

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ В СТРУКТУРЕ ДЕПРЕССИВНОГО СИНДРОМА

А.Б. Шмуклер

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

Данная публикация представляет собой расширенный реферат статьи G.I.Papakostas и L.Culpepper «Понимание и регулирование когниции у депрессивного больного», опубликованной около 1 года назад в «The Journal of Clinical Psychiatry» [15] и основанной на материалах телеконференции «Когниция у депрессивных больных», состоявшейся в сентябре-октябре 2014 года. В ней авторы развивают оригинальную концепцию о роли когнитивных нарушений в структуре депрессивного синдрома с привлечением обширного материала нейропсихологических и нейробиологических исследований. При этом, учитывая, что ряд положений, приводимых в реферируемой работе, не являются широко обсуждаемыми в отечественной психиатрической литературе, они снабжены комментариями из других источников.

Во введении G.I.Papakostas и L.Culpepper обращают внимание на возрождающийся интерес к проблеме когнитивных нарушений при депрессии. Авторы подчеркивают, что, хотя трудности концентрации внимания и принятия решений, характерные для больных с депрессивной симптоматикой, улучшаются при ее купировании, определенный уровень когнитивных расстройств выявляется и при эутическом статусе, ухудшая психосоциальное функционирование во всех сферах (трудовой, бытовой, повседневной активности) [8].

Отмечается, что к когнитивным нарушениям относят расстройства внимания, краткосрочной и долговременной памяти, скорости обработки информации и исполнительной функции. Последняя, как указывается, является мультимодальным процессом, предполагающим соблюдение ряда требований. Во-первых, необходим вклад мотивационной составляющей или позитивного аффекта для выполнения задачи или достижения цели. Во-вторых, для успешного функционирования необходимо игнорировать негативные аффективные стимулы (например, страх и тревогу, которые подавляют навыки решения проблемы и организованных действий, увеличивая вероятность ошибки или даже способствуя прекращению данной активности). Кроме того, исполни-

тельное функционирование требует игнорирования нерелевантных стимулов, что позволяет фокусироваться на задаче и разрабатывать план ее решения, а также предоставляя возможность быстро и точно извлекать информацию из памяти.

Авторы обращают внимание, что когниция может быть подразделена на «холодную» (cold cognition) и «горячую» (hot cognition). Подробно этот вопрос освещается в обзоре J.P.Roiser и B.J.Sahakian [20]. Указывается, что «холодная» когниция отражает информационный процесс в отсутствие каких-либо эмоциональных воздействий, тесты эмоционально нейтральны, а их результаты не являются мотивационно релевантными (посредством мотивационного воздействия потенциально возможно превратить «холодный» тест в «горячий»).

Нейропсихологические тесты обычно являются «холодными». В то же время, в случаях использования при нейропсихологическом тестировании эмоционально значимых стимулов («горячая» когниция) у депрессивных больных (как получавших лечение, так и никогда не лечившихся) отмечается негативное смещение результатов в противоположность лицам, никогда не обнаруживавшим депрессивную симптоматику, у которых имеется положительное смещение результатов, что предположительно связано с устойчивостью к эмоционально негативной информации. Например, F.C.Murphy и соавт. [14] продемонстрировали, что при предъявлении эмоционально насыщенных слов реакция здоровых лиц происходит быстрее на положительно окрашенные слова и медленнее на отрицательно окрашенные, в то время как у больных с депрессией – наоборот. Подобные результаты наблюдались и у ранее не лечившихся пациентов [7].

Остановившись на нейроанатомии и нейрофизиологии когнитивных нарушений у депрессивных больных, G.I.Papakostas и L.Culpepper [15] отмечают необходимость рассмотрения взаимоотношений между 3 макронейросетями головного мозга: центральной исполнительной сетью (the central executive network – CEN), сетью при-

ритетных стимулов (the salience network – SN) и сетью пассивного режима (the default-mode network – DMN). Центральная исполнительная сеть «отвечает» за высший уровень когнитивного функционирования, в частности, за контроль внимания и рабочую память; сеть приоритетных стимулов «мониторит» внешние события, определяя их значимость; сеть пассивного режима «включается», когда мозг находится в состоянии покоя и инактивируется при выполнении когнитивных заданий (интегрирует относящуюся к «Я» когнитивную активность, включая интроспекцию и автобиографическую память) [2, 9].

