

БОЛЬШОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ расстройство: когнитивные нарушения и возможности их коррекции

По материалам научно-практической конференции
«Психиатрия XXI века: проблемы и инновационные решения»
(27-29 апреля 2017 г., Киев, Украина)

В Киеве с 27 по 29 апреля прошла научно-практическая конференция «Психиатрия XXI века: проблемы и инновационные решения». Организаторами мероприятия выступили Украинский научно-исследовательский институт социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины и Ассоциация психиатров Украины. Во время конференции были проведены симпозиумы, мастер-классы и семинары по самым актуальным вопросам охраны психического здоровья. На мероприятии присутствовали известные мировые эксперты в области психиатрии.

С интересным и содержательным докладом на тему «Когнитивная дисфункция при большом депрессивном расстройстве: современные аспекты изучения и возможности коррекции» выступил руководитель курса психиатрии кафедры общей практики – семейной медицины ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Олег Анатольевич Левада. Свое выступление он начал с описания эволюции конечной цели в лечении депрессии. Так, в 1970-х годах основной целью лечения было получить ответ на терапию антидепрессантом (редукция симптомов на $\geq 50\%$ по шкалам MADRS, HAM-D) даже при сохранении множества симптомов, а в 1990-х годах – ремиссия (разные дефиниции, баллы по MADRS ≤ 10 , HAM-D-17 ≤ 7). Однако около 50% пациентов, достигших ремиссии по MADRS, HAM-D, сами констатируют отсутствие таковой (Zimmerman et al., 2012). В 2010 г. мишенью терапии было определено функциональное восстановление, то есть отсутствие симптомов большого депрессивного расстройства (БДР) и возврат к предыдущему уровню функционирования.

На сегодняшний день одним из важнейших клинических доменов БДР является когнитивная дисфункция, которая нарушает различные аспекты жизни пациента, связана с повышенным риском рецидива заболевания, ассоциируется с плохими результатами лечения и недостаточной эффективностью большинства антидепрессантов. Когнитивная дисфункция при БДР представлена в виде социальных, «горячих» и «холодных» когниций. «Горячие» когниции проявляются в виде смещения обработки эмоциональной информации в сторону негативных стимулов (приоритет негативной

информации), сосредоточенности на внутренних ощущениях (руминации), чрезмерной реакции на отрицательную обратную связь, усиления восприятия и запоминания негативных стимулов.

«Холодные» когниции при БДР представляют собой нарушение обработки неэмоциональной информации. Ухудшаются внимание, оперативная память, эпизодическая память, исполнительные функции.

Пациенты с нарушенными социальными когнициями при БДР имеют трудности в понимании психического состояния других людей. Страдают как социальные когниции низкого уровня (распознавание социально-эмоциональных стимулов: выражения лица, голосовой интонации, поз), так и социальные когниции высокого уровня (определение психического состояния других людей, эмпатия, регуляция своего поведения в зависимости от контекста социальной ситуации).

Тяжесть когнитивной дисфункции зависит от клинического типа депрессивного эпизода. Так, меланхолический подтип оказывает негативное влияние на когнитивное функционирование в период ремиссии. Наличие психотических черт во время предыдущего депрессивного эпизода ассоциируется с более низким когнитивным функционированием во время ремиссии. Кроме этого, при раннем начале БДР (18-50 лет) отмечается большая выраженность когнитивных нарушений, дефицит эпизодической памяти. При позднем начале БДР более выражены исполнительная дисфункция и нарушение скорости обработки информации. Увеличение количества депрессивных эпизодов негативно влияет на проявление когнитивного дефицита.

Олег Анатольевич рассказал также об инструментах диагностики когнитивной дисфункции при БДР. Достаточно информативными могут быть результаты по опроснику осознаваемого дефицита (PDQ-5) и тесту DSST, также можно использовать компьютерную программу THINC-it.

Кроме этого, автор акцентировал внимание присутствующих на значении когнитивных нарушений при БДР для пациента, общества и лечебного процесса. Поскольку когнитивная дисфункция является ведущим клиническим доменом БДР как на протяжении обострения, так и ремиссии, она нарушает профессиональное функционирование личности. У пациента возникают



Примечание. SERT – белок переносчик серотонина.

