеда было обнаружено ухудшение показателей у пациентов БАР в депрессивной фазе по сравнению с больными РДР и участниками группы

контроля [46]. Кроме того, в оценке когнитивных функций выявлялись роль и влияние возраста: пациенты БАР старше 40 лет допускали большее количество ошибок, чем более молодые пациенты с биполярной или униполярной депрессией [46].

Исследования, включающие пациентов БАР в маниакальной фазе и больных шизофренией, выявили больше персеверативных ошибок в Висконсинском тесте сортировки карточек, чем у здоровых испытуемых. При этом когнитивные нарушения были более очевидны у больных шизофренией, чем у пациентов БАР в маниакальной фазе [17, 47–49]. При повторном анализе по мере редукции маниакальной симптоматики было обнаружено достоверное улучшение показателей вербальной беглости у больных БАР по сравнению с больными шизофренией. Персеверативные ошибки встречались так же часто, как и прежде, что может характеризовать эти расстройства как стойкий компонент заболевания. Исследование McGrath et al. (1997), в котором оценивались высшие исполнительные функции у нескольких групп больных, в том числе и у больных БАР в маниакальной фазе, продемонстрировало схожие результаты [31].

Влияние лекарственной терапии на когнитивные функции у больных БАР

При лечении БАР преимущественно применяются нормотимические препараты, а также антипсихотические лекарственные средства и антидепрессанты [1, 2]. В периоды купирования острой симптоматики часто используются бензодиазепиновые анксиолитики. При этом действие препаратов является существенным искажающим фактором при оценке когнитивных функций у больных БАР в различных фазах. Доказано, что ряд препаратов (к примеру, бензотропин), антипсихотики первого поколения и бензодиазепины оказывают негативное влияние на процессы оперативной памяти и скорости обработки информации [50, 51]. Противоречивые данные существуют об эффекте солей лития. В части публикаций указывается на его нейропротективные свойства, в то время как в других работах подтверждается его нейротоксическое действие, особенно при длительном использовании, а также при назначении в комбинации с антипсихотиками [52, 53]. Несмотря на обнаруженные нейропротективные свойства солей лития с усилением синаптической пластичности, в настоящее время недостаточно данных о способности этих препаратов улучшать когнитивные функции. Напротив, кратковременные нейротоксические эффекты были отмечены как у здоровых добровольцев, так и у пациентов БАР в периоды эутимии на фоне приема этих препаратов и преимущественно были связаны с очерченным дефицитом кратковременной памяти, моторной функции, вербальной и ассоциативной беглости [51]. По данным мета-анализа Wingo A. и Harvey P. (2009), соли лития у больных с БАР в стадии ремиссии снижают способность к запоминанию информации, функции вербального научения и творческие способности, а на функции внимания, зрительной памяти и скорости об-

работки информации статистически значимого влияния не оказывают [54, 55]. В клинической практике это проявляется частыми жалобами пациентов на трудности в сосредоточении, медлительностью и снижением творческих способностей во время длительного приема препаратов лития. Вышеописанная симптоматика отчасти была описана еще Arnold O. (1974) под названием феномена «автоматического существования» [56]. Подобные неблагоприятные когнитивные эффекты с большой вероятностью снижают комплаенс, однако их выраженность считается несущественной, чтобы ставить вопрос о прекращении терапии [53]. Большинство исследователей сходятся в том, что негативные когнитивные эффекты, которые встречаются при терапии препаратами лития, являются временными и редуцируются после прекращения приема препарата либо при переключении на другой нормотимик.

Вальпроаты и карбамазепин оказывают относительно слабое или кратковременное нейротоксическое действие, сказывающееся на функциях памяти и внимания, в то время как ламотриджин находится среди препаратов с наиболее щадящим воздействием на когнитивную сферу [57].

Большинство работ, посвященных воздействию антиконвульсантов на когнитивные функции, было проведено на выборке больных эпилепсией, тогда как подобных исследований у пациентов БАР в эутичном периоде не проводилось. В ретроспективном исследовании Khan et al. (2004) оценивался когнитивный профиль пациентов БАР I типа на фоне монотерапии ламотриджином на этапе редукции маниакальной и депрессивной симптоматики [58]. В ходе исследования было продемонстрировано улучшение показателей памяти, внимания, уровня суждений, времени ассоциативных реакций, вне зависимости от исходной фазы заболевания [58].

