

Когнитивные нарушения при депрессивных расстройствах: анализ проблемы и перспективы решения (обзор литературы)

Ахапкин Р.В.

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России

РЕЗЮМЕ: Когнитивные нарушения весьма часто выявляются при униполярном депрессивном расстройстве. Более того, они имеют тенденцию сохраняться также в ремиссии, что в значительной степени влияет на качество жизни пациентов, включая аспекты социальной и профессиональной интеграции. Несмотря на значительное число попыток охарактеризовать клеточные и общемозговые механизмы, лежащие в основе формирования когнитивных функций, определить природу, а также выявить причины когнитивных нарушений при депрессивных расстройствах и разработать методы их коррекции, данная проблема все еще далека от своего решения, успешность которого напрямую зависит от валидации научно-теоретических обоснований и исследовательских диагностических критериев. В данной статье дается критическая оценка существующих представлений о когнитивных нарушениях, освещаются трудности, встающие на пути у исследователей, и обсуждаются дальнейшие возможности улучшения когнитивного функционирования пациентов, страдающих депрессивными расстройствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: униполярное депрессивное расстройство, когнитивные нарушения, антидепрессанты.

КОНТАКТ: 4ahapkin@gmail.com

В настоящее время все большее распространение получает точка зрения, согласно которой у пациентов, страдающих униполярной депрессией, выявляются разного рода когнитивные нарушения, вплоть до когнитивного дефицита [1, 2]. Неуклонно растущий интерес к когнитивным дисфункциям при депрессивных расстройствах (ДР), судя по ежегодно увеличивающемуся числу публикаций, обусловлен целым рядом факторов, среди которых можно выделить: регистрируемый эпидемиологическими исследованиями рост распространенности депрессий среди населения [3], происходящий преимущественно в результате повышения удельного веса непсихотических форм [4, 5]; причастность персистирующих когнитивных нарушений к социально-дезадаптивным моделям поведения и затруднениям в повседневной деятельности у депрессивных больных [6], а также к худшему ответу на терапию антидепрессантами вне зависимости от тяжести симптомов депрессии [7]; «ренессанс» информационной теории в психиатрии [8, 9], обусловленный новейшими открытиями в системной биологии [10], нейробиологии [11] и нейропсихологии [12], претендующий на то, чтобы связать в единое целое структурные и функциональные изменения при аффективной патологии; наконец, перспективность новых подходов к терапии ДР посредством коррекции когнитивных нарушений [13, 14].

В соответствии с этим было предпринято множество попыток охарактеризовать клеточные и общемозговые механизмы, лежащие в основе формирования когнитивных функций, определить природу, а также выявить причины когнитивных нарушений при ДР и разработать методы их корректировки. Несмотря на определенные успехи в данной области, консенсус по теоретическим и практическим аспектам оп-

ределения и устранения когнитивных дисфункций при депрессиях пока еще не достигнут. Дискуссионными остаются вопросы, касающиеся обоснованности или произвольности разделения психических функций и нарушений на эмоциональные и когнитивные, общности или обособленности их нейробиологических субстратов, диффузности или парциальности, специфичности или неспецифичности, а также первичности или вторичности когнитивных нарушений при ДР.

Исторически психические процессы обычно относят к одной из трех обширных категорий: когнитивной, или познавательной (то, как мы познаем мир); аффективной, или эмоциональной (то, как мы ощущаем его); волевой (то, как мы управляем своим поведением). Данное разделение, известное еще со времен античной философии, было довольно произвольным, поскольку каждая категория является весьма сложным конструктом, находящимся в тесном взаимодействии с остальными. Так, когнитивные процессы могут изменять ход переработки эмоций, а изменения настроения в свою очередь могут воздействовать на когнитивные функции [15]. В настоящее время классификация психических процессов имеет скорее педагогическую и пропедевтическую ценность, уменьшающуюся по мере развития нейронаук, в которых все больше преобладают интегративные подходы к изучению психики [16].