Сеть приоритетных стимулов (SN) и ее взаимодействие с центральной исполнительской сетью (CEN) и сетью пассивного режима (DMN) дает возможность оценить происходящие (значимые) события, идентифицировать те из них, которые требуют ответа и путем активации CEN обеспечить исполнительный контроль ответа организма. При «включении» SN и CEN сеть пассивного режима деактивируется [15]. В случаях недостаточности этого «переключения» развивается ангедония, ухудшается концентрация и развиваются другие когнитивные проблемы, наблюдаемые при депрессивной симптоматике. Гиперактивность сети пассивного режима может способствовать развитию стойких негативных мыслей и препятствовать исполнительному функционированию.

Чрезвычайно важным представляется указание авторов [15], что изменения, происходящие в этих сетях, могут проявляться не только клинически очерченной депрессивной симптоматикой, но и когнитивными нарушениями, менее очевидными для клинициста (выявляемыми с помощью специальных тестов). Во многих случаях эти нарушения (и лежащие в их основе изменения в работе нейросетей) обнаруживаются до дебюта заболевания и персистируют между аффективными фазами, в период эутимии, рассматриваясь как ключевой процесс развития болезни.

В частности, в популяционном исследовании здоровых лиц, у части из которых в 3-летнем катамнезе развилось большое депрессивное расстройство, было показано, что более низкая эпизодическая память может рассматриваться как преморбидный индикатор депрессии [1].

В мета-анализе, посвященном изучению когнитивного дефицита у больных с первым эпизодом большого депрессивного расстройства, скорость психомоторных реакций и память пациентов коррелировали с динамикой их клинического состояния, в то время как внимание и исполнительное функционирование, по мнению авторов, являются ранними маркерами заболевания и мишенью для соответствующих ранних интервенций [11].

В другом мета-анализе, рассматривающем когнитивные нарушения у больных с депрессией, показано их наличие не только у пациентов с актуальной

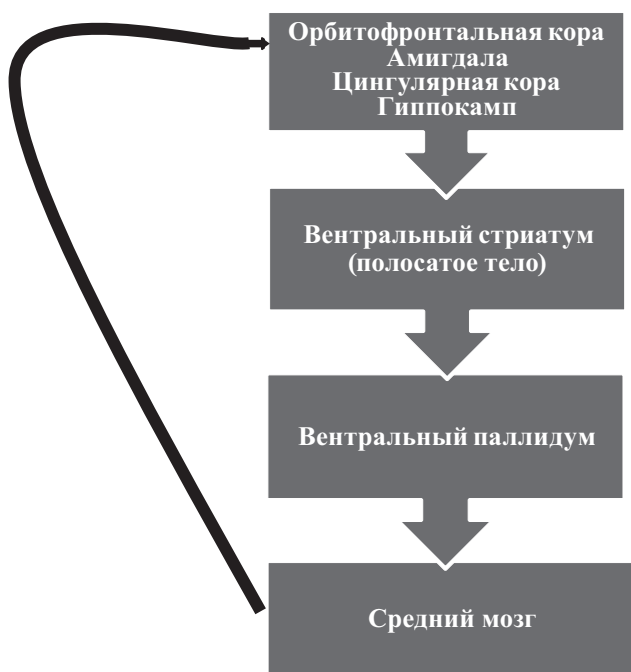
депрессивной фазой (как на этапе лечения, так и не получающих психофармакотерапию), но и находящихся в состоянии интермиссии [18]. При этом величина эффекта была наибольшей для таких показателей, как исполнительное функционирование (от  $-0,53$  до  $-0,61$ ) и внимание ( $-0,52$ ). Согласно 3-летнему катамнестическому исследованию, наличие когнитивных симптомов у депрессивных пациентов наблюдается в течение 44% времени ремиссии [4].

В указанном отношении представляет интерес публикация P.Weiland-Fiedler и соавт. [22], которые изучили когнитивные нарушения у пациентов, перенесших несколько депрессивных эпизодов и находящихся на момент обследования в состоянии стойкой интермиссии, которая определялась как отсутствие депрессивной симптоматики по шкале Монгомери-Асберг ( $<6$  баллов) на протяжении, как минимум, 3 месяцев (фактически, средняя длительность ремиссии составляла 2,5 года) без приема поддерживающей терапии. При этом дефицит отдельных функций был представлен неравномерно с преобладанием проблем поддержания внимания, которые авторы рассматривают как маркер уязвимости для большой депрессии, однако без признаков специфичности, поскольку подобные расстройства также обнаруживаются у больных с биполярным расстройством и шизофренией, причем выраженность нарушений когниции у двух последних групп выше.

