

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ vs РЕМИССИЯ СИМПТОМОВ – ПАРАДИГМАЛЬНЫЙ СДВИГ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

А.Б. Шмуклер¹, Г.Э. Мазо²

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

²ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России

Классическое понимание депрессивного расстройства как непрогредиентного заболевания подразумевает сохранение доболезненного уровня социального функционирования как в период интермиссий, так и в долгосрочном прогнозе заболевания. Вместе с тем появившиеся в последние годы данные о наличии когнитивного дефицита у больных с диагнозом большого депрессивного расстройства, в том числе сохраняющегося вне обострения заболевания и являющегося одними из наиболее значимых факторов, влияющих на уровень функционирования больных, заставляет ставить вопрос о возможности пересмотра понимания функциональных исходов заболевания у больных с депрессией.

Публикации последних лет убедительно показывают, что развитие депрессивной симптоматики связано с патологией мозговой структуры и работы нейросетей головного мозга [41, 42]. Нарушение реципрокного взаимодействия последних может проявляться не только собственно депрессивной симптоматикой, но и когнитивным дефицитом [34], который в настоящее время рассматривается как ключевое расстройство, в значительной степени обуславливающее характер и выраженность проблем социального функционирования больных.

Ухудшение продуктивности мышления, памяти, идеаторная заторможенность и трудности концентрации являются распространенными проявлениями депрессии, которые, как правило, купируются параллельно редукции депрессивной симптоматики. Однако часть нарушений когнитивных процессов сохраняется и после обратного развития депрессивных расстройств. Так, согласно данным одного из мета-анализов, когнитивные нарушения выявляются не только у пациентов с актуальной депрессивной симптоматикой, но и у лиц, находящихся в состоянии

интермиссии [39]: наиболее выраженные отклонения от нормативных показателей отмечались для исполнительного функционирования и внимания.

В исследовании В.Т.Вауне и соавт. [4] выявлено, что когнитивные функции у лиц, ранее перенесших депрессивный эпизод, были более сохраненными по сравнению с пациентами с текущей депрессией, однако при сравнении с контрольной группой (здоровые лица) обнаруживались более низкие значения по всем изучаемым показателям (включая зрительно-пространственный и конструктивный праксис); статистически значимые различия выявлялись при оценке суммарных баллов, а также ряда отдельных функций – немедленного воспроизведения, речи и внимания. Когнитивные нарушения оказывают значимое влияние на функционирование пациентов. Проспективное исследование J.Godard и соавт. [15] обнаружило, что пациенты с депрессией (большое депрессивное расстройство и биполярное расстройство) имели умеренные и тяжелые нарушения функционирования на работе и дома, а также от легких до умеренных нарушений в сфере межличностных отношений. Когнитивное функционирование при депрессии значимо связано с профессиональным статусом, хотя причинно-следственные связи остаются спорными [4]. Вместе с тем, безработные больные демонстрировали более низкие показатели когнитивного функционирования, причем это касалось также и лиц, имевших депрессивную симптоматику в анамнезе, а не только пациентов с текущей депрессией. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенного крупного эпидемиологического исследования, показавшего, что случаи предшествующей депрессии связаны с более высоким уровнем безработицы в последующем [13].

Когнитивные трудности и нарушение социального функционирования – две основные жалобы пациентов с симптоматической ремиссией [25]. При 3-летнем катамнестическом наблюдении когнитивные нарушения у депрессивных пациентов наблюдались в течение 44% времени интермиссии [11]. Показано, что в межприступный период у части больных (до 60%), ранее перенесших депрессивный эпизод, имеет место социальная дезадаптация, которая не может быть объяснена только пограничным уровнем выявляемой субдепрессивной симптоматики и, скорее всего, связана с нарушениями когниции у данных пациентов [21], которые нередко не в полной мере диагностируются клинически и требуют для адекватной оценки осуществления специального тестирования с помощью психометрических шкал. Так, в недавнем обзоре сообщается, что более 90% лиц с анамнезом депрессивных расстройств указывали на сложности когнитивного функционирования в повседневной жизни [9]. При этом отмечается недостаточное внимание к этому вопросу специалистов, оказывающих психиатрическую помощь: только в 50% случаев у обследуемых выясняли данный аспект их заболевания. Проблему еще в большей степени осложняет тот факт, что практически отсутствуют простые в использовании и требующие небольших временных затрат тестовые батареи для оценки когнитивных нарушений в повседневной клинической практике [25].

