



Когнитивные нарушения при депрессии

В.В. Захаров, Н.В. Вахнина

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenator@gmail.com

В статье рассматриваются причины и клинические симптомы когнитивной дисфункции при депрессии. Отмечается, что когнитивные нарушения оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни пациентов и их повседневную активность. Подробно обсуждаются методы диагностики и лечения когнитивных нарушений при депрессии. Когнитивные расстройства могут сохраняться после достижения ремиссии и регресса эмоциональных нарушений, поэтому у пациентов с депрессией необходимо тщательно исследовать когнитивную сферу и учитывать ее состояние при выборе терапевтической тактики.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, депрессия, методы нейровизуализации, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Введение

Депрессия представляет собой одно из наиболее распространенных психических расстройств, которое встречается в практике не только психиатра, но и невролога, терапевта и врачей других специальностей. По данным эпидемиологических исследований, риск развития депрессии в течение жизни составляет до 10% у мужчин и до 20% у женщин [1, 2].

Среди неврологических и терапевтических пациентов распространенность депрессии существенно выше, чем в популяции в целом. Так, согласно Российской эпидемиологической программе КОМПАС (2004), частота депрессивных расстройств в общемедицинской практике

варьирует от 24 до 64% [3–5]. При этом приблизительно в половине случаев депрессия достигает значительной выраженности.

В неврологической практике депрессия обычно сопутствует хроническим болевым синдромам (головной боли, боли в спине), сосудистым заболеваниям головного мозга, нейродегенеративным заболеваниям с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев, рассеянным склерозом, эпилепсией и др. Следует отметить: достигнуть значительно успеха в лечении основного неврологического заболевания практически невозможно без коррекции коморбидных эмоциональных нарушений.

Депрессия оказывает крайне негативное влияние на все стороны жизни пациентов и нередко их ближайших родственников. В наибольшей степени страдает качество жизни, так как любой человек воспринимает повседневную действительность исключительно через призму собственных эмоций. Наличие эмоциональных нарушений неизбежно приводит к утрате или снижению трудоспособности.

Из-за высокой распространенности и негативного влияния на трудоспособность депрессия относится к одним из наиболее дорогостоящих для общества заболеваний. Так, по данным фармакоэкономических исследований, в США ежегодный ущерб от депрессии оценивается приблизительно в 83 млрд долларов [6], а в странах Евросоюза – в 75 млрд евро [7]. Наибольшие экономические потери обусловлены отсутствием пациента на рабочем месте (абсентеизмом) или снижением из-за наличия депрессии производительности труда несмотря на формальное присутствие работника (презентеизмом) [6, 7]. В результате депрессии теряется в среднем 27 рабочих дней на одного работника в год. Из них 18 дней (две трети) обусловлены презентеизмом и только девять дней (треть) – абсентеизмом [6]. Предполагается, что сниже-



ние производительности труда на рабочем месте обусловлено главным образом когнитивными проблемами. Об этом говорят сами пациенты, которые указывают на снижение умственных способностей как на главную причину понижения производительности труда. Аналогичные результаты были получены в европейском исследовании на материале 21 000 пациентов из шести стран. По мнению респондентов, снижение внимания и умственной работоспособности обуславливает до 25% общего негативного воздействия депрессии на психосоциальные функции [9].

Распространенность когнитивных нарушений при депрессии

Депрессия – это психическое расстройство, характеризующееся триадой симптомов (триада Крепелина): подавленным настроением или тоской, идеаторной и двигательной заторможенностью [10]. Как видно из данного определения, когнитивный компонент вносит существенный вклад в общую картину депрессии, что находит отражение в описании клинических симптомов и диагностических критериев депрессии (табл. 1).

В последние годы когнитивному аспекту депрессии уделяется особое внимание. Показано, что коррекция когнитивных расстройств имеет первостепенное значение для нормализации повседневного функционирования пациентов при достижении ремиссии, в частности для восстановления нарушенной трудоспособности [8].