Кажется, что нейробиологические исследования могли бы поставить точку в схоластической, на первый взгляд, дискуссии о правомерности разделения психических функций, выявив единство или обособленность обеспечивающих их нейрональных структур и путей. Однако имеющиеся данные об организации работы головного мозга демонстрируют признаки как структурно-функциональной специа-

лизации отдельных областей (например, цитоархитектонические поля Бродмана), так и целостности мозга как диссипативной самоорганизующейся системы. С одной стороны, имеются мозговые структуры, в большей степени связанные с аффективными (например, миндаля) или когнитивными (например, гиппокамп) процессами¹. С другой – высшие психические функции всегда являются результатом интегративной работы целого мозга, заключающейся в саморегуляции и самоорганизации последовательных и параллельных взаимодействий между специализированными модулями [19].

В поддержку точки зрения о различности нейробиологических субстратов, лежащих в основе когнитивных и аффективных процессов, говорит способность некоторых препаратов проявлять в их отношении избирательные эффекты. Так, антидепрессанты, селективно повышающие уровень серотонина (СИОЗС), слабо влияют на показатели познавательных функций [20], а центральные холиномиметики (ингибиторы холинэстеразы) преимущественно активны в отношении когнитивных параметров [21]. В то же время наличие опосредованных через рецепторы взаимовлияний между основными нейромодуляторными системами (серотонина, норадреналина, дофамина и ацетилхолина), распространяющимися на все основные структуры мозга, предполагает, что вещество, влияющее на активность одного нейромодулятора, опосредованно воздействует и на другие системы, проявляя таким образом широкий спектр психофармакологических эффектов, неизбежно затрагивающий и когнитивные, и аффективные сферы [22, 23].

Принимая во внимание, что проблемы нейробиологического обоснования высших психических функций далеки от окончательного решения, все же можно констатировать, что потенциальные биологические мишени для воздействия на когнитивные процессы у пациентов с депрессиями существуют [24].

Другой принципиальный вопрос: являются ли когнитивные нарушения при ДР конгруэнтными или дивергентными по отношению к аффективному состоянию? Традиционные представления базировались на тезисе, согласно которому депрессии, в особенности непсихотического уровня, не вызывают интеллектуально-мнестических нарушений, подобных наблюдаемым при шизофрении или деменции, следовательно, выявляемые идеаторные симптомы полностью зависят от аффекта и являются обратимыми и вторичными [25].

О когнитивных дисфункциях при ДР заговорили относительно недавно после широкого внедрения в исследовательскую практику психометрических тестов для оценки памяти, внимания, исполнительных

функций и скорости психомоторных реакций у пациентов с психическими нарушениями. Что касается внимания, его изменения при депрессивном эпизоде были показаны во многих исследованиях [26]. При этом некоторые исследователи сообщают, что больные с ДР в большей степени испытывают трудности с направленным вниманием (избирательным, а также касающимся речевой функции), в то время как непроизвольное внимание остается интактным [27]. Дефицит функции памяти также был выявлен в большом количестве исследований. В первую очередь были описаны такие проявления, как замедление вербальной памяти [28], затем зрительно-пространственной [29], оперативной вербальной памяти и долговременной памяти [30], наконец оперативной памяти как таковой [31]. Так как для перечисленных исследований были характерны существенные методологические отличия, например, по возрасту испытуемых, длительности заболевания, количеству депрессивных эпизодов в анамнезе, наличию коморбидных расстройств и т. д., а в некоторых исследованиях наличие дефицита памяти не подтвердилось [32], можно предположить, что когнитивный дефицит в области памяти может наблюдаться лишь у определенной когорты больных с ДР.

Весьма часто сообщается о когнитивных нарушениях при ДР, касающихся исполнительных функций [33]. Дефицит был выявлен при выполнении тестов на ингибирование irrelevantных стимулов [34], решение проблем и планирование [35], психическую гибкость [36], беглость речи и принятие решений [37]. В целом же нарушение психической гибкости среди прочих когнитивных дисфункций оказалось наиболее распространенным у больных с ДР [38].

