

# Депрессия и деменция: дифференциация и коморбидность

Лобзин В.Ю.<sup>1,2</sup>, Емелин А.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>кафедра неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>1</sup>Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; <sup>2</sup>Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

*Взаимосвязь когнитивных нарушений (КН) и депрессии сложна: депрессия может быть одним из симптомов болезни Альцгеймера, а может предшествовать появлению КН. При депрессии также наблюдаются когнитивные симптомы, которые меняют клиническую картину заболевания. При депрессивной псевдодеменции больные испытывают трудности сосредоточения, растерянность в сочетании с нарушениями памяти и мышления, а ответы пациента на те или иные вопросы часто заставляют думать о неопределенном псевдоамнестическом характере нарушений. Мнестические расстройства у больных с депрессией встречаются не менее чем в 40% случаев, а если депрессия диагностируется у пациента, уже имеющего деменцию, то темп когнитивного снижения может ускоряться. Механизмы, лежащие в основе формирования КН, способны оказывать влияние и на развитие депрессии. При оценке риска развития деменции при депрессии необходимо учитывать время, прошедшее от начала большого депрессивного эпизода до появления умеренных КН, проводить тщательный анализ нейropsychологического тестирования, направленного на выявление болезни Альцгеймера, и использовать современные прижизненные маркеры амилоидоза и нейродегенерации. В лечении депрессии и деменции важнейшую роль играют серотонинергические антидепрессанты, а также немедикаментозные когнитивно-поведенческие и психотерапевтические методики.*

**Ключевые слова:** депрессия; болезнь Альцгеймера; деменция; когнитивные нарушения; аффективные нарушения; псевдодеменция.

**Контакты:** Владимир Юрьевич Лобзин; vladimirlobzin@mail.ru

**Для ссылки:** Лобзин ВЮ, Емелин АЮ. Депрессия и деменция: дифференциация и коморбидность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(4):100–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-100-106

## Depression and dementia: differentiation and comorbidity

Lobzin V.Yu.<sup>1,2</sup>, Emelin A.Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg; <sup>2</sup>Acad. S.N. Davidenkov Department of Neurology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

<sup>1</sup>6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; <sup>2</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

*The relationship between cognitive impairment (CI) and depression is complicated: the latter can be one of the symptoms of Alzheimer's disease or may precede the onset of CI. Depression also has cognitive symptoms that alter the clinical presentation of the disease. Patients with depressive pseudodementia experience difficulties concentrating, confusion concurrent with impaired memory and thinking, whereas the patient's answers to certain questions often resemble the vague pseudoamnesic pattern of the impairment. Mnestic disorders occur in at least 40% of patients with depression, and if the latter is diagnosed in the patient who already has dementia, the rate of cognitive decline may be faster. The mechanisms underlying the development of CI can also affect the development of depression. When assessing the risk of dementia in depression, it is necessary to take into account the time from the onset of a major depressive episode until moderate CI appears, to carry out a detailed analysis of neuropsychological testing for Alzheimer's disease and to use the current lifetime markers for amyloidosis and neurodegeneration. Serotonergic antidepressants and non-pharmacological cognitive behavioral and psychotherapeutic procedures play the most important role in the treatment of depression and dementia.*

**Keywords:** depression; Alzheimer's disease; dementia; cognitive impairment; affective disorders; pseudodementia.

**Contact:** Vladimir Yuryevich Lobzin; vladimirlobzin@mail.ru

**For reference:** Lobzin VYu, Emelin AYu, Depression and dementia: differentiation and comorbidity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(4):100–106. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-100-106

Распространенность депрессии чрезвычайно высока: болезнь затрагивает более 300 млн людей на планете и является одной из ведущих причин нетрудоспособности; у пожилых ее частота достигает 13,5% [1]. В настоящей работе предпринята попытка анализа закономерностей формирования и коморбидности депрессии и деменции альцгеймеровского типа на основе существующих данных и возможностей терапии.

Аффективные нарушения часто являются одним из ранних симптомов болезни Альцгеймера (БА), сосудистой или смешанной деменции, других нейродегенеративных заболеваний, когда больные испытывают существенные трудности в повседневной деятельности не только за счет когнитивного дефицита, но и вследствие утраты мотивации, появления апатии и индифферентности [2]. С другой стороны, в рамках большого депрессивного эпизода далеко не послед-

ную роль играют нарушения когнитивных функций [3]. Особую актуальность эта проблема приобретает у пожилых лиц, для которых в большей степени характерна полиморбидность.