Когнитивные нарушения тесно связаны с течением депрессивного расстройства. В целом следует отметить, что наличие когнитивных нарушений в ремиссии увеличивает риск обострений симптоматики [27]. Когнитивный дефицит при депрессии препятствует у ряда пациентов достижению функционального выздоровления при использовании антидепрессантов [5, 21, 33]. Именно эта группа пациентов более предрасположена к рецидивированию депрессии [2] и развитию затяжных депрессивных эпизодов [33]. Кроме того, когнитивные нарушения у пациентов с депрессивным расстройством отрицательно влияют на приверженность к терапии и снижают возможность эффективного терапевтического сотрудничества [28].

Впрочем, указывается и на обратную тенденцию: каждый повторный приступ депрессии в рамках рекуррентного течения заболевания приводит к «накоплению уязвимости», ухудшению когнитивных возможностей и, соответственно, снижению уровня социального функционирования [16]. Выраженность когнитивных нарушений усиливается с увеличением суммарной продолжительности предыдущих депрессивных эпизодов и, в большей степени, эпизодов с психотическими симптомами [18].

В настоящее время накоплено достаточно научных данных, позволяющих рассматривать когнитивные дисфункции в качестве базовых симптомов для депрессивного расстройства. Результат этого –

когнитивные дисфункции (нарушения внимания, трудности в принятии решения) были внесены в диагностические критерии DSM-5 [3]. Включение когнитивных нарушений в диагностический инструмент подтверждает достигнутое согласие об их значимости для диагностики.

Таким образом, достижение полноценной социальной ремиссии у больных с рекуррентной депрессией требует не только купирования имеющейся психопатологической симптоматики, но и восстановления когнитивного функционирования. Закономерно встает вопрос, в какой степени описанные «остаточные» когнитивные расстройства являются обратимыми, каковы возможности антидепрессивной терапии в этих случаях и, наконец, каким образом эти положительные изменения могут сказаться на улучшении функционирования пациентов и прогнозе заболевания?

Следует отметить, что если эффективность терапии депрессивной симптоматики достаточно высока, то влияние на когнитивный дефицит остается существенной проблемой. Традиционные антидепрессанты обнаруживают ограниченный терапевтический эффект на когнитивные нарушения [24]. Определенные надежды в этом отношении были связаны с новыми классами препаратов, в частности селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), но результаты исследований оказались противоречивыми. Так, в исследовании эффективности 12-недельного курса антидепрессивной терапии у пожилых пациентов с депрессией было выявлено преимущество сертралина по сравнению с нортриптилином и плацебо в отношении вербального научения, однако значимого влияния на другие нейропсихологические показатели обнаружено не было [12]. Ухудшение когнитивного функционирования было зарегистрировано в эксперименте при приеме циталопрама в группе здоровых, на основании чего сделано предположение, что назначения этих препаратов у пациентов с аффективным расстройством может также оказывать негативный эффект [29]. Вместе с тем, другое исследование, в котором лечение депрессивных больных проводилось циталопрамом в течение 4-х недель, показало улучшение всех оцениваемых показателей когнитивного функционирования при условии улучшения психического состояния и снижения уровня кортизола [43]. На основании этого было сделано предположение об опосредованном действии препарата на когнитивные функции, что ставит под сомнение их прямую прокогнитивную активность.

Высказывалось также мнение о возможности использования для указанных целей препаратов двойного действия – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН): 8-недельное применение дулоксетина у пожилых больных с большим депрессивным расстройством выявило значимое улучшение при использовании

препарата (по сравнению с плацебо) композитного показателя когнитивной функции, причем данный эффект был связан преимущественно с положительным влиянием на вербальное научение и воспроизведение [37]. В другом контролируемом клиническом исследовании с участием больных с большим депрессивным расстройством дулоксетин был более эффективен по сравнению с эсциталопрамом в отношении влияния на эпизодическую и рабочую память на протяжении как первых, так и вторых 24 недель терапии [19].