До сих пор неясно, является ли когнитивный дефицит фактором, влияющим на все ключевые проявления депрессии, или же он представляет собой отдельную дименсию, характеризующуюся самостоятельными патогенезом, прогнозом и влиянием на функциональное состояние пациента. Определить, какой из вариантов является верным, во время острой фазы депрессии не представляется возможным, поскольку в таком случае аффективные и когнитивные нарушения переплетаются. Тем не менее в нескольких лонгитудинальных исследованиях, проведенных в течение последних десятилетий, было показано, что существуют больные с ДР, характеризующиеся когнитивными нарушениями, особенно часто проявляющимися в области внимания, вербального научения, памяти и исполнительных функций, которые сохраняются и после разрешения собственно аффективной фазы [39–41]. Эти данные имеют большое значение для разработки новых терапевтических стратегий, так как персистирующий когнитивный дефицит у депрессивных больных связан с худшим психосоциальным прогнозом.

Таким образом, свидетельства взаимосвязи когнитивных и эмоциональных нарушений при ДР, с одной стороны, подтверждают зависимость степени

¹ Подтверждения такого рода связей были наглядно продемонстрированы при изучении пациентов с изолированными двусторонними поражениями соответствующих участков мозга, например, болезни Урбаха – Вите [17] или случая Клайва Уэринга [18].

выраженности когнитивной дисфункции от тяжести, числа эпизодов и длительности ДР [42], а с другой – выявляют в межприступном периоде достаточно отчетливые когнитивные отклонения, ранее считавшиеся характерными исключительно для депрессивных эпизодов [43].

Помимо нерешенных научно-теоретических и фундаментальных вопросов системному анализу эмоционально-когнитивного соотношения при ДР существенно мешает ряд методологических проблем.

Первый круг проблем касается объекта исследований, т. е. когнитивных нарушений. Несмотря на отсутствие каких-либо расхождений между психиатрами, психологами, психофизиологами и другими заинтересованными специалистами в понимании термина «когнитивные функции», многомерность и многокомпонентность этого понятия, включающего большую часть всей совокупности психических процессов (восприятие, распознавание образов, внимание, память, воображение, речь, мышление, интеллектуальное развитие, принятие решений) подразумевает априорную невозможность их одномоментного целостного изучения [44, 45]. Непредельным остается единый критерий, характеризующий когнитивное функционирование в целом. Множество методик и тестов, разработанных для оценки отдельных элементов когнитивного функционирования, иногда затрудняет сопоставление результатов разных исследований. В этой связи наибольший интерес для исследования представляют интегративные параметры когнитивной сферы, выполняющие организующую (регуляторную) функцию по отношению к поведению и участвующие в реализации большинства этапов целенаправленного поведенческого акта. К таким параметрам прежде всего относятся исполнительные функции.

Второй круг проблем имеет отношение к предмету исследований, а именно к ДР. Современная формализованная диагностика аффективных расстройств, основанная на критериях МКБ-10 или DSM-IV (DSM-5), позволяет объединять под одним диагнозом нозологически гетерогенные состояния, отличающиеся значительной клинической вариативностью, что существенно осложняет анализ аффективно-когнитивных взаимосвязей у исследуемых больных. Путь решения этой проблемы заключается, по всей видимости, в анализе когнитивных нарушений в разных нозологических и синдромальных группах больных с ДР.

Следующий круг проблем затрагивает субъектов исследования, в роли которых выступают изучаемые пациенты. Многие другие факторы, помимо психического расстройства и его лечения, влияют на когнитивные функции больных с депрессиями. В их числе возраст, уровень образования, гормональный статус, коморбидность (соматическая и психическая) и т. д.

