

## ЗНАЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ

А.Б. Шмуклер

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –  
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России*

В последние годы все большее внимание уделяется когнитивным нарушениям при различных психических заболеваниях. В значительной степени это связано с тем, что когнитивный дефицит является непосредственным отражением (относится к симптомам «выпадения») патологических процессов, происходящих в центральной нервной системе, и может не только указывать на «топику» поражения, но и быть измерен. Фактически, речь идет о биомаркерах уязвимости головного мозга, которые могут демонстрировать степень его «готовности» реагировать болезненными проявлениями на различные (экзогенные и эндогенные) вредности [2, 23]. При этом необходимо иметь в виду, что эта уязвимость может быть следствием различных патологических процессов и, соответственно, обнаруживать различную динамику, указывающую на данные различия.

В частности, поражение головного мозга в пре- или ранний постнатальный период может способствовать исходно низким показателям когнитивного функционирования, которые обнаруживают либо нарастающее отставание в процессе дальнейшего развития ребенка, либо стабильный дефицит по сравнению с нормативными показателями; в наиболее благоприятных случаях возможно нивелирование отставания с уменьшением «разрыва» между выявляемыми показателями и условной нормой [30–32].

Наличие текущих нарушений нейроразвития, продолжающихся в детском и подростковом возрасте, в том числе в силу сохраняющегося действия патогенных факторов, способствует углублению имеющихся когнитивных расстройств. Кроме того, необходимо учитывать возможность текущего болезненного процесса: в этих случаях можно ожидать нарастания когнитивных нарушений и у взрослых, особенно в случаях обострения заболевания. Последний факт хорошо известен на примере психотических состояний, когда имеет место углубление когнитивных расстройств, претерпевающих определенное

обратное развитие (хотя, как правило, не достигающее нормативных значений) в ремиссии [1, 11].

Еще одним аспектом когнитивных нарушений при психических заболеваниях является их неравномерность [1]: только в небольшом числе наиболее тяжелых случаев когнитивный дефицит носит тотальный характер; в большинстве наблюдений различные функции снижены в различной степени, и эта комбинация позволяет проводить топическую диагностику поражения. Значение также имеет и возраст заболевания: с одной стороны, чем он выше (т.е. чем позже манифестировало заболевание), тем менее выражен когнитивный дефицит (что отражает меньшую предрасположенность к развитию болезни) [3]; с другой – у лиц старшего возраста происходит инволюционное снижение когнитивных возможностей.

Эта, последняя точка зрения нашла свое выражение в гипотезе о существовании континуума: депрессия – мягкие когнитивные нарушения – деменция [27]. В частности, указывается, что эпизод тяжелой депрессии увеличивает риск прогрессирования мягких когнитивных нарушений в болезнь Альцгеймера в 4 раза. При этом количество предшествующих депрессивных фаз увеличивает вероятность такой динамики [21].

Подобные предположения выглядят противоречащими привычным представлениям о нозологической природе психических заболеваний, разделяющим «функциональную» депрессивную симптоматику и органические нейродегенеративные болезни. Однако идея об отсутствии жесткой дихотомии в проявлениях болезни на органическое – функциональное отнюдь не нова: достаточно вспомнить переходные синдромы Вика (Wieck Н.Н., 1956), включающие, в том числе, аффективный регистр<sup>1</sup> и занимающие

<sup>1</sup>Wieck Н.Н. выделял 4 регистра переходных синдромов: 1) изменение побуждений, 2) аффективный, 3) шизофреноподобный (галлюцинаторно-параноидный), 4) амнестический корсаковский. При этом аффективный регистр рассматривался как имеющий относительно благоприятный прогноз по сравнению с органическим.

промежуточное положение между острыми экзогенными реакциями и органическим «дефект-синдромом».

