



Отделение медицинских наук

Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г.

**ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА
МОНОПОЛЯРНОГО ТЕЧЕНИЯ
КЛИНИКА, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ
К ТЕРАПИИ**

Москва
2020

УДК 616.8-009.83
ББК 56.1
И18

Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г. Депрессивные расстройства монополярного течения: клиника, дифференцированные подходы к терапии. М.: РАН. – 2020 – 230 с.: 57 ил.

ISBN 978-5-907036-97-0

ISBN 978-5-907036-97-0

© Иванец Н.Н.,
Кинкулькина М.А.,
Тихонова Ю.Г., 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА МОНОПОЛЯРНОГО ТЕЧЕНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ	6
1.1 Современное состояние и перспективы исследований депрессии	6
1.2 Терапия депрессивных расстройств	17
1.3 Фармакогенетическое прогнозирование при антидепрессивной терапии	22
Глава 2. КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ МОНОПОЛЯРНОГО ТЕЧЕНИЯ	34
2.1. Психопатология депрессивных расстройств	34
2.2 Сравнительный анализ депрессивных расстройств по гендерному признаку	58
2.3 Сравнительный анализ больных первым депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессией	68
2.4 Факторы, влияющие на психопатологическую структуру депрессивных расстройств	92
2.5 Многомерный статистический анализ психопатологической симптоматики депрессивных расстройств	101
2.6 Клинические типы депрессивных расстройств	116
Глава 3. ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ МОНОПОЛЯРНОГО ТЕЧЕНИЯ	144
3.1 Анализ психофармакотерапии депрессивных расстройств	144
3.2 Эффективность психофармакотерапии депрессивных расстройств	148
3.3 Переносимость психофармакотерапии депрессивных расстройств	155
3.4 Клинические и генетические предикторы эффективности и переносимости терапии депрессивных расстройств	158
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	179
Список использованных сокращений	191
Приложение	193
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	198
ОБ АВТОРАХ	228

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы депрессивных расстройств монополярного течения обусловлена их высокой распространенностью, социально-экономической значимостью и недостаточной эффективностью используемых на данный момент в клинической практике терапевтических подходов. Эпидемиологические и клинические исследования показывают высокую распространенность клинической депрессии, существенно не меняющуюся в зависимости от географических, этнических, культуральных, экономических факторов [Bromet E et al, 2011; Ferrari AJ et al, 2013 (a); Kessler RC, Bromet EJ, 2013; Kendler KS et al, 2015]. Показатели заболеваемости депрессией также значительно не меняются с течением времени, однако возрастает бремя болезни, связанное с увеличением численности и старением населения [Ferrari AJ et al, 2013 (a)]. Значительный вклад, как в медицинские, так и в социо-экономические последствия депрессии, особенно при ее рекуррентном или хроническом течении, вносит высокий риск развития сопутствующей соматической патологии – сахарного диабета, ожирения, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, деменции, в т.ч. болезни Альцгеймера [Penninx BWJ et al, 2013]. Десятки лет изучения нейробиологических механизмов депрессии, поиски биомаркеров, обладающих диагностической ценностью или способных прогнозировать результат лечения, не принесли значимых, применимых в клинической практике результатов. Одной из причин многие специалисты называют современные диагностические классификации, не учитывающие гетерогенность депрессии и полиморфность ее симптоматики [Kapur S et al, 2012; Hek K et al, 2013; Fried EI et al, 2014; Strawbridge et al, 2017].

Терапия депрессий, несмотря на накопленный опыт эмпирических и научных данных, до сих пор остается значимой клинической проблемой. Эффективность психофармакотерапии антидепрессантами по разным данным составляет 40–70% [Bauer M et al, 2017; Pigott HE et al, 2015]. Мета-анализы, изучавшие результаты сравнительных исследований, показывают лишь незначительно превосходящую или даже равную эффективность антидепрессантов по сравнению с плацебо [Turner EH et al, 2008; Gibbons RD et al, 2012; Pigott HE et al, 2015]. Несмотря на большое количество работ, до настоящего времени нет убедительных данных преимущества применения той или иной терапевтической тактики; не доказаны факторы, определяющие или влияющие на эффективность лекарственного препарата; алгоритмы лечения депрессии носят скорее рекомендательный характер [Uher R et al, 2011; Bauer M et al, 2017; Trivedi MH, 2016; Fried EI, 2017]. Полиморфность клинической картины депрессии, отсутствие единых диагностических и терапевтических стандартов, методов объективной оценки не позволили выделить унифицированных клинических предикторов.

Наиболее перспективным в определении предикторов эффективности антидепрессивной терапии в настоящее время является фармакогенетический подход. Исследования определили ряд генов-кандидатов в качестве предикторов эффективности терапии антидепрессантами и риска развития побочных эффектов: гены белков серотонинергической системы, транспортных белков семейства ABC, изофрементов системы цитохрома P-450 [Mullins N, Lewis CM, 2017; Serretti A, 2017]. В России проведено лишь несколько исследований, изучавших влияние *CYP2D6*, *CYP2C19* и *ABCB1* на фармакологический ответ при применении антидепрессантов [Савельева М.И. и соавт, 2008; Ташенова АИ и соавт, 2010; Псарева НА и соавт, 2013]. Исследований взаимосвязи генетических особенностей белков-переносчиков серотонина или дофамина с эффективностью или переносимостью антидепрессантов не проводилось. До настоящего времени не оценена прогностическая значимость генетических предикторов в комплексе с клиническими и социо-демографическими характеристиками; не разработаны рекомендации по применению методики фармакогенетического тестирования в клинической психиатрической практике; нет конкретных алгоритмов подбора фармакопрепаратов на основе результатов тестирования.

Глава 1

ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА МОНОПОЛЯРНОГО ТЕЧЕНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1 Современное состояние и перспективы исследований депрессии

Депрессия является наиболее распространенным психическим заболеванием [WHO, 2018]. По данным ВОЗ (2018) депрессией страдает более 264 миллионов человек из всех возрастных групп. Результаты исследования World Mental Health Survey, проводившегося в 18 странах на всех континентах, оценили распространенность большого депрессивного расстройства приблизительно в 6% [Bromet E et al, 2011]. При этом в странах с разным уровнем экономического развития показатели распространенности значительно не варьировались. Эпидемиологические исследования также не показали значительных различий между пациентами с депрессией в разных странах по таким параметрам, как возраст дебюта болезни, тяжесть депрессии, пол, уровень образования или средовые факторы [Kessler RC, Bromet EJ, 2013; Kendler KS et al, 2015]. Наибольшая доля случаев заболевания приходится на возраст от 25 до 34 лет, чаще страдают женщины – 5,5% (5,0–6,0%) по сравнению с мужчинами – 3,2% (3,0–3,6%) [Ferrari AJ et al, 2013 (a)]. Приблизительно у 50% больных заболевание приобретает рекуррентное или хроническое течение. Средняя продолжительность заболевания в течение жизни составляет 37,7 недель [Ferrari AJ et al, 2013 (a)], длительность депрессивного эпизода – от 6 до 10 недель [Spijker J et al, 2002].

По оценкам ВОЗ депрессия стоит на первом месте среди других хронических заболеваний по связанному с ней числу лет нетрудоспособности. В период между 1990 и 2010 гг. бремя болезни увеличилось на 37,5%, что связано с ростом численности и старением населения [Ferrari AJ et al, 2013 (б)]. Наиболее опасное последствие депрессии – суицид – становится причиной более 500 тыс. смертей ежегодно [WHO, 2018]. Показатель DALY, отражающий общее количество лет, потерянных вследствие преждевременной смертности и инвалидности, составляет 10% среди всех неинфекционных заболеваний. Наибольшие финансовые потери от депрессии составляют косвенные расходы на лечение, что связано с продолжительностью депрессивного эпизода и снижением в течение всего этого периода производительности труда, преждевременной смертностью в результате суицидов, затратами здравоохранения на обследования по поводу соматических симптомов, маскирующих проявления депрессии. Greenberg PE и соавт. оценили экономическое бремя депрессии в США в 2003 г. в 83,1 миллиарда

долларов, причем на прямые расходы, связанные с лечением, приходился, только 31% от этой суммы (26,1 млрд. долларов), еще 7% (5,4 млрд.) отражали потери, связанные со смертностью в результате суицидов. В России, по результатам фармакоэкономического исследования методами анализа стоимости болезни и анализа затрат (2011), бремя депрессии составило 523,5 млрд. руб. Согласно всемирному исследованию суммарного «бремени болезни» (*Global burden of disease*), в 2012 г. депрессия занимала второе место среди наиболее затратных заболеваний, а к 2030 г., по прогнозам ВОЗ, выйдет на первое место [WHO, 2013].

В значительной степени бремя болезни депрессией определяется характерным рецидивирующим характером расстройства, наряду с потерями от суицида и высокой коморбидности с сердечно-сосудистой патологией. Эпидемиологические исследования показывают риск развития повторного депрессивного эпизода в течение жизни в 40–75% [Eaton WW et al, 2008; Hardeveld F et al, 2010, 2013; Steinert C et al, 2014]. Еще выше частота рецидива в клинических исследованиях – 80–90% [Mueller TI et al, 1999; Mocking RJT et al, 2016]. В среднем частота депрессивных эпизодов у больных с рекуррентной депрессией оценивается от 5 до 9 [Kessler RC et al, 1997, 1997] фаз в течение жизни. Динамика течения рекуррентной депрессии часто характеризуется ускорением цикла и увеличением степени тяжести с каждым последующим эпизодом, особенно в отсутствие адекватного лечения [Greden JF, 2001].

Для профилактики развития повторной депрессивной фазы чаще всего используется психофармакотерапия антидепрессантами [Geddes JR, 2003], но их применение в период ремиссии сопровождается высоким риском отмены терапии из-за развития побочных эффектов, несоблюдения режима терапии или даже нежелания пациентов принимать лекарственные препараты [Bockting CL et al, 2008; ten Doesschate MC et al, 2009 (a), (б)]. Определение факторов риска рекуррентного течения депрессии является важной задачей для снижения числа рецидивов и подбора адекватной терапии. В проспективных долгосрочных исследованиях изучались признаки, имеющие способность предсказывать вероятность развития повторяющихся эпизодов депрессии. Из клинических факторов одними из самых значимых предикторов рекуррентности являются число предыдущих эпизодов [Kessing LV et al, 2004] и остаточная депрессивная симптоматика [Hardeveld F et al, 2013]. Была выявлена прогностическая значимость для таких факторов, как отягощенная наследственность по аффективной патологии, сопутствующие психические расстройства, возраст начала депрессии, длительность и тяжесть последнего эпизода, характеристики личности и некоторые социальные факторы (например, нарушенный режим сна-бодрствования) [Merikangas KR et al, 2003; Pettit JW et al, 2006; Colman I et al, 2011; Monroe SM, Harkness KL, 2011; Crona L, Bradvik L, 2012; Hardeveld F et al, 2013; Bulloch A et al, 2014]. Однако полученных результатов пока недостаточно для применения

в клинической практике. Основная трудность подобных исследований связана с их дизайном – для получения валидных результатов необходимо долгосрочное (желательно пожизненное) изучение большой когорты больных, в т.ч. с психопатологическим обследованием до начала болезни и в периоды ремиссии. Для определения предикторов развития рекуррентной депрессии необходимо изучение преморбидных факторов, отличающихся особенностей в периоды обострений и ремиссии. При этом для оптимального анализа стратификация по признаку рекуррентности требует наличия в исследуемой выборке группы больных, перенесших в течение жизни только один депрессивный эпизод. Те же сложности проведения исследований связаны и с отсутствием значимых результатов работ, изучавших патофизиологические механизмы рекуррентной депрессии или выявление ее биомаркеров.

Концепция персонализированной медицины предполагает интегративный подход ведения пациента с депрессией с учетом всего комплекса психопатологических, соматических и нейробиологических проявлений болезни, оценкой факторов, способных изменять течение и клинику заболевания, предсказывать прогноз и результативность лечения, включая ситуационно-средовые факторы и личностные особенности пациента [Краснов В.Н., 2012]. Такой сложный анализ должен быть строго основан на научно доказанных фактах. На практике персонализация терапии депрессии заключается преимущественно в оценке безопасности применения лекарственного препарата с учетом таких признаков, как возраст, вес, сопутствующие заболевания, имеющих невысокую значимость при прогнозировании эффективности терапии. Психопатологический анализ, имеющий цель предсказать ответ на терапию, ограничивается оценкой тяжести депрессии и выявлением в клинической картине некоторых симптомов (тревога, бессонница, усталость [Zimmerman M et al, 2003]), на которые можно воздействовать более точно, хотя данный подход не подкреплён убедительной доказательной базой [Zimmerman M et al, 2003; Bauer M et al, 2017].

Основные надежды в вопросах не только понимания биологии депрессии, но и определения точных измеряемых характеристик, которые могли бы стандартизировать процесс диагностики и лечения депрессии, были связаны с выявлением биомаркеров. В 1980 году при презентации классификации DSM-III было предположено, что ко времени появления DSM-IV будут идентифицированы биомаркеры для большинства заболеваний [Fried EI, 2015 (в)]. Тем не менее, до настоящего времени ни один психиатрический диагноз, за исключением некоторых, связанных с неврологическими расстройствами, не может быть подтвержден лабораторными или визуализирующими методами исследования [Kapur S et al, 2012; Strawbridge et al, 2017; Peedicayil J, 2019]. Поиск биологических маркеров затруднен вследствие отсутствия единой патогенетической концепции, сложности измерения и непостоянства активности множества метаболитов, предполагаемо участвующих в патофизиологических механизмах депрессии. Strawbridge et al. (2017) в своей обзорной

работе представляют несколько направлений биологических исследований, которые должны быть вовлечены при изучении патофизиологических путей депрессии. Помимо геномики и эпигеномики, уже сравнительно давно применяемых в психиатрических научных работах, определенные ожидания исследователи связывают с развитием постгеномных технологий, в основе которых лежит определение продуктов генной экспрессии на разных стадиях: транскриптомика, протеомика, метаболомика. Эти дисциплины представляются чрезвычайно перспективными как потенциальные источники нахождения большого количества маркеров [Amare AT et al, 2017; Strawbridge et al, 2017]. Учитывая полученные данные о взаимосвязи микрофлоры и риском развития депрессивных расстройств [Psaltopoulou T et al, 2013; O'Neil A et al, 2014], целесообразно также изучение микробиома человека и его способности влиять на психическое здоровье.

Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают ассоциации с депрессивной симптоматикой для маркеров, отражающих активность нейротрансмиттерных систем, нейротрофических факторов, нейроэндокринных, противовоспалительных систем, однако такие результаты чаще всего единичны, не подтверждаются в других исследованиях, а порой и противоречат друг другу [Jani BD et al, 2015]. Наибольшее разочарование связано с изучением генетических признаков депрессии. Несмотря на значительное количество дорогостоящих молекулярно-генетических исследований, в т.ч. полногеномных, не было выявлено патогномичных генетических маркеров депрессии [Lewis CM et al, 2010; Hek K et al, 2013; Ripke S et al, 2013; Border R et al, 2019]. В крупнейшем исследовании генов-кандидатов в совокупной выборке из 621414 пациентов ни для одного локуса не было получено ассоциации с диагнозом депрессивного расстройства [Border R et al, 2019]. Некоторый успех был достигнут в фармакогеномике, когда был выявлен ряд генов-кандидатов в качестве предикторов эффективности терапии антидепрессантами и риска развития побочных эффектов: гены белков серотонинергической системы, транспортных белков семейства ABC, изоферментов системы цитохрома P-450 [Mullins N, Lewis CM, 2017; Serretti A, 2017]. Разработаны клинические рекомендации по применению результатов фармакогенетического тестирования при терапии депрессии [Hicks J et al, 2015], но лишь небольшая часть назначений антидепрессантов проводится с их использованием [Amare AT et al, 2017]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) включило определение фенотипа метаболизма по генетическим изменениям изоферментов цитохрома P450 CYP2D6 и CYP2C19 в регламент исследований при назначении ряда антидепрессантов. Коммерческими организациями разработаны диагностические наборы для подбора терапии антидепрессантами на основе генетических исследований, но ни один из них не аккредитован FDA [Corponi F et al, 2019]. Основное затруднение к распространению фармакогенетического тестирования в клинической психиатрической практике

связано с тем, что, несмотря на валидность данных методик, их преимущество перед традиционным подбором терапии не доказано в рандомизированных контролируемых исследованиях [Corponi F et al, 2019].

По мнению многих специалистов [Kapur S et al, 2012; Fried EI, 2017; Mullins N, Lewis CM, 2017; Strawbridge et al, 2017], одной из причин неуспеха биологических исследований является попытка найти специфические изменения в гетерогенной группе различных состояний, объединенных в одной диагностической категории – большое депрессивное расстройство. Согласно действующим классификационным системам данный диагноз устанавливается путем калькуляции симптомов. В МКБ-10 диагноз депрессивного расстройства устанавливается при наличии некоторых депрессивных симптомов, когда их сумма достигает определенного порогового значения [ВОЗ, 2010]. Классификация предлагает учитывать некоторое количество симптомов, разделяя их на типичные (гипотимия, ангедония и анергия) и распространенные (ухудшение концентрации внимания, пессимистическая оценка, чувство вины и самоуничижение, психомоторная ретардация или ажитация, суицидальные мысли, нарушенные сон и аппетит). В классификации DSM-V представлен тот же список симптомов, но несколько подробнее описаны критерии их определения. Здесь обязательными являются симптомы сниженного настроения и ангедонии; симптомы должны существовать не менее двух недель, негативно влиять на социальное функционирование, не являться следствием другой соматической или психической болезни или реакцией горя в ответ на тяжелую личную потерю. Подобный алгоритм, позволяющий «подсчитать» диагноз и оценить тяжесть расстройства путем суммирования симптомов, удобен при практической применении, но такой конструкт изначально должен быть основан на предположении, что депрессивное расстройство представляет собой однородное заболевание и все депрессивные симптомы являются взаимозаменяемыми, имеют схожее происхождение и равнозначно весомы при анализе. Однако ни клинико-психопатологические исследования, ни изучение патофизиологических механизмов, биологических маркеров или генетических ассоциаций не дают оснований утверждать, что большое депрессивное расстройство представляет собой синдромальную единицу со свойственной ей структурой и динамикой. Данный диагноз, построенный на принципах не классификации, а систематизации, был удобен в свое время для практического применения и врачам и исследователям, но на настоящий момент категориальная модель обеих классификаций препятствует прогрессу в исследовании патогенетических механизмов, идентификации биомаркеров и оптимизации антидепрессивного лечения.

Отказ американской психиатрии от деления депрессии на эндогенную и экзогенную явился следствием результатов эпидемиологических исследований 60-х и 70-х гг., показавших отсутствие значимых различий при терапии депрессии различного генеза [Ghaemi SN, Vöhringer PA, 2011]. Попытки в

дальнейшем типологизировать депрессивные расстройства не дали результатов [Rush AJ, 2007 (б); Ghaemi SN, Vöhringer PA, 2011; van Loo HM et al, 2012; Fried EI, Nesse RM, 2015 (a)]. В литературе описано, по меньшей мере, 15 депрессивных подтипов, дифференциация которых проводилась на основе выраженности депрессивной симптоматики, конкретных комбинаций симптомов (меланхолическая, атипичная, психотическая), особенностях дебюта заболевания (возраст начала заболевания, сезонность фаз, послеродовые депрессии), особенностях течения (однократный эпизод, рекуррентное, хроническое течение) [Baumeister H, Parker G, 2012]. Однако, рассматривая концепцию классификации как структуры, построенной на основе единства этиологии и патогенеза, клинико-психопатологических проявлений болезни и их динамики [Краснов ВН, 2010], вопрос типологии депрессии остается нерешенным. Применение в клинической практике также не имело успеха, так как выделенные типы не могли объяснить различную этиологию, течение болезни или предсказать результат лечения [Uher R et al, 2010; Baumeister H, Parker G, 2012; van Loo HM, 2015].

Лишь небольшое количество работ, посвященных вопросу идентификации различных клинических вариантов депрессии, приводит статистически обоснованные результаты [van Loo HM et al, 2012]. Математическая обработка проводилась путем многомерного анализа массива данных, полученных при клинико-психометрической оценке. Преимущественно использовались факторный анализ, кластерный анализ и основанный на нем латентно-классовый анализ (Latent Class Analysis, LCA). Эти методы предназначены для выявления структуры в ряду показателей при отсутствии гипотезы и применимы для изучения такой гетерогенной выборки как депрессивные больные. Целью факторного анализа является редукция переменных, имеющих высокую корреляцию между собой, и выделение скрытых факторов, определяющих структуру выборки [Marquand AF et al, 2016]. Кластерный анализ стремится группировать пациентов, включенных в исследование, в кластеры на основе меры сходства между случаями по всем переменным, рассматриваемым в анализе, но данный метод применим больше для проверки гипотезы, нежели для поиска новых, определяющих структуру, факторов [Буреева Н.Н., 2007; Pituch KA, Stevens JP, 2016]. Латентно-классовый анализ (LCA) использует методы кластерного, факторного и регрессионного анализов для построения структурной модели на основе выявления ненаблюдаемой (латентной) переменной [Коченков А.И., Толстова Ю.Н., 2003; Lanza ST, Rhoades BL, 2013].

Результаты работ, применявших кластерный и латентно-классовый анализ, обнадеживают только в отношении отсутствия значимых противоречий между собой. Практически все исследователи получили разбиение на группы по определяющему параметру тяжести депрессии. Однако профили депрессивной симптоматики между кластерами значительно не отличались. Полученное в некоторых работах деление на типичную и атипичную де-

прессию было основано чаще всего на одном различающемся симптоме. Так, исследования Lamers F. et al (2010), Milaneschi Y. et al (2015) показали схожие результаты, выделив группы умеренной депрессии, тяжелой типичной (Lamers называет ее меланхолической) и тяжелой атипичной депрессии. При этом типичная и атипичная депрессии отличались только по одному симптому – снижению/увеличению аппетита и веса. Достоверность полученных результатов сомнительна из-за существенного методологического недостатка. Показатели внутри кластеров при латентно-структурном анализе должны быть независимыми, подразумевая, что величина взаимосвязи между различными симптомами объясняются их специфической принадлежностью к данному кластеру (депрессивному подтипу). Сильная зависимость значительно влияет на построение классификационной модели, ведет к систематической ошибке. Симптомы, имеющие полярные значения (инсомния и гиперсомния, снижение и увеличение веса/аппетита, психомоторная ретардация и ажитация), являются взаимоисключающими, таким образом, их нельзя назвать независимыми.