По данным опроса пациентов с установленным диагнозом депрессии, трудности концентрации и снижение умственной работоспособности ощущаются ими почти все время. И даже несмотря на нормализацию эмоционального состояния во время ремиссии, пациенты нередко продолжают испытывать когнитивные затруднения, что мешает в работе и повседневной жизни

Таблица 1. Диагностические критерии депрессии по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Критерии	Характеристика
А. Основные	Присутствие большую часть времени на протяжении не менее двух последних недель по меньшей мере двух из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> ■ подавленное настроение или тоска; ■ снижение интересов или утрата чувства удовольствия от той деятельности, которая раньше давала положительные эмоции; ■ снижение энергии и повышенная утомляемость*
Б. Дополнительные	Наличие по меньшей мере двух из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> ■ снижение способности к концентрации внимания*; ■ заниженная самооценка и отсутствие уверенности в себе; ■ идеи вины и самоуничтожения; ■ мрачное пессимистическое видение будущего; ■ суицидальные мысли или действия; ■ нарушения сна; ■ нарушения аппетита

* Когнитивные симптомы, характерные для депрессии.

[8]. Эти данные подтверждают автономность когнитивных расстройств, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения депрессии. Таким образом, достижение удовлетворительного уровня повседневного функционирования возможно без восстановления нормального уровня умственной работоспособности пациента, то есть без дополнительного воздействия на когнитивную составляющую.

По данным первой российской лаборатории нарушений памяти на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, тревога и депрессия являются третьей после цереброваскулярной патологии и нейродегенеративного процесса причиной умеренного когнитивного расстройства в российской популяции, отвечая за 5% случаев этого синдрома [11].

Причины когнитивной дисфункции при депрессии

Развитие когнитивной дисфункции при депрессии имеет как психологические, так и биологические (нейрохимические, морфологические, патофизиологические) предпосылки.

Когнитивные трудности у пациентов с депрессией могут быть связаны с негативным влиянием эмоционального состояния на способность к корректному распределению внимания (наруше-

ние избирательности внимания).

Так, пациент с депрессией может быть всецело поглощен своим эмоциональным переживанием, которое довлеет над ним, занимая в его мыслях центральное положение, в то время как восприятие, обработка, анализ и запоминание иной информации, не относящейся к содержанию эмоциональных переживаний пациента, закономерно нарушаются. Так и здоровые люди существенно хуже воспринимают и запоминают мало важную для них информацию по сравнению с восприятием и запоминанием значимой и эмоционально окрашенной информации.

Негативное влияние на когнитивные процессы оказывает снижение мотивации, которое закономерно развивается у пациентов с депрессией. Снижение мотивации неизбежно влечет за собой снижение активности познавательной деятельности, что в конечном итоге отрицательно сказывается на общей результативности решения когнитивных задач [12].

Депрессия сопровождается снижением синтеза и активности церебральных нейротрансмиттеров, что считается на сегодняшний день ключевым нейрохимическим механизмом формирования эмоциональных нарушений (моноаминовая гипотеза депрессии) (рисунок).



Рисунок. Механизмы формирования когнитивной дисфункции при депрессии

Описывается снижение синтеза и активности в головном мозге таких медиаторов, как серотонин, норадреналин, дофамин. Указанные изменения, безусловно, могут приводить не только к эмоциональной, но и к когнитивной дисфункции. В частности, дофаминергические системы головного мозга (мезокортикальный дофаминергический путь) играют важную роль в распределении и переключении внимания и осуществлении когнитивного контроля за выполнением намеченной программы (так называемые управляющие функции головного мозга). Активация норадренергической системы необходима для более эффективного запоминания информации, поступающей от органов чувств. Серотонинергическая система головного мозга участвует в формировании мотивации для познавательной деятельности. Таким образом, снижение синтеза и активности дофамина, норадреналина и серотонина, наблюдаемое при депрессии, можно рассматривать как нейрохимический субстрат для формирования когнитивного синдрома [13].

Кроме того, депрессия способствует активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к повышенной активности стероидных гормонов. Последнее негативно влияет на процессы нейрогенеза и нейропластичности головного мозга, способствует активизации связанных с возрастом церебральных атрофических изменений [7, 14]. Действительно, в ряде работ с применением морфометрических методов было показано, что депрессия часто ассоциируется с более выраженными атрофическими изменениями в медиальной височной области и гиппокампе [15]. Указанные изменения могут лежать в основе снижения способности к запоминанию новой информации, что наблюдается у пациентов с депрессией [12–15].

Современные исследования с применением методов функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссионная и функциональная магнитно-резонансная томография) свидетельствуют, что когнитивные симптомы депрессии сопровождаются метаболическими изменениями в структурах, ин-

тегрированных в замкнутые лобно-подкорковые функциональные системы (фронтостриарные круги). Изменения фиксируются в орбитальных и дорзолатеральных отделах лобной коры, полосатых телах, амигдалярных ядрах и др. Приведенные данные сближают патофизиологию когнитивных расстройств при депрессии и так называемых подкорковых деменциях (болезни Паркинсона, сосудистом поражении мозга, связанном с лейкоареозом, и др.). Следует отметить: феноменологически отмечается существенное сходство между когнитивной дисфункцией при депрессии и заболеванием с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев или белого вещества головного мозга [16–19].