Когнитивные способности человека на популяционном уровне характеризуются значительной изменчивостью, а на индивидуальном – имеют опреде-

ленную возрастную динамику. Согласно концепции R.B. Cattell (1971) [46], интеллект можно условно разделить на «подвижный» (англ. *fluid intelligence, Gf*) – способность мыслить логически, анализировать и решать задачи независимо от предыдущего опыта, и «кристаллизовавшийся» (англ. *crystallized intelligence, Gc*) – накопленный опыт и способность использовать усвоенные знания и навыки. Подвижный интеллект человека возрастает примерно до 30–40 лет, после чего начинается его снижение, в то время как кристаллизовавшийся интеллект остается стабильным до наступления старости.

Сопоставление динамики когнитивного развития с динамикой ДР показывает, что оба процесса оказывают взаимопроницающее влияние. При этом есть данные, говорящие как в пользу увеличения риска развития депрессии позднего возраста при нарастающем дефиците исполнительных функций, так и наоборот – депрессия часто указывается среди значимых прогностически неблагоприятных факторов развития деменции [47]. В этой связи проведение проспективных сравнительных исследований в сопоставимых по социо-демографическим показателям выборках могло бы продемонстрировать отличительный вклад ДР в зависимости от их тяжести и длительности течения в развитие когнитивных нарушений с возрастом по сравнению с естественной динамикой. В настоящее время таких исследований недостаточно.

Если в систему взаимоотношений познавательных функций и депрессии помимо возраста вносится дополнительный фактор риска или коморбидное состояние в виде органического психического или соматического заболевания, дифференциальный анализ причинности выявляемых когнитивных нарушений становится еще более затруднительным.

Таким образом, даже в пределах одной средневозрастной группы когнитивный профиль пациентов с непсихотическими ДР (с относительно стабильными интеллектуально-мнестическими способностями) может существенно различаться, что подтвердил проведенный нами кластерный анализ параметров памяти, внимания, нейродинамической координации, исполнительных функций и вегетативного тонуса в этой группе больных [48].

Еще одним важным фактором является влияние антидепрессивной психофармакотерапии как наиболее доступного и распространенного метода лечения аффективной патологии на когнитивные нарушения при ДР. В настоящее время при лечении депрессий широко используются несколько классов антидепрессантов: классические трициклические антидепрессанты (ТЦА), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и ряд других препаратов. Предварительный анализ клинических исследований выявил противоречие в оценках влияния тимоаналептиков на когнитивные функции больных с непсихотическими ДР. По данным одних авто-

ров, несмотря на высокую эффективность и в целом хорошую переносимость, спектр фармакологической активности антидепрессантов включает эффекты, проявляющиеся замедлением психомоторных реакций, нарушением когнитивных функций [49]. Другие авторы приводят свидетельства отсутствия значимого влияния тимоаналептиков на когнитивные дисфункции [50, 51]. Существует и противоположная точка зрения о том, что под влиянием терапии антидепрессантами происходит редукция депрессивных расстройств и наблюдается «вторичное» улучшение памяти, внимания, моторных реакций [52]. Активно исследуется наличие у некоторых антидепрессантов (например, обладающих норадренергическим действием или сродством к серотониновым рецепторам) не только опосредованного, но и прямого влияния на биологические механизмы, участвующие в когнитивном функционировании [13]. Вместе с тем многими исследователями подчеркивается, что улучшение когнитивных функций на фоне антидепрессивной терапии часто имеет неполный характер, даже у пациентов, достигших ремиссии после депрессивного эпизода [43].

Очевидно, что клинические эффекты препаратов предопределяются в первую очередь их фармакологическим профилем действия. В связи с этим можно предполагать, что негативное влияние тимоаналептиков на когнитивные функции будет зависеть от их антихолинергических, антигистаминергических и антиадренергических воздействий [53–55], так как холинергическая система участвует в механизмах формирования памяти, а гистаминергическая и адренергическая – поддержания уровня бодрствования. Наибольшее внимание в этой связи придается функциональной активности холинергических структур лимбической системы, обеспечивающих пластичность информационной составляющей процесса обучения и определяющих воспроизведение и формирование следов памяти [56].