Так, в исследовании больных с большим депрессивным расстройством и расстройствами биполярного спектра, находящихся на момент исследования в состоянии эутимии, было показано, что у биполярных пациентов нейрокогнитивный дефицит является более глубоким, что, по мнению авторов, отражает более выраженный диатез данной категории больных по сравнению с пациентами с униполярной депрессией [21]. При этом указывается, что выявленные расстройства связаны с особенностями функционирования префронтального кортекса и гиппокампа.

Как отмечается в реферируемой статье [15], на когнитивные нарушения при депрессии оказывают влияние восходящие и нисходящие нейрональные связи. Префронтальный кортекс направляет сигналы к базальным ганглиям, гиппокамп и амигдале, а также в нижележащие области мозга, получая обратную связь (рисунок). Имеющиеся на сегодняшний день данные (в том числе нейровизуализационные исследования) указывают на обнаруживаемые у больных с депрессией изменения в структуре и функционировании данных отделов головного мозга и связанные с этим функциональные нарушения, включая нейрокогнитивный дефицит [3].

Регуляция аффективной сферы осуществляется как прямо, так и косвенно [15]. Прямая регуляция связана с активацией CEN и SN, наряду со снижением активности миндалевидного тела. Для косвенной регу-



Аффективная орбитофронтальная петля (адаптировано из S.R. Chamberlain, B.J. Sahakian [3])

ляции достаточно только уменьшения активности амигдалы без «подключения» упомянутых нейросетей. Редуцированное ингибирование активности миндалевидного тела в этих случаях способствует негативным сдвигам.

Описанные процессы обеспечиваются рядом нейротрансмиттерных систем: серотониновой, норадреналиновой, дофаминовой, глутаматергической [15]. В частности, последняя вовлечена в активацию и переключение SN и CEN, а также в деактивацию DMN. Развитие депрессии также связано со снижением нейрогенеза, сокращением нейрональной и глиальной продукции, уменьшением дендритической и синаптической пролиферации. Эти процессы могут сочетаться с другими изменениями, влияющими на нарушение когниции: гормональными, воспалительными, оксидантным стрессом, продукцией нейротрофического фактора головного мозга. Кроме того, на

когницию также оказывают влияние генетические и эпигенетические факторы, включая обусловленные ранним детским опытом и травмой.

В целом, подчеркивается, что распространенность когнитивных нарушений у больных большим депрессивным расстройством должно нацеливать клиницистов на диагностику не только собственно депрессивной симптоматики, но и нарушений когниции [15]. При этом проведенное международное исследование с включением 61 психиатра, которые оценивали когницию пациентов в своей повседневной практике, выявило разнообразие мнений в отношении особенностей оценки [6]. Большинство психиатров (61%) считали, что нет необходимости в проведении специальных когнитивных тестов, полагаясь только на клиническую оценку. Однако и среди остальных не было единства в отношении того, какие инструменты целесообразно использовать. В связи с этим авторы рецензируемой статьи приводят список и краткое описание наиболее употребляемых когнитивных тестов (таблица).

Следует отметить, что представленные данные носят не только узко теоретический характер, но и имеют существенное практическое значение. Отмечаемые у депрессивных больных когнитивные нарушения (в том числе, при эутичном статусе) должны учитываться в диагностике и при выборе терапевтической тактики. В частности, J.P. Roiser и B.J. Sahakian [19, 20] в свете разделения когниции на «холодную» и «горячую» считают необходимым переосмыслить когнитивную модель депрессии Бека, лежащую в основе когнитивно-бихевиоральной терапии. Предлагаемая интегративная модель учитывает как традиционные психологические рамки, так и современные достижения психофармакологии.

В реферируемой статье подчеркивается, что когнитивные нарушения (и особенно нарушение исполнительской функции) достаточно тяжело поддаются терапии традиционными антидепрессантами [15]. Авторы приводят данные, касающиеся трех препаратов (дулоксетина, циталопрама и вортиоксетина), изученных в отношении влияния на когнитивную функцию у депрессивных больных.