Частота когнитивных нарушений (КН) при депрессии высока: более 80% больных с большим депрессивным эпизодом отмечают расстройства интеллектуально-мнестической деятельности [4]. Симптомы когнитивной дисфункции входят в критерии депрессии как в 5-м издании Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-5), так и в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [5, 6]. Дефицит моноаминов может приводить к холинергической недостаточности и тем самым вызывать интеллектуально-мнестическое снижение [7]. В патогенезе депрессии важную роль играют фронто-стриарно-таламические и лимбико-таламо-фронтальные связи, нормальное функционирование которых обеспечивает регуляцию настроения, восприятия и поведения [8, 9]. Соответственно их разобщение вследствие структурного или функционального повреждения, приводящее к вторичной дисфункции лобной коры, может вызывать в том числе и аффективные расстройства [10]. Участки гиперинтенсивности белого вещества и атрофические изменения в проекции дорсолатеральной префронтальной коры, поясной коры, орбитофронтальной коры и гиппокампа — зон, стратегически значимых для когнитивной деятельности, — нередко выявляются при магнитно-резонансной томографии у пациентов с депрессией [11]. Выраженность повреждения таких «функционально значимых зон» коррелирует не только с тяжестью КН, но и с выраженностью аффективных симптомов.

Одна из гипотез развития КН при депрессии состоит в том, что депрессия связана с генерацией большого количества негативных мыслей, руминацией («пережевыванием») таких мыслей, циклической внутренней обработкой информации, фокусировкой на негативных автоматических мыслях [12, 13]. Кроме того, депрессия также связана с затруднением удаления негативно окрашенной, «ненужной» информации из оперативной памяти. Подобный механизм может лежать в основе потенциально обратимых нарушений [14, 15]. Обсуждается также концепция уменьшения «церебрального резерва», основанная на том, что интеркуррентные заболевания, соматические или психические, при наличии скрытых, клинически бессимптомных изменений в головном мозге пожилых людей могут способствовать более раннему появлению КН [2].

У пациентов с депрессией часто наблюдается негативизм к проведению исследования, уход от ответов, частое использование выражений «не знаю», «не хочу», «не буду» [16]. Большое значение имеют стойкость жалоб, их независимость от внешних факторов, повторяемость и воспроизводимость, наличие ответа на терапию антидепрессантами. При депрессии чаще наблюдаются нарушения, которые мы традиционно относим к нейродинамическим, что имеет свое патогенетическое обоснование, если же выявляется первичный мнестический дефицит — с высокой вероятностью можно говорить о нейродегенеративном заболевании альцгеймеровского типа [17].

#### «Депрессивная псевдодеменция»

Дифференциальная диагностика между деменцией и депрессивной псевдодеменцией основывается на тщательном анализе нескольких критериев (табл. 1).

Таблица 1. Дифференциальные признаки деменции и «депрессивной псевдодеменции»

Деменция	«Депрессивная псевдодеменция»
1. Дебют нарушений в зрелом возрасте	1. Ранний дебют заболевания
2. Продолжительность >6 мес	2. Продолжительность <6 мес
3. Деменция предшествует развитию аффективных нарушений	3. Одновременное появление симптомов депрессии и интеллектуально-мнестических расстройств
4. Симптомы депрессии появляются рано и уменьшаются по мере снижения критики к тяжести болезни	4. Прогрессирование КН связано с развитием повторных депрессивных эпизодов
5. Начало постепенное, симптомы появляются относительно медленно	5. Начало может быть связано с психотравмирующей ситуацией
6. Моно- или полифункциональный амнестический вариант КН	6. В клинической картине преобладают нейродинамические нарушения
7. КН всегда прогрессируют	7. Нарушения когнитивных функций обратимы
8. Снижение памяти постоянное	8. Колебания выраженности нарушений памяти и других когнитивных функций
9. Пациент дезориентирован, на начальных стадиях пытается скрыть собственную дефектность	9. Пациенты ориентированы, знают, где искать помощь
10. Негативен, обвиняет других	10. Пациенты испытывают чувство вины и безысходности
11. Нейропсихологическое тестирование подтверждает наличие КН	11. Результаты нейропсихологических тестов переменчивы, выполнение одномерных тестов может дать противоречивые результаты
12. Лечение антидепрессантами не дает терапевтического эффекта	12. Терапия антидепрессантами может уменьшить выраженность КН
	13. Депрессивное настроение сопровождается утренними ухудшениями
	14. Субъективные жалобы выражены сильнее, чем объективные нарушения
	15. Поведение истероформное, пациенты демонстрируют свою «несостоятельность»

«Депрессивная псевдодеменция» чаще всего развивается остро после внешнего стрессового или травматического воздействия [17]. Больные испытывают трудности сосредоточения, растерянность в сочетании с нарушениями памяти и мышления.