В настоящее время имеются убедительные данные, указывающие на тесную патогенетическую связь когнитивных и депрессивных расстройств. В частности, считается, что наличие когнитивного снижения у здоровых лиц может быть преморбидным индикатором риска развития депрессии в дальнейшем [4]. Когнитивные нарушения выявляются у больных с первым эпизодом большого депрессивного расстройства (табл. 1), причем ряд когнитивных показателей (например, скорость психомоторных реакций и память) коррелирует с динамикой их клинического состояния, в то время как другие (внимание и исполнительное функционирование) рассматриваются как маркеры заболевания и мишень для соответствующих ранних интервенций [20]. Показано наличие когнитивных нарушений не только у пациентов с актуальной депрессивной фазой, но и находящихся в состоянии ремиссии [10, 33].

Следует отметить, что когнитивный дефицит, обнаруживаемый у пациентов с депрессией при биполярном аффективном расстройстве, выше по сравнению с показателями у пациентов с униполярной депрессией [38]. Выраженность когнитивных нарушений углубляется в ряду непсихотическая депрессия – депрессивное расстройство с психотическими чертами – биполярное аффективное расстройство (с психотическими чертами) – шизоаффективное расстройство – шизофрения, что, по-видимому, отражает увеличение психобиологической уязвимости ЦНС при данных заболеваниях.

Со структурно-функциональной точки зрения развитие депрессивной симптоматики объясняется нарушениями в так называемой аффективной орбитофронтальной петле, связывающей орбитофронтальный кортекс, амигдалу, цингулярную кору и гиппокамп с вентральным стриатумом (полосатым телом) и, далее, вентральным паллидумом и средним мозгом, замыкающим «обратную связь» [9]. Снижение активности фронтоцингулярных регионов обуславливает нарушение систем когнитивного контроля, что, в частности, способствует ухудшению

концентрации и поддержания внимания, а также повышенной отвлекаемости.

Значительную роль в развитии когнитивных расстройств у депрессивных больных играют нарушения координированной работы нейросетей головного мозга: центральной исполнительной сети (the central executive network – CEN), сети приоритетных стимулов (the salience network – SN) и сети пассивного режима (the default-mode network – DMN) [9, 28]. При нарушении их взаимодействия могут развиваться ангедония, стойкие негативные мысли, ухудшается концентрация внимания и исполнительное функционирование. Описанные расстройства могут быть связаны со снижением нейрогенеза, сокращением нейрональной и глиальной продукции, уменьшением дендритической и синаптической пролиферации, а также гормональными и воспалительными процессами, оксидантным стрессом, снижением сыровоточного уровня нейротрофического фактора головного мозга (BDNF). Кроме того, существенную роль играют генетические и эпигенетические факторы, включая обусловленные ранним детским опытом и травмой.

Таким образом, распространенность сочетания и наличие общих механизмов патогенеза депрессивных и когнитивных расстройств указывает на необходимость дополнительных усилий, направленных на совместную диагностику и выбор обоснованной терапевтической тактики [25].

В целом, следует отметить, что соотношение депрессии и когнитивных нарушений может быть двояким: с одной стороны, наличие когнитивного дефицита может увеличивать риск развития депрессивных расстройств, с другой – депрессивная симптоматика сама по себе ухудшает когнитивное функционирование. В частности, в одном из недавних мета-анализов [33], рассматривающих результаты 30 исследований (суммарное количество включенных в анализ пациентов составило 952 чел.), показано, что у больных с текущей депрессией по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев отмечается статистически значимое умеренное когнитивное снижение по ряду показателей: исполнительному функционированию (величина эффекта

Таблица 1

**Выполнение различных нейрокогнитивных тестов больными с первым эпизодом депрессии по сравнению со здоровыми добровольцами (модифицировано из [20])**

Показатель	Величина эффекта	95% доверительный интервал	p
Скорость психомоторных реакций	0,48	0,21÷0,75	0,0005
Внимание	0,36	0,13÷0,59	0,002
Рабочая память	0,16	- 0,20÷0,51	0,38
Вербальное обучение и память	0,13	- 0,18÷0,45	0,40
Зрительное обучение и память	0,53	- 0,05÷1,11	0,07
Переключение внимания	0,22	0,00÷0,44	0,05
Вербальная беглость	0,59	0,10÷1,07	0,02
Когнитивная гибкость	0,53	0,23÷0,83	0,0007