Особого внимания заслуживает тот факт, что некоторые изменения метаболизма критических церебральных структур (полосатых тел, амигдалярного ядра) отмечались и у клинически здоровых лиц, генетически предрасположенных к развитию рекуррентной депрессии. Это еще раз подчеркивает независимость друг от друга эмоциональных



и когнитивных осей депрессии, что должно учитываться при планировании терапии в каждом конкретном случае [20].

Характерное осложнение депрессии – нарушение сна. Вторичная, то есть связанная с эмоциональным расстройством, инсомния также может вносить свой вклад в формирование когнитивной дисфункции при депрессии, поскольку во сне завершается процесс обработки и консолидации в памяти информации, полученной в течение дня. Недостаточность сна приводит к снижению активации коры головного мозга со стороны стволово-подкорковых структур. Клинически это будет проявляться снижением концентрации внимания, активности и темпа познавательной деятельности, что, как уже говорилось выше, весьма характерно для депрессии [21].

Клинические проявления когнитивной дисфункции при депрессии

В настоящее время принято выделять «холодные» и «горячие» когнитивные симптомы депрессии (табл. 2) [22]. К «холодным» симптомам относятся когнитивные расстройства при работе с эмоционально индифферентной информацией. При этом отмечается снижение активности и скорости познавательной деятельности: все когнитивные процессы (восприятие, обработка, анализ, преобразование, передача информации) осуществляются в замедленном темпе [23–27]. Пациенты становятся медлительными, любая мнестическая, интеллектуальная и двигательная активность требует у них больше времени, чем в норме. У них быстрее развивается усталость, что часто находит свое отражение в жалобах на повышенную утомляемость при умственной работе.

Другая характерная жалоба – трудность сосредоточения или трудность поддержания должного уровня внимания

Таблица 2. «Холодные» и «горячие» симптомы депрессии

Функция	«Холодные» симптомы	«Горячие» симптомы
Нейродинамика	Увеличение времени реакции, снижение концентрации, отвлекаемость	–
Управляющие функции	Снижение активности и подвижности когнитивных процессов, инертность	Диспропорциональное распределение внимания: фокусировка на отрицательно эмоционально окрашенной информации, игнорирование нейтральной или положительно окрашенной информации
Память	Умеренные нарушения воспроизведения информации	Лучше запоминается отрицательно эмоционально окрашенная информация по сравнению с нейтральной или положительно окрашенной

в течение необходимого времени. Объективно при нейропсихологическом исследовании отмечается нарушение нейродинамики когнитивных процессов. Согласно А.Р. Лурии, под термином «нейродинамика» понимают степень активации коры головного мозга со стороны стволово-подкорковых структур [28, 29]. Снижение нейродинамики проявляется увеличением времени реакции на внешние стимулы, снижением концентрации внимания и повышенной отвлекаемостью от проводимой интеллектуальной работы. Для диагностики нейродинамических расстройств используются методики, в которых учитывается время выполнения интеллектуальных заданий. Широко применяются исследование латеральных ассоциаций (назвать за минуту как можно больше слов на букву С), проба Шульце, тест связи цифр и букв, часть А [30].

Еще одним типичным «холодным» когнитивным симптомом депрессии является недостаточность управляющих функций лобных долей головного мозга [23–27, 31]. К управляющим функциям относится способность планировать и контролировать познавательную деятельность и собственное поведение (синонимы: регуляторные функции, исполнительные функции, регуляция произволь-

ной деятельности). При депрессии чаще страдает способность к планированию. Нарушается также способность к переключению внимания с текущего этапа когнитивного процесса на следующий этап (снижение подвижности когнитивных процессов, инертность). Из-за этого может снижаться темп когнитивных процессов, однако преимущественно только в тех ситуациях, когда требуется изменить привычную парадигму деятельности. Могут отмечаться персеверации. Считается, что в основе снижения подвижности когнитивных процессов лежит дисфункция дорзолатеральной лобной коры. Одной из наилучших нейропсихологических методик для выявления когнитивной инертности считается тест связи цифр и букв. Сопоставляется время выполнения первой и второй части данного теста (части А и части Б). Пропорциональное увеличение времени выполнения обеих частей теста характерно для снижения нейродинамики когнитивных процессов (дисфункция стволово-подкорковых структур), а диспропорциональное увеличение времени выполнения второй части теста (часть Б) свидетельствует об инертности когнитивных процессов (дисфункция дорзолатеральной лобной коры) [30].