Что касается нейролептической терапии, то существует исследования, подтверждающие негативное влияние антипсихотиков на способность удерживать внимание и скорость зрительно-моторного восприятия, а также доказывающие ухудшение параметров высших исполнительных функций, например вербального научения, опознающей памяти и семантической беглости [51, 54, 59, 60]. В тестах на вербальную беглость, например, HSCT, SWCT и COWA, терапия антипсихотиками была ассоциирована не с увеличением количества ошибок в тестовых заданиях, а с общим замедлением скорости выполнения заданий [61]. В исследовании CATIE оценивались когнитивные функции больных шизофренией в ремиссии на фоне длительного приема антипсихотиков первого и второго поколений (от 2 до 18 месяцев) [62]. При использовании антипсихотиков второго поколения существенного ухудшения когнитивных функций обнаружено не было [63]. Проведенные небольшие открытые исследования подтверждают вышеописанные наблюдения [64].

В целом применяемые при БАР психофармакологические средства могут временно усугублять имеющийся нейрокогнитивный дефицит, особенно способность к удерживанию внимания и скорость психомоторных реакций. Эти эффекты недолговечны и, как правило, исчезают после прекращения приема препарата либо после его замены. Представляет

большую сложность дифференцировать ухудшение когнитивных функций на фоне приема лекарственных препаратов от тех, которые происходят в результате заболевания как такового.

Влияние психотической симптоматики на когнитивные функции

Присутствие психотических симптомов у больных БАР оказывает значительное негативное влияние на когнитивные функции, более того, выраженность некоторых сфер когнитивного ухудшения была сопоставима с таковой у больных шизофренией [6, 10, 65]. Например, параметры памяти и исполнительных функций сопоставимо страдают в периоды психотических состояний как при БАР, так и при шизофрении, хотя частично и восстанавливаются после редукции психотического эпизода [10]. По оценке быстроты мышления, исполнительного контроля и образования понятий пациенты с БАР превосходили больных шизофренией. Наличие психотической симптоматики в анамнезе предполагает существенное ухудшение когнитивного функционирования, в особенности это касается параметров исполнительных функций, вербальной и пространственной памяти [33]. Однако, согласно результатам других исследований, разница в показателях внимания и визуальной памяти между больными БАР с психотическими эпизодами в анамнезе и без них была незначительной [6]. Вполне вероятно, что разница когнитивных параметров у психотических и непсихотических пациентов с БАР также зависит от более раннего начала болезни и использования медикаментозных препаратов, а не от наличия психоза как такового.

Влияние аффективной симптоматики на когнитивные функции

Большинство исследователей подтверждают, что в заданиях на вербальную память, исполнительные функции (планирование/оценка) и рабочую память наличие психотических симптомов в фазе БАР ассоциировано со снижением когнитивных функций. Паттерны когнитивных нарушений в аффективных фазах сопоставимы с таковыми в периоде эутимии, но являются более выраженными.

Ряд исследований позволяет предположить, что маниакальные симптомы скорее связаны с расстройством контроля над побуждениями и ухудшением исполнительных функций, а биполярная депрессия – с нарушениями внимания и снижением скорости обработки информации [14, 17]. Дефицит вербальной беглости, словесного запоминания и моторных навыков обнаруживается в обеих фазах. Доказано, что существует значительный дефицит когнитивного функционирования во всех фазах БАР, включая ремиссию. Несколько проведенных мета-анализов свидетельствуют об ухудшении выполнения нейропсихологических тестов на вербальное обучение и память в периоды эутимии [5, 47]. Во время маниакального или смешан-

ного эпизода обнаруживается дополнительное снижение параметров вербального обучения, в то время как пациенты в депрессивном состоянии демонстрируют ухудшение в отношении фонетической беглости. Мета-анализ, включающий 31 источник, в котором оцениваются сравнительные параметры по четырем специфическим тестам (тест вербального обучения, тест связи чисел, цифровой ряд, Висконсинский тест сортировки карточек), продемонстрировал устойчивый когнитивный дефицит у больных БАР в состоянии ремиссии с поправкой на возраст, пол и показатель IQ [47].