по разным тестам колеблется в интервале от -0,34 до -0,54), памяти (величина эффекта -0,41 ÷ -0,50), вниманию (величина эффекта -0,65) и времени реакции (величина эффекта -0,32). При выделении подгруппы пациентов, не получающих терапии, статистически значимое умеренное снижение обнаруживалось по результатам тестов на внимание; менее выраженный дефицит был выявлен в отношении показателей памяти и исполнительного функционирования, причем данный результат обнаруживался не по всем тестам. У больных в интермиссии показано статистически значимое снижение показателей исполнительного функционирования (величина эффекта -0,53 ÷ -0,61) и внимания (величина эффекта -0,52) при наличии тенденции к снижению показателей памяти (колебания величины эффекта от слабого - 0,22 до умеренного - 0,54). Авторы цитируемого исследования приходят к выводу, что когнитивные нарушения (память, внимание, исполнительная функция) являются одним из ключевых расстройств у больных с депрессией и полностью не исчезают при купировании депрессивной симптоматики, что негативно сказывается на социальном функционировании пациентов и требует проведения терапии, направленной, в том числе, на купирование когнитивного дефицита.

Эта задача, наряду с проведением психосоциальных лечебно-реабилитационных воздействий, обуславливает необходимость осуществления целенаправленного медикаментозного лечения. В этом отношении представляет интерес анализ эффективности фармакотерапии когнитивных нарушений у больных с депрессией различными «прокогнитивными агентами» [39]. В целом, авторы цитируемого обзора приходят к выводу, что, несмотря на наличие значительного количества лекарственных средств, потенциально обнаруживающих прокогнитивный эффект (психостимуляторы, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты глутаматных N-метил-D-аспартат рецепторов), убедительных данных, позволяющих их рекомендовать для монотерапии или в качестве дополнительных препаратов для лечения когнитивных нарушений у больных с депрессией, в настоящее время не имеется (естественно, за исключением собственно антидепрессантов), но для более надежных выводов и рекомендаций необходимы дальнейшие клинические исследования.

Отдельный вопрос состоит в возможности купирования когнитивных нарушений у больных с депрессией, используя антидепрессанты. В ряде исследований показано, что депрессивные больные медленнее категоризируют положительно окрашенные персонализированные слова и хуже вспоминают их в дальнейшем [16]. Наоборот, негативно окрашенные слова вспоминаются быстрее [8]. Они также хуже распознают положительно окрашенную мимику и чаще интерпретируют неоднозначные мимические реакции как печальные [6, 16]. При

этом имеются отдельные исследования, демонстрирующие, что даже непродолжительное (в пределах 7 дней) назначение антидепрессанта (циталопрама, ребоксетина, агомелатина) позволяет улучшить восприятие больными с депрессией положительно окрашенной лицевой экспрессии [16, 17, 37]. Показано, что семидневное назначение эсциталопрама нормализует нейрональный ответ на негативные эмоциональные стимулы – предъявление устрашающих лиц [14]. Также, при краткосрочном назначении ребоксетина отмечается уменьшение времени категоризации положительно окрашенных слов и улучшение их запоминания.

Столь необычно раннее начало действия препаратов объясняется, в частности, быстрыми изменениями нейрональной активности в амигдале, полосатом теле (скорлупе), парагиппокампальной извилине и медиальном префронтальном кортексе – лимбическими и паралимбическими структурами, вовлеченными в «автоматическое» определение эмоционально значимой информации [22, 41]. При этом относительно быстрая реакция когнитивных показателей на назначение антидепрессивной терапии считается предиктором хорошего ответа на проводимое лечение, имея в виду купирование собственно депрессивной симптоматики [15, 37, 40, 41].