К «холодным» проявлениям когнитивной дисфункции при



Несмотря на нормализацию эмоционального состояния во время ремиссии, пациенты нередко продолжают испытывать когнитивные затруднения, что мешает в работе и повседневной жизни. Эти данные подтверждают автономность когнитивных расстройств, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения депрессии

депрессии относится также нарушение памяти. Пациенты жалуются на повышенную забывчивость, которая может мешать в работе, повседневных бытовых делах, обучении. По данным нейропсихологических методов исследования, в основе нарушений памяти при депрессии лежит недостаточность воспроизведения при относительной сохранности запоминания и хранения информации. Об этом свидетельствует относительная мягкость мнестических расстройств, которые почти никогда не распространяются на текущие или отдаленные события жизни, эффективность подсказок при воспроизведении, сохранная способность к опознанию ранее полученной информации в пробах с предоставлением пациенту множественного выбора [23–27].

Когнитивные расстройства при депрессии могут иметь как объективный, так и преимущественно субъективный характер. Под объективными когнитивными нарушениями понимаются расстройства, которые подтверждаются выходящими за нормы результатами нейропсихологических тестов. О преимущественно субъективных когнитивных расстройствах говорят в тех случаях, когда пациенты предъявляют жалобы когнитивного характера (повышенная забывчивость, трудность

сосредоточиться, повышенная утомляемость при умственной работе), но результаты нейропсихологических тестов остаются в пределах нормы для данного возраста и уровня образования. Следует подчеркнуть: преимущественно субъективные когнитивные расстройства имеют не меньшее значение, чем объективные, так как снижают качество жизни пациентов и по меньшей мере в ряде случаев отражаются на эффективности их функционирования на работе и в социально-бытовой сфере. Причиной преимущественно субъективного характера когнитивных нарушений может быть высокий преморбидный интеллектуальный уровень пациента. В этом случае он может осознавать свое когнитивное снижение по сравнению с тем, что было раньше, оставаясь формально в пределах среднестатистической возрастной и образовательной нормы. В других случаях субъективные когнитивные расстройства объясняются повышенной тревогой, которая часто сопровождает депрессию: пациент может испытывать существенное беспокойство по поводу небольшой забывчивости, присущей подавляющему большинству людей (например, «пришел в комнату не помню зачем», «не помню, что куда положил», «забываю фамилии и имена неблизких знакомых») [30, 32, 33].

К «горячим» когнитивным симптомам депрессии относится преимущественное перераспределение внимания пациента на негативную или отрицательно эмоционально окрашенную информацию [22]. Так, если пациенту предложить определить эмоциональное выражение лица на рисунке, он быстрее опознает грустное выражение лица по сравнению с веселым или нейтральным выражением. Кроме того, грустное лицо привлечет внимание пациента на более длительный срок. Аналогичным образом отрицательно окрашенная информация запоминается

пациентами с депрессией гораздо лучше, чем положительно окрашенная или нейтральная [34–36]. По некоторым наблюдениям, элементы «горячих» когнитивных расстройств отмечаются у клинически здоровых (то есть без депрессии) лиц, генетически предрасположенных к рекуррентному аффективному расстройству [19]. Эти данные позволяют предположить, что изменения в когнитивной сфере могут быть не только осложнением депрессии или параллельным симптомом, но и причиной возникновения депрессии (пациент замечает и запоминает только негативную информацию, поэтому склонен к формированию депрессивных реакций).

Диагностика и дифференциальная диагностика когнитивных нарушений при депрессии

С учетом значения когнитивных нарушений для повседневного функционирования и качества жизни пациентов наличие депрессии является показанием для объективного исследования когнитивных функций. Вместе с тем речь идет о депрессии не только на момент врачебной консультации, но и в анамнезе, так как изменения в когнитивной сфере могут сохраняться у таких пациентов, несмотря на достижение ремиссии в эмоциональной сфере.

Единственным методом объективной оценки когнитивных функций является нейропсихологическое тестирование. Исходя из клинических особенностей когнитивного синдрома депрессии предпочтительны такие нейропсихологические методики, как тест литеральных ассоциаций, тест «Символы и цифры», тест связи цифр и букв, пробы на запоминание и воспроизведение вербального и зрительного материала (табл. 3) [30].