Рис. 1. Мультимодальный эффект вортиоксетина

Адаптировано согласно Bang-Andersen B. et al. J Med Chem. 2011;54(9):3206-3221; Sanchez C. et al. Pharmacol Ther. 2015;145:43-57.

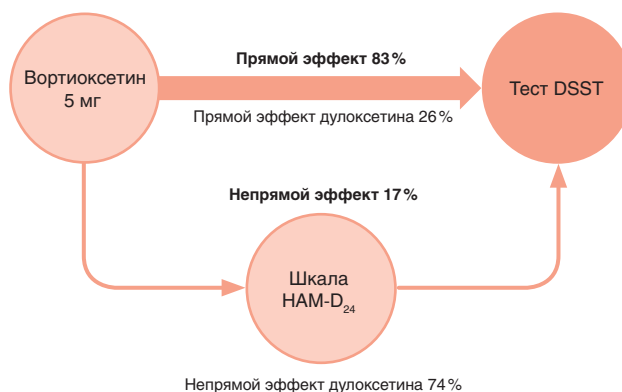


Рис. 2. Пат-анализ: прямой эффект вортиоксетина на когнитивную функцию (по DSST)

Адаптировано согласно Katona C. et al. Int Clin Psychopharmacol. 2012;27(4):215-223.

проблемы с планированием, нарушается концентрация внимания, отмечается медлительность и проблемы с памятью. Это наносит существенный экономический ущерб не только больному, но и обществу в целом. Согласно официальным данным, прямые и косвенные затраты, связанные с депрессией, в 2010 г. в странах со средним и низким доходом составили 287 и 583 миллиарда долларов соответственно (Bloom et al., 2011). Кроме этого, тяжелые рекуррентные депрессивные эпизоды увеличивают риск развития легких когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера (Leonard et al., 2007; Panza et al., 2010; Rosenberg et al., 2010; Papakostas et al., 2014), что влечет за собой дополнительные затраты.

Во время выступления Олег Анатольевич также коснулся темы о механизмах развития когнитивных нарушений при БДР, которые имеют сложную нейробиологическую основу, затрагивающую разные уровни организации головного мозга: анатомо-функциональный (дисфункция отдельных регионов мозга, имеющих отношение к когнитивному и эмоциональному процессингу, и крупномасштабных встроенных мозговых сетей) и молекулярный (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, экспрессия ростовых факторов, микро-РНК, выработка провоспалительных цитокинов, нарушения в нескольких медиаторных системах). Так, гипоактивность дорзальной, лимбической и медиальной префронтальной коры приводит к негативному смещению процессов восприятия, внимания и запоминания при обработке эмоциональной информации. Одним из факторов, влияющих на развитие когнитивной дисфункции при БДР, являются изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Расшифровка нейробиологических механизмов когнитивной дисфункции при БДР реализуется в современных лечебных стратегиях.

Далее профессор рассказал о методах терапии когнитивной дисфункции. По его словам, большинство современных антидепрессантов влияют только на систему «горячих» когнитивных процессов. При этом они по-разному модулируют невральные процессы. Так, согласно данным метаанализа T. Outhred et al. (2013), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) снижают активацию амигдалы – редуцируют ее реактивность в ответ на эмоциональные стимулы; ингибиторы обратного захвата

серотонина и норадреналина (ИОЗН) увеличивают активацию лобных регионов – усиливают регуляцию эмоциональных реакций. К сожалению, когнитивная дисфункция относительно устойчива к лечению СИОЗС. В исследовании STAR*D у 71% пациентов, ответивших на терапию СИОЗС, но не достигших ремиссии, сохранялись трудности концентрации внимания и принятия решений.

Такое отличительное воздействие на нейробиологию мозга у разных групп антидепрессантов приводит к необходимости использования мультимодальных агентов. Мультимодальные антидепрессанты объединяют несколько биологических «мишеней». Это очень важно, поскольку для улучшения когнитивных функций при БДР необходимо использовать препараты, объединяющие влияние на расшифрованные рецепторные и медиаторные механизмы когнитивной дисфункции.