Характерным для «депрессивной псевдодеменции» является то, что ответы больного на те или иные вопросы часто напоминают таковые при неопределенном псевдоамнестическом характере нарушений (например, «забыл», «не помню», «не понимаю», «не знаю») [17]. По мере развития болезни такие ответы становятся все более лаконичными. Тем не менее у пациентов с депрессивной псевдодеменцией в 2–3 раза выше риск развития деменции в будущем [18], что заставляет рассматривать аффективные нарушения у пожилых как значимый фактор риска развития и прогрессирования КН и соответствующим образом планировать динамическое наблюдение.

### Является ли депрессия фактором риска развития деменции?

Существуют три основные гипотезы, отражающие возможную взаимосвязь между депрессией и деменцией: депрессия рассматривается как фактор риска развития КН; депрессия рассматривается как продромальная стадия деменции; деменция и депрессия представляют собой два независимых состояния [19]. Кроме того, если деменция уже появилась, почему бы не рассматривать депрессию как естественный «психологический ответ» на когнитивный, функциональный и социальный дефект, возникший в результате заболевания? В качестве патофизиологической основы развития атрофических изменений головного мозга при депрессии рассматривается токсическое повреждение нейронов вследствие глутаматергических и стероид-связанных реакций [20].

Таблица 2. Патоморфологические изменения при деменции и депрессии (адаптировано из [26])

Патологический механизм	Взаимосвязь с депрессией и деменцией
Накопление β-амилоидных бляшек и тау-протеина в форме нейрофибриллярных клубков	Число и плотность бляшек и клубков выше у пациентов, имеющих БА и депрессию одновременно, нежели только при наличии БА
Угнетение нейрональных факторов роста	Как при деменции, так и при депрессии показано снижение активности нейрональных факторов роста, в особенности BDNF
Гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси	При депрессии – гиперстимуляция в ответ на стресс, возрастающее высвобождение глюкокортикоидов (кортизола). Это приводит к атрофии гиппокампа, что связано с развитием мнестических расстройств и может быть причиной манифестации деменции
Цереброваскулярное повреждение	Сосудистые факторы риска, потенцирующиеся при депрессии с учетом образа жизни и вредных привычек (курение, гиподинамия), усиливают вероятность развития БА за счет дисфункции периваскулярно-глимфатической транспортной системы
Нейрональное воспаление	Активация микроглии при депрессии сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов, что вызывает повреждение церебральной паренхимы и приводит к развитию нейродегенерации

Прежде всего, мнестические нарушения у лиц с депрессией встречаются не менее чем в 40% случаев [21]. Если же депрессия диагностируется у пациента, уже имеющего деменцию, то темп когнитивного снижения может существенно ускориться. В исследованиях S. Bennett и A.J. Thomas [1], B.S. Diniz и соавт. [22] показано, что лица с хронической депрессией демонстрируют более высокий риск развития любого типа деменции, особенности альцгеймеровского типа. Метаанализ, включивший 18 исследований и более 10 тыс. пациентов, показал, что риск развития деменции у пациентов с умеренными КН при наличии депрессивных симптомов возрастает в 1,28 раза [23]. Большое значение безусловно имеет и возраст манифестации депрессии: при развитии в молодом или среднем возрасте принято говорить о ранней депрессии, в случае первого эпизода после 50–60 лет – о поздней депрессии. Раннюю депрессию можно рассматривать как фактор риска развития деменции, в то время как позднюю – как продром деменции [1]. Риск развития деменции при позднем дебюте депрессии изучался в нескольких исследованиях [19, 24]. В некоторых из них показано, что позднее начало депрессии повышает вероятность развития деменции в 2–5 раз [25]. В одном из лонгитудинальных исследований, охватившем 17-летний период наблюдения, был показан на 70% больший риск развития деменции у пациентов с депрессией с поздним дебютом [19]. В то же время трудность в определении депрессии как заболевания, предшествующего деменции, заключается в том, что продолжительность этого продромального периода неопределенна и может длиться достаточно долго.

Установлено, что патофизиологические механизмы, лежащие в основе формирования КН, способны оказывать влияние и на развитие депрессии (табл. 2).