#### Нейропсихологические тесты для оценки отдельных когнитивных функций [15]

Показатель	DSST	Тест Струпа	TMTA	TMTB	RAVLT	SRT	CRT	LNST	TDCT
Внимание	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Оперативная память					X			X	
Отсроченная память					X				
Скорость обработки информации	X	X	X			X	X		X
Общая когниция и исполнительская функция	X	X		X			X	X	X

Примечание: CRT (Choice Reaction Time) – время принятия решения; DSST (Digit Symbol Substitution Test) – тест замены цифровых символов; LNST (Letter-Number Sequencing Test) – тест буквенно-численной последовательности; MMSE (Mini-Mental Status Exam) – краткое исследование психического состояния; RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) – тест Рея на слухоречевое заучивание; SRT (Simple Reaction Time) – время простой (двигательной) реакции; TDCT (Two Digit Cancellation Test) – тест на вычеркивание двухзначных цифр; TMT (Trail-Making Test) – тест слежения (соответственно, вариант «А» и «В»); тест Струпа (Stroop Test).

В одном из исследований дулоксетин назначался амбулаторным пожилым больным с депрессией [17]. Препарат был признан эффективным ( $P < 0,02$ ) по сравнению с плацебо в отношении глобальной оценки когнитивной функции, рабочей памяти ( $P = 0,003$ ) и отсроченного воспроизведения ( $P = 0,02$ ). По остальным 3 тестам (DSST, TDCT, LNST) различий с плацебо выявлено не было.

В 8-недельном исследовании пожилых больных (старше 75 лет) с большим депрессивным расстройством [5] также не было выявлено статистически значимых различий между циталопрамом и плацебо по тесту замены цифровых символов (DSST).

При сравнении нового антидепрессанта вортиоксетина с дулоксетином и плацебо у 452 амбулаторных больных старше 65 лет с большим депрессивным расстройством было выявлено улучшение показателей при применении обоих препаратов по показателям непосредственного и отсроченного воспроизведения (RAVLT), однако только вортиоксетин значимо опережал плацебо по тесту замены цифровых символов (DSST), характеризующему скорость обработки информации и исполнительную функцию [10]. При этом, как показал пат-анализ, 83% влияния вортиоксетина на результаты выполнения DSST объяснялось прямым эффектом препарата, не зависящим от уменьшения выраженности депрессивной симптоматики (для дулоксетина этот показатель составил только 26%).

R.S.McIntire и соавт. [13] опубликовали результаты первого плацебо-контролируемого исследования, специально посвященного изучению когниции у больных с большим депрессивным расстройством в возрасте 18–65 лет (в течение 8 недель 602 пациента

получали плацебо либо вортиоксетин в дозе 10 или 20 мг в день). При применении обеих доз препарата отмечалось существенное, статистически значимое по сравнению с плацебо улучшение общего когнитивного функционирования ( $P < 0,001$ ) и показателей других тестов (DSST, RAVLT, TMTA, TMTB, SRT, CRT, тест Струпа).

В другом недавно выполненном исследовании [12] вортиоксетин (10 и 20 мг) сравнивался с дулоксетином (60 мг в сутки) и плацебо. Лечение (в течение 8 недель) получали 602 пациента (в возрасте 18–65 лет) с большим депрессивным расстройством. Вортиоксетин в отличие от дулоксетина превосходил плацебо ( $P < 0,05$ ) по влиянию на DSST. Проведенный пат-анализ подтвердил, что эффект вортиоксетина был главным образом связан с прямым влиянием препарата на когницию, которая улучшалась в значительной степени независимо от динамики депрессивной симптоматики.

В заключение следует отметить, что, как справедливо отмечается в работе A.L.Pehrson и соавт. [16], вопросу влияния антидепрессантов на когнитивную функцию больных с депрессией несправедливо уделяется недостаточно внимания даже в крупных, с хорошим дизайном клинических исследованиях. Между тем, анализ данной проблемы представляется весьма перспективным как с точки зрения понимания патогенеза депрессивного расстройства, так и появления новых возможностей его ранней диагностики (выявление маркеров риска развития), профилактики (разработка соответствующих тренинговых методик) и терапии (появление новых антидепрессантов с мультимодальным механизмом действия).