Когнитивные нарушения у пациента с депрессией могут быть связаны с сопутствующим заболеванием, что особенно вероят-



но у пациентов пожилого и старческого возраста. Как известно, самая распространенная причина когнитивных расстройств в пожилом возрасте – болезнь Альцгеймера на начальных стадиях в подавляющем большинстве случаев сопровождается тревогой и депрессией. Однако клинические особенности когнитивных расстройств в этом случае будут принципиально иными. Уже на начальных стадиях болезни Альцгеймера на первый план выступают нарушения памяти, обусловленные недостаточностью запоминания. В то же время мнестические расстройства выражены в значительно большей степени, чем при первичной депрессии, характеризуются неэффективностью подсказок при воспроизведении, нарушением опознания информации в пробах с множественным выбором (так называемый гиппокампальный тип нарушений памяти). Память на текущие и недавние события в этих случаях страдает в большей степени, чем память на отдаленные события [37–39]. Гораздо труднее провести дифференциальную диагностику когнитивных расстройств в структуре депрессии и в структуре заболеваний с клиникой «подкорковых» когнитивных расстройств (заболевания с поражением подкорковых базальных ганглиев, дисциркуляторная энцефалопатия, рассеянный склероз). Как уже говорилось выше, феноменологических различий между когнитивным синдромом депрессии и «подкорковыми» когнитивными расстройствами не существует, так как в основе и того и другого лежит общий субстрат – дисфункция фронтостриарных кругов. При этом заболевания с клиникой «подкорковых» когнитивных нарушений почти облигатно сопровождаются депрессией или апатией [40, 41]. Однако с практической точки зрения дифференциальный диагноз между когнитивными расстройствами в рамках депрессии и заболеваниями с поражением

Таблица 3. Методы исследования когнитивных функций при депрессии

Когнитивная функция	Нейропсихологические тесты
Нейродинамика	Исследование скорости реакции, проба Шульце, тест «Символы и цифры», тест связи цифр и букв, часть А
Управляющие функции	Тест связи цифр и букв, часть Б, тест Струпа, литеральные ассоциации
Память	Запоминание и воспроизведение слов, рисунков

подкорковых структур не имеет принципиального значения: во всех случаях требуется лечение как депрессии, так и когнитивной дисфункции. В то же время устранение депрессии не ведет автоматически к полному регрессу когнитивных расстройств даже у пациентов с первичной депрессией.

Лечение когнитивных нарушений при депрессии

Учитывая результаты последних исследований, следует признать устаревшей традиционную рекомендацию при коморбидных когнитивных и эмоциональных расстройствах «сначала лечить депрессию». Более оправдана тактика одновременной терапии как когнитивных, так и эмоциональных нарушений. Если депрессия не является единственной или основной причиной когнитивных расстройств (например, у пациентов с начинающейся болезнью Альцгеймера или хронической цереброваскулярной патологией), параллельно следует назначать антидепрессанты и ацетилхолинергические и/или глутаматергические препараты. Если же когнитивная дисфункция связана преимущественно с депрессией, то необходимости в одновременном назначении антидепрессанта и препаратов, улучшающих когнитивные функции, нет. Однако при выборе антидепрессанта следует учитывать его влияние на когнитивную сферу. Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, нортриптилин), как известно, обладают выраженным холино-

литическим эффектом и поэтому могут вызывать когнитивную дисфункцию или усиливать уже имеющиеся когнитивные нарушения. В этой связи препараты из данной фармакологической группы нежелательно назначать пациентам с депрессией и выраженной когнитивной дисфункцией и пациентам пожилого возраста независимо от наличия и выраженности когнитивных симптомов.

Несколько слабее данный эффект выражен у тетрациклических антидепрессантов (например, у мiansерина). Однако у пациентов с депрессией и когнитивными нарушениями более предпочтительным является назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Данные препараты не только не усиливают когнитивных расстройств, но, напротив, способствуют уменьшению их выраженности. При этом быстрее

По своему антидепрессивному эффекту Бринтелликс не уступает другим препаратам из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, о чем свидетельствуют результаты восьми двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований



и в большей мере откликаются на антидепрессивную терапию так называемые «горячие» когнитивные симптомы депрессии (преимущественная фокусировка внимания на отрицательно эмоционально окрашенной информации). По некоторым наблюдениям, положительная динамика в сфере «горячих» когнитивных симптомов предшествует регрессу собственно эмоциональных расстройств [42]. Этот факт также косвенно свидетельствует о роли когнитивной дисфункции в формировании депрессии в целом.