В небольшом неконтролируемом исследовании бупропиона (ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина) показан положительный эффект препарата (12 нед. терапии) в отношении зрительной памяти и скорости обработки информации [20]. Причем авторы этого исследования выделяют когнитивные нарушения при депрессии в качестве предиктора терапевтической активности бупропиона. Но предположение сделано на основании анализа недостаточного количества наблюдений, что заставляет, по мнению G.I.Parakostas [33], рассматривать это как гипотезу, требующую дальнейшего тестирования на основании принципов доказательной медицины.

Другое исследование (натуралистическое) лечения антидепрессантами, назначавшимися 20 амбулаторным больным, продемонстрировало результативность бупропиона по его влиянию на когницию, в отличие от терапии СИОЗС и венлафаксином [17].

Наиболее крупные выборки пациентов с депрессией, в отношении которых изучалось влияние терапии антидепрессантами на когницию, имеются в исследованиях дулоксетина и вортиоксетина – нового мультимодального антидепрессанта, являющегося ингибитором обратного захвата серотонина, 5HT_{1A} агониста, а также 5HT₃ и 5HT₇ антагониста.

Впервые способность вортиоксетина оказывать положительное влияние на когнитивные функции была описана в исследовании на популяции пациентов старшей возрастной группы (средний возраст – 70,6 лет) [23]. Препарат использовался в дозе 5 мг в сутки. Необходимо отметить, что в этом исследовании оценка влияния препарата на когнитивное функционирование не была основной целью. Получены данные о влиянии препарата на скорость обработки информации, вербальное обучение и память, статистически отличающиеся от плацебо. Причем, по показателям «скорость обработки информации» и «внимание» вортиоксетин превосходил активный контроль (дулоксетин 60 мг в сутки). Эти результаты дали возможность предположить более комплексное влияние препарата на когнитивное функционирование пациентов, которое выявляется уже при использовании препарата в малых дозах – 5 мг в сутки.

Рандомизированное исследование R.S.McIntyre и соавт. [31] включало 602 пациента и было нацелено на анализ влияния вортиоксетина на когнитивное функционирование пациентов с депрессивным расстройством. Дизайн исследования предусматривал 3 группы сравнения: использование препарата в 2-х фиксированных дозах (10 и 20 мг/сут) и плацебо. Получены результаты о преимуществе препарата в использованном диапазоне доз на скорость обработки информации, внимание (DSST - Digit Symbol Substitution Test), вербальное обучение и память (RAVLT - Rey Auditory Verbal Learning Test). Авторы показали влияние вортиоксетина на когнитивные функции вне зависимости от степени улучшения психического состояния, что дало возможность предположить наличие у препарата прокогнитивной активности.

Анализ накопленных данных как преклинических, так и клинических исследований позволил связать прокогнитивную активность вортиоксетина с его мультимодальным фармакологическим действием. Причем прокогнитивный эффект вортиоксетина не может быть приписан его влиянию на какой-либо определенный рецептор, но вероятно реализуется опосредовано благодаря комплексному влиянию и межрецепторному взаимодействию [40]. В частности, было продемонстрировано, что когнитивные показатели скорости обработки, исполнительных функций, рабочей памяти и внимания улучшились благодаря стимуляции рецептора 5-HT_{1A} и антагонизма к рецептору 5-HT₃, оба рецептора повышают кортикальную глутаматергическую нейрональную передачу [26, 35].

Экспериментальное исследование эффектов вортиоксетина C.Betry и соавт. [7] на крысах показало, что прокогнитивная активность препарата может быть связана с усилением пролиферации нейронов в области вентрального гиппокампа. Подобная «нейротропность» препарата может быть объяснена спектром его рецепторного действия – именно вентральный гиппокамп обладает наиболее высокой концентрацией 5-HT (в частности, 5HT_{1A} и 5HT₇) рецепторов. Необходимо также отметить, что вортиоксетин вызывает повышение активности пирамидальных нейронов медиальной префронтальной коры [38]. Длительная постоянная стимуляция последних может способствовать улучшению процессов кратковременной памяти.

Таким образом, вортиоксетин в настоящее время рассматривается как препарат, имеющий наибольший потенциал в отношении улучшения когнитивной функции у больных с депрессией: это касается как величины эффекта и более широкого спектра влияния на различные компоненты когниции, так и непосредственного воздействия на когнитивное функционирование, не связанного исключительно с положительной динамикой депрессивных расстройств. В частности, недавно опубликованные данные сетевого

мета-анализа продемонстрировали, что вортиоксетин имеет серьезные преимущества по сравнению с другими антидепрессантами (в исследованиях также использовались эсциталопрам, нортриптилин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты) в отношении влияния на когнитивные нарушения [6].