Более интересные результаты представлены в исследованиях, изучавших депрессию у соматических больных [de Jonge P et al, 2007; Roest AM et al, 2011]. Были выделены два характерных профиля депрессивной симптоматики. К первой группе симптомов были отнесены снижение настроения, потеря интереса, пессимистическая оценка, проблемы концентрации внимания, суицидальные мысли. Второй профиль был представлен комбинацией симптома усталости, психомоторной ретардации, нарушений аппетита и сна. Такое математическое разбиение депрессивных симптомов на кластеры имеет и эмпирическое подтверждение – отнесение их к дименсиям когнитивных (когнитивных/аффективных) и соматических симптомов (в интерпретации авторами опросника PHQ-9 (Patient Health Questionnaire)). Однако неясно, возможно ли перенести такой способ группирования депрессивных симптомов на всех больных с депрессивными расстройствами или он репрезентативен только для больных с соматогенными депрессиями.

Результаты работ, применявших различные методы факторного анализа (подтверждающий факторный анализ, разведочный факторный анализ и анализ главных компонент), при попытке типологизировать депрессивную симптоматику, значительно отличались [van Loo HM et al, 2012]. Варьировались как сами факторы, так и количество факторов (от 2 до 7), объясняя от 36,8% до 79,3% от общей дисперсии. Наиболее постоянным было определение максимальной нагрузки двух основных симптомов депрессии (печаль и потеря интереса) по одному фактору. Второй фактор, объяснял дисперсию симптомов психомоторной ретардации и усталости. На соответствие и стабильность полученных факторов влиял дизайн исследований: выбор метода статистического анализа, размер выборки, число рассматриваемых переменных, выбор числа факторов и критериев оценки качества. Необходимо также учитывать проблему психометрической оценки (применение

различных диагностических инструментов, дихотомическая или порядковая оценка симптомов, сильная корреляция между параметрами в рамках одной шкалы).

Ряд исследователей применяет другую стратегию изучения психопатологии депрессии и определения структуры, когда вместо попыток разбить клинические проявления на группы, изучает отдельные депрессивные симптомы, их выраженность, взаимосвязь и динамику. Данный подход основан на концептуальном понимании депрессивного симптома, как феномена, составляющего «сущность» болезни, а не внешнее ее проявление [Borsboom D et al, 2011, 2013; Schmittmann VD et al, 2013; McNally RJ et al, 2014]. Психопатологические симптомы рассматриваются как автономные составляющие [Borsboom D, Cramer AO, 2013], они гетерогенны, имеют свои собственные генетические, нейронные и психологические основы [Borsboom D, 2017], взаимодействуют друг с другом и имеют различную взаимосвязь с внешними признаками [Borsboom D, 2008; Cramer AOJ et al, 2010]. Предполагается, что установление патогенетических механизмов, объясняющих причинно-следственные взаимоотношения между симптомами, поможет в понимании патогенеза депрессии [Borsboom D, 2008; Borsboom D, Cramer AO, 2013].

Исследования показали, что депрессивные симптомы отличаются в их способности влиять на социальное функционирование, ответе на психотравмирующие ситуации, ассоциации с биологическими маркерами и факторами риска [Jang KL et al, 2004; Myung W et al, 2012; Fried EI et al, 2014]. Также имеются свидетельства, что депрессивные симптомы различно коррелируют с ответом на терапию [Colman I et al, 2011; Uher R et al, 2011], что очень важно, учитывая, что наиболее распространенные побочные эффекты антидепрессантов включают те же самые симптомы, что определяют депрессию (усталость, бессонница или сонливость, нарушения аппетита и сексуальной функции).

Изучение взаимосвязи между депрессивными симптомами, их динамических характеристик наиболее перспективно с применением сетевого анализа [Borsboom D, Cramer AO, 2013; Fried EI et al, 2016]. Отношения между симптомами рассматриваются как сеть, в которой симптомы являются узлами, а причинно-следственные связи обеспечивают соединение между ними [Cramer AOJ et al, 2010; Schmittmann VD et al, 2013; Borsboom D et al, 2017]. Преимущество данного метода – возможность оценки динамических взаимоотношений показателей внутри сети. С позиций сетевой теории наличие причинно-следственной связи означает, что воздействие внешнего (по отношению к сети) фактора на один симптом приводит к изменению других симптомов [Wichers M et al, 2016; Borsboom D, 2017]. Сетевая структура определяется не только прямыми связями между симптомами, но и рекуррентными взаимоотношениями, опосредованными связями и силой корреляции между симптомами. Пример, который приводит Borsboom D (2017), описывая «островок» внутри сети депрессивных симптомов, – бессонница

имеет прямое значительное влияние на утомляемость, и с меньшей силой, опосредовано через симптомы ангедонии и нарушений концентрации, влияет на чувство вины. Сетевой анализ предлагает основу для интеграции биологического, психологического, социологического подходов в изучении депрессии, а представление сети в математической форме позволит моделировать не только развитие расстройств, но и эффект различных терапевтических вмешательств.

Проведен ряд поисковых исследований, картирующих сетевую архитектуру депрессивной симптоматики. Так, шестилетнее исследование здоровой когорты показало, что на риск развития первого депрессивного эпизода наиболее сильно влияли базовые значения таких симптомов, как потеря интереса, сниженное настроение, утомляемость и нарушения концентрации внимания [Boschloo L et al, 2016]. Эти же симптомы являлись центральными в сетевой модели, имеющими наиболее сильное влияние на другие депрессивные симптомы. Сетевой анализ депрессивных и тревожных расстройств показал, что отдельные депрессивные или тревожные симптомы имеют более сильные взаимосвязи внутри каждой нозологической группы, чем между группами [Beard C et al, 2016]. При этом сила этих корреляций увеличивалась по мере снижения выраженности симптоматики в результате лечения.

Крайне важно методологическое обеспечение исследований, осуществляемых в рамках этого подхода, с применением статистических методов, способных проанализировать клинические данные и выделить среди них сетевые структуры. Очевидная проблема, которую необходимо решить при планировании подобных исследований – стратификация выборки, т.е., предполагая гетерогенность изучаемых феноменов, целесообразно формировать как можно более гомогенные группы больных. Определять силу взаимосвязи между симптомами, реагирование их на стресс, влияние на социальное функционирование невозможно без учета всех клинических и социальных характеристик (личностные особенности, коморбидная психическая и соматическая патология, наследственная отягощенность и др.). Симптом, несмотря на декларируемую автономность, не может быть проанализирован как абсолютно независимая переменная, его реализация осуществляется через призму уникальных для индивидуума психофизиологических и психосоциальных характеристик. Если проводить аналогию с нейронными сетями, при построении сети симптомов, реагирующей на внешние раздражители, необходимо настроить параметры сети. Такое математическое моделирование позволит строить динамические сети, что не только позволит прогнозировать ответ на лечение, но и решит вопрос патопластичности депрессивных симптомов с течением болезни.

Методологические основы сетевого анализа пока только разрабатываются, но актуален и вопрос идентификации и количественной оценки симптомов. Достаточно ли использование существующих психометрических шкал при их относительно небольшом количестве учитываемых признаков для

построения сложной сетевой структуры депрессивного расстройства? По мнению некоторых специалистов, необходима разработка новых стандартизированных диагностических инструментов, которые помогут лучше понять количественные характеристики психических феноменов и их границы [Авдеева Т.И., 2012; Maj M, 2014; Cuthbert BN, 2014; Fried EI et al, 2016; Primo de Carvalho Alves L et al, 2017].

Гетерогенная природа депрессии оказалась научной проблемой, которую невозможно решить только в рамках биологических исследований. Получение знаний о биомаркерах, как инструментах объективной диагностики, оказалось затруднительно, как ни парадоксально, вследствие проблемы определения действующими классификациями диагностических критериев расстройства, которое мы изучаем. Нейробиологические исследования скорее показали отсутствие единых патогенетических основ у тех групп симптомов, которые мы используем в качестве диагностических категорий.

Консорциум «Иерархическая таксономия психопатологии» (The Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology, HiTOP) создан группой ученых как попытка разработать альтернативу классификации DSM [Kotov R et al, 2018]. Вместо системы учета операциональных критериев с отнесением их в категории предлагается анализировать психопатологию с позиций димENSIONАЛЬНОГО подхода. Система решает проблему гетерогенности психических расстройств, путем выделения на основе взаимоотношений симптомов дименсий, определения их иерархии и построения последовательной психопатологической структуры. HiTOP выстраивает иерархию психопатологических проявлений по уровням [Kotov R et al, 2017, 2018]: симптомы/признаки (1 уровень) образуют синдромы (2 уровень). Следующий уровень объединяет схожие синдромы в блоки (subfactors), например дименсия расстройств, связанных со стрессом, включает депрессию, генерализованное тревожное расстройство, посттравматический стресс и некоторые расстройства личности. Комбинация последних организует спектры расстройств (spectra), например, расстройства интернализации, включающие состояния, связанные с психическими травмами и стрессами, обсессивно-компульсивные, патологию пищевого и сексуального поведения. Таким образом, подчиненные домены могут объяснять взаимозависимость структур нижнего порядка, таких как корреляция черт личности и психопатологических синдромов. Ученые подчеркивают, что в задачи проекта входит описание фенотипической модели, углубленное понимание и уточнение психопатологии, но не поиск патогенетических основ психических расстройств.

Выделению дименсий, основанных на изучении нейробиологических основ психических процессов, посвящен проект RDoC (Research Domain criteria). Недовольство существующими диагностическими подходами привело к решению Национального Института психического здоровья США (NIMH) создать новую классификацию психических болезней, коренным образом изменив принцип анализа психических расстройств. Система

оценки использует дименсиональный и трансляционный подходы, рассматривая психопатологию как отклонение в работе фундаментальных систем, определяющих поведение человека [Cuthbert B., Insel T, 2013; Cuthbert BN, 2014]. В качестве основных структурных элементов данной классификации предполагается выделение, на основе данных генетических, нейровизуализационных и нейропсихологических исследований, нейробиологических и поведенческих фенотипов. Стратегия RDoC включает изучение первичных поведенческих функций; определение нейронных сетей и интегративная оценка всех систем мозга, обеспечивающих эти функции; выявление факторов, влияющих на нормальное функционирование или регуляцию систем. Инициатива RDoC направлена на развитие этиологической нозологии, проект постулируется как интеграция нейронаук и психопатологии [Cuthbert BN, 2014], но на настоящий момент в задачи проекта не входит изучение феноменов психических расстройств. Получение в рамках RDoC результатов, которые можно было бы применить в клинической практике, – очень отдаленная перспектива, и возможность получения этих результатов некоторыми специалистами ставится под сомнение. Ученые критикуют RDoC за полный отход от изучения клинических проявлений психических болезней [Phillips MR, 2014; Maj M, 2016], отрицание их психосоциальных основ [Frances A, 2014; Wakefield JC, 2014], отсутствие гуманистичности, попытку механистического описания «сознания» человека на уровне функционирования нейронных систем [Fava GA, 2014; Wakefield JC, 2014; Maj M, 2016:249]. Maj M (2014, 2016) описывает возможные шаги к сокращению все углубляющегося разрыва между клинической и биологической психиатрией, в т.ч. предлагает уточнение и переопределение характеристик некоторых комплексных симптомов, углубленное изучение динамики симптомов, включая их взаимоотношения и взаимосвязи с внешними факторами. Автор полагает, что для практического применения польза RDoC заключается не в неопределенной перспективе новой классификации, но в выявлении нейробиологических фактов, которые могли бы уточнить существующие диагностические критерии.

Несмотря на то, что цели проектов HiTOP и RDoC радикально противоположны, оба они используют общие подходы к созданию иерархических дименсиональных структур. Целесообразно рассматривать эти проекты не как конкурирующие, но дополняющие друг друга. Нейробиологические исследования RDoC могут дополнить, уточнить существующие характеристики депрессивных расстройств, определить некоторые этиопатогенетические основы, которые могли бы помочь в решении проблемы гетерогенности депрессии.

Применяемые подходы в изучении психических расстройств, несмотря на существенные различия, не стоит оценивать как взаимозаменяющие или взаимоисключающие. Последовательная смена подходов от дескриптивного к категориальному, дименсиональному и нейробиологическому отражает

становление научной мысли, когда мы сначала описываем признаки болезни, затем структурируем наблюдаемые признаки по неким общим характеристикам, далее, оценивая их ранговые значения, взаимосвязи, выстраиваем иерархию, и по мере развития диагностических технологий, определяем их биологические основы. Перспективы изучения депрессии должны включать построение исследований на комбинации существующих подходов с совершенствованием технологий оценки (психометрической и биологической) и математической обработки данных.

1.2 Терапия депрессивных расстройств

В настоящее время психофармакотерапия является основным методом лечения тяжелых и умеренных депрессий [Мосолов СН, 1995; Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рекуррентного депрессивного расстройства, 2013; Bauer M et al, 2013; 2015; 2017; Anderson IM et al, 2008; British Psychological Society, 2010; Kennedy SH et al, 2016]. Широкий выбор антидепрессантов предоставляет врачу возможность подбора терапии, максимально соответствующей состоянию больного. В последние десятилетия уровень применения антидепрессантов постоянно растет [Moore M et al, 2009; Pratt L et al, 2011; Stephenson CP et al, 2013], несмотря на то, что показатели распространенности депрессивных расстройств остаются прежними [Jorm AF et al, 2017]. Так, в США в период с 1995г. по 2005г. частота назначения антидепрессантов увеличилась в 10 раз [Jureidini J, Tonkin A, 2006; Tylee A, Walters P, 2007;]. По разным оценкам в Европе и США ежегодно 5–16% взрослых получают лечение антидепрессантами [Prieto-Alhambra D et al, 2014; Public Health Scotland, 2016].

В зарубежных странах антидепрессанты назначаются преимущественно врачами общей практики [Scholes S et al, 2013; Rotermann M et al, 2014; Kantor ED et al, 2015; Takayanagi Y et al, 2015]. В США, Канаде и Великобритании антидепрессанты являются одними из наиболее применяемых фармакопрепаратов в общей сети среди людей молодого и среднего возраста [Scholes S et al, 2013; Rotermann M et al, 2014; Kantor ED et al, 2015; Moore TJ et al, 2016]. В США зарегистрировано применение антидепрессантов у 7% лиц в возрасте от 18 до 39 лет и 14% в возрасте 40–59 лет [Moore TJ et al, 2016]. По данным литературы, в России частота назначения антидепрессантов врачами общей практики достигает 70-80% [Гурович И.Я., Любов Е.Б., 2003; Краснов В.Н. и соавт, 2013].

Несмотря на столь широкое применение, эффективность антидепрессантов при лечении депрессии остается дискуссионным вопросом [Kirsch I et al, 2014; Fournier JC et al, 2010; Pigott HE et al, 2010; Gibbons RD et al, 2012; Khan A, Brown WA. 2015; Jakobsen JC et al, 2017]. Крупнейшее исследование эффективности антидепрессантов STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), проведенного Национальным Институтом психиче-

ского здоровья США (NIMH), показало общий результат ответа на терапию после четырех этапов исследования как 67% респондеров [Rush AJ et al, 2009]. Однако Gibbons et al (2012), проанализировав результаты STAR*D, определяет другой уровень ответа на терапию антидепрессантами – 58,4% против 39,9% ответа на плацебо.

Мета-анализ Pigott et al (2010) изучил результаты крупнейших исследований эффективности антидепрессантов, представленных FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), и результаты исследования STAR*D. Авторы заключают, что психофармакотерапия антидепрессантами лишь незначительно превосходит по эффективности плацебо, и объясняют описываемую в литературе высокую эффективность антидепрессантов некорректным представлением результатов исследований. Так, мета-анализ Turner et al. (2008), изучивший 74 исследования эффективности 12-ти антидепрессантов, показывает, что вероятность публикации положительных результатов в 16 раз выше, чем негативных. По заключению авторов, только 38 исследований (51%) обнаружили большую эффективность изучаемых антидепрессантов по сравнению с плацебо. Из остальных 36-ти исследований, получивших отрицательные либо сомнительные результаты, были опубликовано только 3 (8%). Результаты 22-х работ не были опубликованы, а еще 11-ти авторы опубликовали, изменив цели и задачи исследования – не сообщая о неудовлетворительных результатах сравнения эффективности антидепрессанта и плацебо, но выделяя находки, благоприятные для фармакопрепарата.

Мета-анализ Kirsch et al (2002 (a)), рассмотревший 47 исследований, показывает, что, несмотря на статистически значимое из-за большого совокупного числа пациентов ($n = 6,944$) преимущество эффективности терапии антидепрессантами по сравнению с плацебо, средняя разница между группами при оценке шкалой Гамильтона (17 пунктов) составила лишь 1,8 баллов. Анализ также показал, что применение больших дозировок антидепрессантов не имеет преимуществ перед плацебо [Kirsch et al, 2002 (б)]. Антидепрессанты, по заключению авторов, не обеспечивают более длительную ремиссию. Более того, авторы выявили снижение с течением времени качества ремиссии, большее при применении антидепрессантов, чем при применении плацебо.

В 2008 году Kirsch et al проанализировали результаты 35 работ ($n = 5,133$), исследовавших эффективность антидепрессантов при терапии тяжелой депрессии. Анализ не выявил клинически значимой разницы (определяемой как трехкратное или более различие суммарного балла по шкале Гамильтона) между антидепрессантами и плацебо, за исключением пациентов с наиболее тяжелой депрессией (балл по шкале Гамильтона ≥ 29). Однако даже этот результат сравнения объяснялся скорее низким ответом на терапию при применении плацебо, чем высоким ответом на терапию антидепрессантами. Схожие результаты получил мета-анализ Fournier et al (2010).

Не решен также вопрос о сравнительной эффективности при применении антидепрессантов различных классов. Существует некоторый консенсус, что при лечении тяжелой депрессии в условиях стационара целесообразно использование трициклических антидепрессантов (ТЦА) [Bauer M et al, 2015; 2017; Kennedy SH et al, 2016]. При лечении умеренной депрессии или в амбулаторных условиях практикующие врачи предпочитают назначение препаратов других классов, опасаясь риска развития побочных эффектов, характерных для ТЦА, однако преимущество какого-либо класса антидепрессантов перед другими не доказано. Исследования, сравнивавшие эффективность разных классов антидепрессантов, показывают противоречивые результаты [Pigott HE et al, 2010; Linde K et al, 2015; Cipriani A et al, 2018], и при анализе их вновь поднимается вышеописанная проблема некорректного представления результатов в печати. Чаще всего подобные исследования спонсируются коммерческими организациями, и большая часть их проводится при введении «нового» препарата в лечебную практику [Rising K et al, 2008; Turner EH et al, 2008; Pigott HE et al, 2010; Cipriani A et al, 2018]. Естественно предположить, что фармацевтические фирмы заинтересованы в публикации положительных результатов сравнения и сокрытии отрицательных. Так, появление в клинике препаратов класса селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) спровоцировало волну публикаций об их большей по сравнению с ТЦА эффективности [Попов Ю.В., Вид В.Д., 1997; Балдессарини Р, 2006] несмотря на то, что крупные мультицентровые рандомизированные исследования показывали обратные результаты [Danish University Antidepressant Group. Citalopram, 1986; Danish Universities Antidepressant Group. Paroxetine, 1990]. В свою очередь при появлении венлафаксина исследователи стали сообщать о его большей по сравнению с СИОЗС, но сравнимой с ТЦА, эффективности [Шацберг А.Ф. и соавт, 2013].

Несколько лучше представлены доказательства сравнения переносимости препаратов разных классов. Антидепрессанты заметно различаются по профилю побочных эффектов, потенциалу взаимодействия с другими препаратами и опасности передозировки. Препараты второго и третьего поколения в целом переносятся лучше, чем ТЦА [Bauer M et al, 2015; 2017; Kennedy SH et al, 2016]. Сообщается также о меньшем риске отказа от терапии при применении СИОЗС, чем ТЦА [Linde K et al, 2015; Cipriani A et al, 2018]. Собственно такое положение вещей приводит к тому, что практикующие врачи при выборе антидепрессанта руководствуются не критериями его эффективности, но переносимости. В конечном итоге удержание пациента в непрерывном курсе терапии повышает эффективность лечения.

Некоторые авторы объясняют недостаточную эффективность при лечении депрессивных расстройств использованием монотерапии антидепрессантом и предполагают, что аугментация антидепрессивной терапии медикаментами других психофармакологических групп может быть более

эффективна [Si T, Wang P, 2014; Ionescu DF et al, 2015; Ionescu DF, Papakostas GI, 2017]. Стратегии аугментации антидепрессивной терапии обычно рекомендуются лишь при неэффективности монотерапии антидепрессантом [Bauer M et al, 2013; 2015]; British Psychological Society, 2010; Kennedy SH et al, 2016], причем некоторые клинические рекомендации разрешают применение комбинированной терапии только при терапии резистентной депрессии, т.е. при неэффективности как минимум двух курсов монотерапии антидепрессантами различных классов [Rush AJ, 2010; Millan MJ, 2014]. В клинической практике тактику терапии двумя антидепрессантами или антидепрессантом с препаратами других групп, врачи преимущественно выбирают с целью перекрытия симптомов, в отношении которых выбранные для начальной терапии антидепрессанты неэффективны. Однако некоторые врачи неохотно назначают комбинированную терапию, особенно у пожилых больных, закономерно опасаясь лекарственного взаимодействия, которое может снизить эффективность терапии или увеличить риск развития побочных эффектов.

