

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

*Молчанова Ж.И.¹, Татаринцев П.Б.², Благодоров М.Л.³, Чибисов С.М.³, Рагозин О.Н.¹***КОМОРБИДНАЯ ДЕПРЕССИЯ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ**¹БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», 628012, Ханты-Мансийск, Россия²ФГБОУ ВО «Югорский государственный университет», 628012, Ханты-Мансийск, Россия³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия

Механизм развития нейропсихологических нарушений и оценка предикторов их развития у больных рассеянным склерозом (РС) изучены недостаточно. Прогнозирование коморбидной депрессии у данной категории больных имеет несомненный интерес и направлено на персонализированное оказание медицинской помощи больным с целью оптимальной личностно-средовой адаптации больного РС. Цель: изучить предикторы развития депрессивного синдрома и разработать математическую модель прогнозирования коморбидной депрессии у больных РС, проживающих в северном регионе. Материал и методы. 149 пациентам с достоверным РС, проживающим в северном регионе, проведено стандартное неврологическое обследование, включающее оценку тяжести инвалидизации РС по шкале EDSS. Всем пациентам проведена нейровизуализация (магнитно-резонансная томография) головного и спинного мозга. Для выявления депрессивных нарушений использовалась шкала депрессии Бека. Результаты. Распространенность депрессивных нарушений у больных РС в изученной нами популяции пациентов северного региона составила 35%. По степени тяжести выявленная коморбидная депрессия варьировала от субдепрессии до депрессии средней тяжести. По результатам проведенного исследования можно констатировать, что предикторами развития коморбидных депрессивных нарушений при РС являются признаки атрофии мозга, хронические интоксикации (табакокурение и алкоголизация), очаги демиелинизации (полуовальный центр, мозолистое тело), неврологическая симптоматика в виде парезов, параличей, мозжечковых симптомов (нистагм), наличие лобной дисфункции (фонетические ассоциации, реакции выбора простая и усложненная). Заключение. Коморбидные депрессивные проявления у больных РС, проживающих в северном регионе, встречаются у 35% пациентов и являются мультидисциплинарной проблемой. С целью уменьшения влияния депрессивных проявлений на основные симптомы заболевания, приверженность к терапии и улучшения показателей качества жизни у больных РС необходимо воздействовать на неврологические симптомы и психологическое состояние, уделяя особое внимание профилактике депрессии у данной категории больных.

Ключевые слова: рассеянный склероз, коморбидная депрессия, предикторы, прогноз.

Для цитирования: Молчанова Ж.И., Татаринцев П.Б., Благодоров М.Л., Чибисов С.М., Рагозин О.Н. Коморбидная депрессия у больных рассеянным склерозом, проживающих в северном регионе. *Клиническая медицина.* 2020;98(3):226–230.
DOI <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-226-230>

Для корреспонденции: Рагозин Олег Николаевич – д-р мед. наук, проф., профессор кафедры госпитальной терапии; e-mail: oragozin@mail.ru.

*Molchanova Zh.I.¹, Tatarintsev P.B.², Blagoravov M.L.³, Chibisov S.M.³, Ragozin O.N.¹***PREDICTION OF COMORBID DEPRESSION IN PATIENTS WITH DISSEMINATED SCLEROSIS OF RESIDENTS IN THE NORTHERN REGION**¹Khanty-Mansiysk State Medical Academy, 628012, Khanty-Mansiysk, Russia²Ugra State University, 628012, Khanty-Mansiysk, Russia³Russian University of Peoples' Friendship, 117198, Moscow, Russia