Наиболее перспективны у пациентов с депрессией и когнитивными расстройствами антидепрессанты с мультимодальным механизмом, которые воздействуют одновременно на несколько фармакологических мишеней. Именно поэтому большие надежды для практического применения в настоящее время связаны с препаратом из новой группы антидепрессантов мультимодального действия вортиоксетином/vortioxetine (Бринтелликс/ Brintellix) (получил одобрение в Европе и США, но в России пока не зарегистрирован).

Бринтелликс не только угнетает обратный захват серотонина в структурах головного мозга, но и оказывает непосредственное влияние на постсинаптические рецепторы к серотонину. Это действие разнонаправлено в отношении различных типов рецепторов. Бринтелликс является антагонистом 5-HT₃-, 5-HT₇- и 5-HT_{1D}-рецепторов, агонистом 5-HT_{1A}-рецепторов и частичным антагонистом 5-HT_{1B}-рецепторов. С воздействием на постсинаптические рецепторы к серотонину связана способность Бринтелликса модулировать активность других нейротрансмиттерных систем. Показано, что на фоне его применения увеличивается внеклеточное содержание таких нейромедиаторов, как ацетилхолин, норадреналин, дофамин и гистамин [43–46]. Вероятно, этот эффект

лежит в основе благоприятного влияния Бринтелликса на когнитивные функции. Кроме того, в эксперименте показана активация на фоне использования Бринтелликса синтеза нейрональной РНК и белков, которые лежат в основе процессов нейропластичности [47]. Применение Бринтелликса способствует также модуляции активности ГАМКергической и глутаматергической активности головного мозга, чем обусловлен анксиолитический эффект препарата [48].

Положительный эффект Бринтелликса в отношении когнитивных функций показан как в экспериментальных [49–52], так и в клинических работах [53–54]. Так, в большом двойном слепом рандомизированном исследовании (n = 301) на фоне назначения Бринтелликса в дозе 5 мг/сут пожилым пациентам с депрессией было зафиксировано достоверное улучшение концентрации внимания и памяти по сравнению с плацебо [53].

В другом крупном исследовании (n = 591), также проведенном согласно всем принципам доказательной медицины, на фоне использования Бринтелликса было продемонстрировано улучшение памяти, концентрации внимания и управляющих лобных функций. В данном исследовании изучались две схемы применения препарата: 10 и 20 мг/сут. Обе дозировки имели преимущество по сравнению с плацебо в отношении когнитивных показателей. При этом положительная динамика в мнестической сфере была более выраженной при использовании меньшей дозы препарата (10 мг/сут) [54].

Еще одна работа была посвящена сопоставлению эффективности Бринтелликса и дулоксетина у пациентов с депрессией и когнитивными жалобами (n = 392). Терапия и тем и другим препаратом имела преимущество перед плацебо в отношении субъективного осознания когнитивных расстройств: выраженность

жалоб когнитивного характера на фоне антидепрессивной терапии достоверно регрессировала. Однако объективные показатели когнитивных функций претерпели положительную динамику лишь на фоне использования Бринтелликса (в дозе 10–20 мг/сут) [55].

Важными преимуществами Бринтелликса являются безопасность его применения, в том числе у пожилых пациентов, и хорошая переносимость. Самым частым побочным эффектом терапии была тошнота: она отмечалась у небольшой части пациентов, была легкой или умеренной по выраженности и носила преходящий характер, не требующий приостановки или отмены терапии.

По своему основному (антидепрессивному) эффекту Бринтелликс не уступает другим препаратам из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, о чем свидетельствуют результаты восьми двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, в которых участвовали в общей сложности 4186 пациентов [56].

Заключение

Нарушения когнитивных функций – важная составляющая клинической картины депрессии – оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни пациентов и их повседневную активность, в том числе трудовую деятельность. Нет прямых корреляций между выраженностью когнитивных и эмоциональных нарушений. Когнитивные расстройства могут оставаться после достижения ремиссии и регресса собственно эмоциональных нарушений. В этой связи у пациентов с депрессией необходимо тщательно исследовать когнитивную сферу и учитывать ее состояние при выборе терапевтической тактики. *