На настоящий момент, исследования, изучавшие тактику лечения депрессии двумя антидепрессантами, показывают противоречивые результаты. Maes et al (1999) изучали эффективность полипрагмазии селективным ингибитором обратного захвата серотонина флуоксетином с антагонистом 5-HT_{2A/2C} и α_2 -адренорецепторов миансерином или антагонистом 5-HT_{1A}-рецепторов пиндололом. Анализ показал достоверно лучшую эффективность в обеих группах политерапии по сравнению с монотерапией флуоксетином. Nelson et al (2004) также выявили, что комбинированное лечение депрессии флуоксетином и ингибитором обратного захвата норадреналина дезипрамином было более эффективным, чем монотерапия любым из антидепрессантов. Аналогичные результаты получили Blier et al (2004), сравнивавшие монотерапию миртазапином или пароксетином с комбинированной терапией двумя антидепрессантами. Другое исследование показало, что три различные комбинации антидепрессантов (миртазапин + флуоксетин, миртазапин + венлафаксин, миртазапин + бупропион) более эффективны, чем монотерапия флуоксетином [Blier P et al, 2010]. Однако крупное (n = 665) рандомизированное контролируемое исследование (Combining Medications to Enhance Depression Outcomes) не выявило значительных различий в результатах лечения пациентов одним антидепрессантом по сравнению с пациентами, получавшими комбинации антидепрессантов [Rush AJ et al, 2011].

Наиболее распространенной комбинацией при лечении рекуррентной депрессии является сочетание антидепрессанта с литием. Проведено множество исследований, убедительно доказавших, что литий усиливает эффект антидепрессантов [Katona CL et al, 1995; Baumann P, 1996; Zullino D, Baumann P, 2001; Abou-Saleh MT et al, 2017 44, 60, 193, 193, 402]. Мета-анализ Crossley и Bauer (2007) сравнивает эффективность комбинации с литием

при терапии клинической депрессии монополярного течения с плацебо – 41,2% респондентов против 14,4%.

Стратегия комбинированной терапии антидепрессанта с нейролептиком преимущественно используется при лечении психотической депрессии [Anderson IM et al, 2008; Bauer M et al, 2013; 2017; Kennedy SH et al, 2016]. Однако в настоящее время проведены ряд исследований с высоким уровнем доказательности. Мета-анализ Nelson et al (2009), изучивший результаты 16 работ (n = 3480), показал, что использование антипсихотиков в добавлении к антидепрессанту значительно превосходит результаты плацебо при достижении ответа на терапию и уровня ремиссии. Работы Berman et al (2007, 2009) [67, 68] и Marcus et al (2008) показали достоверно более высокую эффективность комбинированной терапии с арипипразолом по сравнению с монотерапией антидепрессантом. Однако такая терапия также вызывала больше нежелательных лекарственных явлений (увеличение массы тела и экстрапирамидные побочные эффекты) [Berman RM et al, 2007; Marcus RN et al, 2008; Kamijima K et al, 2013]. Применение низких доз арипипразола (2 мг/сутки) в комбинации с антидепрессантом показало хорошую переносимость, но при оценке ответа на терапию отличалось от монотерапии лишь на 1,5 балла по шкале MADRS [Fava M et al, 2012]. Для оланзапина исследования не выявили убедительных доказательств преимущества в эффективности терапии, но показали большую частоту развития побочных эффектов [Andersen SW et al, 2005; Shelton RC et al, 2001; 2005; Doree JP et al, 2007; McIntyre A et al, 2007; Keitner GI et al, 2009]. Добавление кветиапина при терапии депрессивных расстройств достоверно показало более высокую эффективность, чем монотерапия антидепрессантом, но более часто вызывало побочные эффекты в виде жалоб на сонливость и увеличения массы тела [McIntyre A et al, 2007; El-Khalili N et al, 2010]. Рисперидон в комбинированной терапии с антидепрессантом вызывал значительные побочные эффекты [Rapaport MH et al, 2006; Mahmoud RA et al, 2007; Keitner GI et al, 2009]. Кроме того эффективность его по сравнению с монотерапией антидепрессантом была доказана лишь для этапа купирующей терапии, но не для этапа поддерживающей терапии. Результаты исследований показывают превосходящую эффективность по сравнению с плацебо при комбинированной терапии с зипрасидоном [Papakostas GI et al, 2015] и карипразином [Durgam S et al, 2016]. При этом оба препарата показали хорошую переносимость при терапии депрессии, что, по мнению авторов, повышает возможность их применения при терапии резистентной депрессии.

FDA разрешает применение комбинированной терапии антидепрессанта с кветиапином или арипипразолом при лечении депрессивных расстройств; комбинация флуоксетина с оланзапином разрешена для лечения резистентной депрессии [Ionescu DF, Papakostas GI, 2017]. Всемирная федерация обществ биологической психиатрии (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP) рекомендует добавление к антидепрессивной терапии

кветиапина или арипипразола как альтернатива литию при неэффективности монотерапии [Бауэр М и соавт, 2013].

В целом на настоящий момент нет единого согласия по поводу стратегий аугментации антидепрессивной терапии. Bayes и Parker (2018), изучив руководства по терапии депрессии 12-ти национальных психиатрических сообществ, сообщают, что некоторый консенсус существует лишь при выборе первой линии терапии – применение антидепрессантов при лечении тяжелой и умеренной депрессии. Комбинированная терапия рекомендуется как второй или третий шаг при неэффективности монотерапии антидепрессантом; виды ее, объем и продолжительность разнятся в различных руководствах. Крайне непоследовательно, по заключению авторов, описаны рекомендации по лечению дистимии, хронической и резистентной к терапии депрессии.

Kleeblatt et al (2017) провели анализ исследований, изучавших новые стратегии комбинированной терапии. Модафинил, кетамин, пиндолол, тестостерон и эстроген (последние два у пациентов с дефицитом гормонов) в сочетании с антидепрессантами показали клиническую эффективность при терапии депрессии. Для таких препаратов, как дексаметазон, мекамиламин, рилузол, амантадин, прамипексол и йохимбин, эффективность не была доказана из-за отсутствия статистически значимых результатов, небольших размеров выборки или несогласованных результатов. Для метилфенидата и мемантина получены отрицательные результаты. Авторы отмечают, что качество исследований было низким, и результаты часто были противоречивыми. Однако такие препараты, как пиндолол, кетамин, модафинил, эстроген и тестостерон, могут быть возможным вариантом при терапии депрессии, не ответившей на монотерапию антидепрессантом, и нуждаются в дальнейших исследованиях.

1.3 Фармакогенетическое прогнозирование при антидепрессивной терапии

Адекватный и быстрый подбор антидепрессивной фармакотерапии остается одной из наиболее актуальных проблем клинической психиатрии. Выбор лекарственного препарата на практике до сих пор осуществляется методом проб и ошибок. Начинать терапию, согласно рекомендациям по лечению монополярной депрессии [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рекуррентного депрессивного расстройства, 2019; Anderson IM et al, 2008; British Psychological Society, 2010; Bauer M et al, 2013; Kennedy SH et al, 2016], следует с малых доз с постепенным их повышением (титрованием) до оптимальных терапевтических. Оценивать эффективность или неэффективность лекарственного препарата возможно не ранее, чем через 2 или 4 недели после начала терапии, учитывая отсроченный старт развития тимолептического действия антидепрессантов [Федераль-

ные клинические рекомендации по диагностике и лечению рекуррентного депрессивного расстройства, 2019; Bauer M et al, 2013]. Соответственно, только после этого срока можно применять стратегии оптимизации антидепрессивной терапии: повышение дозы лекарственного препарата до максимальных, смена антидепрессанта, добавление другого антидепрессанта, аугментация действия антидепрессанта препаратом другой клинко-фармакологической группы, применение нефармакологических методов лечения [Bauer M et al, 2013; 2017]. Согласно Стандарту Минздрава России [Федеральный Закон №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», 2012], срок лечения депрессии без психотических симптомов (в т.ч. и тяжелой) в стационарных условиях составляет 30 дней. В таком случае, смена тактики лечения при неэффективности начальной антидепрессивной терапии проводится в амбулаторных условиях, что не рекомендуется для некоторых категорий больных депрессией (тяжелая депрессия с суицидальными мыслями, биполярное течение, одиноко проживающие больные, поздний возраст) [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рекуррентного депрессивного расстройства, 2019].

Срок развития антидепрессивного ответа (редукция тяжести депрессии не менее, чем на 50%) в период купирующей терапии оценивается в 6–12 недель, срок развития ремиссии – более 12 недель [Bauer M et al, 2013; National Guideline Clearinghouse, 2010]. Поскольку у 40–70% пациентов изначально выбранная терапевтическая тактика оказывается неэффективной [Trivedi MH et al, 2006; Rush AJ et al, 2009; Gibbons RD et al, 2012], дальнейший подбор терапии и срок достижения ремиссии может растянуться на несколько месяцев, вплоть до года [Keitner GI et al, 1992; Rush AJ, 2007 (a)]. Отсюда следует высокий процент отказа от терапии, по данным Olfson M et al (2006), 42,4% больных бросили терапию в первые 30 дней, и только 27,6% продолжили принимать антидепрессанты более 90 дней.

Оптимизировать подбор антидепрессивной терапии возможно путем разработки четких диагностических и терапевтических алгоритмов с определением факторов, влияющих на прогноз лечения. Предиктор эффективности терапии как диагностический критерий должен обладать достаточной степенью специфичности для выбора терапевтической тактики, антидепрессанта, его дозы, длительности лечения. Исследования предикторов антидепрессивной терапии проводятся много лет, включая изучение клинических, социо-демографических показателей, определение биологических маркеров, но до настоящего времени выделенные признаки, предположительно влияющие на антидепрессивный ответ, имеют характер скорее клинических ориентиров, но не четких прогностически значимых факторов. Несмотря на большое количество работ, до настоящего времени нет убедительных данных преимущества применения той или иной терапевтической тактики, не доказаны факторы, влияющие или определяющие эффективность лекарственного препарата, алгоритмы лечения депрессии носят скорее рекомен-

дательный характер. Нередко в процессе подбора терапии немаловажный вес имеет личное мнение клинициста (когда успешный опыт применения того или иного антидепрессанта значим больше, чем специфические клинические или демографические предикторы) или даже немедицинские факторы (доступность препаратов, финансовые возможности пациента и пр.). Johnson et al (2017) изучали критерии, которыми оперируют врачи общемедицинской сети при выборе антидепрессанта. На процесс принятия решения врачом влияли: 1) диагноз депрессивного расстройства и история предыдущего антидепрессивного лечения; 2) ожидания самого пациента от лечения и его личностные особенности; 3) опыт клинического специалиста в вопросе лечения депрессии; 4) клинические рекомендации применения антидепрессантов (безопасность и эффективность). Можно критиковать «ненаучность» принимаемых врачами решений, но такое положение вещей в полной мере отражает неспособность исследователей предложить к практическому применению унифицированные специфические ориентиры, которые могли бы хоть с некоторой степенью достоверности предсказывать результат лечения.

Во многом поиск предикторов затрудняется тем, что депрессивные расстройства представляют собой группу гетерогенных заболеваний от эндогенных («биологически-детеминированных» [Bauer M et al, 2013]) до реактивных состояний [Freedman R et al, 2013]. Такие клинические характеристики, как тяжесть депрессии, соматические симптомы депрессии, наличие меланхолии, психотических симптомов, суицидальных мыслей, коморбидность с тревожными расстройствами и, сопутствующие личностные аномалии и соматическая патология, болезни зависимости, семейная история психических заболеваний, могут влиять на исход лечения [Kemp AN et al, 2008; Papakostas GI, Fava M, 2008; National Guideline Clearinghouse, 2010; Bauer M et al, 2013; 2017]. Проведенные исследования эффективности антидепрессантов не доказали прогностической значимости для такого фактора, как расстройство личности при терапии СИОЗС [Fava M et al, 1994; 1997; Hirschfeld RM et al, 1998; Russell JM et al, 2001], и показали противоречивые результаты для ТЦА [Reich JH, 1990; Joyce PR et al, 1994; Friedman et al, 1995; Patience DA et al, 1995]. Расстройство гиперактивности с дефицитом внимания [Alpert JE et al, 1996], нейротизм [Joyce PR et al, 1994; Mynors-Wallis L, Gath D, 1997; Petersen T et al, 2002], ипохондрические опасения [Demopulos C et al, 1996] или тип темперамента [Newman JR et al, 2000; Sato T et al, 1999] не влияли на эффективность СИОЗС или ТЦА в проведенных исследованиях.

Ряд коморбидных соматических заболеваний показали свою способность предсказывать худший ответ на терапию антидепрессантами: гиперкортицизм [Sonawalla S et al, 2002], увеличенная масса тела [Papakostas GI et al, 2005 (a)], нарушения обмена фолиевой кислоты [Fava M et al, 1997 (б); Papakostas GI et al, 2004], но есть и противоположные результаты [Papakostas

GI et al, 2005 (б)]. Для гипотиреоза [Fava M et al, 1995] и анемии [Mischoulon D et al, 2000] ассоциации с эффективностью антидепрессивной терапии выявлено не было.

Наличие в психопатологической картине депрессии или большая выраженность таких симптомов, как чувство безнадежности [Papakostas GI et al, 2007], психомоторная ретардация [Burns RA et al, 1995], когнитивные расстройства [Alexopoulos GS et al, 2005], соматические симптомы, включая различные болевые ощущения, физическую слабость или соматические симптомы тревоги [Burns RA et al, 1995; Papakostas G et al, 2004; 2008; Denninger JW et al, 2006], коррелировали с худшим ответом на терапию СИОЗС. Тяжесть бессонницы или суицидальных мыслей не влияла на эффективность терапии антидепрессантами [Hirschfeld RM et al, 1998; Simon GE et al, 1998; Fava M et al, 2002]. Более ранняя редукция психопатологических проявлений депрессии прогнозировала лучший ответ на терапию флуоксетином [Nierenberg AA et al, 1995; 2000]. Исследования не доказали прогностической значимости для таких особенностей психопатологической картины и динамики депрессии, как хроническое течение [Hirschfeld RM et al, 1998; Fava M et al, 2002;], атипичные симптомы депрессии [Fava M et al, 1997 (б)], дисфорический депрессивный синдром [Simon GE et al, 1998]. Результаты крупного исследования STAR*D (n = 2876) определили такие факторы, как женский пол, высшее образование, наличие трудовой занятости, как положительные предикторы эффективности терапии циталопрамом [Trivedi MH et al, 2006]. Среди отрицательных предикторов перечислены большая длительность депрессивного эпизода, сопутствующие психические расстройства (тревожные расстройства и болезнь зависимости), хронические соматические заболевания, более низкие базовые показатели шкалы оценки социального функционирования и качества жизни.

Данные литературы показывают, что результаты исследований, изучавших предикторы терапии депрессии, противоречивы и не были проспективно подтверждены в рандомизированных двойных слепых клинических испытаниях. Нет убедительных доказательств преимущества применения того или иного класса антидепрессантов при наличии определенных клинических признаков. Фармакогенетические исследования в настоящее время остаются наиболее обещающими в поиске предикторов эффективности антидепрессивной терапии [Amare AT et al, 2017; Serretti A, 2017; Strawbridge et al, 2017]. Общая цель всех фармакогенетических исследований – выявить генетические маркеры, позволяющие прогнозировать индивидуальный ответ на фармакотерапию лекарственным препаратом, для персонификации и оптимизации процесса подбора терапии, что в конечном итоге существенно повысит эффективность лечения. В основе методики фармакогенетического тестирования лежит выявление аллельных вариантов генов белков, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственного вещества, и определение взаимосвязи с неблагоприятным

фармакологическим ответом на введение препарата (развитие побочных эффектов или недостаточная эффективность) [Кукес В.Г., 2008; Сычев Д., 2011]. Преимущества метода заключаются в неизменности генотипа, что дает возможность проведения измерения вне зависимости от стадии заболевания или применяемого лечения; легкости получения генетического материала из периферических образцов [Malhotra AK et al, 2004]. Методология молекулярной диагностики отличается высокой точностью. Доступны для широкого пользования базы данных полиморфизмов – наиболее известные из них *dbSNP* и *SNPedia*.

Эффективность и переносимость лекарственных препаратов определяется характером протекания фармакокинетических процессов (всасывание, распределение, биотрансформация, элиминация), а также фармакодинамическими эффектами (взаимодействие лекарственного средства с рецептором). Таким образом, генетические полиморфизмы ферментных систем, белков-переносчиков, рецепторов, систем клеточных медиаторов модулируют фармакологические эффекты и определяют результат лечения и риск развития побочных эффектов [Кукес В.Г., 2008; Сычев Д., 2011]].

В процессе биотрансформации большинства лекарственных средств, в т.ч. антидепрессантов, основную роль играет система цитохрома P-450. Биодоступность антидепрессантов в значительной степени определяется функцией транспортного белка Р-гликопротеина [Hicks J et al, 2015]. Также эффективность фармакологического лечения депрессии зависит от состояния и полиморфизма серотонинергической, гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГТАС), глутаматергической, иммунной систем [Мосолов С.Н., 2012; Sanacora G et al, 2012; Fischer AG et al, 2014; Mahar I et al, 2014; Andrews, PW et al, 2015; Montoya A et al, 2016]. Учитывая эти данные, в фармакогенетические исследования включают изучение все большего числа предполагаемых мишеней действия антидепрессантов. В настоящее время изучают полиморфизмы генов, кодирующих белки системы цитохрома P-450, Р-гликопротеин, ферменты триптофангидроксилазу (ТН), катехол-О-метилтрансферазу (COMT), моноаминоксидазу А (МАОА), белок-переносчик серотонина (5-НТТ), белок-переносчик норадреналина (NET), белок-переносчик дофамина (DAT), серотониновые рецепторы (5-НТ_{1А}, 5-НТ_{2А}, 5-НТ₆, 5-НТ_{3А}, 5-НТ_{3В}), дофаминовые рецепторы (DA), адренорецепторы (ADRA_{2А}, ADR_{В1}), G-белок (бета-3 субъединица), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), глутаматные рецепторы (GRIK4), NO-синтазу, рецепторы кортикотропин-релизинг гормона тип 1 (CRHR1), глюкокортикоидные рецепторы, ангиотензин-превращающий фермент, интерлейкин 1β (IL-1β) и ген CLOCK, участвующий в регуляции циркадианных ритмов [Иванец Н.Н. и соавт, 2014; Porcelli S et al, 2011; Cattaneo A et al, 2013;]. Большая часть фармакогенетических исследований антидепрессантов на сегодняшний день включает изучение однонуклеотидных полиморфизмов (*Single Nucleotide Polymorphism, SNP*), представляющих дефектный аллель с заменой в после-

довательности ДНК одного нуклеинового основания. Для некоторых генов изучены аллельные варианты с различным числом tandemных повторов – повторяющихся фрагментов ДНК (*Variable Number Tandem Repeat, VNTR*). В последние годы все больше внимания уделяется анализу гаплотипов – комбинаций сцепленных аллелей [Bondy B, 2005; Amare AT et al, 2017; Serretti A, 2017].

Изменение ДНК белков, участвующих в процессах биотрансформации лекарственных средств, могут приводить к синтезу ферментов с измененной активностью, что различным образом влияет на скорость метаболизма препаратов. Снижение активности фермента приводит к повышению в крови уровня метаболизируемого препарата и развитию побочных эффектов; увеличение активности фермента – к ускоренному метаболизму лекарственного вещества и, следовательно, его неэффективности [Кукес В.Г., 2008; Сычев Д.А., 2011]. При изучении фармакокинетики антидепрессантов преимущественное внимание уделяется генам, контролирующим синтез и работу изоферментов цитохрома Р-450 (CYP2D6, CYP2C19 и пр.) и транспортеров лекарственных средств (Р-гликопротеин) [Hicks J et al, 2015]. Система цитохрома Р-450 играет важнейшую роль в биотрансформации большинства лекарственных препаратов. Из более чем 50 изоферментов, катализирующих окисление различных препаратов и химических веществ, наиболее актуальными являются цитохромы CYP1A, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A [The Pharmacogene Variation Consortium]. Для психиатров наиболее интересны изоформы CYP3A, катаболизирующие около 50% психотропных препаратов, а также CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2C9 [Daly AK, 2003; Lindpaintner K, 2003]. В метаболизме антидепрессантов участвуют преимущественно CYP2D6, CYP2C19 [Samer CF et al, 2013].

Наибольшее число исследований антидепрессантов посвящено гену CYP2D6, для которого описано более 100 полиморфизмов [The Pharmacogene Variation Consortium]. Изофермент CYP2D6 метаболизирует большинство антидепрессантов – трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, мirtазапин, миансерин [Samer CF et al, 2013]. Носители различных аллельных вариантов гена распределены по 4 основным группам.

- «Медленные» метаболизаторы (*poor metabolizers, PM*) – гомозиготные носители двух дефектных или нулевых аллелей. Распространенность среди представителей европеоидной расы – 5–10%, и в несколько раз меньше среди азиатской и негроидной рас [Porcelli S et al, 2011; Samer CF et al, 2013]. В Европе 95–99% РМ являются носителями молчащих аллелей *3, *4, *6 и делеции аллеля *5 [Daly AK, 2003]. Частота аллеля CYP2D6*4 в европейских популяциях варьирует от 20 до 25 %, но у азиатских и африканских народов не превышает 1–2%.

- «Промежуточные» метаболитаторы (*intermediate metabolizers, IM*) – гетерозиготные носители одного аллеля, кодирующего активный фермент, и одного дефектного. Наиболее частые мутантные аллели – *CYP2D6*9*, **10*, **17* и **41*. Распространенность среди европеоидов составляет 10–15%, среди монголоидов – превышает 50%, и более 30% – среди африканских народов.

- «Быстрые» (сверхактивные) метаболитаторы (*ultrarapid metabolizers, UM*) – носители комбинации удвоения гена с любым активным аллелем. Распространенность – 1–10% среди европейцев с большей частотой в южных странах Европы.

- «Распространенные» (активные, средние, нормальные) метаболитаторы (*extensive metabolizers, EM*) – гомозиготные носители двух аллелей, кодирующих активный фермент, или носители одного удвоенного аллеля в комбинации с одним дефектным. Наиболее распространенный фенотип среди европеоидов – 60–85% [Bradford LD, 2002; Samer CF et al, 2013].

В России описаны «промежуточные» метаболитаторы – гетерозиготные носители «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5* (делеция гена), *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41*; «медленные» – гомозиготные носители мутантных аллелей; «быстрые» метаболитаторы – дупликация функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* [Сычев ДА, 2011]. Частота носительства аллельного варианта *CYP2D6*4* (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в российской популяции составляет до 30%, частота дупликаций функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* – до 3,4% [Gaikovitch EA et al, 2003].