Данный тезис находит подтверждение в том, что многие ТЦА, характеризующиеся блокирующим действием на гистаминовые, ацетилхолиновые и адренергические рецепторы, проявляют наибольшее отрицательное влияние на когнитивные функции по сравнению с антидепрессантами других классов [52, 57, 58].

В отличие от ТЦА СИОЗС демонстрируют более щадящее влияние на параметры внимания, памяти и обучения. Так, результаты исследований показали, что, например, циталопрам [59] и флувоксамин [60] вне зависимости от применяемых доз не оказывали отрицательного действия на психомоторные и когнитивные функции в отличие от дотиепина. Более того, имеются публикации, в которых описано улучшение памяти и внимания у депрессивных пациентов, принимавших такие СИОЗС, как флуоксетин или пароксетин [61]. В исследовании Herrera-Guzmán et al. [62] утверждается, что антидепрессант бупропион, усиливающий норадренергическую и дофаминерги-

ческую нейротрансдукцию, улучшает память и скорость обработки информации у пациентов с ДР.

Проведенные нами исследования показывают, что влияние антидепрессантов разных классов на когнитивные функции у больных с непсихотическими ДР соотносятся как с различиями в механизмах фармакологической активности, так и с особенностями исходного когнитивного состояния больных [48].

Выделение когнитивных нарушений как отдельной дименсии, не всегда напрямую связанной с аффектом, заставляет также задуматься и о специфических терапевтических стратегиях, направленных на коррекцию когнитивного дефицита.

Существует два способа прицельного воздействия на когнитивные функции. Во-первых, можно скорректировать патологические процессы, являющиеся причиной когнитивного дефицита. Во-вторых, можно использовать прокогнитивные механизмы независимые от этиологии заболевания, вызвавшего дефицит².

Несмотря на концептуальную привлекательность, патофизиологически обоснованные подходы имеют свои ограничения. Данная стратегия применима лишь к тем категориям расстройств или популяциям больных, для которых ясны молекулярные субстраты, обуславливающие развитие когнитивной дисфункции. Кроме того, неизвестно, в какой мере можно повлиять на патологические когнитивные процессы, сформировавшиеся на этапах раннего развития, так как синаптическая архитектура и нейрональные сети закладываются еще в детстве.

Существующие стратегии симптоматической терапии, по-видимому, неспособны скорректировать глубокие нарушения, однако они могут способствовать активизации параллельных компенсаторных прокогнитивных функций. Так, не существует экспериментальных подтверждений гиперфункции серотониновых рецепторов шестого типа или гистаминовых рецепторов третьего типа при ДР, однако их антагонисты демонстрируют многообещающие эффекты в отношении коррекции когнитивного дефицита в том числе и при депрессии [64, 65]. Механизмы, не связанные напрямую с развитием заболевания, скорее всего имеют более широкий спектр применения. Наконец, некоторые из таких лекарств могут не только улучшать когнитивную функцию, но и воздействовать на другие симптомы заболевания.

Еще одним важным вопросом является специфичность коррекции когнитивных функций, т. е. как препарат действует на разные когнитивные домены – одновременно на все или лишь на один определенный. Логично, что ответ на этот вопрос напрямую связан

² Вследствие существенного взаимодействия между нейромедиаторными/нейромодуляторными системами, участвующими в патогенезе эмоциональных и когнитивных нарушений при ДР, возможно сочетание патогенетического и симптоматического механизмов при воздействии на один нейробиологический субстрат. Например, усиление дофаминергических влияний способствует как антидепрессивному, так и прокогнитивному эффекту [63].

с механизмом действия каждого конкретного препарата. От патогенетической терапии следует ожидать кардинального улучшения если не во всех, то во многих когнитивных доменах. Однако в случае полиэтиологических, гетерогенных расстройств, примером которых являются ДР, одномоментная нормализация всех когнитивных функций у всех без исключения пациентов является несбыточной мечтой.