Одним из таких препаратов является вортиоксетин (рис. 1). Согласно результатам доклинических исследований, данный препарат:

- повышает уровни серотонина, норадреналина, дофамина, ацетилхолина и гистамина в префронтальной коре крыс (Mørk et al., 2011);
- стимулирует глутаматную нейротрансмиссию в гиппокампе (Dale et al., 2013) и префронтальной коре (Riga et al., 2013);
- усиливает длинноталентную потенциацию (Dale et al., 2013);
- повышает уровень бодрствования (внимания), модулирует кортикальные сети, вовлеченные в когнитивные процессы (Sanchez et al., 2012);
- усиливает ветвление дендритов гиппокампа и синаптическую пластичность (du Jardin et al., 2013);
- улучшает эпизодическую память у крыс (Mørk et al., 2013);
- восстанавливает возраст-зависимый дефицит памяти и нейропластичность у крыс (Li et al., 2013).

Влияние вортиоксетина на когнитивные функции является преимущественно прямым и не связано с улучшением симптоматики со стороны настроения в целом (рис. 2). Таким образом, вортиоксетин улучшает когнитивные функции у пациентов с депрессивным расстройством, независимо от улучшения симптомов депрессии.

Следующий доклад на тему «Оценка когнитивных нарушений у пациентов с большим депрессивным

расстройством и их динамика на фоне лечения вортиоксетином» был представлен А.С. Троян (КУ «Областная клиническая психиатрическая больница», г. Запорожье). Автор рассказала о современных методах диагностики БДР и поделилась практическим опытом применения вортиоксетина.

Докладчик отметила, что при лечении лиц с БДР клиницисты часто акцентируют внимание лишь на аффективных симптомах, упуская из вида когнитивную дисфункцию. Тем не менее пациентов с БДР достаточно часто беспокоят как «горячие», так и «холодные» когниции. К «горячим» когнициям относят когнитивные функции, связанные с негативным аффектом (катастрофизация событий, негативные руминации, диспропорциональное внимание к негативным стимулам). При этом эффективная терапия антидепрессантами улучшает «горячие» когниции. «Холодные» когниции – это эмоционально независимая обработка информации (исполнительные функции, скорость обработки информации, запоминание и память, внимание/концентрация внимания).

К основным доменам, которые подвержены негативным изменениям при БДР, относят внимание, память/запоминание, исполнительные функции, психомоторную скорость. Все это приводит к нарушению функционирования личности как при выполнении профессиональных обязанностей, так и в повседневной жизни: проблемы с планированием, снижение продуктивности, нарушение концентрации внимания и памяти, медлительность в ответах.

Когнитивная дисфункция при БДР в операциональных критериях DSM-5 определена лишь одним критерием: сниженная способность мыслить и концентрировать внимание или неуверенность в действиях (замеченные пациентом и окружающими). Это касается и диагностических шкал, которые используются для диагностики данного состояния. Стандартные шкалы оценки депрессии не исследуют полностью все когнитивные домены. Для оценки когнитивной дисфункции у таких пациентов существуют как методы субъективной оценки, так и объективной. К объективным методам относят шкалу PDQ-5. Однако полученные таким образом данные не всегда соответствуют состоянию пациента. Поэтому рекомендуется использовать тест DSST, который разработан для оценки исполнительных функций, оперативной памяти, скорости обработки информации, визуально-пространственного внимания. Тест RAVLT оценивает запоминание, восприимчивость к помехам от раздражителей, отсроченное воспроизведение и узнавание. Кроме этого, используются тесты TMT, SRT, CRT, STROOP test (конгруэнтный и не конгруэнтный).

Клиницистам также может пригодиться электронное приложение THINC-it: компьютерная диагностика когнитивной дисфункции при БДР. Оно содержит 4 коротких, надежных теста для оценки общего когнитивного функционирования, внимания, оперативной памяти, исполнительных функций. Тесты доступны в анимационном виде в рамках одной программы для использования на компьютере или планшете, выполняются пациентом в течение 15 минут.