В клинической практике для «быстрых» метаболитаторов (UM) требуется назначение более высоких доз, в то время как для «медленного» фенотипа (PM) характерен высокий риск развития побочных эффектов – по оценкам Chen S et al (1996) более чем в 2 раза (44% против 21% у гетерозиготных или гомозиготных носителей активных аллелей). У «медленных» метаболитаторов снижен клиренс нортриптилина, кломипрамина, дезипрамина, имипрамина, амитриптилина, пароксетина, флувоксамина, флуоксетина и венлафаксина [Bertilsson L et al, 2002]. Эффективная среднесуточная доза амитриптилина и нортриптилина варьирует для обладателей «медленного» и «быстрого» метаболизма от 10 до 500 мг/сут, кломипрамина – от 25 до 300 мг/сут. [Bertilsson L et al, 2002]. В обзоре Kirchheiner (2001) рекомендовано при терапии европеоидов с «медленным» метаболизмом снижение дозировок ТЦА на 50–80% и на 30% СИОЗС. Для «быстрых» метаболитаторов рекомендовано увеличение среднетерапевтических дозировок нортриптилина на 260%, миансерина на 300% [Kirchheiner J et al, 2001]. В отечественном исследовании выявлена достоверная связь развития побочных эффектов при применении амитриптилина у носителей генотипов *CYP2D6*1/*4* и *CYP2D6*4/*4* [Псарева НА и соавт, 2013]. При непереносимости антидепрессантов, метаболизируемых изоферментами *CYP2C19* и

CYP2D6, авторы рекомендуют антидепрессант Азафен (пипофезин), в биотрансформации которого участвует преимущественно CYP1A2 [Савельева МИ и соавт, 2008].

Изофермент CYP2C19 метаболизирует антидепрессанты амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, флуоксетин, сертралин, циталопрам, венлафаксин и моклобемид [Samer CF et al, 2013]. На сегодняшний день изучено 35 полиморфизмов в гене *CYP2C19*, носителей которых классифицируют на 3 группы: «распространенные» (ЕМ), «медленные» (РМ) и «быстрые» метаболитаторы (УМ). Большинство РМ являются носителями мутантных аллелей *2 и *3, при которых снижается активность фермента, в то время как аллель *17 повышает активность фермента и характерен для «быстрого» фенотипа [Samer CF et al, 2013]. Распространенность аллельных вариантов различается в разных расах: *CYP2C19**2 встречается у 15% африканцев, 29–35% в Азии, 12–15% европеоидов и 61% у народов Океании. *CYP2C19**3 в основном встречается у азиатов (5–9 % в Азии, менее 0,5% у европеоидов). Частота аллеля *CYP2C19**17 в Африке составляет 16%, в Азии – 3–6 % и у представителей белой расы – 16–21%. [Scott SA et al, 2011; Martis S et al, 2013]. Частота *CYP2C19**2 и *CYP2C19**3 в российской популяции составляет 11,4% [Gaikovitch EA et al, 2003]. У носителей «медленных» аллельных вариантов чаще развиваются нежелательные лекарственные реакции. При терапии этой группы больных рекомендовано снижение доз антидепрессантов (имипрамина, сертралина) на 50–70% [Lorenzini KI et al, 2012].

Р-гликопротеин – мембранный белок, регулирующий проникновение через гематоэнцефалический барьер химических веществ, в т.ч. лекарственных средств [Eyal S et al, 2010]. Субстратами Р-гликопротеина являются многие антидепрессанты: амитриптилин, циталопрам, имипрамин, доксепин, флуоксетин, флувоксамин, нортриптилин, пароксетин, венлафаксин [Linnet K et al, 2008; O'Brien FE et al, 2012]. Кодировывает белок ген ABCB1, известный также как ген множественной лекарственной устойчивости MDR1 (*multidrug resistance gene*) [Singh AB et al, 2012]. Полиморфизмы в гене MDR1 модулируют экспрессию и функцию транспортного белка, влияя тем самым на фармакологические эффекты антидепрессантов. Наиболее изученные аллельные варианты, ассоциируемые с эффективностью антидепрессантов, – SNP-полиморфизмы rs1045642, rs2032582 и rs2032583 [Rosenhagen MC et al, 2011]. Полиморфизм rs2032582, представляющий однонуклеотидную замену гуанина на аденин или тимин в положении 2677, приводит к структурным изменениям в аминокислотной последовательности белка. Результаты исследований показывают большую эффективность пароксетина у носителей генотипов Т/Т, Т/А или А/А, циталопрама – у носителей генотипа GG/GT [Porcelli S et al, 2011]. Замена цитозина на тимин в положении 3435 (rs1045642) ассоциируется с повышением уровня флувоксамина в плазме и с меньшей эффективностью пароксетина [Porcelli S et al, 2011]. Nikisch G. и соавт. (2008), оценивали значимость влияния полиморфизмов rs1045642 и

rs2032582 на эффективность эсциталопрама. Было выявлено, что 2677GG/GT генотип ассоциируется с лучшим ответом на лечение по сравнению с 2677TT генотипом, в то время как для rs1045642 значимой связи выявлено не было. Для носителей аллеля С (варианты CC или CT) полиморфизма rs2032583 описан значительно более высокий, по сравнению с другими аллельными вариантами, уровень достижения ремиссии после 4-х недель лечения амитриптилином, циталопрамом, пароксетином или венлафаксином [Uhr M et al, 2008], и более значимый риск ортостатической гипотензии при применении нортриптилина [Roberts RL et al, 2002]. Немецкие исследователи, изучавшие методику генотипирования больных депрессией как стратегию повышения эффективности антидепрессивного лечения, показали, что у носителей генотипа TT/GG полиморфизмов rs2032583 и rs2235015 увеличение дозировок антидепрессантов, являющихся субстратами Р-гликопротеина, связано с меньшей продолжительностью пребывания в стационаре, в то время как другие терапевтические тактики (например, смена на антидепрессант, не являющийся субстратом Р-гликопротеина) не показали значимую связь с лучшим результатом лечения [Breitenstein B et al, 2014].

В работе российских авторов (2010) изучалась переносимость различных антидепрессантов (пароксетин, амитриптилин, кломипрамин, венлафаксин, милнаципран, циталопрам, мirtазапин, тианептин) в группе из 76 больных депрессией [Ташенова А.И. и соавт, 2010]. Выявлено, что генотип С3435ТТ прогнозирует развитие нежелательных лекарственных реакций, при этом чувствительность теста составила – 17%, специфичность – 58%.

Для генетических полиморфизмов MDR1 также описаны этнические различия. В эпидемиологическом исследовании Игнатьева ИВ (2007) частота аллеля 3435Т в полтора раза выше у коренных жителей Чукотки (63,6%) по сравнению с русскими (49,6%) и с казахами (44,0%). Генотип 3435ТТ встречается у них почти в два раза чаще (42,4%), чем у русских (26,6%) и у казахов (25,0%).

Значительное число исследований посвящено изучению генетических полиморфизмов серотонинового транспортера (*SLC6A4*), играющего важную роль в фармакодинамике антидепрессантов большинства классов (СИОЗС, ТЦА, селективные ингибиторы обоатного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН)). Наиболее изученный полиморфизм 5-HTTLPR в промоторе гена *SLC6A4* ассоциируется с эффективностью таких антидепрессантов как сертралин, пароксетин, циталопрам и флувоксамин. Полиморфизм сайта представлен длинным (L) и коротким аллелем (S), различающимися наличием\отсутствием участка из 44 нуклеотидных оснований. S-аллель снижает транскрипционную активность гена *SLC6A4* и экспрессию белка-переносчика серотонина, что сопровождается уменьшением обратного захвата медиатора [Kunugi H et al, 1997]. Согласно данным мета-анализа Serretti A et al (2007) у пациентов, гомозиготных по S-аллелю, антидепрессивный эффект при приеме СИОЗС развивается медленнее, и

ниже уровень достижения ремиссии. В исследовании Smits K et al (2007) у больных гомозиготных по S-аллелю риск развития нежелательных лекарственных явлений при лечении СИОЗС (аллергические реакции, увеличение веса, слабость, утомляемость) был ниже, чем у гетерозиготных носителей (отношение шансов 1,77 и 2,37 соответственно). Большинство исследователей подтверждают эти результаты, но только в отношении европеоидной расы. Изучение полиморфизма 5-HTTLPR в азиатских популяциях дает противоречивые результаты. Некоторые авторы сообщают о большей эффективности антидепрессантов у больных с коротким аллелем [Kim DK et al, 2000; 2006; Yoshida K et al, 2002]; некоторые – об отсутствии какой-либо взаимосвязи фармакологического ответа с данным полиморфизмом [Yoshida K et al, 2004; Yoshimura R et al, 2009]; часть исследований выявляет больший антидепрессивный эффект у носителей L-аллеля [Lee MS et al, 2004; Hong CJ et al, 2006; Kato M et al, 2006]. Частота аллельных вариантов полиморфизма 5-HTTLPR в популяциях европеоидной и монголоидной рас различается – частота S-аллеля составляет 42% и 79% соответственно [Kunugi H et al, 1997]. Porcelli S et al (2012) по данным мета-анализа 33 исследований, изучавших взаимосвязь 5-HTTLPR-полиморфизма с эффективностью антидепрессантов (СИОЗС), заключили, что прогностическая значимость данного полиморфизма для азиатской популяции низка.

Этнические различия 5-HTTLPR подтверждаются и при сравнении европеоидной и афроамериканской популяций – распространенность S-аллеля среди представителей негроидной расы вдвое ниже [Odgerel Z et al, 2013]. Данных, дающих возможность предсказывать антидепрессивный ответ, в данной этнической выборке получено не было [Kraft JB et al, 2007; Odgerel Z et al, 2013]. Интересно исследование Benedetti F et al (2008), показавшее, что у носителей короткого аллеля 5-HTTLPR при терапии депрессии более эффективно применение препаратов лития, чем монотерапия антидепрессантами. По мнению исследователей, одно из объяснений таким фармакогенетическим интеракциям связано со способностью лития блокировать рецептор серотонина типа 1A, который известен как индуктор обратного захвата серотонина. Так как предполагается, что у носителей S-аллеля снижена продукция белка-переносчика серотонина и повышена концентрация серотонина в синаптической щели, то последующая гиперактивация пресинаптических серотониновых рецепторов может провоцировать нарушение серотониновой трансмиссии. В связи с этим было высказано предположение, что добавление лития в схему антидепрессивной терапии целесообразно при генетически обусловленной неэффективности антидепрессантов у пациентов с S-аллелем [Carli M et al, 1997; Benedetti F et al, 2008].

Также с эффективностью антидепрессивной терапии связывают SNP-полиморфизм rs25531, присутствующий исключительно при наличии аллеля 5-HTTLPR*L и влияющий на транскрипцию гена и соответственно на уровень экспрессии белка [Damberg M, 2005; Kraft JB et al, 2005]. В исследо-

вании 100 пациентов, принимавших СИОЗС, выявлена значимая связь полиморфизма rs25531 с фармакологическими эффектами антидепрессантов (ответ на терапию и развитие побочных эффектов), причем уровень транскрипции гена *SLC6A4* у носителей 5-HTTLPR*L/G сравним с уровнем транскрипции у носителей короткого аллеля 5-HTTLPR [Staecker J, 2013]. Британские ученые в крупном сравнительном исследовании, включавшем более 800 больных, получавших терапию эсциталопрамом и нортриптилином, не обнаружили достоверных ассоциаций маркера rs25531 с эффективностью или переносимостью антидепрессантов, тяжестью депрессии, уровнем препаратов в плазме, но выявили неравновесие по сцеплению полиморфизмов rs25531 и 5-HTTLPR [Huezo-Diaz P et al, 2009]. Схожие данные получили исследователи из Национального Института Здоровья США, изучавшие более 3500 больных депрессией европеоидной и афроамериканской популяций и не обнаружившие достоверных ассоциаций гаплотипа 5-HTTLPR/rs25531 и каких-либо фенотипических (в т.ч. терапевтических) характеристик [Odgerel Z et al, 2007]. Выводом крупного исследования STAR*D, также не выявившим взаимосвязи 5-HTTLPR или гаплотипа 5-HTTLPR/rs25531 с эффективностью циталопрама в группе из 1914 больных депрессией, явилось заключение, что целесообразно комплексное изучение генетических особенностей всех белков, вовлеченных в трансмиссию или метаболизм серотонина (серотониновый транспортер, серотониновые рецепторы, триптофангидроксилаза, моноаминоксидаза) [Kraft JB et al, 2007].

Изучен еще один VNTR полиморфизм белка-переносчика серотонина – Stin2, локализованный в 2-м интроне гена *SLC6A4*. Длинный аллель гена содержит 12 tandemных повторов, состоящих из 16,17 нуклеотидных оснований; короткий аллель – 9,10 повторов. Частота L-аллеля среди представителей белой расы составляет 59%, в азиатской популяции – 89% [Kunugi H et al, 1997]. LL-генотип ассоциируется с большей эффективностью антидепрессивной терапии в азиатских странах, но для европейской популяции уровень прогностической значимости низкий [Smits KM et al, 2008; Porcelli S et al, 2012].

В России исследований взаимосвязи генетических особенностей белков серотонинергической системы с эффективностью антидепрессантов не проводилось, но изучались генетические предпосылки к развитию психических расстройств (шизофрения, депрессия, невротические и личностные расстройства). Т.Г. Носкова (2010) изучала генетические маркеры повышенного риска развития монополярной депрессии в различных этнических группах русских и татар. Изучались 63 полиморфных локуса, в т.ч. гены *SLC6A4*, *HTR1B*, *HTR1A*, *HTR2A*, а также анализировались ассоциации возможных гаплотипов исследованных полиморфных локусов с риском развития депрессии. Сравнительное исследование 240 пациентов (129 – татары, 111 – русские) с депрессией и 377 здоровых индивидов выявило некоторые межэтнические различия. Так, короткий аллель 5-HTTLPR у татар являлся

маркером риска развития депрессии, что в целом соответствует результатам, полученным для европеоидных групп [315]. Для русских достоверных значений по данному маркеру получено не было. Также в группе татар в отличие от русских был выявлен повышенный риск развития депрессии среди носителей гаплотипа SLC6A4*S*10 (5-HTTLPR, rs25531 и Stin2 VNTR). Исследование подтверждает связь генетических особенностей белков серотонинергической системы с развитием депрессии для российской популяции, что повышает вероятность получения достоверных результатов при проведении фармакогенетических исследований антидепрессивной терапии в России. Работа не доказала межэтнические различия при генотипическом прогнозировании риска развития депрессии, но и не опровергла их. Возможно, это связано с недостаточным числом исследованных больных депрессией. На достоверность результатов также повлияло отсутствие рандомизации сравниваемых групп.

Белок-переносчик дофамина (DAT) играет ключевую роль в процессе регуляции дофаминергической трансмиссии посредством обратного захвата дофамина из синаптической щели и доставки его обратно в пресинаптический терминал. Ген переносчика дофамина (*SLC6A3*) ассоциируется с развитием ряда психических расстройств: шизофренией [Sáiz PA et al, 2010], зависимости от психоактивных веществ [Марусин А.В. и соавт, 2008], депрессии [Гафаров В.В. и соавт, 2012; Pinsonneault JK et al, 2011], синдрома гиперактивности с дефицитом внимания [Feng Y et al, 2005]. VNTR—полиморфизм длиной 40 пуриновых оснований представлен аллельными вариантами 9 и 10 копий. Kirchheiner J et al (2007) описали наличие хотя бы одного аллеля с 9 повторами как предиктор худшего ответа на терапию антидепрессантами. Однако дальнейшее исследование Saung WT et al (2014) не подтвердили эти данные.

Таким образом, результаты исследований генетических особенностей белков серотонинергической системы, как основных участников формирования антидепрессивного ответа, дают предпосылки для выделения предикторов ответа на фармакотерапию, но прогностическая значимость большинства из них не определена. Результаты работ противоречивы вследствие существенных различий в методологических подходах к проведению исследований, достоверность экспериментов недостаточна из-за методических недостатков дизайна исследований. Для получения значимых результатов необходимо комплексное изучение белков, участвующих в патофизиологических механизмах депрессии.

Глава 2

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ МОНОПОЛЯРНОГО ТЕЧЕНИЯ

2.1. Психопатология депрессивных расстройств

Депрессивные расстройства монополярного течения значительно различаются в их клинических проявлениях, ответе на терапию, взаимосвязи с различными факторами риска. Современная диагностическая процедура, квалифицируя под рубрикой «большое депрессивное расстройство» гетерогенную группу различных состояний, использует калькуляцию симптомов из набора некоторых, наиболее часто встречающихся и значимых признаков. Такой формализованный подход приводит к тому, что под данный диагноз подходят 227 различных комбинаций симптомов [van Loo HM, et al, 2012]. При таком широком спектре вариаций два пациента с диагнозом большого депрессивного расстройства могут иметь только один общий симптом. Попытки структурировать депрессивные расстройства монополярного течения по клиническим или иным признакам не принесли значимых, применимых в клинике, результатов. Описательный подход, использованный при определении типологии монополярной депрессии, предлагает, по меньшей мере, 15 депрессивных подтипов, дифференциация которых проводилась на основе выраженности депрессивной симптоматики, конкретных комбинаций симптомов (меланхолическая, атипичная, психотическая), особенностях дебюта заболевания (возраст начала заболевания, сезонность фаз, послеродовые депрессии), особенностях течения (однократный эпизод, рекуррентное, хроническое течение) [Baumeister H, Parker G, 2012; Fried EI, Nesse RM, 2015 (a); van Loo HM, 2015]. Инструментальные исследования в последние годы добились весомого успеха в описании патогенеза депрессии, но, ни для каких клинически определяемых депрессивных подтипов не было доказано специфических (генетических, нейровизуализационных, гормональных и пр.) характеристик. Более того существующие диагностические стандарты скорее мешают прогрессу в биологических исследованиях депрессии. Процедура финансирования исследований требует при планировании дизайна строгого соответствия критериев отбора пациента критериям диагностических классификаций [van Loo, HM, 2015; Fried EI et al, 2016; Maj M, 2016]. Таким образом, научная работа превращается в попытку найти специфические изменения

в гетерогенной группе различных состояний, объединенных в одной диагностической категории – большое депрессивное расстройство.

Изучение психопатологии депрессии в настоящее время не ограничивается чисто дескриптивным подходом и, вместо попыток эмпирически выделить депрессивные подтипы, используется математическая обработка полученных клинических данных. Для систематизации симптоматики депрессии применяются методы статистической обработки, способные распознавать закономерности в полиморфной психопатологической симптоматике гетерогенной группы расстройств депрессивного спектра.

С 2013 по 2018 гг. на базе Сеченовского университета было проведено наблюдательное проспективное исследование группы больных в возрасте от 18 до 75 лет (включительно) с депрессивными расстройствами монополярного течения. Дизайн исследования (Рисунок 1) был рассмотрен и одобрен на заседании Локального Комитета по этике Сеченовского университета. Все исследуемые соответствовали критериям МКБ-10 для первого депрессивного эпизода F32, рекуррентного депрессивного расстройства F33, дистимии F34.1 и невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств, при наличии клинической депрессии, F4. Биполярное течение аффективной патологии, хроническая депрессия (безремиссионное течение более 2-х лет), галлюцинации, бред, неконгруэнтный аффекту, когнитивные нарушения, соответствующие умеренной или тяжелой деменции, употребление психоактивных веществ, острая соматическая и неврологическая патология, были определены как критерии невключения. В методы обследования были включены клинико-психопатологический и психометрические методы: шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), шкала общего клинического впечатления (CGI), госпитальная шкала депрессии и тревоги (HADS), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), шкала комплаентности Мориски-Грин, шкала оценки побочных эффектов (UKU). Для сбора клинических данных была разработана оригинальная карта обследования (см. приложение). На первом этапе проведен скрининг 450 больных согласно критериям включения. Из исследования были исключены пациенты, у которых при подробном расспросе в анамнезе были выявлены гипоманиакальные или смешанные состояния, несмотря на клинический диагноз, соответствующий монополярному течению аффективной патологии. В дальнейшем из исследования были исключены: больные, у которых в течение 12 недель наблюдения развивались галлюцинаторные расстройства, бред, несоответствующий аффекту, или психопатологические расстройства более высокого регистра; больные, отказавшиеся в течение 12 недель наблюдения от участия в исследовании; больные, не явившиеся на очередной осмотр. Таким образом, в окончательный анализ было включено 388 больных. Основные клинико-демографические характеристики больных, включенных в исследование, представлены в Таблице 1.