В 28-летнем наблюдательном исследовании с участием 10 189 пациентов оценивалось, может ли депрессия рассматриваться в качестве фактора риска развития деменции [27]. Заболевшие в молодом возрасте не имели существенно более высокого риска деменции: отношение шансов (ОШ) 1,21; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,54. Напротив, поздний дебют депрессии повышал риск развития деменции в 1,72 раза (95% ДИ 1,00–2,44). При этом чем позже регистрировался первый депрессивный эпизод, тем выше был риск деменции. В другом, 14-летнем, лонгитудинальном исследовании с участием 4922 когнитивно сохранных лиц в возрасте 71–89 лет катамнестически изучались депрессивные симптомы [28]. У 682 из них ранее развивался эпизод или в настоящее время имелись признаки депрессии. За 8,9 года последующего наблюдения у 903 (18,3%) исследуемых развилась деменция, 1884 (38,3%) умерли без признаков деменции. Риск развития деменции для имевших в анамнезе хотя бы один депрессивный эпизод составил 1,3 (95% ДИ

1,0–1,6), в то время как наличие на момент включения в исследование депрессии повышало степень такого риска до 1,5 раза (95% ДИ 1,2–2,0). Примечательно, что краткосрочное и среднесрочное применение антидепрессантов не оказывало влияния на степень риска. Выраженность депрессии также играла роль: пациенты с легкой депрессией имели риск 1,2 (1,0–1,4), с умеренной – 1,7 (1,4–2,2), с тяжелой – 2,1 (1,4–3,2).

Таким образом, нет однозначной точки зрения в отношении связи депрессии и деменции вне зависимости от возраста дебюта аффективных нарушений. Дебют депрессии в молодом возрасте может быть не связан с отсроченным развитием деменции вовсе, в то время как в среднем возрасте большинство исследователей не подвергают сомнению наличие тесной связи между этими состояниями. Но в этом случае отсутствуют убедительные данные, позволяющие ответить на вопрос: депрессия – это фактор риска деменции или ее продром? В каком случае аффективные симптомы могут являться докогнитивными проявлениями БА? Помочь в разгадке этой проблемы может анализ нескольких факторов. Во-первых, временной фактор – развитие стойких КН в течение 1 года после большого депрессивного эпизода у лиц среднего и пожилого возраста. Во-вторых, тщательный анализ результатов нейропсихологического тестирования – выявление клинически значимого мнестического дефицита подтверждает развитие БА. В-третьих, использование современных прижизненных маркеров патологического амилоидоза и нейродегенерации, наблюдение и исследования в динамике, ответ на терапию антидепрессантами подтверждают связь между этими состояниями.

#### Особенности депрессии при деменции

Для БА также характерна депрессия, встречающаяся в 30–50% случаев [29]. В целом депрессия при БА по своей симптоматике отличается от большого депрессивного эпизода: она имеет менее тяжелое течение, зачастую не соответствуя диагностическим критериям DSM-5 или МКБ-10 [5, 6]. Отличительной особенностью является отсутствие точного описания симптомов депрессии у таких больных из-за когнитивного дефицита, утраты способности к абстрагированию и концептуализации. Число жалоб на сниженное настроение по мере развития заболевания прогрессивно снижается, так как нередко уже нарушены высшие мозговые функции, вследствие чего пациентам становится тяжело описывать имеющиеся проблемы [30]. В связи с этим традиционные инструменты для диагностики депрессии, применяемые, например, у молодых лиц, для пациентов с КН использоваться могут с трудом, поскольку в большинстве случаев приводят к искажению восприятия реальной клинической ситуации вследствие субъективизма [17]. Поэтому используют такие шкалы, как, например, Корнельская шкала депрессии при деменции. Смысл шкалы как раз в том, чтобы собрать информацию в комплексе: не только у пациента, но и у его родственников.

В метаанализе 55 исследований с участием 13 172 пациентов с деменцией различной этиологии было показано, что депрессия встречалась в среднем с частотой 15,9%, превалируя при сосудистой деменции (24,7%), по сравнению с БА (14,8%) [31]. В другом крупном метаанализе 120 исследований изучалась распространенность депрессии при раз-

ных видах деменции. Наиболее высокая частота установлена для пациентов с лобно-височной деменцией (до 51,5%), в то время как при деменции с тельцами Леви депрессия отмечалась в 38,3% всех случаев, а при сосудистой деменции – в 39,8%. При БА депрессия наблюдалась в 22,1–28,4% случаев [32].

Учитывая своеобразную картину депрессии при БА, J.T. Olin и соавт. [33] в 2002 г. были разработаны ее критерии, модифицированные в 2016 г. Ю.Э. Азимовой и соавт. [34].

#### Диагностические критерии депрессии при БА

А. Три симптома из нижеследующих или более должны проявляться одновременно в течение 2 нед подряд и отличаться от предыдущего состояния пациента:

1. Клинически значимое подавленное настроение (например, депрессия, печаль, безнадежность, уныние, слезливость).
2. Снижение позитивного отношения и получения удовольствия от социальных контактов и повседневной активности.
3. Социальная изоляция, уход в себя, замкнутость.
4. Нарушения аппетита.
5. Нарушения сна.
6. Психомоторные изменения.
7. Раздражительность.
8. Повышенная утомляемость или снижение внутренней энергии.
9. Чувство ненужности, безнадежности, чрезмерной вины или греховности.
10. Периодические мысли о смерти, суицидальные идеи, планы и попытки.