Пациенты, перенесшие единственный аффективный эпизод БАР, обычно демонстрируют обширное снижение когнитивных функций, сопоставимое с показателями пациентов, перенесших несколько аффективных эпизодов [47]. В сравнении с предыдущими исследованиями данный мета-анализ, посвященный исследованиям взрослых больных с первой аффективной фазой, демонстрирует более умеренный уровень когнитивных нарушений, что, по-видимому, отражает тенденцию к постепенному ухудшению когнитивных функций по мере прогрессирования заболевания [47]. Ухудшение показателей вербальной памяти непосредственно связано с количеством предшествующих маниакальных эпизодов и длительностью заболевания в целом [64].

В период мании или смешанного состояния преобладают нарушения внимания, вербального научения, свободного воспроизведения слов, скорости распознавания букв, семантической беглости, исполнительных функций [45], а в период депрессии обнаруживаются преимущественно нарушения внимания, вербальной памяти, фонетической беглости и исполнительных функций [65]. В период эутимии когнитивные нарушения в большей степени характеризуются снижением акустического и зрительного внимания, зрительного восприятия, рабочей памяти и исполнительных функций. В целом больные в маниакальном или депрессивном состоянии имеют значительно более слабые показатели вербальной памяти, чем пациенты в ремиссии.

Причины когнитивного дефицита у больных БАР

Наиболее вероятное объяснение когнитивного дефицита заключается в наличии нейробиологической дисфункции, а также нарушений естественного развития функций мозга [66]. Когнитивный дефицит у больных БАР является не просто следствием аффективной симптоматики или медикаментозной терапии, но и отражает преморбидные особенности развития [66]. В поддержку этой гипотезы свидетельствуют данные ряда специальных исследований, таких как близнецовые исследования, ретроспективный анализ преморбидного функционирования, а также психологическое исследование клинически здоровых родственников больных БАР. Близнецовый метод позволяет выяснить и проанализировать когнитивные различия в близнецовой паре, которые могут быть отнесены к следствию аффективного расстройства. Примером может служить исследование Gourvitch et al. (1999),

в котором проводилось нейропсихологическое тестирование монозиготных близнецов, дискордантных по БАР [67]. Нарушения памяти были выявлены в обеих группах близнецов (тест Векслера (WMS) и тест Калифорнийского словесного обучения) [4]. Однако близнецы, страдающие БАР, показали худшие результаты, чем их клинически здоровые сиблинги. Если у первых отмечались нарушения функции распознавания и воспроизведения, то у вторых – только изменения функции воспроизведения [4].

Ретроспективные исследования типа случай-контроль предполагают наличие нейроонтогенетических предвестников при аффективных расстройствах. Crow et al. (1994) в своем исследовании продемонстрировали, что лица, имеющие в анамнезе аффективные психозы, по сравнению со здоровыми из той же когорты новорожденных, нередко обнаруживают преморбидный дефицит двигательной и интеллектуальной активности [68]. Sigurdsson et al. (1999) наблюдали запаздывание языкового, социального и двигательного развития у больных БАР [69]. В проспективном исследовании Hellgren et al. (1994), включавшем 56 подростков, у которых наблюдалась задержка развития в возрасте 6 лет, впоследствии обнаружилось возрастающее число психических расстройств (в частности, БАР и РДР) по сравнению с участниками группы контроля из той же когорты [70].

Проведены несколько исследований когнитивных функций у ближайших родственников больных БАР. Например, Keri et al. продемонстрировали, что клинически здоровые родственники больных БАР в отличие от участников группы контроля имели сложности словесного воспроизведения [3]. Пациенты БАР в эутимном периоде и их ближайшие клинически здоровые родственники обнаружили слабые показатели в исполнении теста Струпа и Висконсинского теста сортировки карточек [71]. Результаты тестирования исполнительных функций и уровня интеллекта у детей 8–12 лет, у которых хотя бы один из родителей страдал БАР, оказались ниже, чем у детей с психически здоровыми родителями [72]. Однако исследования Kremen et al. (2003) и ряде других не были подтверждены вышеописанные когнитивные изменения у ближайших родственников, что оставляет научную дискуссию по этому вопросу открытой [9].