The mechanism of development of neuropsychological disorders and the assessment of predictors of their development in patients with multiple sclerosis (MS) are insufficiently studied. Prediction of comorbid depression in this category of patients is of great interest and is aimed at personalized medical care for patients with optimal personal and environmental adaptation of the patient with MS. Objective. To study the predictors of the development of depressive syndrome and to develop a mathematical model for predicting comorbid depression in patients with multiple sclerosis living in the northern region. Material and methods. A standard neurological examination was conducted in 149 patients with reliable MS who lived in the northern region, including an assessment of the severity of MS disability on the EDSS scale. All patients underwent neuroimaging (magnetic resonance imaging — MRI) of the brain and spinal cord. The Beck Depression Scale was used to identify depressive disorders. Results. The prevalence of depressive disorders in patients with MS in the studied population of patients in the northern region was 35%. In terms of severity, the identified comorbid depression ranged from subdepression to moderate depression. According to the results of the study, it can be stated that the predictors of the development of comorbid depressive disorders in MS are signs of brain atrophy; chronic intoxication (tobacco smoking and alcohol abuse); foci of demyelination (the semi-oval center, corpus callosum); neurological symptoms in the form of paresis, paralysis, cerebellar symptoms (nystagmus); presence of frontal dysfunction (phonetic associations, selection reactions simple and complicated). Conclusion. Comorbid depressive manifestations in MS patients living in the northern region occur in 35% of patients and are a multidisciplinary problem. In order to reduce the effect of depressive manifestations on the main symptoms of the disease, adherence to therapy and improve the quality of life indicators in patients with MS, it is necessary to influence neurological symptoms and psychological state, paying special attention to the prevention of depression in these patients.

Keywords: multiple sclerosis; comorbid depression; predictors; prognosis.

For citation: Molchanova Zh.I., Tatarintsev P.B., Blagoravov M.L., Chibisov S.M., Ragozin O.N. Prediction of comorbid depression in patients with disseminated sclerosis of residents in the northern region. *Klinicheskaya meditsina.* 2020;98(3):226–230.
doi: dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-226-230

For correspondence: Oleg N. Ragozin — MD, PhD, DSc, Professor, Department of Hospital Therapy Khanty-Mansiysk State Medical Academy; e-mail: oragozin@mail.ru.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Molchanova Zh.I., ORCID: 0000-0002-3522-814x

Blagonravov M.L., ORCID: 0000-0001-7838-0486

Chibisov S.M., ORCID: 0000-0003-3091-6418

Ragozin O.N., ORCID: 0000-0002-5318-9623

Received 18.01.20

Accepted 18.02.20

Помимо характерных многоочаговых неврологических нарушений, выявляемых при РС, также имеют место изменения высших психических функций, на которые обращал внимание в своих лекциях еще Шарко (1875), которые могут быть первым и/или доминирующим симптомом заболевания [1, 2].

По ряду наблюдений, депрессия при рассеянном склерозе (РС) встречается у 25–55% пациентов с РС, что в три раза чаще, чем в остальной популяции. Риск суицидов выше, чем при иных неврологических заболеваниях и в 7,5 раза выше, чем в популяции. Замечено также, что не всегда удается выявить связь между депрессией и тяжестью РС [2–5]. При развитии коморбидной депрессии у больных РС выявляются более выраженные когнитивные нарушения, а сам патологический процесс прогрессирует быстрее [6, 7].

Причиной депрессивных проявлений могут быть реакция на болезнь, многоочаговое поражение центральной нервной системы (ЦНС), эффекты проводимой терапии. Обсуждаются также нарушения, связанные с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обусловленной хроническим стрессом, не исключена также связь с низкой ночной секрецией мелатонина [2–5].

Таким образом, многочисленные неблагоприятные климатогеографические факторы северного региона могут вносить определенный вклад в развитие депрессивных нарушений при РС, в связи с чем очевидна необходимость оценки нейropsychологических (аффективных) изменений. Выявление коморбидной депрессии у больных РС поможет на ранних этапах проводить адекватные лечебно-профилактические мероприятия, повышая приверженность к терапии и увеличивая потенциальные возможности улучшения качества жизни пациентов [8, 9].

Материал и методы

Исследование было проведено в Ханты-Мансийском окружном центре РС с 2007 по 2016 г. Обследовали 149 пациентов с различными формами РС, проживающих в Ханты-Мансийском и Ямало-Ненецком автономных округах, наблюдавшихся амбулаторно или в неврологическом стационаре указанного центра.

Средний возраст больных РС составил $38,8 \pm 9,6$ года (от 17 лет до 57 лет). Среди пациентов с РС 100 (67%) женщин и 49 (33%) мужчин. Соотношение женщин

и мужчин составило 2:1. Дебют заболевания составил $30,2 \pm 8,6$ года (от 18 до 55 лет). Длительность заболевания средняя $7,4 \pm 6,1$ года (Q1–Q3: 4–12 лет). Число обострений среднее $3,5 \pm 2,2$ (0–12) (Q1–Q3: 2–5 лет).