При этом должен присутствовать как минимум один из первых двух симптомов.

Наличие симптома определяется, если таковой присутствует большую часть дней, по несколько часов в сутки в течение последних 2 нед.

Б. Наличие деменции альцгеймеровского типа.

В. Симптоматика должна вызывать клинически значимый дистресс или нарушение функционирования.

Г. Симптоматика не должна возникать исключительно во время делирия.

Д. Симптомы не должны быть обусловлены психотропным действием каких-либо веществ (например, при лечении или злоупотреблении лекарственными средствами).

Е. Симптоматика в меньшей степени соответствует другим состояниям, таким как большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, реактивное состояние, связанное с тяжелой утратой, шизофрения, шизоаффективное расстройство, психоз при БА, тревожное расстройство, а также медикаментозно обусловленное расстройство.

#### Лечение

В настоящее время в распоряжении врача имеется широкий набор антидепрессантов, которые относятся по химической структуре и механизму действия к разным группам: трициклические, ингибиторы моноаминоксидазы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

(СИОЗС) и др. Однако возможности их использования при наличии КН у пожилых лиц сильно ограничены. Это нередко ставит врача в достаточно трудные условия. Наряду с тем, что антидепрессанты должны нормализовать депрессивный аффект и скорректировать вызванные депрессией когнитивные, двигательные и другие нарушения, они должны также обладать хорошей переносимостью. Помимо этого, необходимо также учитывать дополнительные клинические эффекты антидепрессантов: седативный, стимулирующий, противотревожный, анальгетический, снотворный.

Применение трициклических антидепрессантов строго противопоказано из-за наличия у них холинолитического эффекта и, как следствие, негативного влияния на интеллектуально-мнестическую сферу [35]. В связи с этим возможно использование СИОЗС. В разных исследованиях показана возможность использования эсциталопрама, циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина, тразодона для коррекции аффективных нарушений при БА [36]. Поскольку имеющиеся депрессивные симптомы способны маскировать истинную тяжесть КН, нередко редукция депрессивных симптомов приводит и к значимому изменению показателей нейропсихологических шкал, оценивающих когнитивные способности [37, 38]. Длительное применение антидепрессантов у пожилых лиц с деменцией и коморбидной (кардиальной, ренальной, эндокринологической) патологией существенно уменьшает летальность. В 12-летнем наблюдении показано снижение смертности при применении любого класса антидепрессантов в сравнении с не получавшими их, при этом риск летальности был существенно ниже при применении серотонинергических препаратов двойного действия [относительный риск (ОР) 0,53; 95% ДИ 0,46–0,61], чем при использовании более распространенных СИОЗС (ОР 0,85; 95% ДИ 0,78–0,94) [39].

В последнее время в клиническую практику все более широко внедряется вортиоксетин — мультимодальный антидепрессант, оказывающий влияние не только на ингибирование обратного захвата серотонина, но и непосредственно на 5-НТ-серотониновые рецепторы [40]. Проявляя антагонизм по отношению к серотониновым рецепторам 5-НТ<sub>3</sub>, 5-НТ<sub>7</sub> и 5-НТ<sub>1D</sub>, он является агонистом 5-НТ<sub>1A</sub> и частичным агонистом 5-НТ<sub>1B</sub>-рецепторов, модулирует нейротрансмиссию в нескольких системах, прежде всего в серотониновой, а также в норадреналиновой, дофаминовой, гистаминовой, ацетилхолиновой, ГАМК-ергической и глутаматергической. 5-НТ-серотониновая система не только играет роль в регуляции настроения, но и участвует в реализации высших мозговых функций [41].

Благодаря мультимодальному нейромедиаторному эффекту отмечается позитивное действие и на состояние когнитивных функций — так называемый «прокогнитивный» эффект. Применение вортиоксетина приводит к повышению уровня не только синаптического серотонина, но и дофамина и норадреналина в дорсолатеральной префронтальной коре и гиппокампе [34]. Это способствует улучшению повседневной активности таких больных, что может быть потенциально полезным при лечении дизрегуляторного варианта КН (например, при сосудистых КН или деменции с тельцами Леви).