При этом когнитивные расстройства рассматриваются не сами по себе, а скорее как фактор, оказывающий значительное воздействие на функционирование больных. В этом отношении целесообразно сослаться на работу R.S.McIntyre и соавт. [30], в которой авторы продемонстрировали существенный прокогнитивный эффект вортиоксетина (оцениваемый как объективно, так и субъективно) у работающих пациентов с депрессией.

В целом значимость рассматриваемой проблемы все большей степени способствует вниманию к ней различных исследователей. В публикациях последних лет подчеркивается, что с учетом современного уровня знаний необходимо предусматривать оценку когнитивных нарушений при проведении клинических исследований терапии депрессий [32]. Эта точка зрения поддерживается и регуляторными органами, в частности Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration) указывало, что вмешательство должно способствовать лучшей трудовой и повседневной активности, в большей степени отвечая потребностям больных с депрессией. Более того, существует точка зрения, согласно которой нарушения когниции являются ключевой мишенью терапии депрессивных расстройств [22].

Вместе с тем следует отметить, что несмотря на значительные успехи психофармакологии,

коррекция когнитивного дефицита, выявляемого у больных депрессией, и связанных с ним нарушений социального функционирования и качества жизни пациентов исключительно с помощью лекарственных средств безусловно является недостаточной. Чрезвычайно важным компонентом лечения таких больных является психотерапия и целый комплекс психосоциальных методик, направленных на купирование имеющихся когнитивных проблем. Речь в первую очередь идет о когнитивно-бихевиоральной терапии (КБТ) пациентов с депрессией [14]. Положительные результаты сообщаются при комбинации КБТ и психообразования [10]. Также высказывается точка зрения, что когнитивная ремедиация, с успехом применяемая при шизофрении и биполярной депрессии, может быть эффективна и при большом депрессивном расстройстве [8]. Кроме того, в качестве профилактической методики предлагается так называемый «специфический тренинг памяти» (Memory Specificity Training – MEST), направленный на коррекцию негативных искажений памяти и таким образом снижающий когнитивную уязвимость, способствуя превенции повторных эпизодов депрессии [36].

В целом можно констатировать изменение парадигмы оказания помощи больным с депрессией (и в более широкой перспективе, имея в виду весь спектр психических расстройств) в сторону большего внимания в отношении социального функционирования пациентов вплоть до широкого внедрения в повседневную практику идей концепции *recovery*, подразумевающей личностно-социальное восстановление после перенесенного приступа заболевания как ведущую цель оказания психиатрической помощи [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Шашкова Н.Г., Висневская Л.Я., Сторожакова Я.А. Recovery (личностно-социальное восстановление) при шизофрении: обсуждение проблемы и перспектив модели потребителей психиатрической помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23, № 2. С. 89–95.
2. Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Young R.C. Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression // Arch. Gen. Psychiatry. 2000. Vol. 57. P. 285–290.
3. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.). Washinton DS. American Psychiatric Association, 2013.
4. Baune B.T., Miller R., McAfoose J., Johnson M., Quirk F., Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression // Psychiatr. Res. 2010. Vol. 176. P. 183–189.
5. Baune B.T., Li X., Beblo T., Short-and long-term relationships between neurocognitive performance and general function in bipolar disorder // Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 2013. Vol. 35, N.7. P. 759–774.
6. Baune B.T., Brignone M., Larsen K.G. A Network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder // In. J. Neuropsychopharmacol. 2018. Vol. 21. N 2. P. 97–107.
7. Betry C., Etievant A., Pehrson A., Sanchez C., Haddjeri N. Effect of the multimodal acting antidepressant vortioxetine on rat hippocampal plasticity and recognition memory // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2015. Vol. 58. P. 38–46.
8. Bowie C.R., Gupta M., Holshausen K. Cognitive remediation therapy for mood disorders: rationale, early evidence, and future directions // Can. J. Psychiatr. 2013. Vol. 58. P. 319–325.
9. Clark Health Communications. Survey of British adults diagnosed with depression on behalf of Clark Health Communications. 2015. (http://www.comres.co.uk/wp-content/uploads/2015/09/Clark-Health-Communications_Cognitive-Dysfunction-in-Depression.pdf).
10. Conradi H.J., de Jonge P., Ormel J. Cognitive-behavioural therapy v usual care in recurrent depression // Br. J. Psychiatr. 2008. Vol. 193. P. 505–506.
11. 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.
12. Culang-Reinlieb M.E., Sneed J.R., Keilp J.G. et al. Change in cognitive functioning in depressed older adults following treatment with sertraline or nortriptyline // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2012. Vol. 27. P. 777–784.
13. Dooley D., Catalano R., Wilson G. Depression and unemployment: panel findings from the Epidemiologic Catchment Area study // Amer. J. Commun. Psychol. 1994. Vol. 22. P. 745–765.
14. Dunn T.W., Vittengl J.R., Clark L.A. et al. Change in psychosocial functioning and depressive symptoms during acute-phase cognitive therapy for depression // Psychol. Med. 2011. Vol. 25. P. 1–10.
15. Godard J., Baruch P., Grondin S. et al, Psychosocial and neurocognitive