Несмотря на, казалось бы, однозначность приводимых данных, у клиницистов зачастую сохраняются сомнения в отношении независимости когнитивных нарушений при депрессивном расстройстве от собственно аффективной симптоматики и, соответственно, в «прямом» влиянии проводимой антидепрессивной терапии на улучшение когниции, не связанном с редукцией проявлений депрессии. Число работ, посвященных данной проблеме, относительно невелико: авторы недавнего мета-анализа выявили только 17 рандомизированных клинических исследований больных с большим депрессивным расстройством, в которых изучались когнитивные показатели по стандартизированным методикам, позволяющим вычислить величину эффекта [36].

В 9 плацебо-контролируемых исследованиях общее число изученных больных составило 2 550 человек, в том числе в трех работах изучался вортиоксетин (728 чел.), в четырех – дулоксетин (714 чел.), по одной – пароксетин (23 чел.), циталопрам (84 чел.), фенелзин (28 чел.), нортриптилин (32 чел.), сертралин (49 чел.)<sup>2</sup>. В 8 исследованиях осуществлялось прямое сопоставление различных антидепрессантов: селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС (371 чел.), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСН (25 чел.), трициклических антидепрессантов – ТЦА (138 чел.) и ингибитора обратного захвата норадреналина и дофамина –

<sup>2</sup>В части исследований изучались 2 антидепрессанта, сравниваемых с одной и той же контрольной группой.

бупропиона (46 чел.). Результаты мета-анализа в отношении плацебо-контролируемых исследований суммированы в табл. 2.

Таким образом, суммарно (для всех антидепрессантов) величина эффекта в отношении влияния на скорость психомоторных реакций является небольшой, но статистически значимой ( $p=0,004$ ). При этом максимальный показатель отмечался для вортиоксетина ( $p=0,0001$ ); для всех остальных препаратов он не достигал статистической значимости. При исключении вортиоксетина из общего анализа, суммарный показатель также был ниже статистической значимости. Кроме того, следует отметить, что результаты по данному тесту дифференцировались для различных возрастных групп: для пациентов моложе 65 лет положительное влияние на когницию при применении антидепрессантов было значительно выше (0,23; 95% ДИ=0,04÷0,43;  $p=0,02$ ) по сравнению с больными старше 65 лет (0,10; 95% ДИ 0,00÷0,21;  $p=0,06$ ). В последнем случае, по всей вероятности, существенную роль начинали играть ухудшающие когницию инволюционные факторы.

Величина эффекта антидепрессивной терапии (по сравнению с плацебо) в отношении когнитивного контроля во всех случаях была крайне низкой, не приближаясь к статистически значимым цифрам. Это же касалось и исполнительной функции, за исключением вортиоксетина, для которого данный показатель достигал статистической значимости (0,26; 95% ДИ=0,12÷0,39;  $p=0,0002$ ). И, наконец, имеющиеся в наличии результаты отсроченного воспроизведения продемонстрировали, что величина эффекта для каждого из двух изученных препаратов (дулоксетина и вортиоксетина) достигала статистической значимости ( $p=0,0005$  и  $p=0,0007$  соответственно), как и суммарный показатель ( $p=0,00001$ ).

Парное сравнение препаратов позволило получить следующие данные в отношении динамики показателей памяти. Сопоставление СИОЗС/СИОЗСН с ТЦА выявило некоторое (не достигающее статисти-

ческой значимости) преимущество первых (величина эффекта 0,33; 95% ДИ=-0,11÷0,78;  $p=0,14$ ). Однако при исключении сопоставления венлафаксина и дотиепина (данное исследование вносило существенный элемент гетерогенности) результаты показателей становились статистически значимыми (0,58; 95% ДИ=0,31÷0,84;  $p<0,00001$ ).