Заслуживает внимания завершенное в 2019 г. 12-месячное открытое наблюдательное исследование примене-

ния вортиоксетина у 108 пациентов с умеренной БА и депрессией [42]. При этом оценивалось влияние не только на аффективные нарушения, но и на когнитивные функции. В исследование не включались пациенты, принимавшие антихолинэстеразные препараты, мемантин или другие средства, оказывающие влияние на когнитивные функции. Пациенты в группе сравнения получали другие антидепрессанты: эсциталопрам, пароксетин, бупропион, венлафаксин либо сертралин. Отмечено достоверное улучшение в сравнении с контрольной группой не только по шкалам для оценки депрессии (Корнельская шкала, шкала Гамильтона), но и по оценивающим когнитивные функции (Краткая шкала оценки психического статуса, тест Равена, символично-цифровой тест). Таким образом, именно у пациентов с БА показана не только редукция симптомов депрессии, но и позитивное влияние на состояние когнитивных функций при применении вортиоксетина. Во всех исследованиях продемонстрирован хороший профиль безопасности вортиоксетина. В небольшом проценте случаев отмечались диспепсические явления (тошнота, расстройство стула), головная боль. Незначительное число побочных эффектов чрезвычайно важно для препарата с учетом его выбора у пожилых пациентов с сопутствующей патологией.

Важно помнить, что в лечении пациентов с БА и депрессией одну из главных ролей играют нефармакологические методы терапии. Эмоционально-ориентированные методы воздействия, терапия воспоминаниями с применением старых личных вещей, семейных фотографий стимулируют регуляторные функции пациента [43]. Все более широкое распространение в ведении больных с деменцией получает когнитивно-поведенческая терапия [44]. Упражнения по технике осознанности (майндфулнесс) повышают активность пациентов, переключают фокус внимания с физических ощущений и переживаний на действия [45], дают возможность больному научиться контролировать свои психологические реакции, которые возникают в ответ на стрессовые ситуации (в частности, на невозможность что-либо вспомнить) [46]. Благодаря практике осознанности (майндфулнесс) пациент обучается фокусировать внимание на текущей ситуации, без отвлечений на беспокоящие мысли [47, 48].

Терапия воспоминаниями (англ. reminiscence therapy) позволяет поддерживать пациента с легкой деменцией с помощью положительных эмоций, связанных с пережитыми в прошлом событиями. Больные обсуждают события из прошлого в группе либо с психотерапевтом наедине с использованием фотографий, музыкальных и видеозаписей, предметов домашнего обихода [49]. По мере прогрессирования заболевания становится важным использовать и такие эффективные методики, как сенсорно-стимулирующие воздействия: арт-терапия, пет-терапия, музыкотерапия, ароматерапия и др.