- functioning in unipolar and bipolar depression: a 12-month prospective study // *Psychiatry Res.* 2012. Vol. 196. P. 145–153.
16. Gorwood P., Corbrun E., Falissard B., Goodwin G.M. Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients // *Am. J. Psychiatr.* 2008. Vol. 165, P. 731–739.
 17. Gualtieri C.T., Johnson L.G. Bupropion normalizes cognitive performance in patients with depression // *Med. Gen. Med.* 2007. Vol. 9. P. 22.
 18. Hasselbalch B.J., Knorr U., Hasselbalch S.G., Gade A., Kessing L.V. The cumulative load of depressive illness is associated with cognitive function in the remitted state of unipolar depressive disorder // *Eur. Psychiatry.* 2013. Vol. 28, N 6. P. 349–55
 19. Herrera-Guzman I., Gudayol-Ferré E., Herrera-Abarca J.E. et al. Major depressive disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with major depressive disorder in recovery // *J. Affect. Dis.* 2010. Vol. 123. P. 341–350.
 20. Herrera-Guzman I., Gudayol-Ferré E., Lira-Mandujano J. et al. Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder // *Psychiatr. Res.* 2008. Vol. 160. P. 72–82.
 21. Jaeger J., Berns S., Uzelac S., Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder // *Psychiatr. Res.* 2006. Vol. 145. P. 39–48.
 22. Kaser M., Zaman R., Sahakian B.J. Cognition as a treatment target in depression // *Psychol. Med.* 2017. Vol. 47. P. 987–989
 23. Katona C., Hansen T. and 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.
 24. Keefe R.S., McClintock S.M., Roth R.M., Doraiswamy P.M., Tiger S., Madhoo M. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review // *J. Clin. Psychiatr.* 2014. Vol. 75. P. 864–876.
 25. Lam R.W., Kennedy S.H., McIntyre R.S., Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment // *Can. J. Psychiatr.* 2014. Vol. 59, N 12. P. 649–654.
 26. Llado-Pelfort L., Santana N., Ghisi V. et al. 5-HT1A receptor agonists enhance pyramidal cell firing in prefrontal cortex through a preferential action on GABA interneurons // *Cerebral Cortex.* 2012. Vol. 22. P. 1487–1497.
 27. Majer M., Ising M., Künzel H., Binder E.B., Holsboer F., Modell S., Zihl J. Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders // *Psychol. Med.* 2004. Vol. 34. P. 1453–1463.
 28. Martinez-Aran A., Scott J., Colom F. et al. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatr.* 2009. Vol. 70. P. 1017–1023.
 29. McCabe C., Mishor Z., Cowen P.J., Harmer C.J. Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor treatment // *Biol. Psychiatry* 2010. Vol. 67. P. 439–445.
 30. McIntyre R.S., Florea I., Tonnoir B., Loft H., Lam R.W., Christensen M.C. Efficacy of Vortioxetine on cognitive functioning in working patients with major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 2017. Vol. 78, N 1. P. 115–121.
 31. McIntyre R.S., Lophaven S. and 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. 1–11
 32. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Enabling Discovery, Development, and Translation Of treatments for Cognitive Dysfunction in Depression: Workshop Summary. National Academies Press: Washington, DC, 2015.
 33. Papakostas G.I. Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice // *J. Clin. Psychiatr.* 2014. Vol. 75. P. 8–14.
 34. Papakostas G.I., Culpepper L. Understanding and managing cognition in the depressed patient // *J. Clin. Psychiatry.* 2015. Vol. 76, N 4. P. 418–425.
 35. Puig M.V., Santana N., Celada P. et al. In vivo excitation of GABA interneurons in the medial prefrontal cortex through 5-HT3 receptors // *Cerebral Cortex* 2004. Vol. 14, N. 12. P. 1365–1375.
 36. Raes F., Williams J.M., Hermans D. Reducing cognitive vulnerability to depression: a preliminary investigation of Memory Specificity Training (MEST) in inpatients with depressive symptomatology // *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatr.* 2009. Vol. 40. P. 24–38.
 37. Raskin J., Wiltse C.G., Siegal A. et al. 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. Psychiatr.* 2007. Vol. 164. P. 900–909.
 38. Riga M.S., Celada P., Sanchez C., Artigas F. Role of 5-HT3 receptors in the mechanism of action of the investigational antidepressant vortioxetine // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23. (Suppl. 2). P. S393–S394.
 39. 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.
 40. Sanchez C., Asin K.E., Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data // *Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 145. P. 43–57.
 41. Schmaal L. et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group // *Mol. Psychiatry.* 2016. Vol. 21. P. 806–812.
 42. Zhao Y.J., Du M.Y., Huang X.Q., Lui S., Chen Z.Q., Liu J., Luo Y., Wang X.L., Kemp G.J., Gong Q.Y. Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta-analysis // *Psychol. Med.* 2014. Vol. 44. P. 2927–2937.
 43. Zobel A., Schulz-Rauschenbach S., von Widdern O. et al. Improvement of working but not declarative memory is correlated with HPA normalization during antidepressant treatment // *J. Psychiatr. Res.* 2004. Vol. 38, N. 4. P. 377–383.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ vs РЕМИССИЯ СИМПТОМОВ – ПАРАДИГМАЛЬНЫЙ СДВИГ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