Тем не менее разрабатываются определенные способы нормализации деятельности отдельных когнитивных доменов, эффективные при разных заболеваниях. Например, агонисты окситоцина теоретически способны улучшать социальные когниции в разных ситуациях [66], а агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов таким же образом улучшают внимание и оперативную память [67]. Хотя появление психофармакологических средств, улучшающих все когнитивные функции, является маловероятным, мультимодальные препараты, оказывающие влияние на множественные медиаторные пути, могут обладать более оптимальным профилем действия.

Несмотря на целый ряд теоретических и практических сложностей, связанных с оценкой когнитивных нарушений при ДР, существующие на сегодняшний день исследования убедительно показывают, что когнитивные симптомы выявляются у большого числа пациентов с униполярной депрессией. К наиболее характерным из них относят нарушения скорости психомоторных реакций, исполнительных функций и оперативной памяти. Указанные симптомы присутствуют уже на ранних стадиях заболевания и даже могут предшествовать его дебюту. Некоторые антидепрессанты, особенно обладающие мультимодальным действием, способны улучшить когнитивные функции у больных с ДР. Тем не менее определенные нарушения являются, по-видимому, достаточно стойкими и могут сохраняться даже после достижения симптоматической ремиссии. В результате когнитивные симптомы существенно влияют на функциональное восстановление, требуя внедрения более совершенных, направленных на преодоление когнитивных затруднений способов лечения.