Сравнение влияния СИОЗС (пароксетина,  $n=30$  и эциталопрама,  $n=19$ ) и бупропиона ( $n=46$ ) на рабочую память продемонстрировало некоторое (не достигающее статистической значимости) преимущество последнего (-0,22; 95% ДИ=-0,62÷0,19;  $p=0,29$ ). При сопоставлении скорости психомоторных реакций у больных, получавших сертралин ( $n=107$ ) и флуоксетин ( $n=100$ ), выявлено преимущество сертралина (0,38; 95% ДИ=0,11÷0,66;  $p=0,006$ ).

Кроме приведенных выше, был осуществлен еще ряд исследований, не соответствующих строгим критериям отбора для мета-анализа, однако дополняющих общую картину влияния антидепрессантов на когнитивную функцию больных с депрессией. Так, в небольшом исследовании, сопоставляющем эффективность эциталопрама ( $n=36$ ) и дулоксетина ( $n=37$ ) было показано, что оба препарата улучшали слуховую и зрительную эпизодическую память, а также, в меньшей степени, рабочую память и скорость обработки информации, причем имелась не достигающая статистической значимости тенденция к некоторому преимуществу дулоксетина [19]. В другом открытом исследовании были получены данные о не зависящем от редукции собственно депрессивной симптоматики положительном влиянии миртазапина на когнитивную функцию у депрессивных больных [5]. Еще в одной работе было продемонстрировано положительное влияние ребоксетина на поддержание внимания и скорость обработки информации [13].

В целом, следует отметить, что имеющиеся в настоящее время данные формируют довольно пеструю и неоднозначную картину влияния антидепрессивной терапии на когнитивную функцию больных с депрес-

Таблица 2

**Величина эффекта антидепрессантов по сравнению с плацебо в отношении различных нейрокогнитивных показателей (модифицировано из [36])**

Препарат	Среднее значение стандартного отклонения (0,95% ДИ – доверительный интервал) по сравнению с плацебо			
	Скорость психомоторных реакций	Когнитивный контроль (тест Струпа)	Исполнительная функция (тест слежения В)	Тест Рея на слухоречевое заучивание
вортиоксетин	0,34 (0,17; 0,50)	0,17 (-0,15; 0,49)	0,26 (0,12; 0,39)	0,24 (0,10; 0,37)
дулоксетин	0,10 (-0,01; 0,22)	0,09 (-0,13; 0,30)	0,02 (-0,28; 0,32)	0,25 (0,11; 0,39)
пароксетин	0,22 (-0,34; 0,79)	-	-	-
циталопрам	0,02 (-0,28; 0,32)	0,09 (-0,21; 0,38)	-	-
сертралин	-0,12 (-0,51; 0,28)	-0,16 (-0,56; 0,23)	-0,10 (-0,49; 0,30)	-
фенелзин	-0,02 (-0,61; 0,58)	-	-	-
нортриптилин	0,01 (-0,57; 0,59)	-	-	-
суммарно	0,16 (0,05; 0,27)	0,10 (-0,06; 0,26)	0,12 (-0,03; 0,28)	0,24 (0,15; 0,34)

сивной симптоматикой, хотя сам факт такого влияния не вызывает сомнений. Сложность оценки изучаемого явления связана со значительной гетерогенностью имеющегося материала (изучались лишь отдельные когнитивные функции) и, в части случаев, относительно небольшим количеством наблюдений. Исключением в этом отношении являются 2 препарата: дулоксетин и вортиксетин (новый мульти-модальный антидепрессант), число пролеченных больных с использованием которых достаточно для формулирования обоснованных выводов, касающихся различных когнитивных функций [18, 24, 25, 29]. Прямое сравнение препаратов выявило более широкий спектр и силу действия на когнитивные функции вортиоксетина (за исключением слухоречевой памяти, когда эффективность препаратов была равнозначной), однако наиболее существенным представляется факт непосредственного влияния антидепрессантов на когницию, вне зависимости от редукции депрессии: как показал пат-анализ, 83% влияния вортиоксетина на результаты объяснялось прямым эффектом препарата, не зависящим от уменьшения выраженности депрессивной симптоматики (для дулоксетина этот показатель составлял только 26%).