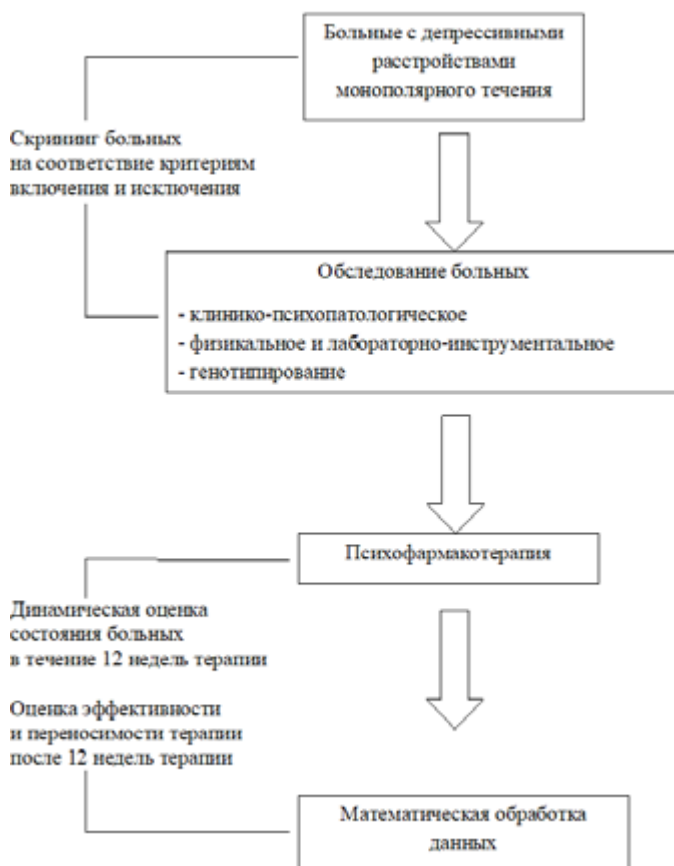


Рис. 1. Схема исследования

Табл. 1. Клинико-демографические характеристики больных с депрессивными расстройствами монополярного течения

Показатели	абс, (%) / средн ± ст.откл.
Общее число больных; абс. (%)	388 (100%)
Мужчин / Женщин	74 (19,1%) / 314 (80,9%)
Средний возраст; лет	47,2 ± 14,0
Семейное положение; состоит в браке/не состоит в браке	188 (48,5%) / 200 (51,5%)
Образование; высшее/среднее и средне-специальное	198 (51,0%) / 190 (49,0%)
Трудовая занятость; работает/не работает (в т.ч. пенсия, инвалидность)	196 (50,5%) / 192 (49,5%)
Национальность; русский/другое	347 (89,4%) / 41 (10,6%)
Индекс массы тела (0 день); <18/18-25/>25	30 (7,7%) / 255 (65,7%) / 103 (26,5%)

Окончание таблицы 1

Конституция; астения/нормостения/гиперстения	51 (13,1%) / 255 (65,7%) / 82 (21,1%)
Хронические соматические заболевания; да/нет	219 (56,4%) / 169 (43,6%)
Сопутствующая неврологическая патология; да/нет	51 (13,1%) / 337 (86,9%)
Табакокурение; да/нет	153 (39,4%) / 235 (60,6%)
Органические факторы; да/нет	224 (57,7%) / 164 (42,3%)
Наследственная отягощенность по психической патологии; да/нет	179 (46,1%) / 209 (53,9%)
Перинатальная патология; да/нет	57 (14,7%) / 331 (85,3%)
Невротические реакции в детском возрасте; да/нет	97 (25,0%) / 291 (75,0%)
Личностные аномалии в преморбиде; да/нет	156 (40,2%) / 232 (59,8%)
Диагноз (МКБ-10)	
Депрессивный эпизод; F32.1-3	89 (22,9%)
Рекуррентное аффективное расстройство, депрессивный эпизод; F33.1-3	245 (63,1%)
Дистимия; F34.1	23 (5,9%)
Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства; F4	31 (8,0%)
Средняя длительность заболевания; лет	13,4±12,1
Средний возраст начала заболевания; лет	34,9±14,6
Первый депрессивный эпизод	96 (24,7%)
Тип течения: рекуррентный	225 (58,0%)
Тип течения: хронический	67 (17,3%)
Среднее число депрессий в анамнезе	3,5±4,1
Средняя длительность последней ремиссии; лет	1,1±1,6
Средняя длительность ремиссий; лет	3,3±5,0

Группа из 188 больных обследована по полиморфным маркерам гена серотонинового транспортера 5-HTTLPR, STin2 и гена дофаминавого транспортера 3'-VNTR. В группе из 98 больных изучены полиморфизмы гена *CYP2D6*: rs1135840, rs1065852, rs28371725, rs16947, rs3892097; *CYP2C19*: rs4244285, rs12248560, rs4986893; *ABCB1*: rs1045642, rs2032582 (3095G>A и 3095G>T), rs1128503. Результаты анализа генетической структуры представлены в Таблицах 24–30 (см. Приложение). Распределение частот аллелей и генотипов по изучаемым маркерам соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p>0,05$) для европеоидной популяции [Kunugi H et al, 1997; Hicks J et al, 2015]. Таким образом, представленная выборка была репрезентативна по изучаемому параметру – частотам генотипов и аллелей.

Депрессивные расстройства монополярного течения у больных в нашем исследовании отличались полиморфизмом и были представлены широким спектром аффективной психопатологической симптоматики: типичными симптомами депрессии (сниженное настроение, психомоторная ретардация или ажитация, тоска, тревога, снижение побуждений и интересов, нарушения сна с затрудненным засыпанием и ранними пробуждениями, снижение аппетита и веса, идеаторное обеднение с депрессивным окрасом мышления и формированием депрессивных идей сверхценного или бредового (соответствующих аффекту) характера, суицидальные мысли); атипичной симптоматикой (гиперсомния, увеличение аппетита и веса). У больных с депрессивными расстройствами помимо проявлений депрессивного синдрома наблюдались такие симптомы как эмоциональная лабильность, психическая и физическая истощаемость, когнитивные расстройства, сенестопатии и ипохондрия, obsessions и фобии, психопатоподобные симптомы. Синдромальная квалификация депрессивных расстройств [Тиганов А.С., 1999] показала следующее распределение депрессивных синдромов (Рисунок 2). Наиболее часто наблюдались тревожно-депрессивный (27,1%) и меланхолический (21,9%) синдромы. У 13,4% больных в клинической картине наиболее ярко была представлена сенесто-ипохондрическая симптоматика. Психопатологическая симптоматика с превалированием проявлений апатии наблюдалась у 15,7% больных; адинамией – 7,9%. Депрессии с явным дисфорическим компонентом отмечены у 5,7% больных. Бред, конгруэнтный аффекту развивался у 5,2% пациентов. Наиболее редко в нашем исследовании наблюдались анестетические формы депрессии – 3,1% больных.

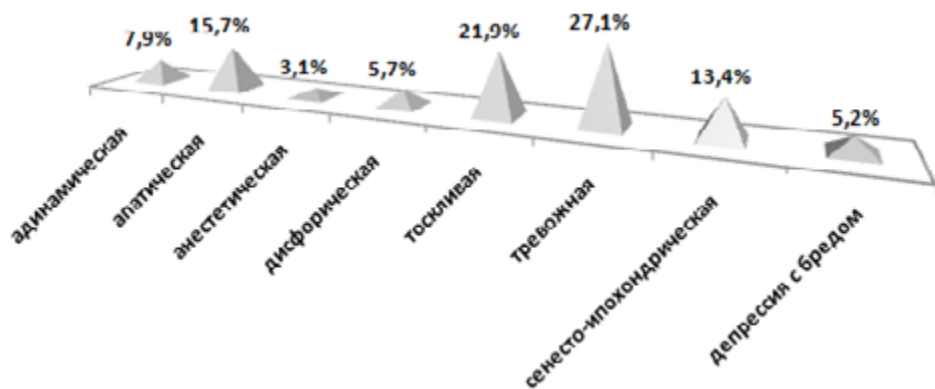


Рис. 2. Распределение депрессивных синдромов

При психометрической оценке с помощью шкалы MADRS тяжесть депрессии до начала терапии оценена как легкая (суммарный балл MADRS 15–25) у 25,1% больных; умеренная (суммарный балл MADRS 26–30) –

31,2%; тяжелая (суммарный балл MADRS >30) – 43,6%. Средний суммарный балл по шкале MADRS до начала терапии соответствовал $30,7 \pm 8,9$. Распределение депрессивных симптомов при оценке с помощью шкалы MADRS представлено на рисунке 3. Средний суммарный балл при оценке с помощью госпитальной шкалы составил: субшкала «тревога» – $12,8 \pm 3,6$ баллов; субшкала «депрессия» – $12,2 \pm 3,0$ балла. Средний суммарный балл по шкале MMSE составил $25,3 \pm 2,9$.

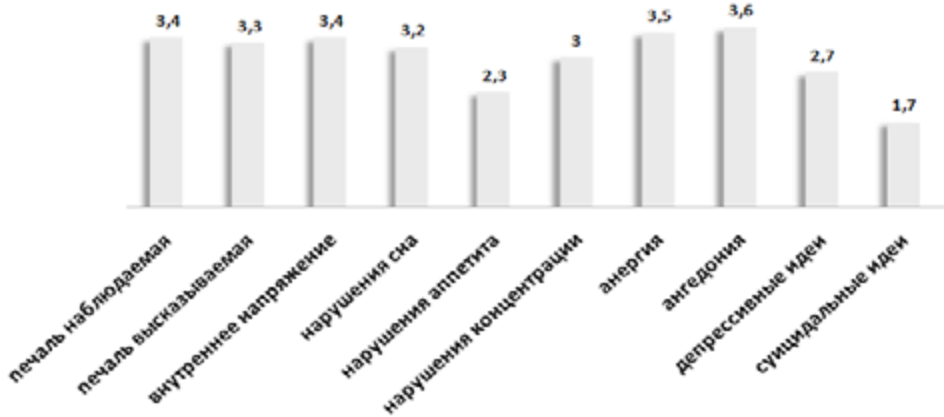


Рис. 3. Распределение депрессивных симптомов при психометрической оценке
(средний суммарный балл MADRS)

Клиническая иллюстрация 1

Больная А., 40 лет, временно не работает.

Анамнез (со слов больной, ее брата, по данным медицинской документации): наследственность – среди родственников больной никто у психиатра не наблюдался. Отец больной работал электромонтажником. По характеру был человеком вспыльчивым, несдержанным, злоупотреблял алкоголем. Свободное время с удовольствием проводил с детьми, играл с ними в шашки, нарды. Умер в возрасте 55 лет от осложнений, развившихся вследствие сердечно-сосудистого заболевания. Мать больной по образованию фармацевт, работала на заводе лаборантом. Со слов больной, «по характеру всегда была общительным, жизнелюбивым человеком, но детей воспитывала в строгости». Больная рассказывает, когда матери было 43 года, родители развелись «на почве супружеской неверности», после чего мать стала более замкнутой, временами раздражительной, часто плакала, плохо спала, выглядела уставшей. Такое состояние длилось около 6 месяцев, по данному поводу к психиатру не обращалась. В 2004 году двоюродный брат больной попал под поезд, получил многочисленные травмы. Мать больной винила себя в случившемся, говорила, что «не смогла уберечь племянника от трагедии», с этого времени резко снизилось настроение, пропал аппетит, стала часто

просыпаться по ночам, быстро уставала от повседневных дел, выглядела подавленной, временами напряженной. Продолжала работать. Такое состояние длилось около 2-х лет, к психиатру не обращалась. Сестра больной, 49 лет, по образованию инженер-химик, работает по специальности, замужем, имеет 2-х детей. В течение многих лет живет с семьей в Нидерландах. По характеру «эмоциональный, открытый, жизнерадостный человек». Отношения больной с сестрой всегда были «теплыми», однако «своими проблемами друг с другом никогда не делились». Причиной этому больная считает «значительную» разницу в возрасте. Со слов больной, сестра после вторых родов отмечала снижение настроения, не было желания чем-либо заниматься, все время хотела спать, говорила, что у нее «апатия». Такое состояние длилось около 2х месяцев, к психиатру не обращалась. Брат больной, 30 лет, имеет среднее специальное образование, в настоящее время успешно занимается предпринимательской деятельностью. Женат, имеет ребенка. По характеру человек «открытый, общительный, отзывчивый, ранимый»; имеет много друзей.

Больная родилась вторым по счету ребенком в семье. Родилась весом 700 г, раньше предполагаемых сроков. Около 2-х месяцев находилась в родильном доме под наблюдением врачей. В возрасте одного года больная стала воспитываться дедом и бабушкой в другом городе. С ними больная проживала до 5 лет, в дальнейшем с родителями. В возрасте 3-х лет больная пошла в детский сад, где бабка работала уборщицей. Больная росла послушным, застенчивым ребенком, любила подвижные игры. Когда больной исполнилось 5 лет, отец подарил ей щенка, «очень обрадовалась», стала много времени проводить, играя с собакой, гуляя с ним во дворе. В 7 лет пошла в школу, учиться нравилось, всегда выполняла домашние задания, однако успеваемость была средняя. Любимыми предметами были литература, биология, труды. Математика давалась тяжелее. На уроках физкультуры единственная из одноклассниц выполняла все нормативы. Больная рассказывает, что «отношения с одноклассниками складывались сложные: были несколько девочек, с которыми дружила, остальные дети не хотели общаться, считали, что я много командую». В старших классах со сверстниками практически не общалась, т.к. «не чувствовала в этом необходимости», в свободное от школы время читала книги (большой интерес вызывали романы и детективы), шила, вязала, любила готовить различные блюда для всей семьи. В возрасте 17 лет родители больной развелись. Уход отца из семьи восприняла спокойно, «старалась поддержать мать». После развода больная с отцом виделась редко, но «всегда была рада встречам».

После окончания школы (18 лет) больная поступила в медицинское училище. Учиться нравилось, все дисциплины давались легко, «быстро влилась в новый коллектив». Учебу успешно совмещала с работой продавцом в буфете при училище. Во время прохождения практики в больнице познакомилась с мужчиной, который находился на лечении, после выписки на-

чали встречаться. Отношения продлились 4 года. Расстались, со слов больной, «по обоюдному согласию, просто больше не было общих интересов». Успешно окончив училище, больная устроилась работать медицинской сестрой в урологическое отделение, где познакомилась с будущим мужем. Со слов больной, он был пациентом отделения, где она работала. В возрасте 24 лет больная вышла замуж. По словам больной «мужа в то время не любила», согласилась выйти замуж, потому что «он был надежным человеком, сильно ее любил, заботился, а мне хотелось семью, детей». В возрасте 25 лет первая беременность, протекавшая без патологии, роды в срок. Со слов больной, «сразу почувствовала себя матерью», была рада рождению сына, с удовольствием занималась его воспитанием. Больная рассказывает, что супругу в этот период приходилось много времени проводить на работе, поэтому все заботы о сыне легли на нее, по уходу за ребенком больной помогала мать. Ребенок рос и развивался соответственно возрасту. В возрасте 28 лет вторая беременность, роды в срок, стремительные, с внутриутробной гипоксией плода. Дочь родилась с обвитием пуповины. Со слов больной, врачи ставили диагноз: правосторонний гемипарез, по этому поводу до 2х-летнего возраста дочь наблюдалась у невролога, симптоматика в скором времени редуцировалась. Больная рассказывает, что «сразу после родов было ощущение счастья, теплоты», а после выписки из родильного дома стала быстро уставать, раздражалась, когда ребенок плакал, могла сорваться, начинала кричать, в этот период снизилось настроение, стал хуже аппетит, по ночам приходилось часто вставать на плач дочери. Примерно в это же время сын пошел в детский сад, с трудом адаптировался к коллективу, дети его стали дразнить, обижать. По ночам «сына мучили кошмары, просыпался в слезах». По этому поводу обратились к психологу, ребенка перевели в другой детский сад, где он с удовольствием общался со сверстниками, через некоторое время нормализовался ночной сон. Со слов больной, муж принимал активное участие в решении данной проблемы, старался поддерживать. На протяжении всего этого времени фон настроения оставался равномерно сниженным, больная отмечает, что «это не мешало ухаживать за детьми, заниматься их воспитанием, вести домашние дела, просто не было чувства радости». Больная рассказывает эпизод, когда они с сыном пошли в цирк, «после представления впервые в голову пришла мысль, что я разучилась смеяться». Такое состояние продолжалось около двух лет, затем постепенно настроение выравнивалось, «вернулась радость».

В возрасте 30 лет по инициативе мужа поступила в институт на вечернее отделение факультета менеджмента. Учиться нравилось, сессии сдавала вовремя, «сразу нашла общий язык с одногруппниками». На втором курсе учебу успешно совмещала с работой страховым агентом. В возрасте 32 лет третья беременность, сопровождавшаяся гипертонусом матки. Во время беременности была тревожной, беспокоилась о состоянии здоровья ребенка, часто плакала. Роды произошли раньше срока, протекали без осложне-

ний. После выписки из родильного дома стало быстро нарастать ощущение усталости, быстрой утомляемости, продолжало ухудшаться настроение. «Пропал» аппетит, практически перестала спать по ночам, часто будил плач ребенка, вставала, потом долго не могла заснуть; по утрам «чувствовала себя разбитой, не хотелось ничего делать». Стала раздражительной, часто плакала без видимой причины, стало трудно себя контролировать, кричала на детей и мужа. Часто думала о том, что «не может дать своей семье той любви, радости, которой они заслуживают». Винаила себя в «холодности» чувств к супругу, считала, что «никогда не сможет его любить, так как он любит ее». В связи с данным состоянием обратилась за помощью к гомеопату, около 3х месяцев принимала назначенное лечение, на фоне которого, со слов больной, состояние улучшилось: стала спокойнее, появился аппетит, нормализовалось настроение и ночной сон. Однако периодически возникали мысли о том, что она «безрадостная мать», поэтому «не может ничего хорошего дать детям», постоянно тяготила мысль о том, что «она не может ответить мужу взаимностью в чувствах».

После отпуска в связи с уходом за ребенком больная продолжила обучение в институте, в возрасте 35 лет успешно защитила диплом. По окончании устроилась работать на должность экономиста в частную компанию, где успешно проработала 3 года. Со слов больной, отношения в коллективе складывались «теплые», с желанием выполняла порученную ей работу. В возрасте 37 лет больная родила четвертого по счету ребенка, беременность и роды протекали без патологии. В связи с рождением четвертого ребенка, по инициативе мужа, старший сын переехал жить к бабушке по отцовской линии. Больная отнеслась к этому негативно, считала, что это неправильно, переживала, однако согласилась с мнением мужа, объясняя, что «в квартире просто не хватало места для проживания такого большого количества людей». С этого времени снизился фон настроения, быстро уставала от повседневных забот, стало в тягость ухаживать за младенцем. В возрасте 38 лет больная с мужем и тремя детьми переехали жить в частный дом. Старший сын остался у бабуки, «т.к. учился в 11 классе, не хотели перед выпускными экзаменами переводить в другую школу». Со слов больной, переезд оказался тяжелее, чем она ожидала, «выбил из колеи», несмотря на то, что муж старался ей во всем помогать, поддерживал. Перестала справляться с домашними делами, нарастала усталость, постоянно хотелось спать, снизился аппетит – «заставляла себя поесть хотя бы раз в сутки», не могла находиться одна с ребенком. Рассказывает: «он постоянно плакал, хотелось, чтобы он хоть на минуту замолчал», «видимо, чувствовал моё состояние, слабость и неуверенность». Со слов больной, «со временем становилось только хуже – нарастала апатия, раздражали запахи, еда, которою готовила, казалась невкусной, когда ходила в магазин, часами ходила, не могла выбрать продукты, считала себя плохой матерью и женой. Больная с жалобами на снижение аппетита, жидкий стул в течение нескольких меся-

цев обратилась в поликлинику, там дали направление в санаторий. Со слов больной, после санаторного лечения почувствовала себя немного лучше: появилось больше сил, нормализовался сон и аппетит, стул. Стала менее раздражительной, настроение немного улучшилось, однако, по-прежнему оставалось сниженным, «на автомате занималась домашними делами, возила детей в школу, на дополнительные занятия. Больная описывает «все было спокойно, но в то же время не было таких моментов, когда бы меня что-то радовало, приносило удовольствие». В возрасте 39 лет между супругами возникла ссора, в ходе которой муж сообщил больной, что «любит другую женщину», попросил развода. Больная, вспоминая об этих событиях, рассказывает, что для нее «это стало полной неожиданностью, я безгранично доверяла этому человеку, все никак не могла понять, что произошло, казалось, что жизнь закончилась, все как будто рухнуло». Со слов больной, муж «обвинил ее в том, что никогда не чувствовал себя любимым». Развод оформили в кратчайшие сроки, муж старался помогать материально, приходил, чтобы помочь по хозяйству, забирал младших детей на выходные. Со слов больной, «держалась до мая», старалась больше времени уделить детям, продолжала работать. Пробовала заняться предпринимательской деятельностью, но «не хватило сил» – стала нарастать усталость, ухудшилось настроение, была сонлива, младший ребенок постоянно капризничал, появились мысли, что «не справляется с воспитанием детей», считала виноватой себя в разводе с мужем; не могла смотреть на свое отражение, было противно от того как я выгляжу». Появились мысли о том, что «незачем жить», «не сможет дать должное воспитание детям», «с такой матерью у них нет будущего». Больная рассказывает, как поехала на дачу, пошла в лес, там «ввела в вену 20 см³ воздуха». Со слов больной, в это время позвонил муж, она рассказала ему о том, что сделала, он сразу приехал, вызвал бригаду СМП, которая доставила ее в психиатрический стационар. Больная находилась на стационарном лечении 2 недели, получала терапию амитриптилином, циклодолом. Со слов больной, на фоне проводимого лечения, состояние значительно улучшилось – «повысился жизненный тонус, улучшилось настроение, появились позитивные мысли, вернулись силы». В течение 4х месяцев после выписки принимала рекомендованную поддерживающую терапию, в дальнейшем самостоятельно прекратила прием препаратов, объясняет это тем, что «было трудно управлять автомобилем, раздражала постоянная сонливость». С этого времени стало постепенно ухудшаться настроение, появилась раздражительность. На работе не могла сосредоточиться на выполняемых поручениях, по несколько раз перепроверяла правильность оформления документов. Коллеги по работе говорили, что она сильно изменилась, стала замкнутой, высказывали недовольство тем, что она с ними не общается. Постепенно в течение нескольких месяцев состояние больной улучшилось, настроение выровнялось, вновь вернулась прежняя общительность

В возрасте 40 лет мать больной перенесла инсульт, после чего она практически перестала вставать с постели, сильно нарушилась речь. У больной резко снизилось настроение, пропал аппетит, нарушился ночной сон. Больная рассказывает, что «уход за больной матерью, переходный возраст у старшей дочери, возникшее из-за этого недопонимание отнимали все силы», появились мысли о том, что «не справляется с ситуацией». Со слов брата, больная выглядела подавленной, не стремилась к общению, часто плакала, не объясняя причин такого состояния. Накануне госпитализации больная позвонила брату, с целью сообщить «где лежат все необходимые документы». Брат немедленно приехал, уговорил больную обратиться за консультацией к психиатру, который направил больную в клинику имени С.С. Корсакова. Больная была проконсультирована и госпитализирована в 4 общепсихиатрическое отделение.