Литература

- Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия. Т. 1. М.: Медицина, 1994.
- Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. 3-е изд. М.: МИА, 2007.
- Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС // Кардиология. 2004. № 1. С. 48–54.
- Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Дробижев М.Ю. и др. Депрессии и возможности их лечения в общей медицинской практике (предварительные результаты программы ПАРУС) // Consilium Medicum. 2007. № 2. С. 23–25.
- Воробьева О.В. Клинические особенности депрессии в общей медицинской практике (по результатам программы КОМПАС) // Consilium Medicum. 2004. № 2. С. 154–155.
- Greer T.L., Kurian B.T., Trivedi M.H. Defining and measuring functional recovery from depression // CNS Drugs. 2010. Vol. 24. № 4. P. 267–284.
- McIntyre R.S., Cha D.S., Soczynska J.K. et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions // *Depress. Anxiety*. 2013. Vol. 30. № 6. P. 515–527.
- Conradi H.J., 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. Vol. 41. № 6. P. 1165–1174.
- Buist-Bouwman M.A., Ormel J., de Graaf R. et al. Mediators of the association between depression and role functioning // *Acta Psychiatr. Scand.* 2008. Vol. 118. № 6. P. 451–458.
- Крепелин Э. Учебник психиатрии для врачей и студентов / пер. с немецкого. Т. 1. М., 1910.
- Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012. № 2. С. 30–34.
- Crocker L.D., Heller W., Warren S.L. et al. Relationships among cognition, emotion, and motivation: implications for intervention and neuroplasticity in psychopathology // *Front. Hum. Neurosci.* 2013. Vol. 7. P. 261.
- Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009. № 2. С. 9–13.
- Вознесенская Т.Г. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга // *Медицинский совет*. 2012. № 4. С. 12–16.
- Sapolsky R.N. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. Vol. 98. № 22. P. 12320–12322.
- Harvey P.O., Fossati P., Pochon J.B. et al. Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task // *Neuroimage*. 2005. Vol. 26. № 3. P. 860–869.
- Fitzgerald P.B., Laird A.R., Maller J., Daskalakis Z.J. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression // *Hum. Brain Mapp.* 2008. Vol. 29. № 6. P. 683–695.
- Matsuo K., Glahn D.C., Peluso M.A. et al. Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder // *Mol. Psychiatry*. 2007. Vol. 12. № 2. P. 158–166.
- Meusel L.A., Hall G.B., Fougere P. et al. Neural correlates of cognitive remediation in patients with mood disorders // *Psychiatry Res.* 2013. Vol. 214. № 2. P. 142–152.
- Mannie Z.N., Taylor M.J., Harmer C.J. et al. Frontolimbic responses to emotional faces in young people at familial risk of depression // *J. Affect. Disord.* 2011. Vol. 130. № 1–2. P. 127–132.
- Полуэктов М.Г., Преображенская И.С. Нарушения сна и когнитивных функций: подходы к терапии // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014. № 1. С. 68–73.
- Roiser J.P., Sahakian B.J. Hot and cold cognition in depression // *CNS Spectr.* 2013. Vol. 18. № 3. P. 139–149.
- Hammar Å., Årdal G. Cognitive functioning in major depression – a summary // *Front. Hum. Neurosci.* 2009. Vol. 3. P. 26.
- Rock P.L., Roiser J.P., Riedel W.J., Blackwell A.D. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis // *Psychol. Med.* 2014. Vol. 44. № 10. P. 2029–2040.
- Ilamakar K.R. Psychomotor retardation, attention deficit and executive dysfunction in young non-hospitalised unmedicated non-psychotic unipolar depression patients // *J. Clin. Diagn. Res.* 2014. Vol. 8. № 2. P. 124–126.
- Douglas K.M., Porter R.J. Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 43. № 12. P. 1105–1107.
- Lee R.S., Hermens D.F., Porter M.A., Redoblado-Hodge M.A. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder // *J. Affect. Disord.* 2012. Vol. 140. № 2. P. 113–124.
- Лурия А.П. Высшие корковые функции человека. М.: МГУ, 1969.
- Лурия А.П. Основы нейропсихологии. М.: МГУ, 1973.
- Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
- Fossati P., Ergis A.M., Allilaire J.F. Executive functioning in unipolar depression: a review // *Encephale*. 2002. Vol. 28. № 2. P. 97–107.
- Svendsen A.M., Kessing L.V., Munkholm K. et al. Is there an association between subjective and objective measures of cognitive function in patients with affective disorders? // *Nord. J. Psychiatry*. 2012. Vol. 66. № 4. P. 248–253.
- Rosa A.R., Mercade C., Sanchez-Moreno J. et al. Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA) // *J. Affect. Disord.* 2013. Vol. 150. № 1. P. 29–36.
- Disner S.G., Beevers C.G., Haigh E.A., Beck A.T. Neural mechanisms of the cognitive model of depression // *Nat. Rev. Neurosci.* 2011. Vol. 12. № 8. P. 467–477.
- Joormann J., Gotlib I.H. Selective attention to emotional faces following recovery from depression // *J. Abnorm. Psychol.* 2007. Vol. 116. № 1. P. 80–85.