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Bressler S.L., Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles // *Trends in Cognitive Sciences.* 2010. Vol. 14, N 6. P. 277–290.
3. Chamberlain S.R., Sahakian B.J. The neuropsychology of mood disorders // *Cur. Psychiatr. Rep.* 2006. Vol. 8. P. 458–463.
4. 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.
5. Culang M.E., Sneed J.R., Keilp J.G., Rutherford B.R., Pelton G.H., Devanand D.P., Roose S.P. Change in cognitive functioning following acute antidepressant treatment in late-life depression // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2009. Vol. 17, N 10. P. 881–888.
6. El Hammi E., Samp J., Rémuat C., Auray J.P., Lamure M., Aballéa S., Kooli A., Akhras K., Toumi M. Difference of perceptions and evaluation of cognitive dysfunction in major depressive disorder patients across psychiatrists internationally // *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 4, N 1. P. 22–29.
7. Erickson K., Drevets W.C., Clark L. et al. Mood-congruent bias in affective go/no-go performance of unmedicated patients with major depressive disorder // *Am. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 162, N 11. P. 2171–2173.
8. Evans V.C., Iverson G.L., Yatham L.N., Lam R.W. The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: a systematic review // *J. Clin. Psychiatry.* 2014. Vol. 75, N 12. P. 1359–1370.
9. Jilka S.R., Scott G., Ham T., Pickering A., Bonnelle V., Braga M.R., Leech R., Sharp D.J. Damage to the Salience Network and Interactions with the Default Mode Network // *J. Neurosci.* 2014. Vol. 34, N 33. P. 10798–10807.
10. 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, N 4. P. 215–223.
11. 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.
12. Mahabeshwarkar 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.
13. 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, N 10. P. 1557–1567.
14. Murphy F.C., Sahakian B.J., Rubinsztein J.S. et al. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression // *Psychol. Med.* 1999. Vol. 29, N 6. P. 1307–1321.
15. Papakostas G.I., Culppepper L. Understanding and managing cognition in the depressed patient // *J. Clin. Psychiatry.* 2015. Vol. 76, N 4. P. 418–425.
16. Pehrson A.L., Leiser S.C., Gulinello M., Dale E., Li Y., Waller J.A., Sanchez C. Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder – a review of the preclinical evidence for efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin–norepinephrine reuptake

- inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine // Eur. J. Pharmacol. 2015. Vol. 753. P. 19–31.
17. 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.
  18. 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
  19. Roiser J.P., Elliott R., Sahakian B.J. Cognitive mechanisms of treatment in depression // Neuropsychopharmacology. 2012. Vol. 37, N 1. P. 117–136.
  20. Roiser J.P., Sahakian B.J. Hot and cold cognition in depression // CNS Spectrums. 2013. Vol. 18. P. 139–149.
  21. 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.
  22. Weiland-Fiedler P., Erickson K., Waldeck T., Luckenbaugh D.A., Pike D., Bonne O., Charney D.S., Neumeister A. // Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression // J. Affect. Disord. 2004. Vol. 82. P. 253–258.

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ В СТРУКТУРЕ ДЕПРЕССИВНОГО СИНДРОМА

**А.Б. Шмуклер**

Данная публикация представляет собой расширенный реферат статьи G.I.Papakostas и L.Culpepper «Понимание и регулирование когниции у депрессивного больного», опубликованной около 1 года назад в «The Journal of Clinical Psychiatry» и основанной на материалах телеконференции «Когниция у депрессивных больных», состоявшейся в сентябре-октябре 2014 года. В ней авторы развивают оригинальную концепцию о роли когнитивных нарушений в структуре депрессив-

ного синдрома с привлечением обширного материала нейропсихологических и нейробиологических исследований. При этом, учитывая, что ряд положений, приводимых в реферируемой работе, не являются широко обсуждаемыми в отечественной психиатрической литературе, они снабжены комментариями из других источников.

**Ключевые слова:** депрессия, когниция, макронейросети, антидепрессанты.

## COGNITIVE IMPAIRMENT IN DEPRESSIVE SYNDROM

**A.B. Shmukler**

This publication is an extended summary of the article “Understanding and Managing Cognition in Depressed Patient” by G.I.Papakostas and L.Culpepper, published about 1 year ago in “The Journal of Clinical Psychiatry” (the article is based on materials teleconference “Cognition in the depressed patient”, held in September-October 2014). The authors developed an original concept on the role of cognitive impairment in the

structure of depressive syndrome on the basis of extensive material of neuropsychological and neurobiological studies. A number of provisions contained in the reviewed work, are not widely discussed in Russian psychiatric literature, so they are commented on using some other sources.

**Key words:** depression, cognition, neuronal networks, antidepressants

---

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