Соматический статус: больная нормостенического телосложения, пониженного питания. ИМТ 18,7. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски, высыпаний нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, при пальпации безболезненные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС 86 уд в минуту. АД 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус. Менингеальных знаков нет. ЧМН: Глазные щели D=S. Зрачки округлой формы, аккомодация и конвергенция достаточные. Язык по средней линии. Сила мышц не изменена во всех группах. Сухожильные рефлексы живые, D=S, патологические рефлексы отсутствуют. Нарушений чувствительности не выявляется. В позе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

Лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов. Клинический анализ крови №1.:тромбоциты- $38,9 \cdot 10^9/\text{л}$, другие показатели в пределах нормы. Клинический анализ крови №2.:тромбоциты- $97,5 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты в сгустках, другие показатели в пределах нормы. Клинический анализ крови №3.:тромбоциты- $158,8^9/\text{л}$, другие показатели в пределах нормы. Коагулограмма: показатели в пределах нормы. Биохимический анализ крови №1: общий билирубин- $31,4 \text{ мкмоль/л}$, прямой билирубин- $7,7 \text{ мкмоль/л}$, другие показатели в пределах нормы. Биохимический анализ крови №2: общий билирубин- $49,9 \text{ мкмоль/л}$, прямой билирубин- $11,5 \text{ мкмоль/л}$, другие показатели в пределах нормы. Биохимический анализ крови №3: общий билирубин- $21,3 \text{ мкмоль/л}$, другие показатели в пределах нормы. Общий анализ мочи.: оксалаты в умеренном количестве, другие показатели в пределах нормы. Заключение ЭКГ: ЧСС 54 уд в минуту, синусовый ритм, норма ЭКГ. Консультация гинеколога: Кольпит. Консультация гематолога.: в настоящее время геморрагического синдрома нет. Уровень Тр. $97,5 \text{ тыс.}$ УЗИ органов брюшной полости: признаки хрониче-

ского бескаменного холецистита, умеренные диффузные изменения поджелудочной железы. *Консультация невролога*: в неврологическом статусе патологии не выявлено. Эпизодические головные боли напряжения. Нейросенсорная тугоухость. ЭЭГ, *заключение*: легкие диффузные изменения ЭА головного мозга. *Консультация ЛОР*: двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость. Сухой ринит (следствие специфической терапии). *Аудиограмма*: двусторонняя нейросенсорная тугоухость

Психический статус (при поступлении): больная самостоятельно входит в кабинет. Правильно называет свои паспортные данные, текущую дату, название клиники. Выглядит тревожной, постоянно меняет позу, сжимает руки. Интонации, мимика, жестикуляция однообразные, с оттенком манерности. Высказывает жалобы на снижение настроения, повышенную утомляемость, снижение аппетита, невозможность на чем-либо сконцентрироваться. Жалобы сопровождает смехом, легко становится плаксивой, иногда раздражительной. На вопросы отвечает подробно, не всегда по существу, отвлекается, спонтанно меняет тему беседы. При расспросе отвечает, что «давно нет способности радоваться, от этого и муж ушел», «отношусь ко всему спокойно». Суицидальные мысли отрицает неуверенно. На момент осмотра обманов восприятия не выявлено. Соглашается на госпитализацию.

Данные психометрических шкал: MADRS – 33; HADS тревога – 13; HADS депрессия – 14; MMSE – 29.

Получала **терапию** амитриптилином до 125 мг/сут, кветиапином до 137,5 мг/сут.

Первые дни в отделении к общению с другими больными не стремилась, большую часть времени проводила в одиночестве, читала книги. Фон настроения был снижен, выглядела подавленной. В беседах с лечащим врачом на вопросы отвечала неохотно, после длительного обдумывания. Высказывала жалобы на ночной сон с частыми пробуждениями, отсутствие аппетита, снижение настроения, общую слабость, повышенную утомляемость. Рассказывала, что «уже давно разучилась радоваться», считала, себя «плохой матерью, которая ничего хорошего не может дать своим детям», винила себя в разводе с мужем, говорила: «Я не умею радоваться, дарить тепло близким людям, никому не нужна такая жена и мать». При этом начинала плакать, но быстро успокаивалась. Причиной своего состояния считала «накопившуюся усталость» и «отсутствие гормона радости». На фоне проводимой терапии состояние больной значительно улучшилось: нормализовался ночной сон и аппетит, стал ровным фон настроения. Свободное время общалась с другими больными, играла в настольные игры, читала книги, в дневное время ходила на прогулки в сопровождении брата. Во время бесед с лечащим врачом рассказывала, что «чувствует себя значительно лучше, бодрее», охотно делилась планами на будущее. Возвращаясь из лечебных отпусков, больная рассказывала, что много времени проводила с детьми, с удовольствием занималась повседневными делами – уборкой квартиры,

приготовлением пищи, ходила в магазины, покупала продукты питания, с интересом выбирала новую одежду для себя и детей, много времени гуляла, встречалась с друзьями. Была выписана с улучшением с рекомендациями приема поддерживающей терапии под наблюдением врача-психиатра ПНД по месту жительства.

Заключение: рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени. F33.20. Апатический депрессивный синдром.

Анализ клинического случая. Заболевание развилось у женщины из наследственно отягощенной семьи (мать и сестра больной страдали колебаниями настроения). В пубертатном периоде у больной наблюдаются незначительные аффективные колебания, проявляющиеся преимущественно снижением активности, общительности, сужением круга интересов. Первый депрессивный эпизод у больной наблюдается после второй беременности на фоне явной психогении (болезнь дочери, конфликт сына в саду, трудности в уходе за ребенком). Клиническая картина депрессивных переживаний характеризовалась симптомами анергии, ангедонии, нарушения сна и аппетита. Тяжесть депрессии была невысока, снижение настроения значительно не влияло на способность больной справляться с повседневными делами, заботе о детях, и через некоторое время самостоятельно купировалось. Последующие два депрессивных эпизода также развивались после беременности на фоне психотравмирующих ситуаций (осложнения беременности, преждевременные роды, разъезд с сыном и переезд в новый дом). Однако с каждым последующим эпизодом тяжесть депрессивных переживаний увеличивается, сроки ремиссий сокращаются. Клиническая картина депрессивных фаз довольно стереотипна – превалируют симптомы апатии, анергии, снижения физической активности, жалобы на отсутствие радости, бесчувствие. Руминация на фоне депрессивного настроения приводит к формированию сверценных идей, что, несмотря на отсутствие глубокого депрессивного аффекта в виде тревоги или тоски, провоцирует развитие у больной суицидальных мыслей и тенденций. Предпринятая суицидальная попытка говорит о значительной тяжести переживаемой депрессии. Таким образом, больная страдает рекуррентной депрессией с характерными фазами с преобладанием апатических и идеаторных расстройств, с постепенным утяжелением приступов и укорочением ремиссии. Учитывая наличие психогенной провокации последних эпизодов, хороший и быстрый ответ на терапию, при условии удержания пациентки в рамках постоянного наблюдения и приема поддерживающей терапии, сохраняется возможность длительной ремиссии.

Клиническая иллюстрация 2

Больная П, 37 лет, временно не работает.

Анамнез (со слов больной и ее родственников): родственники больной к психиатрам не обращались. Отец больной журналист по профессии, работает главным редактором газеты в родном городе. По характеру активный,

жесткий, уверенный в себе, вспыльчивый. В семье «деспот», любит, чтобы все было, как он сказал, не терпит возражений. Особой теплоты в отношениях с дочерью не проявлял, часто мог накричать, незаслуженно бранил ее. Мать больной всю жизнь проработала паспортисткой в паспортном столе. Тихая, покладистая, старается ни в чем не перечить мужу, тревожная. С дочерьми ласковая, нежная, внимательная. Больная была ее любимицей, всячески баловала ее. Несколько лет назад переехала жить на дачу, объясняя это тем, что устала от деспотизма мужа. В беседе с лечащим врачом на многие вопросы о дочери отвечает, что не знает, не помнит. Сестра больной – 31 год, по специальности психолог. Не замужем, проживает вместе с отцом. По характеру активная, общительная, с сестрой всегда были дружны. Бабушка по линии матери тихая, молчаливая, суеверная. Любила обращаться к народным целителям, знахаркам, гадалкам, часто брала с собой при посещениях больную. Муж, военнослужащий, по характеру мягкий, добрый, покладистый, но может и накричать. Знает больную с детского сада, учились в одном классе. На многие вопросы о жене в беседе с лечащим врачом отвечает, что не знает, не может объяснить.

Больная родилась от нормально протекавшей беременности. В родах был длительный безводный промежуток (более 12 часов), новорожденная закричала не сразу. Реанимационные мероприятия не проводились. В физическом и интеллектуальном развитии от сверстников не отставала. Из детских инфекций перенесла ветряную оспу, без осложнений. В дошкольном возрасте больная по характеру была подвижным, общительным ребенком. Любила играть во дворе с другими детьми, предпочитала с мальчишками, была в компании заводилой, вместе с тем была робка, стеснительна с взрослыми. Посещала детский сад, легко находила контакт с другими детьми. Любимой игрой была игра «в школу», ходила с портфелем, рассказывала детей по импровизированным партам, задавала им задания. Любила животных. Прикармливала на улице собак, приводила их во двор, за что соседи на нее сердились, т.к. во дворе собиралось большое количество бездомных собак. Собирала пауков, жуков, приносила домой, держала их в стеклянной банке, кормила, подолгу наблюдала за ними, потом отпускала. Дома любила играть в куклы, переодевала их, разговаривала с ними, при чем такое увлечение оставалось до 15 лет, а потом стало неинтересно. Воспитанием больной занимались в основном мать и бабушка по линии матери. Отца больная побаивалась, старалась не перечить ему, выполнить все его требования. С раннего детства отличалась аккуратностью, любовью к порядку, чистоте. В семье больной было принято каждому иметь свою личную посуду, на кухне каждый имел свое место. Эту привычку больная потом сохранила в течение жизни.

С раннего детства и потом в течение всей жизни у больной отмечались эпизоды снохождения и сноговорения. К врачам не обращались. С детства не любила много быть на солнце, чувствовала себя плохо, поташнивало, болела голова.

В школу пошла в 7 лет, училась хорошо на 5 и 4. Предпочитала гуманитарные науки, любимые предметы русский, литература, язык. Труднее давались точные предметы. Отличалась от одноклассников усердием в учебе, усидчивостью, всегда старалась самостоятельно выполнить задание, даже по «трудным» предметам, никогда не списывала. В классе была достаточно общительна, всегда было много друзей, в основном мальчики, 1–2 близкие подруги. В школе занималась общественной деятельностью, была редактором стенгазеты, оформляла школьные альбомы. С ранних классов увлекалась чтением, любила приключенческую литературу, в старших классах русскую классическую литературу, особого предпочтения какому-либо автору не отдавала. Много размышляла о прочитанном, о ценностях жизни – чести, совести, героизме, любви, счастье, потом фантазировала, представляла себя на месте героев книги. Любила обсуждать прочитанное с другими детьми, за что ее считали в классе странной, но при этом хорошо к ней относились. По словам мужа, который был знаком с ней с детского сада, была «душевная, тонко чувствующая, ранимая, порядочная». То задумчивая, то общительная. Характеризует больную, как обычно тихую, спокойна. То активная, чаще в мае, то грустная, мрачная, неразговорчивая. Щепетильная, аккуратная, любит, чтобы «все было до блеска», чтобы «все стояло на своем месте». Может устроить ссору, если беспорядок, иногда даже становится возбужденной, кричит, бросает, ломает вещи. Всегда была мнительной, после царапины полдня ноет, потом долго вспоминает.

Менструации с 11 лет, установились сразу, регулярные, безболезненные. По словам больной, с этого возраста до 15 лет несколько раз регистрировались приступы потери сознания. Чаще всего это происходило в ванной после долгого пребывания. Потом чувствовала слабость, подташнивание.

В возрасте 12-ти лет во время прогулки с собакой, не удержала ее на поводке, упала. Очень испугалась, через некоторое время после этого стала заикаться. Стеснялась своего недостатка, стала избегать общения, боялась отвечать у доски. По словам больной, в это период ушла в себя. Бабушка больной водила девочку к различным знахаркам, экстрасенсам. После сеансов гипноза стала меньше заикаться, однако полностью заикание прошло после лечения в стационаре в Ленинграде через 3 года. Незначительно заикание при волнениях потом сохранялись вплоть до 2 курса института.

Хорошо окончила школу. Последние классы школы активно готовилась к поступлению в институт, выбрала филологический факультет Воронежского педагогического института. Успешно сдала вступительные экзамены. Во время учебы в институте проживала у родных в Воронеже. Долго не могла привыкнуть к новой обстановке, тосковала по дому, друзьям. Трудно было учиться. Такое состояние продолжалось около полугода. Постепенно нашла новых друзей, стала проявлять интерес к учебе, много занималась. В институте во время сессии стали беспокоить боли в эпигастрии, был диагностирован эрозивный гастрит. Больная была этим очень обеспокоена. В

последующем регулярно наблюдалась по этому поводу у терапевта, старалась придерживаться специальной диеты. При этом почти каждый год происходит обострение гастрита, чаще весной или осенью, тут же обращается к врачу, аккуратно принимает назначенную терапию в течение месяца.

Окончила успешно институт. На последнем курсе института, в гостях у подруги вновь встретила будущего мужа. Стали встречаться, сразу после окончания института вышла замуж. Сильных чувств к нему не испытывала, объясняет, что чувствовала к нему симпатию, к тому же уже пора было создавать семью, все подруги вышли замуж. Через месяц после свадьбы он уехал продолжать служить в Германию. Больная оставалась в Воронеже, т.к. боялась переезда в незнакомую страну, 7 месяцев проработала учителем, затем уехала к мужу в Германию. Там легко влилась в жизнь военного городка, где они проживали, нашла много новых подруг, много общалась. Несмотря на запреты покидать пределы городка, уговаривала мужа нарушить запрет, тайком уезжали из города, путешествовали по Германии. Много ездили по близлежащим городам, посещали музеи, достопримечательности. Дома активно занималась домашними делами, все делала по хозяйству. Обсуждали возможность родить ребенка, однако больная отказывалась, мотивируя это тем, что недостаточно благоприятные жилищные условия. Семья прожила в Германии год, затем мужа перевели служить в Подмосковье. Этот период вспоминает как один из самых неприятных. Жили в глуши, вокруг лес, интересных друзей для общения не было. За год жизни там практически ни с кем не познакомилась, большую часть времени проводила дома, тосковала по Германии.

В возрасте 25 лет муж больной уволился из армии, семья переехала жить в г. Богучар. По возвращении больная достаточно быстро привыкла к новой обстановке, восстановила старые дружеские связи, обзавелась новыми знакомствами. Устроилась на работу учителем младших классов. Работа нравилась, успешно работала, много готовилась к занятиям, читала программную литературу. Нравилось общение с детьми, увлеклась чтением психологической литературы, для того, чтобы лучше «понимать детей». С детьми была добра. Обратила внимание на ученика с проблемами заикания, очень сочувствовала ему. Описывает, что «ставила себя на его место», хорошо понимала его трудности. Много дополнительно с ним занималась. Позволяла ему не отвечать у доски. Считает, что добилась некоторого улучшения его состояния.

Три года семья больной проживала у родителей мужа. Жили в частном доме, описывает этот период, как один из самых безрадостных. Приходилось топить печку углем, носила воду из колодца. Муж выпивал, приходил поздно. Не могла найти общий язык с родителями мужа, жить вместе с ними было для неё тягостно, не оставалось сил для общения с друзьями. В 1993 году самостоятельно обнаружила у себя уплотнение в молочной железе, была встревожена этим, просила мужа проконсультировать ее у специали-

ста, боялась, что у нее рак. Была осмотрена несколькими врачами, патологии найдено не было, однако она настояла на дополнительной консультации в Воронежском онкоцентре. После проведенного специального обследования патологии также не было выявлено, по этому поводу к врачам больше не обращалась.

В 29 лет семья больной получила отдельную квартиру. С удовольствием занималась ремонтом, переездом. Вновь стала много общаться, приглашала друзей домой, ходила к ним в гости. Каждый год ездили с мужем отдыхать на Черное море, любила купаться, но загорать не любила, уходила в тени, плохо чувствовала себя на солнце: поташнивало, болела голова, однажды перенесла тепловой удар.

В возрасте 30 лет у больной и ее мужа был диагностирован генитальный герпес. Потребовав разъяснений у мужа, узнала, что он ей неоднократно изменял. Тяжело на это отреагировала, устраивала истерики, кричала била посуду, ломала вещи. Были приступы нехватки воздуха, с сердцебиением, потливостью. Испытывала подавленность, тревожные опасения, что может «заразиться», часто плакала, беспокойно спала. Хотела развестись с мужем, но после некоторого времени передумала, объясняет тем, что привязана к мужу, привыкла к нему. Однако после этого категорически отказалась заниматься домашними делами, переложила их на мужа. Стала придавать большое значение гигиене, перед тем как принять ванную тщательно ее мыла, часто подолгу принимала ванную. В туалете обкладывала сиденье туалетной бумагой, пользовалась отдельной от мужа посудой. Регулярно, раз в полгода сдавала анализы на ВИЧ, половые инфекции. К врачам не обращалась. Такое поведение продолжалось около 4 лет. Затем стала реже сдавать анализы, меньше думала о возможности заражения какой-либо инфекцией. В этот период с работой справлялась, однако стала меньше общаться с друзьями. В 34 года по совету подруги устроилась параллельно работать в косметическую фирму, распространяла косметику. Продолжала работать учителем в школе, там же подрабатывала библиотекарем. Была в этот период активна, завела по своей новой работе много новых знакомств, продолжала встречаться со старыми подругами.

В возрасте 35 лет без видимой причины стали беспокоить боли в спине. Обследовалась по этому поводу, был поставлен диагноз остеохондроз шейного отдела, лечения не проводилось. Продолжала успешно справляться с работой в школе и распространением косметики, по-прежнему много общалась. При этом регулярно жаловаться на боли в спине. В возрасте 36 лет муж, приехав из командировки, «на радостях» резко поднял больную на руки и перекинул на плечо. Почувствовала сильную боль в спине, стала обвинять мужа, что он ей что-то повредил в позвоночнике. В последующем часто вспоминала об этом, жаловалась на боль, слабость. Стало труднее справляться с работой, снизилась активность. Стала обращаться к различным мануальным терапевтам, целителям, ортопедам. Проводились

многочисленные дорогостоящие исследования – рентгенологическое, ультразвуковое, МРТ. При этом т.к. чувствовала сильную слабость, везде ее сопровождали муж или родители. После проводимых манипуляций некоторое время чувствовала улучшение, однако скоро неприятные ощущения возобновлялись. Говорила, что никто ей не помогает, однако продолжала обращаться к различным специалистам. Дома ничем не занималась, большую часть времени лежала в постели, постоянно жаловалась на неприятные ощущения. Снижился аппетит, похудела на 5 кг. С 16 по 23 августа лечилась в нейрохирургическом отделении воронежской больницы. Проводилось РГ позвоночника – остеохондроз с преимущественным поражением С4-С6, нестабильность в сегменте С3-С4, С4-С5., распространенный О грудного отдела позвоночника. Сколиоз первой степени. УЗДГ, эхоэнцефалоскопия, РЭГ. МРТ головного мозга: нерезкая наружная гидроцефалия. Был поставлен диагноз: распространенный остеохондроз шейного и грудного отделов позвоночника. Ипохондрическое развитие личности, хронический болевой синдром. Была переведена в отделение неврозов. При поступлении: фиксирована на болезненных ощущениях. Подробно объясняет то, что происходит у неё с горлом. В отделении назойлива с просьбами обследовать, вылечить, малоподвижна, большей частью лежит, ни с кем не общается. Был поставлен диагноз: ипохондрическое расстройство со сверхценными идеями на органически неполноценной почве. Лечение проводилось в/в введением сосудистых препаратов, ноотропов.; транквилизаторами, малыми нейрорепарантами. После приема одной из таблеток у больной резко снизилось АД, упала в обморок. В последующем таблетированные формы препаратов принимать отказывалась. Была на стационарном лечении в течение 3-х недель, на фоне проведенной терапии стала чувствовать себя несколько лучше, стала более активной, выходила на прогулки, радовалась приходу мужа. После выписки рекомендованную поддерживающую терапию не принимала. Состояние вскоре вновь ухудшилось, большей частью лежала в кровати, ничем не занималась, жаловалась на слабость, усталость, говорила «не могу ничего делать... все болит». Снижился аппетит, мало ела, жаловалась, «что трудно глотать». Нарушился сон: днем была сонлива, ночью спала с пробуждениями. Была направлена в клинику им. Корсакова на консультацию и госпитализирована.

Соматический статус: больная грацильного телосложения, пониженного питания. На кожных покровах и передней поверхности шеи мацерации. Костно-мышечная система без видимой патологии. Периферические лимфатические узлы при пальпации не увеличены, подвижные, безболезненные. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не определяются. Сердечные тоны ясные, ритмичные, АД=100/70 мм.рт.ст., ЧСС=78 в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, симптомы поколачивания отрицательные с обеих сторон. Периферических отеков нет, физиологические отправления в норме.

Неврологический статус: лицо симметричное, глазные щели D=S, движение глазных яблок в полном объеме. Зрачки правильной, округлой формы, равномерные D=S, реакция на свет живая, содружественная. Сухожильные рефлексы живые, равномерные D=S. Нарушений чувствительности не отмечается. Координаторные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга устойчива. Менингеальные симптомы не выявляются.

Данные лабораторно-инструментальных исследований: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи – показатели в пределах нормы; ЭКГ: синусовая тахикардия. Вертикальная позиция сердца. ЭЭГ: легкие диффузные изменения ЭА с признаками вовлечения срединных неспецифических структур мозга. Эндоскопия гортани: гортань без особенностей. Rg-исследование грудной клетки: свежих очаговых инфильтративных изменений не выявлено. Легочный рисунок не изменен. Корни легких структурные. Диафрагма расположена обычно. Плевральные синусы свободные. Сердце и аорта в пределах возрастных изменений. Консультация терапевта, заключение: по внутренним органам без патологии. Консультация окулиста, заключение: ангиопатия, частичная атрофия ДЗН справа. Анализ отделяемого из вагины: лейкоциты – 6–8 в поле зрения, эпителий – много, микрофлора – палочки много. Консультация гинеколога, заключение: кольпит, генитальный герпес. Консультация невролога, заключение: остеохондроз позвоночника с протрузиями дисков минимального размера на уровне С3-С4, С4-С5. в неврологическом статусе очаговой патологии не выявлено, данных за наличие корешкового синдрома нет.