Таблица 1. Влияние вортиоксетина на выполнение когнитивных тестов

Исследование	Рандомизация	Демографические данные
Mahableshwarkar et al., 2015 CONNECT	Вортиоксетин 10-20мг (n = 198)	♀ 66,0% Возраст: 45,3 лет MADRS: 31,6
	Дулоксетин 60 мг (n = 210)	
	Плацебо (n = 194)	
McIntyre et al., 2014 FOCUS	Вортиоксетин 10 мг (n = 195)	♀ 65,8% Возраст: 45,7 лет MADRS: 31,6
	Вортиоксетин 20 мг (n=207)	
	Плацебо (n = 196)	
Katona et al., 2012	Вортиоксетин 5 мг (n = 156)	♀ 65,5% Возраст: 70,6 лет MADRS: 30,5
	Дулоксетин 60 мг (n = 151)	
	Плацебо (n = 145)	

Адаптировано согласно McIntyre R.S. et al. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder (MDD): a meta-analysis of three randomized controlled trials. Int J Neuropsychopharm. 2016;19:1-9.

Предложенный инструментарий способен выявить не только наличие когнитивной дисфункции, но и оценить эффективность проводимой терапии.

Далее были описаны результаты исследования эффективности вортиоксетина в отношении динамики когниций. Данные последнего метаанализа продемонстрировали, что антидепрессанты, которые эффективны в отношении «горячих» когниций, неэффективны в отношении «холодных». Так, McIntyre et al. (2016) провели метаанализ трех исследований на предмет улучшения когнитивных функций при приеме вортиоксетина (табл. 1). Было выявлено, что препарат имеет как прямое, так и не прямое влияние на выполнение когнитивных тестов. Ученые установили, что прием вортиоксетина в дозе 10 мг был ассоциирован с улучшением когнитивных функций (табл. 2). К тому же вортиоксетин оказывал позитивный эффект на все домены когнитивных функций.

Автор доклада также поделилась практическим опытом применения вортиоксетина у пациентов с диагнозом БДР. В проведенном исследовании взяли участие 30 лиц, а их средний возраст составил 39,5 лет. Пациенты принимали вортиоксетин, эффективность которого оценивалась через 2 месяца. Практически по всем тестам, определяющим состояние когнитивных функций, были выявлены улучшения (табл. 3).

По мнению А.С. Троян, «холодные» когниции являются одним из факторов нарушения повседневного функционирования, который может сохраняться и в фазу ремиссии. Проблема когнитивной дисфункции может быть решена назначением мультимодального антидепрессанта вортиоксетина, который оказывает прямое влияние на «холодные» когниции.

Еще один интересный доклад «Иммунологические механизмы когнитивных нарушений при большом депрессивном расстройстве и современные способы их коррекции» представил врач-иммунолог Центра аллергологии и клинической иммунологии КУ «Запорожской областной клинической больницы» Игорь Романович Рыбак.

Таблица 2. Прямое и не прямое влияние вортиоксетина и дулоксетина vs плацебо на результаты DSST теста

Mahableshwarkar et al.		McIntyre et al.	Katona et al.		Метаанализ 3-х исследований	Метаанализ 2-х исследований	
VOR 10/20 mg	DUL 60 mg	VOR 10/20 mg	VOR 5 mg	DUL 60 mg	VOR	VOR	DUL
Оценка прямого и непрямого влияния							
0,25	0,18	0,48	0,27	0,07	0,35	0,26	0,13
Оценка только прямого влияния							
0,19	0,09	0,29	0,20	-0,02	0,24	0,19	0,04

Адаптировано согласно McIntyre R.S. et al. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder (MDD): a meta-analysis of three randomized controlled trials. Int J Neuropsychopharm. 2016;19:1-9.