Можно заключить, что когнитивный дефицит при БАР очевиден во время эпизодов мании или депрессии и частично редуцируется во время ремиссии. Показатели кратковременной и вербальной памяти остаются измененными и в эутимии в течение длительного времени, что дает возможность предположить связь этих параметров со структурными изменениями мозга. Эмоциональные и когнитивные нарушения при БАР могут быть результатом длительных функциональных изменений в нейрональных сетях, участвующих в процессе формирования эмоций и когнитивных функций [73]. Эти функциональные нарушения имеют нейроонтогенетическую и, вероятно, генетическую этиологию. Дальнейшие исследования структуры и динамики когнитивного дефицита у больных БАР должны позволить в ближайшем будущем глубже понять природу заболевания и подойти к разработке новых, более эффективных методов его терапии.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Клинические рекомендации по терапии депрессии при биполярном расстройстве // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 3. – С. 3–12.
2. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство: Диагностика и терапия. – М.: МЕДпресс информ, 2008. – С. 10–13.
3. Kurtz M., Gerraty R. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state // Neuropsychology. – 2009. Vol. 23, No. 5. – P. 551–562.
4. Savitz J., Solms M., Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion // Bipolar Disord. – 2005. – Vol. 7. – P. 216–235.
5. Tsitsipa and Fountoulakis. The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data // Ann Gen Psychiatry. – 2015. – Vol. 14. – P. 42.
6. Bearden C., Glahn D., Monkul S. Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: mnemonic processes and clinical features // J Psychiatr Res. – 2006. – Vol. 40, No. 1. – P. 47–58.
7. Reichenberg A., Harvey P., Bowie C. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders // Schizophr Bull. – 2009. – Vol. 35, No. 5. – P. 1022–1029.
8. Martino D., Strejilevich S., Scapola M. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder // J Affect Disord. – 2008. – Vol. 109, No. 1–2. – P. 149–156.
9. Kremen W., Faraone S., Seidman L. Neuropsychological risk factors for schizophrenia: a preliminary study of female relatives of schizophrenic and bipolar probands // Psychiatry Res. – 1998. – Vol. 79. – P. 227–240.
10. Bora E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia // Eur Neuropsychopharmacol: J Eur Coll Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 25, No. 2. – P. 158–168.
11. Post R., Fleming J., Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders // J Psychiatr Res. – 2012. – Vol. 46, No. 5. – P. 561–573.
12. Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use // J Psychol. – 1945. – Vol. 19. – P. 87–95.
13. Wechsler D. Manual For the Wechsler Adult Intelligence Scale. – New York: Psychological Corporation, 1955.
14. Coffman J., Bornstein R. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder // Biological Psychiatry. – 1990. – Vol. 27. – P. 1188–1196.
15. Czobor P., Jaeger J., Berns S. Neuropsychological symptom dimensions in bipolar disorder and schizophrenia // Bipolar Disord. – 2007. – Vol. 9, No. 1–2. – P. 71–92.
16. Volkert J., Kopf J., Kazmaier J., Glaser F., Zierhut K.C., Schiele M.A. et al. Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances // Eur Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 25, No. 2. – P. 192–202.
17. Morice R. Cognitive inflexibility and prefrontal dysfunction in schizophrenia and mania. // Br. J. Psychiatry. – 1990. – Vol. 157. – P. 50–54.
18. Mojtabei R., Bromet E.J., Harvey. Neuropsychological differences between first admission schizophrenia and psychotic affective disorders // Am J Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – P. 1453–1460.
19. Abrams R., Redfield J. Cognitive dysfunction in schizophrenia, affective disorder and organic brain disease // Br J Psychiatry. – 1981. – Vol. 139. – P. 190–194.
20. Goldberg J., Burdick K. Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder: A Guide for Clinicians. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2008. – P. 137–158.
21. Gualtieri C., Morgan D. 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. – Vol. 69, No. 7. – P. 1122–1130.
22. Rubinsztein J., Micahel A. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder // Psych Med. – 2000. – Vol. 30. – P. 1025–1036.
23. Murphy F.C., Sahakian B.J. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression // Psychol Med. – 1999. – Vol. 29. – P. 1307–1321.
24. Sweeney J.A., Kmiec J.A., Kupfer D.J. Neuropsychological impairments in Bipolar and Unipolar mood disorders on the neurocognitive battery // Biol Psychiatry. – 2000. – Vol. 48. – P. 674–685.
25. Golden C.J., Stroop Colour and Word Test. A Manual for Clinical and Experimental Uses. – Stoelting, Wood Dale, 1978.
26. Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reactions // J Exp Psychol. – 1935. – Vol. 18. – P. 643–661.
27. Addington J., Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder // Schizophr Res. – 1997. – Vol. 23. – P. 197–204.
28. Docherty N.M., Hawkins K.A., Hoffman R.E. Working memory, attention, and communication disturbances in schizophrenia // J Abnorm Psychol. – 1996. – Vol. 105. – P. 212–219.