Список литературы

1. Краснов В.Н. и др. Взаимосвязи когнитивных и эмоциональных нарушений при депрессиях (обзор литературы) // Доктор.Ру. – 2013. – № 5 (83). – С. 1–6.
2. Marazziti D. et al. Cognitive impairment in major depression // *Eur J Pharmacol.* – 2010. – No 626 (1). – P. 83–86.
3. Wittchen H.U. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2011. – No 21 (9). – P. 655–679.
4. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. – М.: Медицина, 2000. – 301 с.
5. Rihmer Z., Angst J. Mood disorders: epidemiology // B.J. Sadock, V.A. Sadock (eds.). *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* – 8th ed. – New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – P. 1575–1582.
6. McIntyre R.S. et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions // *Depress Anxiety.* – 2013. – No 30. – P. 515–527.
7. Potter G.G. et al. Prefrontal neuropsychological predictors of treatment remission in late-life depression. // *Neuropsychopharmacology.* – 2004. – No 29 (12). – P. 2266–2271.
8. Ashby W.R. The contribution of information theory to pathological mechanisms in psychiatry // *Br J Psychiatry.* – 1968. – No 114 (517). – P. 1485–1498.
9. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. – М: Наука, 1981. – 215 с.
10. Alon U. Network motifs: theory and experimental approaches // *Nat Rev Genet.* – 2007. – No 8 (6). – P. 450–461.
11. Foland-Ross L.C. et al. The neural basis of difficulties disengaging from negative irrelevant material in major depression // *Psychol Sci.* – 2013. – No 24 (3). – P. 334–344.
12. Gotlib I.H., Joermann J. Cognition and depression: current status and future directions // *Annu Rev Clin Psychol.* – 2010. – No 6. – P. 285–312.
13. Millan M.J. et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy // *Nat Rev Drug Discov.* – 2012. – No 11 (2). – P. 141–168.
14. Moylan S. et al. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications // *Mol Psychiatry.* – 2013. – No 18 (5). – P. 595–606.
15. Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition // *Nature Rev Neurosci.* – 2008. – No 9. – P. 148–158.
16. Duncan S., Barrett L.F. Affect is a form of cognition: A neurobiological analysis // *Cogn Emot.* – 2007. – No 21 (6). – P. 1184–1211.
17. Feinstein J.S. et al. The human amygdala and the induction and experience of fear // *Curr Biol.* – 2011. – No 21 (1). – P. 34–38.
18. Baars B.J., Gage N.M. *Cognition B. Consciousness: Introduction to Cognitive Neuroscience.* – Burlington, MA: Academic Press/Elsevier, 2010. – 653 p.
19. Kandel E.R. et al. (eds.) *Principles of neural science.* – 5th ed. – New York, Chicago, San-Francisco: McGraw-Hill Companies, 2012.
20. Millan M.J. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application // *Pharmacol Ther.* – 2006. – No 110. – P. 135–370.
21. Repantis D. et al. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review // *Pharmacol Res.* – 2010. – No 61 (6). – P. 473–481.
22. Pérez-Edgar K. et al. Variations in the serotonin-transporter gene are associated with attention bias patterns to positive and negative emotion faces // *Biol Psychol.* – 2010. – No 83 (3). – P. 269–271.
23. Picciotto M.R. et al. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior // *Neuron.* – 2012. – No 76 (1). – P. 116–129.
24. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 11, № 11–2. – С. 29–40.
25. Вертоградова О.П., Целищев О.В. Депрессивные идеи в структуре рекуррентной и биполярной непсихотической депрессии и их терапевтическая динамика // Российский психиатрический журнал. – 2011. – № 3. – С. 31–37.
26. Cohen R. et al. Impairments of attention and effort among patients with major affective disorders // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* – 2001. – No 13. – P. 385–395.
27. Hammar A. et al. Selective impairment in effortful information processing in major depression // *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS.* – 2003. – No 9. – P. 954–959.
28. Vythilingam M. et al. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: Effects of treatment // *Biological Psychiatry.* – 2004. – No 56. – P. 101–112.
29. Porter R.J. et al. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder // *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science.* – 2003. – No 182. – P. 214–220.
30. Landro N.I. et al. Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression // *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology.* – 2001. – No 14. – P. 233–240.
31. Taylor Tavares J.V. et al. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression // *Biological Psychiatry.* – 2007. – No 62. – P. 917–924.
32. Wang P.S. et al. Effects of major depression on moment-in-time work performance // *The American Journal of Psychiatry.* – 2004. – No 161. – P. 1885–1891.
33. Castaneda A.E. et al. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults // *Journal of Affective Disorders.* – 2008. – No 106. – P. 1–27.
34. Gohier B. et al. Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression // *Journal of Affective Disorders.* – 2009. – No 116. – P. 100–105.
35. Naismith S.L. et al. Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* – 2003. – No 25. – P. 866–877.