Тяжесть инвалидизации по шкале EDSS в среднем составила $3,3 \pm 1,6$ балла (Q1–Q3: 2–4 балла). Пациентов с легкой степенью инвалидизации было 67,8%, средняя скорость прогрессирования рассеянного склероза умеренная ($0,44 \pm 0,5$ балла/год).

Из числа больных ремиттирующий РС (РРС) был установлен у 121 (81,2%) пациента, вторично-прогредиентный РС (ВПРС) с обострениями у 17 (11,2%), ВПРС без обострений у 10 (7,1%), первично-прогредиентный РС (ППРС) диагностирован у 1 (0,5%) пациента.

В момент обследования в стадии обострения патологического процесса находились 34 (23%) человека. Пациенты вне обострения патологического процесса составили 77% (115 человек) от числа обследованных.

Обследование пациентов с РС было проведено до назначения иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидными. В исследование не включались больные РС с выраженными когнитивными нарушениями.

149 больным РС проведена МРТ головного и спинного мозга на аппарате «Gyrosan Intera T15» (фирмы «Philips») с напряженностью магнитного поля 1,5 Т по стандартной методике. Томограммы получали в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях, толщина среза составляла 5 мм. Проанализированы данные МРТ головного и спинного мозга совместно с радиологом. Оценивались локализация гиперинтенсивных T2-очагов демиелинизации, их линейный размер, размер желудочков головного мозга, размер ствола мозолистого тела.

Всем больным РС проведено исследование по шкале депрессии Бека [10]. Суммарный балл составляет от 0 до 62 и снижается в соответствии с улучшением состояния. Результаты теста интерпретируются следующим образом: 0–9 — отсутствие депрессивных симптомов; 10–15 — легкая депрессия (субдепрессия); 16–19 — умеренная депрессия; 20–29 — выраженная депрессия (средней тяжести); 30–63 — тяжелая депрессия.

Всем больным были проведены диагностические тесты для оценки психического статуса: батарея тестов для оценки лобной дисфункции [11], скрининг-тест MMSE [12], оценка беглости речи [13].

Тип исследования — одномоментное (поперечное). Способ создания выборки — нерандомизированный.

Результаты проведенных исследований подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Excel и Statistica for Windows ver. 6.0. Используемые методы статистического анализа: для количественных признаков — проверка на нормальность распределения показателей проводилась по критерию согласия Колмогорова–Смирнова. Количественные данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывались с помощью медианы и квартилей Me (Q1–Q3). Для анализа значимых отличий между двумя выборками использовали непараметрический критерий Уитни–Манна с целью нивелирования погрешностей при отсутствии нормального распределения изучаемых параметров. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$. Для анализа связи между различными численными признаками использовали корреляционный анализ Спирмена. По результатам исследования была построена дискриминирующая модель Фишера.

Результаты

Депрессивные нарушения у больных РС, проживающих в северном регионе, диагностированы нами у 52 (35%) пациентов, из них 26 (17,5%) пациентов с легкой депрессией/субдепрессией и 26 (17,5%) пациентов с умеренной депрессией.

У больных с ремиттирующей формой РС средний балл по шкале Бека составил 11 (Q1–Q3: 7–15 баллов), в группе больных ВПРС средний балл по мере увеличения инвалидизации и признаков атрофии мозолистого тела составил 19 (Q1–Q3: 13–20 баллов). Выявлена следующая закономерность: размер мозолистого тела, отражающий нейродегенеративные процессы белого вещества головного мозга, имел отрицательную корреляцию с наличием депрессии ($r = -0,79$; $p < 0,000$) и составил 4,7 мм (Q1–Q3: 4–5,2 мм) у больных РС без депрессии и 3,7 мм (Q1–Q3: 3,3–4,2 мм) у пациентов с депрессией ($p = 0,004$). Размеры передних рогов боковых желудочков и размер 3-го желудочка, отражающие развитие гидроцефалии, имеют отрицательную корреляцию с наличием депрессии ($r = -0,40$; $p < 0,000$). Размер передних рогов боковых желудочков составил 6 мм (Q1–Q3: 5–7 мм) у больных РС без депрессии и 4 мм (Q1–Q3: 4–6 мм) у пациентов с депрессией ($p = 0,000$). Размер 3-го желудочка составил 5 мм (Q1–Q3: 3–7 мм) у больных РС без депрессии и 3 мм (Q1–Q3: 3–5,4 мм) у пациентов с депрессией ($p = 0,001$).