Таким образом, деменция, главной причиной которой является БА, и депрессия имеют тесную патогенетическую взаимосвязь, схожие, во многом перекрещивающиеся механизмы развития нейромедиаторных нарушений, с учетом различных факторов способны потенцировать развитие друг друга и в обязательном порядке требуют коррекции с применением как лекарственной терапии, так и нефармакологических методов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas*. 2014;79(2):184-90. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.009
2. Wiels W, Baeken C, S. Engelborghs S. Depressive symptoms in the elderly – an early symptom of dementia? A systematic review. *Front Pharmacol*. 2020;11(34). doi: 10.3389/fphar.2020.00034
3. Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, et al. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1249-58. Pub. 2019 May 10. doi: 10.2147/NDT.S199746
4. Srisurapanont M, Bautista D, Chen C-H, et al. Subjective memory and concentration deficits in medication-free, non-elderly Asians with major depressive disorder: prevalence and their correlates. *J Affect Disord*. 2015;171:105-10. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.007
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5<sup>th</sup> ed. Washington, DC; 2013.
6. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-й пересмотр. Женева: ВОЗ – Москва: Медицина; 1995. Т. 1. С. 315, 317, 320, 510-11. [МКБ-10. *Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya bolezney i problem, svyazannykh so zdorov'ym, 10-y peresmotr* [ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Health Problems, 10th revision]. Geneva: WHO – Moscow: Meditsina; 1995. Vol. 1. P. 315, 317, 320, 510-11 (In Russ.)].
7. Милыхина ИВ. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):93-9. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99 [Milyukhina IV. Pathogenesis, clinical features, and treatments of depression in Parkinson's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):93-9. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99 (In Russ.)].
8. Peters SK, Dunlop K, Downar J. Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the salience network: A central pathway in psychiatric disease and treatment. *Front Syst Neurosci*. 2016;10:104. Pub. 2016 Dec 27. doi: 10.3389/fnsys.2016.00104
9. Fettes P, Schulze L, Downar J. Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the orbitofrontal cortex: promising therapeutic targets in psychiatric illness. *Front Syst Neurosci*. 2017;11:25. doi: 10.3389/fnsys.2017.00025
10. Кутлубаев МА. Роль лобно-подкорковых связей в развитии обсессивно-компульсивных расстройств. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-107-112 [Kutlubayev MA. The role of frontal-subcortical circuits in the development of obsessive-compulsive disorders. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):107-12. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-107-112 (In Russ.)].
11. Salo KI, Scharfen J, Wilden ID, et al. Confining the concept of vascular depression to late-onset depression: A meta-analysis of MRI-defined hyperintensity burden in major depressive disorder and bipolar disorder. *Front Psychol*. 2019;10:1241. Pub. 2019 May 31. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01241
12. Колпаков ЯВ, Ялтонский ВМ. Феномен руминации в структуре тревожно-депрессивных переживаний у лиц молодого возраста. Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2013;3(20). Режим доступа: <http://medpsy.ru> (дата обращения 01.06.2020). [Kolpakov YaV, Yaltonskiy VM. The phenomenon of rumination in the structure of anxiety-depressive experiences in young people. *Meditinskaya psikhologiya v Rossii: elektron. nauch. zhurn*. 2013;3(20). Available at: <http://medpsy.ru> (accessed 01.06.2020) (In Russ.)].
13. Труевцев ДВ, Сагалакова ОА. Руминации в контексте метакогниций, неадаптивных схем и психической ригидности. Известия АлтГУ. 2011;(2-2):69-73. [Truyevtsev DV, Sagalakova OA. Rumination in the context of metacognition, maladaptive schemes and mental rigidity. *Izvestiya AltGU*. 2011;(2-2):69-73 (In Russ.)].
14. Du Pont A, Rhee SH, Corley RP, et al. Rumination and psychopathology: are anger and depressive rumination differentially associated with internalizing and externalizing psychopathology? *Clin Psychol Sci*. 2018;6(1):18-31. doi: 10.1177/2167702617720747
15. Jacob Y, Morris LS, Huang KH, et al. Neural correlates of rumination in major depressive disorder: A brain network analysis. *Neuroimage Clin*. 2020;25:102142. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102142
16. Тювина НА, Прохорова СВ, Максимова ТН, Вербицкая МС. Когнитивные нарушения при депрессии и болезни Альцгеймера: дифференциальная диагностика и подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):116-23. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-116-123 [Tyuvina NA, Prokhorova SV, Maksimova TN, Verbitskaya MS. Cognitive impairments in depression and Alzheimer's disease: differential diagnosis and approaches to therapy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):116-23. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-116-123 (In Russ.)].
17. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Воробьев СВ. Когнитивные нарушения: Руководство для врачей. Москва; 2019. 416 с. [Yemelin AYu, Lobzin VYu, Vorob'yev SV. *Kognitivnyye narusheniya: Rukovodstvo dlya vrachey* [Cognitive Impairment: A Guide for Physicians]. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.)].
18. Devanand DP, Sano M, Tang MX, et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(2):175-82.
19. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(6):323-31. doi: 10.1038/nrneuro.2011.60
20. Taylor WD, McQuoid DR, Payne ME, et al. Hippocampus atrophy and the longitudinal course of late-life depression. *Amer J Geriatr Psychiatry*. 2013;22(12):1504-12. doi: 10.1016/j.jagp.2013.11.004
21. Bastida DJ, Puig PN, Font JD. La depression: un predictor de demencia. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia: Organ Oficial de la Sociedad Espanola de Geriatria y Gerontologia*. 2016;51(2):112-8. doi: 10.1016/j.regg.2015.10.008
22. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013;202(5):329-35. doi: 10.1192/bjp.bp.112.118307
23. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(8):905-11. doi: 10.1002/gps.4406
24. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, et al. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*. 2010;75:35-41. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e62138
25. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2002;59:364-70. doi: 10.1212/WNL.59.3.364
26. Rodriguez RM, Martinez A-E, Rodriguez R. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: evidence and role of Nursing. *Enfermeria Global*. 2019;55:628-42. doi: 10.6018/eglobal.18.3.346711
27. Wise J. Depression is not a risk factor for dementia, large cohort study concludes. *BMJ*. 2017;357:j2409. doi: 10.1136/bmj.j2409
28. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, et al. Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Transl Psychiatry*. 2017;(7):e1117. doi: 10.1038/tp.2017.90
29. Lee HB, Lyketsos CG. Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):353-6. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00543-2