36. Airaksinen E. et al. Cognitive functions in depressive disorders: Evidence from a population-based study. // *Psychological Medicine*. – 2004. – No 34. – P. 83–91.
37. Reischies F.M., Neu P. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression – A neuropsychological analysis // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2000. – No 250. – P. 186–193.
38. Austin M.P. et al. Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology // *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. – 2001. – No 178. – P. 200–206.
39. Majer M. et al. Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders // *Psychol Med*. – 2004. – No 34 (8). – P. 1453–1463.
40. Paelecke-Habermann Y. et al. Attention and executive functions in remitted major depression patients // *J Affect Disord*. – 2005. – No 89 (1–3). – P. 125–135.
41. Fava M. et al. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2006. – No 67. – P. 1754–1759.
42. Gorwood P. et al. Neurobiological mechanisms of anhedonia // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2008. – No 10 (3). – P. 291–299.
43. Rock P.L. et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis // *Psychol Med*. – 2013. – No 29. – P. 1–12.
44. Ashcraft M.H., Radvansky G.A. *Cognition*. – 5th ed. – Boston: Prentice Hall, 2010. – 592 p.
45. Смулевич А.Б. Психические расстройства в клинической практике. – М.: МЕДпресс-информ, 2011.
46. Cattell R.B. *Abilities: Their Structure, Growth, and Action*. – Boston: Houghton Mifflin, 1971.
47. Weisenbach S.L. et al. Depression and Cognitive Impairment in Older Adults // *Curr Psychiatry Rep*. – 2012. – No 14. – P. 280–288.
48. Файзуллоев А.З., Ахапкин Р.В. Особенности психофизиологических эффектов антидепрессантов // *Фарматека*. – 2012. – № 19. – М.: Бионика, 2012. – С. 62–65.
49. Goldstein B.J., Goodnick P.J. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders—III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics // *J Psychopharmacol*. – 1998. – No 12 (3), Suppl. B. – P. 55–87.
50. Hyttel J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1994. – No 9 (1). – P. 9–26.
51. Montgomery S.A., Kasper S. Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1995. – No 9 (4). – P. 33–40.
52. Аведисова А.С., Спасова С.А. Влияние антидепрессантов на интеллектуально-мнестические функции как отражение их поведенческой токсичности // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2000. – № 2. – С. 30–34.
53. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – М., 1995.
54. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов // *Русский медицинский журнал*. – 2005. – Т. 13, № 12. – С. 852–857.
55. Amado-Bocara I., Danion J.M. Cognitive impact of antidepressants // *Encephale*. – 1994. – No 20 (1). – P. 215–222.
56. Кругликов Р.И. Нейрохимические механизмы памяти и обучения. – М.: Наука, 1981.
57. Краснов В.Н. Современные подходы к терапии депрессий // *Русский медицинский журнал*. – 2002. – № 12. – С. 553–555.
58. Allain H. et al. Antidepressants and cognition: comparative effects of moclobemide, viloxazine and maprotiline // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1992. – No 106, Suppl. – P. 56–61.
59. Fairweather D.B. et al. Citalopram Compared to Dothiepin and Placebo: Effects on Cognitive Function and Psychomotor Performance // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 1997. – No 12 (2). – P. 119–126.
60. Fairweather D.B. et al. Effects of fluvoxamine and dothiepin on psychomotor abilities in healthy volunteers // *Pharmacol Biochem Behav*. – 1996. – No 53 (2). – P. 265–269.
61. Cassano G.B. et al. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2002. – No 63 (5). – P. 396–402.
62. Herrera-Guzmán I. et al. Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder // *Psychiatry Res*. – 2008. – No 160 (1). – P. 72–82.
63. Nieoullon A., Coquerel A. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition // *Curr Opin Neurol*. – 2003. – No 16, Suppl. 2. – P. 3–9.
64. Raddatz R. et al. Histamine H3 antagonists for treatment of cognitive deficits in CNS diseases // *Curr Top Med Chem*. – 2010. – No 10. – P. 153–169.
65. Codony X. et al. 5-HT6 receptors and cognition // *Curr Opin Pharmacol*. – 2011. – No 11. – P. 94–100.
66. Meyer-Lindenberg A. et al. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine // *Nature Rev Neurosci*. – 2011. – No 12. – P. 524–538.
67. Sarter M. et al. nAChR agonist-induced cognition enhancement: integration of cognitive and neuronal mechanisms // *Biochem Pharmacol*. – 2009. – No 10. – P. 658–667.

Cognitive impairment in major depression: an analysis of problems and potential solutions (review)

Akhapkin R.V.

Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky

SUMMARY: Cognitive impairments are frequently accompanies major depressive disorder. Moreover, they tend to persist during remission, greatly affect the quality of life of patients, including social and professional integration. Despite the large number of attempts to characterize the cellular and cerebral mechanisms underlying cognitive functions, define the nature and causes of cognitive impairment in depressive disorders and develop methods for their correction, the problem is still far from being solved without validation of theoretical conclusions and research diagnostic criteria. This article provides a critical assessment of the existing notions of cognitive impairment, highlights the difficulties encountered by researchers and discusses further opportunities to improve the cognitive functioning of patients with depressive disorders.

KEY WORDS: major depressive disorder, cognitive impairment, antidepressants.

CONTACT: 4ahapkin@gmail.com