29. Ali S.O., Denicoff K.D., Altshuler L.L., Hauser. A preliminary study of the relation of neuropsychological performance in neuroanatomic structures in Bipolar disorder // Neuropsychiatry, Neuropsychol Behav Neurol. – 2000. – Vol. 13. – P. 20–28.
30. Jones B.P., Duncan C.C., Mirsky A.F. Neuropsychological profiles in bipolar affective disorder and complex partial seizure disorder // Neuropsychology. – 1994. – Vol. 8. – P. 55–64.
1. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Klinicheskie rekomendatsii po terapii depressii pri bipolar-nom rasstroistve // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2007. – No. 3. – S. 3–12.
2. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo: Diagnostika i terapiya. – M.: MEDpress inform, 2008. – S. 10–13.
3. Kurtz M., Gerraty R. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state // Neuropsychology. – 2009. Vol. 23, No. 5. – P. 551–562.
4. Savitz J., Solms M., Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion // Bipolar Disord. – 2005. – Vol. 7. – P. 216–235.
5. Tsitsipa and Fountoulakis. The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data // Ann Gen Psychiatry. – 2015. – Vol. 14. – P. 42.
6. Bearden C., Glahn D., Monkul S. Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: mnemonic processes and clinical features // J Psychiatr Res. – 2006. – Vol. 40, No. 1. – P. 47–58.
7. Reichenberg A., Harvey P., Bowie C. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders // Schizophr Bull. – 2009. – Vol. 35, No. 5. – P. 1022–1029.
8. Martino D., Strejilevich S., Scapola M. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder // J Affect Disord. – 2008. – Vol. 109, No. 1–2. – P. 149–156.
9. Kremen W., Faraone S., Seidman L. Neuropsychological risk factors for schizophrenia: a preliminary study of female relatives of schizophrenic and bipolar probands // Psychiatry Res. – 1998. – Vol. 79. – P. 227–240.
10. Bora E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia // Eur Neuropsychopharmacol: J Eur Coll Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 25, No. 2. – P. 158–168.
11. Post R., Fleming J., Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders // J Psychiatr Res. – 2012. – Vol. 46, No. 5. – P. 561–573.
12. Wechsler D. A standardized memory scale for clinical use // J Psychol. – 1945. – Vol. 19. – P. 87–95.
13. Wechsler D. Manual For the Wechsler Adult Intelligence Scale. – New York: Psychological Corporation, 1955.
14. Coffman J., Bornstein R. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder // Biological Psychiatry. – 1990. – Vol. 27. – P. 1188–1196.
15. Czobor P., Jaeger J., Berns S. Neuropsychological symptom dimensions in bipolar disorder and schizophrenia // Bipolar Disord. – 2007. – Vol. 9, No. 1–2. – P. 71–92.
16. Volkert J., Kopf J., Kazmaier J., Glaser F., Zierhut K.C., Schiele M.A. et al. Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances // Eur Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 25, No. 2. – P. 192–202.
17. Morice R. Cognitive inflexibility and prefrontal dysfunction in schizophrenia and mania. // Br. J. Psychiatry. – 1990. – Vol. 157. – P. 50–54.
18. Mojtabei R., Bromet E.J., Harvey. Neuropsychological differences between first admission schizophrenia and psychotic affective disorders // Am J Psychiatry. – 2000. – Vol. 157. – P. 1453–1460.
19. Abrams R., Redfield J. Cognitive dysfunction in schizophrenia, affective disorder and organic brain disease // Br J Psychiatry. – 1981. – Vol. 139. – P. 190–194.
20. Goldberg J., Burdick K. Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder: A Guide for Clinicians. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2008. – P. 137–158.
21. Gualtieri C., Morgan D. 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. – Vol. 69, No. 7. – P. 1122–1130.
22. Rubinsztein J., Micahel A. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder // Psych Med. – 2000. – Vol. 30. – P. 1025–1036.
23. Murphy F.C., Sahakian B.J. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression // Psychol Med. – 1999. – Vol. 29. – P. 1307–1321.
24. Sweeney J.A., Kmiec J.A., Kupfer D.J. Neuropsychological impairments in Bipolar and Unipolar mood disorders on the neurocognitive battery // Biol Psychiatry. – 2000. – Vol. 48. – P. 674–685.
25. Golden C.J., Stroop Colour and Word Test. A Manual for Clinical and Experimental Uses. – Stoelting, Wood Dale, 1978.
26. Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reactions // J Exp Psychol. – 1935. – Vol. 18. – P. 643–661.
27. Addington J., Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder // Schizophr Res. – 1997. – Vol. 23. – P. 197–204.
28. Docherty N.M., Hawkins K.A., Hoffman R.E. Working memory, attention, and communication disturbances in schizophrenia // J Abnorm Psychol. – 1996. – Vol. 105. – P. 212–219.
29. Ali S.O., Denicoff K.D., Altshuler L.L., Hauser. A preliminary study of the relation of neuropsychological performance in neuroanatomic structures in Bipolar disorder // Neuropsychiatry, Neuropsychol Behav Neurol. – 2000. – Vol. 13. – P. 20–28.
30. Jones B.P., Duncan C.C., Mirsky A.F. Neuropsychological profiles in bipolar affective disorder and complex partial seizure disorder // Neuropsychology. – 1994. – Vol. 8. – P. 55–64.