Таким образом, показано, что нейродегенеративные процессы белого вещества головного мозга при прогрессировании РС закономерно влекут за собой необратимые неврологические нарушения (особенно нейропсихологические), а дальнейшее развитие вентрикуломегалии ведет к прогрессированию когнитивных нарушений, и вероятность развития депрессии снижается, очевидно, из-за нарушения критики к своему состоянию.

Для рассеянного склероза характерно наличие мультифокальных очагов демиелинизации в головном и спинном мозге, мы попытались сопоставить топо-

графию выявленных очагов демиелинизации с наличием депрессивных проявлений у больных РС. По нашим данным, очаги в полуовальном центре ($r = -0,22$; $p = 0,005$) и очаги в мозолистом теле ($r = -0,39$; $p = 0,001$), по результатам МРТ-исследования имеют отрицательные корреляции с наличием депрессии.

Указание пациентов на хронические интоксикации по анамнестическим данным (постоянное табакокурение и регулярный прием алкоголя) также имели отрицательные корреляции с наличием депрессии в группе больных РС ($r = -0,18$; $p = 0,026$).

Степень тяжести патологического процесса на момент обследования не имела статистической достоверности. Показатели общей когнитивной дисфункции по шкале MMSE не имели значимых различий и составили 28 баллов, что соответствует нормативным показателям. Однако установленная лобная дисфункция, которая выражалась в нарушении регуляторных функций — целеполагания, устойчивости внимания, обобщения, являющаяся результатом «феномена разобщения» лобных долей головного мозга и подкорковых структур и подтверждающая развитие вторичной дисфункции лобных долей при РС по результату батареи тестов на лобную дисфункцию в группе больных РС с депрессией, составила 17 баллов (Q1–Q3: 15–18 баллов), у пациентов без депрессии — 16 баллов (Q1–Q3: 14–17 баллов) ($p = 0,008$). Подтесты батареи тестов на лобную дисфункцию: фонетическая речевая активность (фонетические ассоциации), выражающаяся в баллах, была различна в группе пациентов с депрессией и без депрессии, также различались результаты реакции выбора простого и усложненного.

Проанализировав полученные данные, можно предположить, что по мере прогрессирования когнитивных нарушений, в данном случае лобной дисфункции, склонность к депрессии снижается из-за нарушения критики к своему состоянию [14].

С целью оценки риска развития депрессии у больных РС был проведен предварительный отбор потенциальных предикторов депрессии. Среди количественных признаков отбирались те факторы, которые проявляли статистически значимые отличия по критерию Стьюдента для средних в группах «депрессия имеется»/«депрессия отсутствует». Из признаков номинального типа были выбраны те, которые отличались статистически значимыми различиями частот по точному критерию Фишера для таблиц сопряженности в тех же группах. Для отбора порядковых признаков использовались коэффициенты корреляции Спирмена.

Факторы количественного типа вводились в линейную модель как есть, номинальные переменные вводились с кодировкой 0 — отсутствие признака, 1 — наличие. Порядковые величины подвергались процедуре оцифровки, при которой подбирались цифровые коды категорий, обеспечивающие максимальную дискриминацию групп при условии сохранения исходного порядка категорий. В результате оцифровки порядковые