Таблица 3. Динамика результатов нейропсихологического тестирования через 2 месяца лечения вортиоксетинном

Шкала / когнитивный тест	До лечения (n = 20)	После лечения (n = 20)	P
Шкала MADRS	26,5 (19-32)	7 (2-17)	< 0,000004
Шкала оценки тяжести CGI-S	4 (4-5)	1,5 (1-3)	< 0,00001
RAVLT оперативная память	42 (40-44)	55 (51-65)	< 0,002
RAVLT проактивное торможение	6 (5-7)	7 (5-7)	0,16
RAVLT ретроактивное торможение	9 (7-13)	14 (10-15)	0,004
RAVLT отсроченное припоминание	8,5 (8-12)	13,5 (10-15)	0,02
RAVLT узнавание	14 (12-15)	15 (14-15)	0,02
DSST	46 (37-63)	56 (43-69)	0,00009
TMT-B	107,5 (82-140)	76,5 (59-102)	0,0002

Примечания: данные представлены в виде медианы (нижний и верхний квартиль); P – согласно критерия Уилкоксона.

Автор рассказал о взаимосвязи стресса, нейровоспаления и нейропластичности. Так, в основе многих психических расстройств имеет место активация иммуно-воспалительных процессов. Со времен введения в практику вакцинации и использования антибиотиков повысилась выживаемость больных, которые ранее имели бы летальный исход. Это привело к накоплению в популяции нелетальных полиморфизмов, которые определяют малые иммунодефицитные болезни, в том числе и в практике психиатра. Стрессирующие факторы могут вызывать либерализацию цитокинов воспаления с вторичными патофизиологическими изменениями. Также причиной воспаления могут служить различные инфекционные агенты, мишенью которых является центральная нервная система. В свою очередь хроническое воспаление может приводить к когнитивному повреждению, влияя на нейропластичность и вызывать структурные изменения.

В настоящее время уже доказано повышение экспрессии провоспалительных цитокинов при ряде психических заболеваний. В частности при БДР повышаются уровни таких цитокинов, как (Dowlati et al., 2010; Liu et al., 2012):

- интерлейкин-1;
- интерлейкин-6;
- фактор некроза опухоли-альфа.

Кроме того, провоспалительные цитокины обладают депрессогенным эффектом. Так, введение

интерлейкина-6 вызывает депрессивное поведение у экспериментальных животных и нейтрализует антидепрессивный эффект флуоксетина (Sukoff-Rizzo et al., 2012). У пациентов, принимающих противовоспалительные цитокины с лечебной целью (интерфероны-альфа), могут развиваться депрессивные эпизоды, клинически неотличимые от эндогенных БДР (Shelton, Miller, 2010). Экспрессия ряда цитокинов, вовлеченных в механизмы клеточной смерти, увеличена в мозговых регионах, связанных с процессами подкрепления (Shelton et al., 2011). Провоспалительные цитокины обладают важными метаболическими и эндокринными эффектами, включая метаболизм нейротрансмиттеров, нейроэндокринные функции и нейропластичность (Villanueva, 2013).

Стресс непосредственно вызывает повышение уровня цитокинов в цереброспинальной жидкости, что оказывает воздействие на моноаминергические процессы, вызывая соответствующую психопатологическую симптоматику. Иммунная система имеет два домена: врожденный и приобретенный иммунитет. Врожденная иммунная система – это прежде всего макрофаги, дендритные и прочие фагоцитирующие клетки, которые обладают свойством презентации антигена. Патологическая активация врожденной иммунной системы является пусковым механизмом патофизиологических изменений, а уровень соответствующих цитокинов имеет прямое отношение к психоэмоциональному стрессу. Это может привести к дисфункции клеток врожденной иммунной системы, и, как следствие, к активации Т-хелперов, В-лимфоцитов и других клеток.

И.Р. Рыбак отметил, что очень важно учитывать иммунные факторы в планировании терапии. Однако для успешного лечения предстоит найти ответ на вопрос: обладают ли препараты с доказанной эффективностью противовоспалительным действием. На сегодняшний день существует лишь небольшое количество доступных данных на указанную тему. В одном из таких исследований было показано, что вортиоксетин в большей степени, нежели флуоксетин, усиливал ветвление дендритов нейронов гиппокампа, повышал синаптическую пластичность и продемонстрировал свойства снижать уровень провоспалительных цитокинов. При этом препарат достоверно активировал ряд генов, участвующих в процессах нейропластичности в нейронах префронтальной коры (du Jardin et al., 2013).

Подготовила **Ирина Сидоренко**