31. McGrath J, Scheldt S, Welham J. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases // *Schizophr Res.* – 1997. – Vol. 26. – P. 127–137.
32. Strauss M.E., Bohannon W.E., Stephens J.H. Perceptual span in schizophrenia and affective disorders // *J Nervous Ment Dis.* – 1984. – Vol. 172. – P. 431–435.
33. Krabbendam L., Honig A., Weisman J. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission // *Acta Psychiatr Scand.* – 2000. – Vol. 101. – P. 274–280.
34. Brand N., Jolles J. Information processing in depression and anxiety // *Psychol Med.* – 1987. – Vol. 17. – P. 145–153.
35. Delis D.C., Kramer J.H. The California Verbal Learning Test. – New York: Psychological Corporation, 1987.
36. Dixon T., Kravariti E., Frith C. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness // *Psychol Med.* – 2004. – Vol. 34, No. 5. – P. 811–821.
37. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d' ephalopathie traumatique // *Arch Psychol.* – 1964. – Vol. 28. – P. 286–340.
38. Wechsler D. Wechsler Memory Scale Revised. – New York: Psychological Corporation, 1987.
39. Chaves O., Lombardo L., Bearden C. Association of clinical symptoms and neurocognitive performance in bipolar disorder: a longitudinal study // *Bipolar Disord.* – 2011. – Vol. 13, No. 1. – P. 118–123.
40. Santos J., Aparicio A., Bagney A. A 5-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2014. – Vol. 16, No. 7. – P. 722–731.
41. Arts B., Jabben N., Krabbendam L. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives // *Psychol Med.* – 2008. – Vol. 38, No. 6. – P. 771–785.
42. Bora E., Yucel M., Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. // *J Affect Disord.* – 2009. – Vol. 113, No. 1–2. – P. 1–20.
43. Heaton R.K. Wisconsin Card Sorting Test Manual. – Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1981.
44. Zubieta J., Huguélet P., O'Neil R. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder // *Psychiatry Res.* – 2001. – Vol. 102. – P. 9–20.
45. Ryan K., Vederman A., McFadden E. Differential executive functioning performance by phase of bipolar disorder // *Bipolar Disord.* – 2012. – Vol. 14, No. 5. – P. 527–536.
46. Savard R.J., Rey A.C., Post R.M. Halstead-Reitan Category Test in bipolar and unipolar affective disorders. Relationship to age and phase of illness // *J Nervous Ment Dis.* – 1980. – Vol. 168. – P. 297–304.
47. Bourne C, Bilderbeck A, Drennan R, Atkinson. Verbal learning impairment in euthymic bipolar disorder: BDI v BDII // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 182. – P. 95–100.
48. Czepliewski L., Massuda R., Goi P. Verbal episodic memory along the course of schizophrenia and bipolar disorder: a new perspective // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 25, No. 2. – P. 169–175.
49. Caletti E., Paoli R., Fiorentini A. Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data // *Front Hum Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 661.
50. Mintzer MZ, Griffiths RR. Lorazepam and scopolamine: a single-dose comparison of effects on human memory and attentional processes // *Exp Clin Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 11. – P. 56–72.
51. Bilder R., Goldman R., Volavka J. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am J Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 1018–1028.
52. Forlenza O., De-Paula V., Diniz B. Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders // *CS Chem Neurosci.* – 2014. – Vol. 18, No. 5(6). – P. 443–450.
53. Frangou S., Donaldson S., Hadjulis M. The Maudsley Bipolar Disorder Project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates // *Biol Psychiatry.* – 2005. – Vol. 58, No. 11. – P. 859–864.
54. Harvey P., Keefe R. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment // *Am J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 176–184.
55. Wingo A., Wingo T. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70, No. 11. – P. 1588–1597.
56. Arnold O.H. Beobachtungen zum "automatenhaften Dasein" unter Lithium-langzeit-Therapie // *Arzneimittel Forsh.* – 1974. – Bd. 34. – S. 1125–1127.
57. Martinez-Aran A., Scott J., Colom F., Torrent C. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2009. – Vol. 70, No. 7. – P. 1017–1023.
58. Khan A., Ginsberg L., Asnis G. Effect of lamotrigine on cognitive complaints in patients with bipolar I disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – P. 1483–1490.
59. Altshuler L., Ventura J., van Gorp W. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects // *Biol Psychiatry.* – 2004. – Vol. 56, No. 8. – P. 560–569.
60. King D. Psychomotor impairment and cognitive disturbances induced by neuroleptics // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 1994. – Vol. 380. – P. 53–58.