Несмотря на важность определения возможности и степени редукции когнитивных нарушений при проведении фармакотерапии, ограничиваться только попыткой их купирования с помощью антидепрессантов или других лекарственных средств было бы неверно. Биопсихосоциальный подход к оказанию психиатрической помощи подразумевает использование, наряду с биологическими методами лечения, широкого спектра психосоциальных мероприятий. В частности, имеются указания об эффективности проведения в этих случаях когнитивной ремедиации [7, 12]. Так, 90-минутные компьютеризированные

занятия, проводимые в течение 10 недель, позволили пациентам с резистентной депрессией добиться улучшения внимания, памяти, скорости обработки информации и исполнительской функции [7]. Однако остается открытым вопрос, в какой степени этот прогресс сказывается на повседневном функционировании.

В этом, последнем отношении наиболее применимой оказывается когнитивно-бихевиоральная терапия (КБТ), широко используемая у депрессивных больных и доказавшая свою высокую эффективность [26]. При этом, по мнению ряда исследователей [34, 35], с учетом полученных в последние годы данных в отношении нейропсихологических механизмов развития аффективной симптоматики необходимо переосмыслить лежащую в основе КБТ когнитивную модель депрессии Бека. Эта обновленная теория учитывает как традиционный психологический подход, опирающийся на концепцию порочного круга дисфункциональных негативных схем, так и на описанные выше нейробиологические аспекты развития депрессии, связанные с патологическим функционированием нейрональных сетей.

В заключение, следует отметить, что когнитивные нарушения у больных с депрессией в настоящее время можно рассматривать как одни из важнейших показателей течения заболевания: они могут указывать на предрасположенность к развитию депрессивных расстройств (маркеры биопсихосоциальной уязвимости), степень активности болезненного процесса, полноту и качество ремиссии, прогноз болезни, являясь одной из ключевых мишеней комплексной полипрофессиональной терапии, направленной не только на купирование собственно депрессивной симптоматики, но и на существенное улучшение социального функционирования и качества жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Динамика нейрокогнитивного функционирования больных на начальных этапах шизофрении и расстройств шизофренического спектра // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012. Т 112, №8. С. 7–14
2. Шмуклер А.Б. Проблемы шизофрении в современных исследованиях: достижения и дискуссионные вопросы. М., 2011. 84 с.
3. Шмуклер А.Б., Семенкова Е.А. Возрастные особенности нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т.23, № 4. С. 19–23.
4. Airaksinen E., Wahlin A., Forsell Y., Larsson M. Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: evidence from a 3-year follow-up // Acta Psychiatr. Scand. 2007. Vol. 115. P. 458–465.
5. Borkowska A., Drozd W., Ziolkowska-Kochan M., Rybakowski J. Enhancing effect of mirtazapine on cognitive functions associated with prefrontal cortex in patients with recurrent depression // Neuro-psychopharmacol. Hung. 2007. Vol. 9. N 3. P. 131–136.
6. Bourke C., Douglas K., Porter R. Processing of facial emotion expression in major depression: a review // Aust. N. Z. J. Psychiatry. 2010. Vol. 44. P. 681–696.
7. Bowie C.R., Gupta M., Holshausen K., Jockic R., Best M., Milev R. Cognitive remediation for treatment-resistant depression: effects on cognition and functioning and the role of online homework // J. Nerv. Ment. Dis. 2013. Vol. 201. N 8. P. 680–685.
8. Bradley B.P., Mogg K., Williams R. Implicit and explicit memory for emotion-congruent information in clinical depression and anxiety // Behav. Res. Ther. 1995. Vol. 33. P. 755–770.
9. Chamberlain S.R., Sahakian B.J. The neuropsychology of mood disorders // Cur. Psychiat. Rep. 2006. Vol 8. P. 458–463.
10. 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, N 6. P. 1165–1174.
11. Dickinson D. Zeroing in on early cognitive development in schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2014. Vol. 171, N 1. P. 9–12.
12. Elgamal S., McKinnon M.C., Ramakrishnan K., Joffe R.T., Macqueen G. Successful computer-assisted cognitive remediation therapy in patients with unipolar depression: a proof of principle study // Psychol. Med. 2007. Vol. 37, N 9. P. 1229–1238.
13. Ferguson J.M., Wesnes K.A., Schwartz G.E. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients // Int. Clin. Psychopharmacol. 2003. Vol. 18, N 1. P. 9–14.
14. Godlewska B.R., Norbury R., Selvaraj S., Cowen P.J., Harmer C.J. Short-term SSRI treatment normalises amygdala hyperactivity in depressed patients // Psychol. Med. 2012. Vol. 42. P. 2609–2617.
15. Godlewska B.R., Browning M., Norbury R., Cowen P.J., Harmer C.J. Early changes in neural response to emotional stimuli predict clinical response to SSRI treatment in depression // J. Psychopharmacol. 2014. Suppl. 28, A45.