Предикторы депрессии у больных рассеянным склерозом

Фактор	a_i	β_i	$K1_i$	$K2_i$	p
Атрофия мозга	1 наличие 0 отсутствие	0,55	26	7	0,0002
Нистагм	1 наличие 0 отсутствие	-0,53	-7	10	0,0004
Интоксикации	1 наличие 0 отсутствие	0,42	12	-1	0,0033
Параличи, парезы	1 наличие 0 отсутствие	-0,49	48	67	0,0011
Очаги в полуовальном центре	1 наличие 0 отсутствие	-0,26	55	67	0,0681
Фонетические ассоциации	0 за 0 баллов 1 за 1 балл 2 за 2 балла 7 за 3 балла	-0,45	3	6	0,0033
Очаги в мозолистом теле	1 наличие 0 отсутствие	-0,43	24	39	0,0031
Усложненная реакция выбора	0 за 0 баллов 1 за 1,2,3 балла	-0,52	212	170	0,0011
Простая реакция выбора	0 за 0,1,2 балла 1 за 3 балла	-0,27	15	26	0,0787

Примечание: a_i — оцифрованные значения анализируемых признаков; β_i — канонический коэффициент; $Ko1$ — константа для $F1 = -186$; $Ko2$ — константа для $F2 = -189$; $K1_i$ — значения коэффициентов дискриминантной функции для $F1$; $K2_i$ — значения коэффициентов дискриминантной функции для $F2$.

переменные приобретают способность входить в линейную функцию наряду с предикторами количественного типа. Это способствует простоте модели и повышению надежности оценок ее коэффициентов.

В список потенциальных предикторов попали показатели: указание пациентов на хронические интоксикации по анамнестическим данным (табакокурение и регулярный прием алкоголя), группа симптомов (мозжечковая атаксия, тазовые расстройства, головокружение, параличи, парезы, патологические стопные знаки), нистагм, отсутствие брюшных рефлексов, размер 3-го желудочка головного мозга, МРТ-признаки атрофии головного мозга (размер мозолистого тела, расширение субарахноидальных пространств), места локализации и характер очагов по данным МРТ (сливные, мозжечок, мозолистое тело, овальный центр) и подтесты шкалы оценки лобной дисфункции (фонетические ассоциации, динамический праксис, простая и усложненная реакции выбора).

Ввиду большого числа взаимозависимых потенциальных предикторов и сравнительно небольшого числа наблюдений в выборке для построения многомерной линейной модели была использована процедура последовательного включения предикторов, в результате которой была построена дискриминирующая модель Фишера с максимально возможным в таких обстоятельствах числом предикторов (табл. 1).

На основании дискриминантного анализа построена система из двух уравнений ($F1$ и $F2$), характеризующих дискриминантные функции для двух групп: $F1 = Ko1 + \sum K1_i \times a_i$ — для группы лиц без проявлений депрессии и $F2 = Ko2 + \sum K2_i \times a_i$ — для группы лиц с проявлениями депрессии. Канонические коэффициенты пока-

зывают стандартизированный вклад соответствующей переменной в прогноз наличия депрессии. Из данных табл. 1 видно, что вклады всех переменных примерно одинаковы. Признаков неустойчивости канонических коэффициентов не обнаружено. Для простоты применения классифицирующих функций все коэффициенты увеличены в 100 раз, а дробные части отброшены.

Обсуждение

В силу большей важности ошибки второго рода, граничные коэффициенты функций классификации были изменены таким образом, чтобы снизить вероятность ложноотрицательного результата до 4% в обучающей выборке, при этом частота ложноположительных прогнозов составила 43%. Таким образом, построенная модель отличается высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, что в данном случае не представляет препятствия для эффективного применения модели на практике, так как прогнозирование развития депрессии является ориентировочным, и в любом случае следует заниматься профилактикой и динамически наблюдать данную группу пациентов. Скользящий контроль не выявил существенных отклонений прогностических свойств модели, тем самым подтвердив ее устойчивость.

Заключение

Распространенность депрессивных нарушений у больных РС в изученной нами популяции пациентов северного региона составила 35%. По степени тяжести выявленные коморбидные депрессивные нарушения варьировали от субдепрессии до депрессии средней тяжести.

В результате проведенного исследования можно утверждать, что предикторами развития коморбидных депрессивных нарушений при РС являются признаки атрофии мозга, хронические интоксикации (табакокурение и алкоголизация), топографические характеристики очагов демиелинизации (очаги в полуовальном центре, очаги в мозолистом теле), наличие определенной неврологической симптоматики: парезы и параличи, мозжечковые симптомы (нистагм), результаты выполнения подтестов шкалы лобной дисфункции (фонетические ассоциации, реакции выбора простая и усложненная).