А.Б. Шмуклер, Г.Э. Мазо

В статье обсуждаются данные о наличии когнитивного дефицита у больных с диагнозом большого депрессивного расстройства, в том числе сохраняющегося вне обострения заболевания и являющегося одними из наиболее значимых факторов, влияющих на уровень функционирования больных. Указывается, что достижение полноценной социальной ремиссии у больных с рекуррентной депрессией требует не только купирования имеющейся психопатологической симптоматики, но и восстановление когнитивного функционирования. Рассматриваются вопросы психофармакотерапии и психотерапии когнитивных нарушений у пациентов с депрессивной симптоматикой.

Подчеркивается, что в настоящее время произошло изменение парадигмы оказания помощи больным с депрессией (и в более широкой перспективе, имея в виду весь спектр психических расстройств) в сторону большего внимания в отношении социального функционирования пациентов вплоть до широкого внедрения в повседневную практику идей концепции recovery, подразумевающей личностно-социальное восстановление после перенесенного приступа заболевания как ведущую цель оказания психиатрической помощи.

Ключевые слова: депрессия, когнитивный дефицит, социальное функционирование, психофармакотерапия, психотерапия.

FUNCTIONAL RECOVERY vs. REMISSION OF SYMPTOMS: SHIFT IN THE PARADIGM OF TREATMENT TARGETS IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE DISORDER

A.B. Shmukler, G.E. Mazo

The authors discuss the data about cognitive deficit in patients with major depressive disorder. This cognitive impairment seems to persist also beyond the acute phase of disease and happens to be a key factor for patients' level of functioning. The authors stress that comprehensive social remission in patients with recurrent depression includes improvement of both psychopathological symptoms and cognitive functioning. The authors provide an overview of current pharmacological and therapeutic interventions aimed at treatment of cognitive impairment in

depressive patients. Special attention is paid to a major shift in the paradigm of psychiatric care for patients with depression, with an accent on their social function, and bringing the concept of 'recovery' into everyday practice. In current interpretation, 'recovery' means personal and social improvement following an episode of disease as the principal target of psychiatric care.

Key words: depression, cognitive deficit, social functioning, psychopharmacotherapy, psychotherapy.

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: shmukler.a@serbsky.ru

Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук, ученый секретарь, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: galina-mazo@yandex.ru