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

61. van Gorp W., Altshuler L., Theberge D. Declarative and procedural memory in bipolar disorder // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46, No. 4. – P. 525–531.
62. Keefe R., Bilder R., Davis S. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial // *Arch Gen Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64. – P. 633–647.
63. Lindenmayer J., Khan A., Iskander A. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – P. 368–379.
64. Reinares M., Martinez-Aran M., Colom F. Long-term effects of the treatment with risperidone versus conventional neuroleptics on the neuropsychological performance of euthymic bipolar patients // *Actas Esp Psiquiatr*. – 2000. – Vol. 28. – P. 231–238.
65. Lopez-Jaramillo C., Lopera-Vasquez J., Gallo A., Ospina. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence // *Bipolar Disord*. – 2010. – Vol. 12, No. 5. – P. 557–567.
66. Holmes M., Erickson K., Luckenbaugh D. A comparison of cognitive functioning in medicated and unmedicated subjects with bipolar depression // *Bipolar Disord*. – 2008. – Vol. 10, No. 7. – P. 806–815.
67. Gourovitch M.L., Torrey E.F. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 45. – P. 639–646.
68. Crow T., Done D., Sacker A. Neurological abnormality in children who develop psychosis in adulthood // *Schiz Res*. – 1994. – Vol. 11. – P. 96.
69. Sigurdsson E., Fombonne E., Sayal K. Neurodevelopmental antecedents of early-onset bipolar affective disorder // *Br J Psychiatry*. – 1999. – Vol. 175. – P. 121–127.
70. Hellgren L., Gillberg I., Bagenholm A. Children with deficits in attention, motor control and perception (DAMP) almost grown up: psychiatric and personality disorders at age 16 years // *J Child Psychol Psychiatry*. – 1994. – Vol. 35. – P. 1255–1271.
71. Zalla T., Joyce C., Szoke A. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia // *Psychiatry Res*. – 2004. – Vol. 121. – P. 207–217.
72. Gilvarry C., Takei N., Russell A. Premorbid IQ in patients with functional psychosis and their first degree relatives // *Schiz Res*. – 2000. – Vol. 41. – P. 417–429.
73. Quraishi S., Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review // *Journal of Affective Disorders*. – 2002. – Vol. 72. – P. 209–226.

Cognitive Impairment in Bipolar Affective Disorder

A.E. Konoreva, S.N. Mosolov

National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

Cognitive changes in bipolar disorder (BD) have been actively studied for the last decades. This article provides an overview of evidence-based research of cognitive impairment in BD, contains analysis of its variability which depends on the stage and severity of the disorder. Various medication effects, primarily mood stabilizers were analyzed; the possible causes of cognitive deficit were examined. Impairment of executive functions, attention and long-term memory could be traced throughout all the phases, including both acute episodes of mania or depression and periods of euthymia. These features may indicate special, genetically determined, neurocognitive endophenotype for BD.

KEY WORDS: bipolar affective disorder, mania, depression, cognitive disorders, mood stabilizers

CONTACT: ae.konoreva@gmail.com