30. Остроумова ОД, Каравашкина ЕА. Комбинированная терапия когнитивных и эмоциональных нарушений у больных артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):84-9. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-84-89 [Ostroumova OD, Karavashkina EA. Combination therapy for cognitive and emotional impairments in patients with arterial hypertension. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):84-9. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-84-89 (In Russ.)].
31. Asmer MS, Kirkham J, Newton H, et al. Meta-analysis of the prevalence of major depressive disorder among older adults with dementia. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(5):17r11772. doi: 10.4088/JCP.17r11772
32. Kuring JK, Mathias JL, Ward L. Prevalence of depression, anxiety and PTSD in people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*. 2018;28:393-416. doi: 10.1007/s11065-018-9396-2
33. Olin JT, Schneider LS, Katz IR, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(2):125-8. doi: 10.1097/00019442-200203000-00003
34. Азимова ЮЭ, Ищенко КА, Рачин АП и др. Депрессия и деменция: две стороны одной медали. *РМЖ*. 2016;(24):1616-9. [Azimova YuE, Ishchenko KA, Rachin AP, et al. Depression and dementia: two sides of the same coin. *RMZh*. 2016;(24):1616-9 (In Russ.)].
35. Wang YC, Tai PA, Poly TN, et al. Increased risk of dementia in patients with antidepressants: A meta-analysis of observational studies. *Behav Neurol*. 2018;2018:5315098. Pub. 2018 Jul 10. doi: 10.1155/2018/5315098
36. Cassano T, Calcagnini S, Carbone A, et al. Pharmacological treatment of depression in Alzheimer's disease: A challenging task. *Front Pharmacol*. 2019;10:1067. doi: 10.3389/fphar.2019.01067
37. Rao V, Spiro JR, Rosenberg PB, et al. An open-label study of escitalopram (Lexapro) for the treatment of 'Depression of Alzheimer's disease' (dAD). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(3):273-4. doi: 10.1002/gps.1459
38. Siddique H, Hynan LS, Weiner MF. Effect of a serotonin reuptake inhibitor on irritability, apathy, and psychotic symptoms in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(6):915-8. doi: 10.4088/JCP.08m04828
39. Su J-A, Chang CC, Wang H-M. Antidepressant treatment and mortality risk in patients with dementia and depression: a nationwide population cohort study in Taiwan. *Ther Adv Chron Dis*. 2019;10:1-14. doi: 10.1177/2040622319853719
40. Миллюхина ИВ. Применение вортиоксетина для коррекции депрессии при болезни Паркинсона на примере клинических случаев. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3):78-82. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-78-82 [Miliukhina IV. The use of vortioxetine for the correction of depression in Parkinson's disease: an example of clinical cases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):78-82. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-78-82 (In Russ.)].
41. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. 2015;145:43-57. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.07.001
42. Cumbo E, Cumbo S, Torregrossa S, et al. Treatment effects of vortioxetine on cognitive functions in mild Alzheimer's disease patients with depressive symptoms: A 12 month, open-label, observational study. *J Prev Alz Dis*. 2019;3(6):192-7.
43. Емелин АЮ, Литвиненко ИВ, Лобзин ВЮ. Ошибки в ведении пациентов с болезнью Альцгеймера: анализ проблем и пути их решения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(4):141-6. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-141-146 [Emelin AYU, Litvinenko IV, Lobzin VYu. Errors in the management of patients with Alzheimer's disease: analysis of problems and ways of their solution. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):141-6. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-141-146 (In Russ.)].
44. Burke AD, Goldfarb D, Bollam P, et al. Diagnosing and treating depression in patients with Alzheimer's disease. *Neurol Ther*. 2019;8:325-50. doi: 10.1007/s40120-019-00148-5
45. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-30. doi: 10.7326/M16-2367
46. Менделевич ЕГ. Болезнь Альцгеймера: фармакологические и нефармакологические подходы к коррекции психоневрологических расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):129-34. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-129-134 [Mendelevich EG. Alzheimer's disease: some pharmacological and non-pharmacological approaches to correcting neuropsychiatric disorders. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):129-34. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-129-134 (In Russ.)].
47. Парфенов ВА. Ведение пациентов с хронической неспецифической поясничной болью. *Медицинский совет*. 2019;(1):40-5. [Parfenov VA. Management of patients with chronic nonspecific lumbar pain. *Meditinskiy sovet*. 2019;(1):40-5 (In Russ.)].
48. Larouche E, Hudon C, Goulet S. Mindfulness mechanisms and psychological effects for aMCI patients: A comparison with psychoeducation. *Complement Ther Clin Pract*. 2019;34:93-104. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.11.008
49. Woods B, O'Philbin L, Farrell EM, et al. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(3):CD001120. doi: 10.1002/14651858.CD001120.pub3

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
29.05.2020/22.06.2020/28.06.2020

#### Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией Lundbeck RUS LLC. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также приняты решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

#### Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Lundbeck RUS LLC. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лобзин В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5801-1480>