Применение разработанной математической модели прогнозирования поможет своевременно выявить группу пациентов с рассеянным склерозом, угрожаемых по развитию депрессии. С целью уменьшения влияния депрессивных проявлений на основные симптомы заболевания и улучшения показателей качества жизни у больных РС необходимо воздействовать на неврологические симптомы и психологическое состояние, уделяя особое внимание профилактике коморбидной депрессии у данной категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз и некоторые другие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы в материалах конгресса EFNS (Стамбул, 2014). *Неврологический журнал*. 2014;19(5):52–6.
2. Шмидт Т.Е. Эпидемиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика рассеянного склероза и оптикомиелита. *Неврологический журнал*. 2015;20(1):49–56.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. *Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение)*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2007;208.
4. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. *Рассеянный склероз: Руководство для врачей*. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2016;272.
5. Feinstein A. The Neuropsychiatry of multiple sclerosis. Review. *Can. J. Psychiatry*. 2004;49:674–8.
6. Jongen P., Horst A., Brands A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med*. 2012;103(2):73–96.
7. Zabad R., Patten S., Metz L. The association of depression with disease course in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;64(2):359–60.
8. Молчанова Ж.И. Корреляционные связи между физическими и психологическими шкалами опросника качества жизни SF-36 у

- больных рассеянным склерозом с коморбидной депрессией. *Медицинская наука и образование Урала*. 2014;4(80):15:21–5.
9. Nortvedt M.W., Riise T. et al. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurol*. 1999;22(53):1098–103.
10. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*. 1961;6(4):561–71.
11. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55:1621–6.
12. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *J. Psych. Res.* 1975;12:189–98.
13. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. *Невро-психические нарушения: диагностические тесты*. М.: МЕДпресс-информ. 2013;329.
14. Молчанова Ж.И. Исследование коморбидной депрессии у больных рассеянным склерозом, проживающих в северном регионе. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2018;3:35–40.

REFERENCES

1. Shmidt T.E. Multiple sclerosis and some other demyelinating disease of the Central nervous system in proceedings of the EFNS Congress (Istanbul, 2014). *Neurologicheskii zhurnal*. 2014;19(5):52–6. (in Russian)
2. Shmidt T.E. Epidemiology, pathogenesis, clinic, differential diagnostics of multiple sclerosis and opticomyelitis. *Neurologicheskii zhurnal*. 2015;20(1):49–56. (in Russian)
3. Veyn A.M., Voznesenskaya T.G., Vorob'eva O.V. *Autonomic disorders: clinical, treatment, diagnosis: a Manual for doctors*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2010;640. (in Russian)
4. Shmidt T.E., Yakhno N.N. *Multiple sclerosis: a guide for doctors 5th edition*. M.: MEDpress-inform; 2016;272. (in Russian)
5. Feinstein A. The Neuropsychiatry of multiple sclerosis. Review. *Can. J. Psychiatry*. 2004;49:674–8.
6. Jongen P., Horst A., Brands A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med*. 2012;103(2):73–96.
7. Zabad R., Patten S., Metz L. The association of depression with disease course in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;64(2):359–60.
8. Molchanova Zh.I. Correlations between physical and psychological scales of the SF-36 quality of life questionnaire in patients with multiple sclerosis and comorbid depression. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2014;4(80):15:21–5. (in Russian)
9. Zaharov V.V., Riise T. et al. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurol*. 1999;22(53):1098–103.
10. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch. General Psychiatry*. 1961;6(4):561–71.
11. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55:1621–6.
12. Folstein M. F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *J. Psych. Res.* 1975;12:189–98.
13. Zaharov V.V., Voznesenskaya T.G. *Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests*. M.: MEDpress-inform. 2013;329. (in Russian)
14. Molchanova Zh. I. Study of comorbid depression in patients with multiple sclerosis living in the Northern region. *Ulyanovskii mediko-biologicheskii zhurnal*. 2018;3:35–40. (in Russian)

Поступила 18.01.20

Принята в печать 18.02.20