16. Harmer C.J., O'Sullivan U., Favaron E., Massey-Chase R., Ayres R., Reinecke A., Goodwin G.M., Cowen P.J. Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients // *Am. J. Psychiatry*. 2009. Vol. 166. P. 1178–1184.
17. Harmer C.J., de Bodinat C., Dawson G.R., Dourish C.T., Waldenmaier L., Adams S., Cowen P.J., Goodwin G.M. Agomelatine facilitates positive versus negative affective processing in healthy volunteer models // *J. Psychopharmacol.* 2011. Vol. 25. P. 1159–1167.
18. Harrison J.E., Lophaven S., Olsen C.K. Which Cognitive Domains are Improved by Treatment with Vortioxetine? // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016. doi: 10.1093/ijnp/pyw054.
19. Herrera-Guzmán I., Gudayol-Ferré E., Herrera-Guzmán D., Guàrdia-Olmos J., Hinojosa-Calvo E., Herrera-Abarca J.E. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder // *J. Psychiatr. Res.* 2009. Vol. 43, N 9. P. 855–863.
20. Lee R.S.C., 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. P. 113–124.
21. Leonard B.E. Inflammation, depression and dementia: are they connected? // *Neurochem. Res.* 2007. Vol. 32, N 10. P. 1749–1756.
22. Ma Y. Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic metaanalysis // *Mol. Psychiatry*. 2014. Vol. 20. P. 311–319.
23. Madre M., Canales-Rodríguez E.J., Ortiz-Gil J., Murru A., Torrent C., Bramon E., Perez V., Orth M., Brambilla P., Vieta E., Amann B.L. Neuropsychological and neuroimaging underpinnings of schizoaffective disorder: a systematic review // *Acta. Psychiatr. Scand.* 2016. Vol. 134, N 1. P. 16–30.
24. Mahableshwarkar A.R., Jacobsen P.L., Serenko M., Chen Y. A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2.5 and 10 mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder // *Hum. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 29, N 1. P. 64–72.
25. McIntyre R.S., Xiao H.X., Syeda K., Vinberg M., Carvalho A.F., Mansur R.B., Maruschak N., Cha D.S. The prevalence, measurement, and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder // *CNS Drugs*. 2015. Vol. 29, N 7. P. 577–589.
26. Okumura Y., Ichikura K. Efficacy and acceptability of group cognitive behavioral therapy for depression: a systematic review and meta-analysis // *J. Affect. Disord.* 2014. Vol. 164. P. 155–164.
27. Panza F., Frisardi V., Capurso C., D'Introno A., Colacicco A.M., Imbimbo B.P., Santamato A., Vendemiale G., Seripa D., Pilotto A., Capurso A., Solfrizzi V. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2010. Vol. 18, N 2. P. 98–116.
28. Papakostas G.I., Culppepper L. Understanding and managing cognition in the depressed patient // *J. Clin. Psychiatry*. 2015. Vol. 76, N 4. P. 418–425.
29. Raskin J., Wiltse C.G., Siegal A., Sheikh J., Xu J., Dinkel J.J., Rotz B.T., Mohs R.C. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial // *Am. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 164, N 6. P. 900–909.
30. Reichenberg A., Weiser M., Rapp M.A., Rabinowitz J., Caspi A., Schmeidler J., Knobler H.Y., Lubin G., Nahon D., Harvey P.D., Davidson M. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005. Vol. 62. P. 1297–1304.
31. Reichenberg A., Harvey P.D. Neuropsychological impairments in schizophrenia: integration of performance-based and brain imaging findings // *Psychol. Bull.* 2007. Vol. 133. P. 833–858.
32. Reichenberg A., Caspi A., Harrington H., Houts R., Keefe R.S.E., Murray R.M., Poulton R., Moffitt T.E. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study // *Am. J. Psychiatry*. 2010. Vol. 167, N 2. P. 160–169.
33. 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. P. 2029–2040.
34. Roiser J.P., Elliott R., Sahakian B.J. Cognitive mechanisms of treatment in depression // *Neuropsychopharmacology*. 2012. Vol. 37, N 1. P. 117–136.
35. Roiser J.P., Sahakian B.J. Hot and cold cognition in depression // *CNS Spectrums*. 2013. Vol. 18. P. 139–149.
36. Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R.S. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials // *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2015. Vol. 19, N 2. doi: 10.1093/ijnp/pyv082
37. Shiroma P.R., Thuras P., Johns B., Lim K.O. Emotion recognition processing as early predictor of response to 8-week citalopram treatment in late-life depression // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2014. 29. P. 1132–1139.
38. Smith D.J., Muir W.J., Blackwood D.H.R. Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder // *Bipolar Disord.* 2006. Vol. 8. P. 40–46.
39. Solé B., Jiménez E., Martínez-Aran A., Vieta E. Cognition as a target in major depression: New developments // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015. Vol. 25. P. 231–247.
40. Tranter R., Bell D., Gutting P., Harmer C., Healy D., Anderson I.M. The effect of serotonergic and noradrenergic antidepressants on face emotion processing in depressed patients // *J. Affect. Disord.* 2009. Vol. 118. P. 87–93.
41. Warren M.B., Pringle A., Harmer C.J. A neurocognitive model for understanding treatment action in depression // *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2015. Vol. 370: 20140213. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0213>.

## ЗНАЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ

А.Б. Шмуклер

В работе обсуждается роль и место когнитивных нарушений в структуре депрессивных расстройств. Когнитивные нарушения рассматриваются как одни из важнейших показателей течения заболевания, указывающие на предрасположенность к развитию депрессивных расстройств (маркеры биопсихосоциальной уязвимости), степень активности болезненного процесса, полноту и качество ремиссии, прогноз болезни, являясь одной

из ключевых мишеней комплексной полипрофессиональной терапии, направленной не только на купирование собственно депрессивной симптоматики, но и на существенное улучшение социального функционирования и качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** депрессия, когнитивные нарушения, антидепрессанты.

## ROLE OF COGNITIVE DISTURBANCES IN EVALUATION OF PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE AND TREATMENT OF DEPRESSION

A.B. Shmukler

The author discusses the role and place of cognitive disturbances in the structure of depressive disorders. Cognitive dysfunction is considered a key characteristic of the course of disorder that indicates predisposition to depressive disorders (biopsychosocial vulnerability markers), degree of active development, quality and completeness

of remission, prognosis, and happens to be one of major targets for complex multidisciplinary therapy aimed at reduction of depressive symptoms and significant improvement of patients' social functioning and their quality of life.

**Key words:** depression, cognitive disturbances, antidepressants

---

**Шмуклер Александр Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФБГУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: ashmukler@yandex.ru