36. Milders M., Bell S., Platt J. et al. Stable expression recognition abnormalities in unipolar depression // *Psychiatry Res.* 2010. Vol. 179. № 1. P. 38–42.
37. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
38. Lovenstone S., Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
39. Mendez M., Cummings J. Dementia: a clinical approach. Philadelphia: Elsevier Science, 2003.
40. Albert M.L., Feldman R.G., Willis A.L. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1974. Vol. 37. № 2. P. 121–130.
41. Cummings J.L. Suncortical dementia. New York: Oxford University Press, 1990.
42. Harmer C.J., O'Sullivan U., Favaron E. et al. Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients // *Am. J. Psychiatry.* 2009. Vol. 166. № 10. P. 1178–1184.
43. Pehrson A.L., Cremers T., Bétry C. et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters – a rat microdialysis and electrophysiology study // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23. № 2. P. 133–145.
44. Mørk A., Pehrson A., Brennum L.T. et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012. Vol. 340. № 3. P. 666–675.
45. Mørk A., Brennum L., Fallon S. et al. Pharmacological profile of Lu AA21004, a novel multi-target drug for the treatment of mood disorders [abstract no. P.2.d.017] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009. Vol. 19. Suppl. 3. P. 439.
46. Mørk A., Montezinho L.P., Miller S. et al. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013. Vol. 105. P. 41–50.
47. Du Jardin K.G., Liebenberg N., Muller H. et al. Single dose vortioxetine or ketamine but not fluoxetine increases expression of neuroplasticity related genes in the rat prefrontal cortex [abstract no. P.2.e.001] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23. Suppl. 2. P. 392.
48. Pehrson A., Li Y., Haddjeri N. et al. Vortioxetine, a novel multimodal antidepressant, modulates GABA and glutamate neurotransmission via serotonergic mechanisms [abstract no. P.1.g.014] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23. Suppl. 2. P. 196–197.
49. Haddjeri N., Etievant A., Pehrson A. et al. Effects of the multimodal antidepressant Lu AA21004 on rat synaptic and cellular hippocampal plasticity and memory recognition [abstract no. P.2.h.002] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012. Vol. 22. Suppl. 2. P. 303.
50. Leiser S.C., Pehrson A.L., Robichaud P.J. et al. Preclinical studies of the multimodal antidepressant vortioxetine support a potential for improvement of cognitive functions [abstract no. M157] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012. Vol. 38. P. 164–165.
51. Du Jardin K.G., Jensen J.B., Sanchez C., Pehrson A.L. Vortioxetine dose-dependently reverses 5-HT depletion-induced deficits in spatial working and object recognition memory: a potential role for 5-HT1A receptor agonism and 5-HT3 receptor antagonism // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24. № 1. P. 160–171.
52. Pehrson A., Plath N., Sanchez C. Vortioxetine (LU AA21004), an investigational multimodal antidepressant, reverses executive function deficits in rats treated subchronically with PCP [abstract no. NR11-56] // 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco, 2013.
53. Katona C., Hansen T., Olsen C.K. 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 // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2012. Vol. 27. P. 215–223.
54. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 17. № 10. P. 1557–1567.
55. Mahableshwarkar A., Zajecka J., Jacobson W. et al. Efficacy of vortioxetine on cognitive function in adult patients with major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, active-referenced, placebo-controlled trial [abstract no. 016] // 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, 2014.
56. Garnock-Jones K.P. Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder // *CNS Drugs.* 2014. Vol. 28. № 9. P. 855–874.

Cognitive Disorders during Depression

V.V. Zakharov, N.V. Vakhnina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vladimir Vladimirovich Zakharov, zakharovenator@gmail.com

Here, we discuss causes and clinical symptoms of cognitive dysfunction during depression. It is noted that cognitive disorders exhibit unfavorable influence on quality of patients' life and their everyday activity. Methods of diagnostics and treatment of cognitive disorders during depression are discussed in detail. Cognitive disorders may be maintained after reaching remission and regression of emotional disorders implying that patients with depression must be thoroughly examined for the status of their cognitive sphere to be taken into consideration upon choosing therapeutic tactics.

Key words: cognitive disorders, depression, neuroimaging, selective serotonin reuptake inhibitors