Психический статус: больная медленно входит в кабинет, обеими руками держится за шею. Одет небрежно, неаккуратно причесана, на лице болезненное выражение. Речь монотонная, монологом. Говорит что «трудно говорить», «болит горло». В течение всей беседы продолжает держаться за шею. Считает, что заболела около 2-х лет назад, когда после подъема тяжелого таза с водой возникли сильные боли в позвоночнике. Обращалась к мануальным терапевтам, но считает, что «после их лечения стало только хуже». Обращалась к различным специалистам, целителям, обследовалась, но те «только ухудшали все». Последний месяц чувствует себя «совсем плохо», мало ест – «трудно глотать», беспокойно спит. Фон настроения снижен. Просит повторить ей все исследования, но тут же предупреждает, что не разрешит дотрагиваться до шеи.

Данные психологического обследования: на первый план при обследовании выступает личностная дисгармоничность больной: сочетание демонстративности, ипохондричности с необычным интравентивным складом восприятия и эмоционального реагирования, с выраженной склонностью к перепадам настроения.

Данные психометрических шкал: MADRS – 31; HADS тревога – 12; HADS депрессия – 14; MMSE – 28.

Получала **терапию** амитриптилином 100 мг в сутки, галоперидолом 2,5 мг в сутки.

В первые дни в отделении больная настойчиво искала встречи с врачом, жаловалась на неприятные ощущения в горле, спине, говорила, что «все болит». Постоянно возвращалась к этой теме. Спрашивала врача, что можно сделать, чтобы исправить положение, тут же говорит, что ничего не поможет. Большую часть времени лежала в постели, вставала только для того, чтобы встретиться с врачом, ни с кем не общалась, мало ела, спала с пробуждениями. На фоне терапии больная стала более спокойна, менее назойлива с просьбами провести обследования. Стала говорить, что иногда может отвлечься и даже забывает о своих болях. Нормализовался ночной сон, улучшился аппетит. На фоне терапии появились явления нейролепсии: больная жаловалась на, неусидчивость, беспокойство в ногах, слюнотечение. Добавлен циклодол 2 мг в сутки. Нейролептические проявления редуцировались. По-прежнему была малоактивна, малообщительна, залеживалась в постели. На фоне увеличения дозировок амитриптилина до 100 мг в сутки состояние больной улучшилось, больная отмечала улучшение настроения, стала более подвижной, общительной. Выровнялся фон настроения, нормализовались ночной сон и аппетит. Гораздо реже высказывала жалобы на неприятные ощущения, говорила, что удастся забыть о своих ощущениях, «почти не мешают жить». Высказывала желание вернуться на работу. Была выписана домой с улучшением. Рекомендован прием поддерживающей терапии амбулаторно.

Заключение: Ипохондрическое расстройство на органически неполноценной почве. F45.2. синдром ипохондрической депрессии.

Анализ клинического случая.

Заболевание развилось у женщины, у родителей которой наблюдалась акцентуация патохарактерологических черт – ригидность, эксплозивность у отца, тревожность, мнительность у матери. Личность больной преморбидно характеризовалась сочетанием умеренно выраженных черт ригидности, демонстративности, шизоидности., психическим инфантилизмом, склонностью к ипохондрической фиксации. С подросткового возраста отмечаются атипичные аффективные колебания субклинического уровня, характеризующиеся изменением активности с невыраженностью собственно тимического компонента. Начиная со студенческих лет у больной сезонные обострения эрозивного гастрита, что многими авторами рассматривается как склонность к психосоматическому реагированию. В 27 лет у больной впервые возникли тревожно-фобические реакции с явлениями навязчивой ипохондрии. Следующее ухудшение в 31 год на фоне психотравмирующей ситуации – генитального герпеса и измены мужа. У больной вновь развились тревожно-фобические расстройства в сочетании с ипохондрической депрессией. В структуре ипохондрических реакций отмечалась истерическая симптоматика, избегающее поведение. Следует отметить большую

выраженность и продолжительность ипохондрических нарушений по сравнению с первым эпизодом. Настоящее ухудшение в возрасте 36 лет, когда на фоне соматического неблагополучия вновь развилась депрессивно-ипохондрическая симптоматика с выраженными тревогой, чувством безнадежности, астенией, снижением физической активности, конверсионными расстройствами. Тревожные опасения и ипохондрические фобии вначале были тесно связаны с актуальным соматическим состоянием. В дальнейшем их тяжесть нарастала, причем большую роль в этом сыграли как предрасполагающие особенности личности больной (склонность к ипохондрической фиксации), так и фактор ятрогении. Остаточные явления орг. пор. гол. мозга перинатального периода, (в настоящий момент подтверждаемые данными ЭЭГ, МРТ и психолог. иссл.), расцениваемые как почва, определяют некоторое своеобразие клинической картины с повышенной утомляемостью, истощаемостью.

Клиническая иллюстрация 3

Больная Б, 35 лет, временно не работает.

Из анамнеза (со слов больной, ее родственников, по данным медицинской документации): отец больной по характеру был общительным, спокойным, добрым, заботливым. Работал на рынке, занимался обменом валюты. Умер в возрасте 61 года от осложнений перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Мать больной, 63 года. По характеру тревожная, эмоциональная. Работает на рынке продавцом. Со слов больной, мать страдала депрессией в течение 5 лет, в течение которых нигде не работала, все время лежала дома, часто плакала, была тревожной, «всего боялась», считала, что ей «сделали порчу», обращалась к «целителям», наблюдалась у психиатра с диагнозом «смешанное тревожное расстройство» (по данным выписки из ГКУЗ «Республиканский психоневрологический и наркологический диспансер»). Сестра больной, 36 лет, замужем, имеет 4 детей. Домохозяйка. По характеру спокойная, заботливая. Брат больной, 32 лет, женат, имеет 2 детей. Работает в полиции. По характеру упрямый, вспыльчивый. Брат больной, 31 год, женат, детей нет. Занимается предпринимательской деятельностью. По характеру сдержанный, рассудительный.

Больная уроженка Владикавказа, родилась вторым по счету ребенком в семье. Беременность и роды у матери протекали без осложнений. Раннее развитие без особенностей, в детский сад не ходила, воспитывалась дома бабушкой. Больная рассказывает, что «была любимицей отца», он ее баловал, никогда не ругал. В детстве «своего добивалась хитростью и слезами». В возрасте 6 лет пошла в школу. Интересы к учебе не испытывала, училась преимущественно на удовлетворительные оценки. Отношения со сверстниками поддерживала формальные, близких друзей среди них не было, со слов больной, «сама никогда не стремилась к общению с ними, хорошо было и одной». В 1992 г. (больной 15 лет) в связи со вспыхнувшим воору-

женным конфликтом в Северной Осетии, больная с матерью, братьями и сестрой покинули Владикавказ, уехав в Ингушетию к родственникам. Отец остался смотреть за домом. В тот период у больной резко снизилось настроение, постоянно плакала, боялась, что отца могут убить. Продолжала обучение в школе, часто пропускала занятия, не хотела выполнять домашние задания. В 1994 году, когда обстановка в Северной Осетии несколько стабилизировалась, вернулись домой. После чего у больной нормализовалось настроение, помогала матери по хозяйству, окончила школу. В возрасте 23 лет поступила в колледж на специальность налогового инспектора. Училась без интереса. Друзей среди однокурсников не было, т.к. «сама никогда не стремилась к общению». В возрасте 25 лет познакомилась с будущим мужем, отношения складывались хорошие, больная характеризует молодого человека как доброго, заботливого. В связи с традициями в течение 6 лет не могли официально оформить брак. В 31 год больная вышла замуж. Стала проживать в семье мужа. Со слов больной, были сложные отношения со свекровью, считала, что она ее не любит, т.к. хотела женить сына на другой женщине. В 32 года перенесла операцию на сердце по поводу доброкачественного новообразования сердечной мышцы. В том же году больная родила сына, беременность и роды протекали без осложнений. Была рада рождению ребенка, посвящала ему все свое время. Отношения со свекровью становились все хуже, чувствовала обиду, что та «ни разу не навестила ее тяжело больного отца». В связи с этим снизился фон настроения, часто плакала, была тревожна. Однажды, ухаживая за 4-х-месячным сыном, на очередное замечание свекрови больная стала плакать в голос, «вся дрожала». Оставила сына, уехала к своей матери, где состояние продолжало ухудшаться: усилилась тревога, кричала, плакала, «бегала по дому... не могла остановиться». Мать вызвала бригаду СМП, больной сделали инъекцию (названия препарата не знает), после чего больная стала спокойнее, однако тревожность, плаксивость оставались. Настроение оставалось сниженным, стала плохо спать по ночам – заснуть мешала тревога. Вернувшись в дом мужа, продолжила ухаживать за маленьким сыном, помогала в уборке дома. В течение некоторого времени состояние несколько улучшилось, но сохранялись тревога, плаксивость, периодически нарушения сна. В возрасте 34 лет забеременела. Беременность протекала тяжело, настроение оставалось сниженным, все время плакала, плохо спала по ночам. Роды протекали с отслойкой плаценты. Выписалась из родильного дома на 4-й день. Со слов больной, состояние продолжало ухудшаться – «ничего не хотелось делать», «через силу ухаживала за детьми», «цепенели руки, ноги». Самостоятельно обратилась к врачу-психиатру в ПНД, который направил ее на лечение в клинику пограничных состояний г. Ставрополь. В течение 3-х недель получала лечение амитриптилином, тазепамом. На фоне терапии состояние несколько улучшилось, нормализовался ночной сон, уменьшилась тревога, стала активнее. После выписки продолжила заниматься хозяйственными

делами, «с удовольствием» ухаживала за детьми. Вскоре самостоятельно прекратила прием поддерживающей терапии. Через полгода состояние без видимой причины вновь стало ухудшаться, снизилось настроение, появилась тревога, «ничего не хотелось делать», «все было безразлично», ощущала чувство «внутренней пустоты». Обратилась к психиатру, была направлена на госпитализацию в клинику имени С.С. Корсакова.

Соматический статус: больная нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы чистые, нормальной окраски. В области груди имеется продольный послеоперационный рубец размером около 15 см (операция по поводу доброкачественного новообразования сердечной мышцы). Периферические лимфатические узлы при пальпации не увеличены, подвижные, безболезненные. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не определяются. Сердечные тоны ритмичные, ясные АД=110/70 мм.рт.ст., ЧСС=80 уд. в мин. Язык чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, симптомы поколачивания отрицательные с обеих сторон. Периферических отеков нет, физиологические отправления в норме.

Лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов. Клинический анализ крови: лимфоциты-44,48 %, гемоглобин-116,6 г/л, гематокрит – 35,29%, СОЭ-10 мм/ч, ЦП-0,78, другие показатели в пределах нормы. Общий анализ мочи: лейкоциты-5-10 в п.зр., другие показатели в норме. Биохимический анализ крови: показатели в пределах нормы. ЭКГ, заключение: ЭОС расположена не отклонена. Ритм синусовый, правильный. Выраженные изменения миокарда левого желудочка. Не исключено снижение кровоснабжения миокарда в области передне-боковой стенки. ЧСС=75 уд. в мин. Консультация гинеколога, заключение: дисфункция яичников. Внутренний эндометриоз.

Неврологический статус: менингеальных знаков нет. Лицо симметрично. Язык по средней линии. OD=OS. Фото реакция содружественная, прямая. Патологии со стороны ЧМН не выявлено. Сухожильные рефлексы симметричные, живые. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива. Консультация невролога, заключение: скрытая тетания. ЭМГ (проба на скрытую тетанию), заключение: положительная. ЭЭГ, заключение: легкие диффузные изменения ЭА головного мозга с признаками дисфункции стволовых структур.

Психический статус больная самостоятельно проходит в кабинет. Одета в красный халат, на голове повязан платок. Выглядит подавленной. Говорит громким, четким голосом. Текущую дату называет с ошибкой на один день. Рассказывает, что «сильнейший стресс длится уже 2,5 года», «тряслась сильно-сильно». Сообщает, что впервые «стало резко плохо», когда находилась у свекрови, увидела, как она с другой невесткой поехала куда-то, почувствовала «сильную обиду», «стала сильно трястись», плакала. Анамнести-

ческие данные излагает путано, часто на вопросы отвечает: «не знаю», «не помню». Жалуется на «пустоту в душе», «пустоту в голове», говорит: «я как будто не существую, не живу», «не хочется жить». Начинает плакать, достает из кармана носовой платок, вытирает лицо. Продолжает рассказывать: «в голове бывают и хорошие мысли, и плохие, вспоминаю, как хорошо было раньше... думаю, почему у других все нормально, а у меня вот так?!». Говорит, что испытывает постоянный страх «умереть от этой болезни», «утром плачу, руки, ноги болят, не могу заставить себя ничего делать», «не хочу так жить». Также сообщает, что плохо спит по ночам, заснуть мешает тревога. Аппетит снижен. Охотно соглашается на лечение.

Первые дни в отделении больная выглядела подавленной, фон настроения был сниженным. Во время бесед с лечащим врачом говорила громким голосом с печальными интонациями, жаловалась на «тоску в душе», «невыносимое состояние» – «пусто в душе... как будто я не я», начинала плакать, говорила: «я не знаю что со мной», «думаю, никто мне не поможет». Обхватив себя за плечи, рассказывала: «руки болят, в них постоянная тревога, как будто должно случиться что-то нехорошее», «хочется закричать», «жить так не хочу». Также сообщала, что «ночью совсем не спит», «мысли не дают уснуть». Большую часть времени проводила в пределах палаты, лежала в постели, изредка выходила в коридор отделения, к общению с другими больными не стремилась.

Данные психометрических шкал: MADRS – 43; HADS тревога – 18; HADS депрессия – 19; MMSE – 27.

Получала **терапию** флувоксамином 250 мг/сут, галоперидолом 5 мг/сут.

На фоне проводимой терапии у больной нормализовался ночной сон, фон настроения оставался несколько сниженным. Больная отмечала, что «стала спокойнее», снизилась тревога. Сохранялись жалобы на «плохое настроение». При этом, излагая анамнестические данные, больная шутила, улыбалась. Во время общения с другими больными оживлялась, громко разговаривала, жестикулировала, смеялась. Постепенно состояние улучшалось, стала уезжать в лечебные отпуска. Дома занималась домашними делами, ухаживала за детьми. В беседах с врачом говорила, что «настроение стало заметно лучше, «вернулась радость, любовь в детям». Была выписана домой в удовлетворительном состоянии. Рекомендован прием поддерживающей терапии амбулаторно.

Заключение: рекуррентное депрессивное расстройство, текущий депрессивный эпизод тяжелой степени. F33.2. Депрессивно-деперсонализационный синдром.

Анализ клинического случая. Заболевание развилось у больной с отягощенной наследственностью – мать больной страдала депрессией. Преморбидный фон больной отмечает гармоничное развитие личности. В возрасте 15 лет наблюдается эпизод депрессивных переживаний, ситуационно обусловленных (переезд в новый дом, страх за жизнь отца), купировавшийся

самостоятельно. Следующий депрессивный эпизод в возрасте 32 лет, после родов, с развитием тревожно-депрессивного синдрома. На высоте состояния наблюдался эпизод тревожной ажитации, купированный медикаментозно. Данное состояние продолжалось около 2-х лет с незначительными колебаниями. После вторых родов состояние продолжало ухудшаться, появилась выраженная апато-адинамическая симптоматика, ангедония, доходящая на высоте до деперсонализационных проявлений. На фоне проводимой психофармакотерапии удалось добиться клинической ремиссии. Однако после отмены терапии вновь развивается депрессивный эпизод с тоскливо-апатическим аффектом, утратой способности чувствовать, с ощущением собственной измененности, выраженными нарушениями сна.

2.2 Сравнительный анализ депрессивных расстройств по гендерному признаку

Гендерная принадлежность – важный фактор, модулирующий развитие психопатологической симптоматики. У мужчин и женщин различается частота развития психических расстройств, их клиническая картина, течение заболевания или факторы риска, ассоциируемые с психической болезнью [Riecher-Rössler A, 2010]. Например, для женщин, по сравнению с мужчинами, характерно более частое развитие таких психических расстройств как депрессия и тревога [Karger A, 2014; Boyd A et al, 2015] и более поздняя манифестация шизофренических психозов [Riecher-Rössler A, 2017 (a)].

Эпидемиологические исследования показывают более чем в два раза превышающую частоту депрессии у женщин [Abate KH, 2013; Donner NC, Lowry CA, 2013], при этом данная тенденция прослеживается независимо от территориальной или этнической принадлежности [Weissman MM et al, 1996]. Исследование Kessler RC et al (1993) показывает, что разница в распространенности депрессии между мужчинами и женщинами начинается в подростковом возрасте (к 15 годам девочки уже в два раза чаще, чем мальчики страдают депрессией) и продолжается на протяжении всей жизни с наиболее близкими значениями в период 35–45 лет. Несколько долгосрочных исследований показали, что у женщин болезнь чаще приобретает хроническое и рецидивирующее течение [Ernst C, Angst J, 1992; Cyranowski JM, 2000], тогда как другие работы не выявили различий в течении депрессивного расстройства у мужчин и женщин [Kessler RC et al, 1993; Weissman MM et al, 1996; Reisner SL et al, 2016; Riecher-Rössler A, 2017 (б)]. Рецидивирующее течение депрессии, а также, по данным некоторых авторов, большая выраженность аффективной симптоматики у женщин, приводят к более выраженным нарушениям социального функционирования по сравнению с мужчинами [Kinrys G, Wygant LE, 2005; Grigoriadis S, Robinson GE, 2007]. Однако Dekker J et al (2007), обследовавшие 963 мужчин и женщин с депрессией, не выявили существенной разни-

цы в тяжести депрессии или снижении качества жизни между полами. Результаты данного исследования показали, что женщины чаще жалуются на тревогу и соматические симптомы ($p < 0.01$). Silverstein B. (1999) связывает различия психопатологической картины депрессии между полами большим уровнем соматизации психических переживаний у женщин, а также большей коморбидностью с тревогой и ее соматическими проявлениями.

Предполагается, что гендерные различия распространенности и течения психических расстройств определяются особенностями патофизиологических процессов, а также отличной у мужчин и женщин подверженностью воздействию социально-средовых факторов [Zucker KJ, 2010]. Психосоциальные теории включают влияние социальных ролей, социального статуса и различий в способах справляться со стрессовыми жизненными событиями. Социально обусловленные гендерные стереотипы поведения определяют некоторые различия в значимости тех или иных психотравмирующих ситуаций для полов. Так, для женщин выше риск развития депрессии при наличии проблем с детьми, неустроенности в вопросах жилья, репродуктивных проблем. Для мужчин большее значение имеют конфликты или потеря работы, финансовые проблемы [Nazroo JY et al, 1997]. Kendler KS et al (2014) выделили следующие факторы риска развития депрессии у женщин: нейротизм, развод, родительская холодность, отсутствие социальной поддержки и удовлетворенности семейным статусом. Для мужчин перечислены: сексуальное насилие в детстве, расстройства поведения, начинающиеся в детском и подростковом возрасте, зависимость от психоактивных веществ, наличие депрессии в анамнезе, финансовые, трудовые или проблемы с законом. В работе van Loo H et al (2018), изучавших рекуррентную депрессию, получены схожие для обоих полов факторы риска. Невыраженные отличия для полов были получены в распределении факторов риска. Так, для мужчин прогностическая модель включала больше признаков, ассоциированных с клиническими характеристиками депрессии и отягощенной наследственности по аффективной патологии, тогда как для женщин большее значение имели психосоциальные стрессовые факторы.

Большинство нейробиологических теорий объясняют более высокую распространенность депрессивных расстройств у женщин циклическими колебаниями половых гормонов и их способностью влиять на функцию различных нейромедиаторов [Kuehner C, 2016; Li SH et al, 2016; Riecher-Rössler A, 2017 (a)]. В своем обзоре Li SH et al (2016) рассматривают ежемесячные колебания эстрогена и прогестерона на протяжении всего репродуктивного возраста как фактор, способствующий повышенной уязвимости женщин к развитию аффективных расстройств. Такие циклические гормональные колебания не только совпадают с пубертатным возрастом, когда появляется разрыв показателей распространенности депрессии у мужчин и женщин, но также объясняют связь между предменструальным дисфорическим расстройством и различными аффективными расстройствами.

Kuehner C. (2016) обобщает наиболее значимые факторы, повышающие риск развития депрессии у женщин: нейромодулирующий эффект половых гормонов, изменения активности гипофизарно-гипоталамо-надпочечниковой системы в зависимости от стадии менструального цикла, меньший по сравнению с мужчинами уровень выброса кортизола в ответ на стресс. Из психологических факторов отмечается, что женщины чаще подвергаются насилию, в т.ч. сексуальному, у них более низкая самооценка, большая уязвимость к межличностным конфликтам и на социальном уровне отсутствие гендерного равенства и дискриминация.

В нашем исследовании в подавляющем большинстве были представлены больные депрессией женского пола – 314 (80,9%) по сравнению с 74 (19,1%) мужчинами. Учитывая важность влияния фактора пола на развитие и течение психопатологической симптоматики, мы провели сравнительный анализ социо-демографических и клинических характеристик, изучили отли- чия текущей психопатологической симптоматики.

При сравнении социо-демографических показателей (Таблица 2) было получено, что мужчины в исследуемой выборке моложе женщин (43,8 и 49,9 лет, соответственно), причем эти отличия достигали уровня статической значимости ($p=0,012$). Мужчины несколько чаще состояли в браке и реже имели высшее образование, однако эти различия незначимы. При сравнении клин- ко-анамнестических характеристик получено, что оба пола имеют одинаковую отягощенность по психической патологии; женщины чаще страдают сопутствующей соматической патологией (60,2% по сравнению с 40,5%, различия достоверны) и имеют в анамнезе церебрально-органи- ческие факторы (59,9% по сравнению с 48,6%, различия недостоверны). В анамнезе мужчин чаще присутствовали перинатальная патология (18,9% по сравнению с 13,7%) и невротические эпизоды в детстве (32,4% по сравне- нию с 23,2%), но в обоих случаях значимость отличий недостоверна. Пре- морбидный анамнез мужчин существенно чаще был отягощен личностной патологией (45,9% по сравнению с 29,9%). Также статистически значимый результат был получен при сравнении антропометрических показателей – мужчины имели больший индекс массы тела (26,7 по сравнению с 25,1).

Табл. 2. Сравнение клин-ко-анамнестических характеристик у больных депрессией разного пола

Показатели	Мужчины (n=74)	Женщины (n=314)	Значимость отличий
Средний возраст; лет	43,8±14,7	48,9±14,6	$p=0,012$
Семейное положение; состоит в браке/не состоит в браке	58,1% / 41,9%	46,2% / 53,8%	ОШ=0,6 [0,4; 1,1]
Образование; высшее/среднее и средне-специальное	33,6% / 66,4%	55,1% / 44,9%	ОШ=1,5 [0,9; 2,5]

Окончание таблицы 2

Трудовая занятость; работает/ не работает (в т.ч. пенсия, инвалид- ность)	52,7% / 47,3%	50,0% / 50,0%	ОШ=0,9 [0,5; 1,5]
Наследственная отягощенность по психической патологии; да/нет	47,8% / 52,2%	45,9% / 54,1%	ОШ=1,0 [0,7; 1,8]
Хронические соматические заболевания; да/нет	40,5% / 59,5%	60,2% / 39,8%	ОШ=2,2 [1,3; 3,7]
Органические факторы; да/нет	48,6% / 51,4%	59,9% / 40,1%	ОШ=1,6 [0,9; 2,6]
Индекс массы тела (0 день)	26,7±3,0	25,1±5,6	p=0,043
Перинатальная патология; да/нет	18,9% / 81,1%	13,7% / 86,3%	ОШ=0,7 [0,4; 1,3]
Невротические эпизоды в детстве; да/нет	32,4% / 67,6%	23,2% / 76,8%	ОШ=0,6 [0,4; 1,1]
Личностные аномалии в преморбиде; да/нет	45,9% / 54,1%	29,9% / 70,1%	ОШ=0,5 [0,3; 0,8]
Возраст начала заболевания	31,4±14,4	36,5±14,7	p=0,009
Длительность заболевания	12,1±10,2	13,9±12,5	p=0,178
Течение заболевания: первый эпизод рекуррентное хроническое	16,2% 52,7% 31,1%	26,7% 59,2% 14,1%	ОШ=1,9 [0,9; 3,7] ОШ=2,6 [1,5; 4,3] ОШ=0,2 [0,1; 0,4]
Число перенесенных депрессивных эпизодов	2,2±2,4	3,6±5,2	p=0,076

Клинические характеристики депрессии значительно отличались у мужчин и женщин. Так, в представленной выборке возраст начала заболевания у мужчин был значимо ниже по сравнению с женщинами (31,4 и 36,5 лет, соответственно) ($p=0,009$). Этот результат противоречит данным некоторых исследований, показавших более ранний дебют депрессии у женщин [Fava M et al, 1996; Kornstein SG et al, 2000], однако эта находка не была подтверждена в других работах [Burke KC et al, 1990; Kessler RC et al, 1993]. Стоит отметить, что данное исследование не является эпидемиологическим и полученный нами результат характеризует лишь исследуемую выборку, возможно и несколько отличную от общепопуляционной. При рассмотрении распределения больных обоих полов по разным возрастным периодам (Рисунок 4) видно, что среди больных от 18 до 25 лет примерно равное число мужчин и женщин, тогда как для больных старше 25 лет характерно в 2 раза и более преобладание женщин. Т.е. присутствие в нашей выборке значительного количества молодых мужчин в возрасте от 18 до 25 лет, скорее всего, влияет на конечные показатели средних значений возраста и дебюта заболевания, более низких у мужчин по сравнению с женщинами.

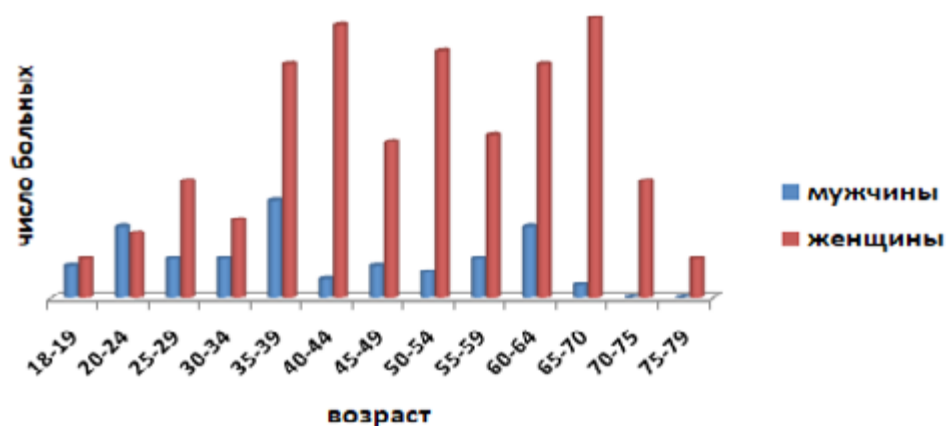


Рис. 4. Распределение больных депрессией по возрасту и полу

Несмотря на более ранний дебют депрессии у мужчин, длительность заболевания в нашем исследовании была примерно схожей у мужчин и женщин, но стоит учитывать более молодой средний возраст у мужчин. Распределение больных по течению аффективной патологии также отличалось у мужчин и женщин. Для женщин было характерно преимущественно рекуррентное течение (59,2%); около четверти больных (26,7%) страдали первым депрессивным эпизодом; значительно реже наблюдалась хроническая депрессия (14,1%). Мужская выборка отличалась большим присутствием больных с хроническим течением депрессии (31,1%) и меньшим числом больных с впервые развившейся депрессией (16,2%) при сравнительно схожем числе больных рекуррентной депрессией (52,7%). Несмотря на близкие значения показателей длительности заболевания, для женщин в среднем было характерно большее число перенесенных депрессивных фаз, но эти отличия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,076$).

Был проведен сравнительный анализ выраженности депрессивной симптоматики, оцененной по шкалам MADRS и HADS (Рисунок 5). Средний суммарный балл по шкале MADRS для женщин составлял 30,9; для мужчин — 27,9 (достоверность отличий $p=0,001$). Средний суммарный балл показателей тревоги, оцененной по госпитальной шкале для женщин составлял 13,2; для мужчин — 11,4 ($p<0,001$). Средние значения депрессии, оцененной субъективно, составляли 12,2 и 11,3, соответственно ($p=0,052$). Таким образом, тяжесть депрессии при объективной оценке была выше у женщин. При субъективной оценке с помощью шкалы-опросника женщины существенно больше, чем мужчины, жаловались на тревогу, тогда как разница показателей тяжести депрессии была не столь выражена (отличия здесь приближались, но не достигали уровня статистической значимости). Выраженность когнитивных расстройств по шкале MMSE также была

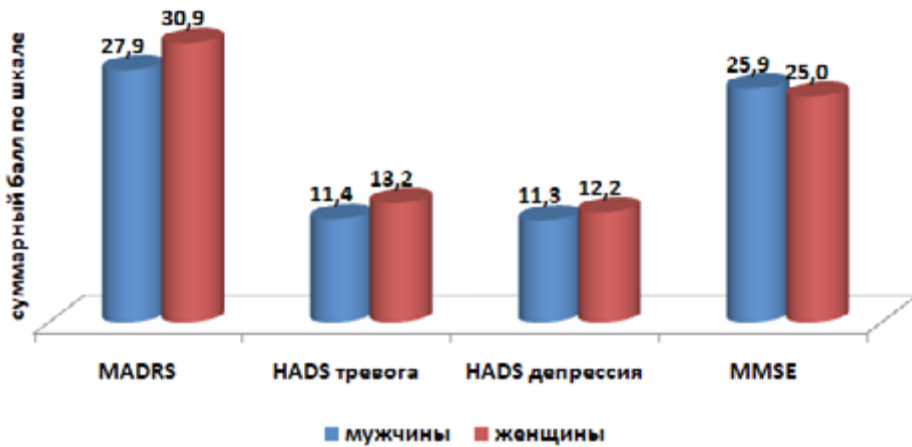


Рис. 5. Психометрическая оценка больных депрессией при сравнении по полу

больше у женщин ($p=0,01$), что соотносится с полученными нами ранее данными о большем наличии в анамнезе женщин церебрально-органических факторов.

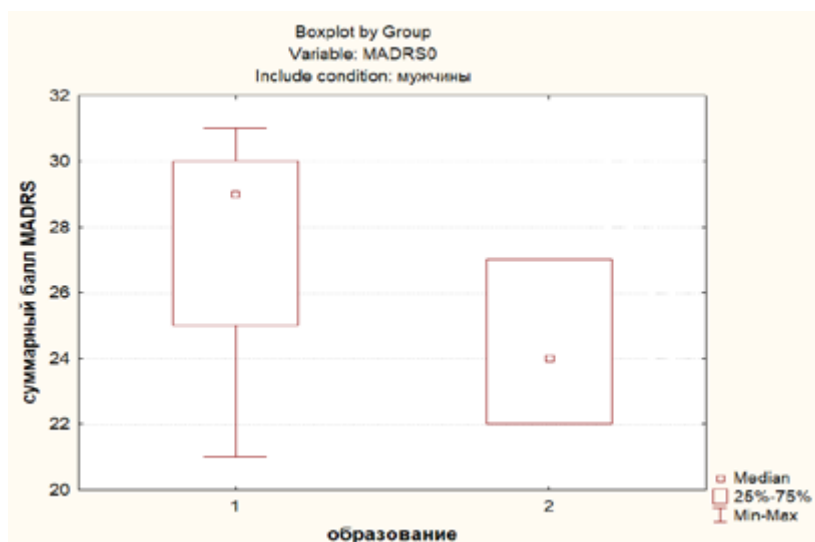
На следующем этапе были рассмотрены факторы, возможно влияющие на столь существенную разницу выраженности аффективной симптоматики у разных полов. В таблице 3 представлены полученные при анализе статистически значимые результаты. Была выявлена значимая положительная корреляция возраста и тяжести депрессии у женщин ($r=0,440$; $p=0,007$). Для мужчин связи выраженности депрессивной симптоматики с возрастом, также как и с семейным статусом, не получено. Для женщин также наличие брачных отношений не имело значения, однако факт пребывания в одиночном статусе в результате вдовства или развода способствовал более тяжелой депрессии ($p=0,004$ и $p=0,026$, соответственно). У женщин не выявлено связи тяжести депрессии и степени образования; мужчины с высшим образованием страдали менее тяжелой депрессией ($p=0,006$) (Рисунок 6). Наличие родственников с психическими расстройствами являлось предиктором большей выраженности депрессии для мужчин ($p=0,019$) и женщин ($p=0,012$). Сопутствующая соматическая патология не влияла на тяжесть депрессии у мужчин, но приводила к более тяжелой депрессии у женщин ($p=0,038$). Для обоих полов имели значение длительность заболевания и число перенесенных депрессивных фаз – умеренная положительная связь тяжести депрессии с длительностью и слабая положительная связь для числа эпизодов в анамнезе. Возраст дебюта не влиял на выраженность депрессивной симптоматики у женщин, но для мужчин получена слабая отрицательная корреляция – при более раннем дебюте наблюдалась более тяжелая депрессия ($r = -0,361$; $p=0,014$).

Депрессивные расстройства монополярного течения: клиника, дифференцированные подходы к терапии

Табл. 3. Взаимосвязь клинико-демографических показателей и тяжести депрессии (суммарный балл MADRS)

Показатели	Мужчины	Женщины
	Статистическая значимость	
Возраст	$r = -0,087$; $p = 0,456$	$r = 0,440$; $p = 0,007$
Семейное положение:		
в браке/не женат	$p = 0,487$	$p = 0,576$
в браке/вдовец	$p = 0,776$	$p = 0,004$
в браке/развод	$p = 0,299$	$p = 0,026$
Образование	$p = 0,006$	$p = 0,556$
Наследственная отягощенность по психической патологии	$p = 0,019$	$p = 0,012$
Хронические соматические заболевания	$p = 0,106$	$p = 0,038$
Возраст начала заболевания	$r = -0,361$; $p = 0,014$	$r = 0,095$; $p = 0,090$
Длительность заболевания	$r = 0,764$; $p < 0,001$	$r = 0,453$; $p < 0,001$
Число эпизодов в анамнезе	$r = 0,364$; $p = 0,007$	$r = 0,367$; $p = 0,001$

r – Коэффициент ранговой корреляции Спирмена



(1 – среднее и средне-специальное образование; 2 – высшее образование)

Рис. 6. Сравнение тяжести депрессии при оценке по шкале MADRS у мужчин с разным уровнем образования

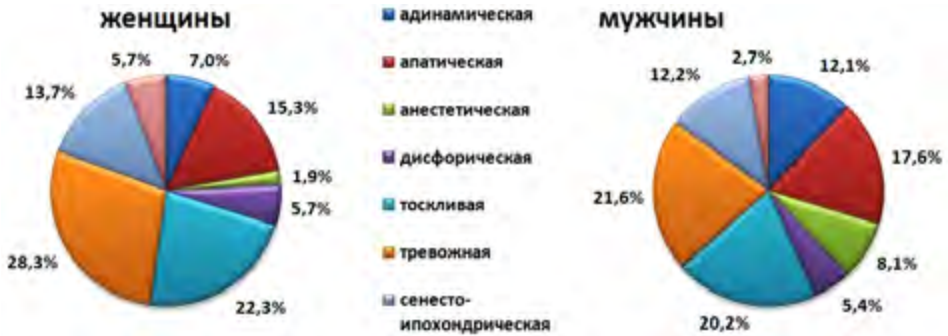


Рис. 7. Распределение депрессивных синдромов при сравнении по полу

Сравнение психопатологической структуры депрессии у мужчин и женщин проводилось с помощью анализа частоты встречаемости клинически очерченных депрессивных синдромов и психометрической оценки депрессивных симптомов с помощью шкалы MADRS. На рисунке 7 представлено распределение депрессивных синдромов у больных разного пола. У больных обоих полов в наибольшем количестве был представлен тревожный депрессивный синдром. Такие формы депрессивных переживаний, где наиболее ярким компонентом являлась тревога, у женщин встречались несколько чаще, чем у мужчин (28,3% по сравнению с 21,6%), но отличия были статистически незначимы. Сравнение распространенности меланхолического, апатического, динамического, сенесто-ипохондрического синдромов и депрессии с бредом также не выявило достоверных отличий между полами. У мужчин статистически значимо чаще встречалась анестетическая депрессия ($OШ=4,5$ [1,4; 14,5]).

Психометрическая оценка выраженности отдельных депрессивных симптомов по шкале MADRS и сравнение их у мужчин и женщин представлены в Таблице 4 и на рисунке 8. Сопоставление выраженности отдельных психопатологических симптомов показывает профили, различающиеся у мужчин и женщин. Симптом гипотимии, измеренный с помощью объективной оценки, не выявил значимых отличий между полами. В то же время такой показатель как высказываемая печаль был статистически значимо меньше у мужчин. Если учесть данные сравнения показателей госпитальной шкалы, психометрическая оценка с помощью самоопросника также показала меньшую тяжесть депрессии у мужчин, но здесь отличия между полами были не столь выражены. Таким образом, мужчины в нашем исследовании меньше жаловались на собственно сниженное настроение, но оценка врачом их статуса показывала соотносимый с женщинами уровень выраженности симптома гипотимии. Разница выраженности симптома сниженного настроения при субъективной оценке, полученная в нашем исследовании, вполне согласуется с данными литературы. Женщины более активно по сравнению

Депрессивные расстройства монополярного течения: клиника, дифференцированные подходы к терапии

с мужчинами предъявляют жалобы на душевные переживания, а при психометрической оценке склонны давать большее число подтверждающих ответов [Angst J, Dobler-Mikola A, 1984; Kornstein SG et al, 2000], что не позволяет получить достоверных результатов при использовании опросников и шкал самооценки депрессии.

Табл. 4. Распределение симптомов при оценке по шкале MADRS у больных депрессией при сравнении по полу

Симптом по шкале MADRS	Мужчины	Женщины	Значимость отличий
печаль наблюдаемая	3,3±1,2	3,5±1,1	p=0,754
печаль высказываемая	2,8±1,6	3,4±1,2	p<0,001
внутреннее напряжение	3,1±1,3	3,6±0,9	p=0,001
нарушения сна	3,0±0,9	3,4±1,0	p=0,019
нарушения аппетита	2,1±0,9	2,4±1,1	p=0,011
нарушения концентрации	2,6±1,2	3,1±1,0	p=0,001
анергия	3,3±1,4	3,5±1,1	p=0,357
ангедония	3,8±1,4	3,4±0,9	p=0,027
депрессивные идеи	2,6±1,2	2,7±1,2	p=0,419
суицидальные идеи	1,3±0,9	1,9±1,3	p=0,008

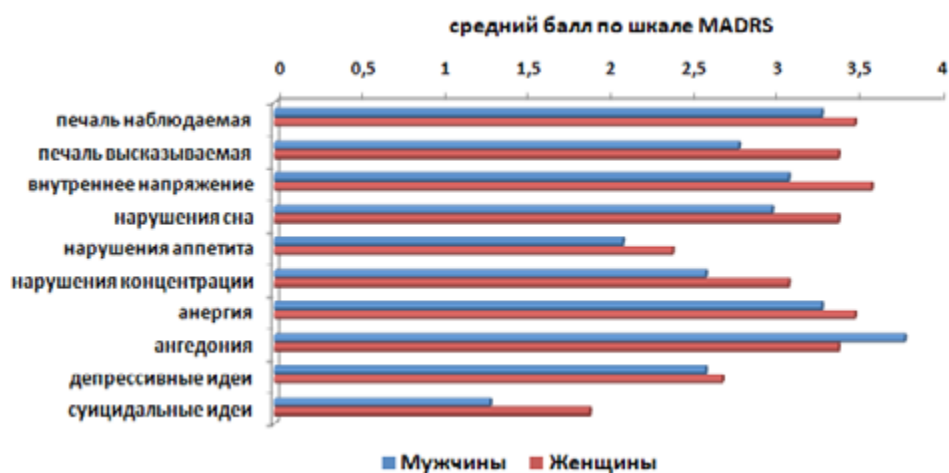


Рис. 8. Распределение симптомов при оценке по шкале MADRS у больных депрессией при сравнении по полу

Разница между полами, полученная при сравнении тяжести депрессии, также определялась более выраженными у женщин тревогой, нарушениями сна и аппетита, концентрации внимания. При этом симптом ангедонии был определен как более значимый для мужчин – они чаще подтверждали в структуре других депрессивных переживаний данный признак. Сопоставление средних значений других показателей показывает существенную разницу суицидальной напряженности. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы о большей встречаемости суицидальных идей у женщин [Karger A, 2014] при этом суицидальные действия совершаются мужчинами чаще – по данным разных источников, уровень суицида у мужчин в 3–5 раз выше, чем у женщин [Grigoriadis S, Robinson GE, 2007].

Таким образом, сравниваемые группы больных мужского и женского пола значимо отличались по следующим параметрам. Мужчины, в исследуемой выборке больных с депрессивными расстройствами монополярного течения, были моложе женщин, чаще страдали сопутствующей личностной патологией и имели больший индекс массы тела. Женщины были старше и чаще страдали сопутствующей соматической патологией. Для мужчин выявлен более ранний дебют заболевания депрессией при сравнительно равных значениях длительности болезни. Рекуррентное течение аффективной патологии было характерно для более чем половины больных без значимых отличий по полу. Хронический тип течения депрессии чаще наблюдался у мужчин по сравнению с женщинами. При анализе текущего депрессивного эпизода для женщин получена большая тяжесть депрессии, но на данный результат влияли вмешивающиеся факторы. Так для женщин была показана связь тяжести депрессии с возрастом и сопутствующей соматической патологией. Учитывая, что женщины в исследуемой выборке были старше и чаще страдали хроническими соматическими болезнями, выявленные в исследовании отличия тяжести переживаемой депрессии скорее стоит объяснять именно этими факторами, нежели гендерными особенностями клинической картины депрессивных расстройств. Разница между полами, полученная при сравнении тяжести депрессии, также определялась более выраженными у женщин тревогой, нарушениями сна и аппетита, концентрации внимания. При этом симптом ангедонии был определен как более значимый для мужчин. Больные мужского пола в нашем исследовании меньше жаловались на собственно сниженное настроение, но оценка врачом их статуса показывала соотносимый с женщинами уровень выраженности симптома гипотимии. Разница выраженности симптома сниженного настроения при субъективной оценке, полученная в нашем исследовании, вполне согласуется с данными литературы. Женщины более активно по сравнению с мужчинами предъявляют жалобы на душевные переживания, а при психометрической оценке склонны давать большее число подтверждающих ответов, что не позволяет получить достоверных результатов при использовании опросников и шкал самооценки депрессии.

2.3 Сравнительный анализ больных первым депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессией

В значительной степени бремя болезни депрессией определяется характерным рецидивирующим характером расстройства, наряду с потерями от суицида и высокой коморбидности с сердечно-сосудистой патологией [Greden JF, 2001]. Эпидемиологические исследования показывают риск развития повторного депрессивного эпизода в течение жизни в 40–75% [Eaton WW et al, 2008; Hardeveld F et al, 2010; 2013; Steinert C et al, 2014]. Еще выше частота рецидива в клинических исследованиях – 80-90% [Mueller TI et al, 1999; Mocking RJT et al, 2016]. В среднем частота депрессивных эпизодов у больных с рекуррентной депрессией оценивается от 5 до 9 фаз в течение жизни [Kessler RC et al, 1998; 1999]. Динамика течения рекуррентной депрессии часто характеризуется ускорением цикла и увеличением степени тяжести с каждым последующим эпизодом, особенно в отсутствие адекватного лечения [Greden JF, 2001]. Определение факторов риска рекуррентного течения депрессии является важной задачей для снижения числа рецидивов и подбора адекватной терапии. Однако полученных результатов пока недостаточно для применения в клинической практике. Основная трудность подобных исследований связана с их дизайном – для получения валидных результатов необходимо долгосрочное (желательно пожизненное) изучение большой когорты больных, в т.ч. с психопатологическим обследованием до начала болезни и в периоды ремиссии. Для определения предикторов развития рекуррентной депрессии необходимо изучение преморбидных факторов, отличающихся особенностей в периоды обострений и ремиссии. При этом для оптимального анализа стратификация по признаку рекуррентности требует наличия в исследуемой выборке группы больных, перенесших в течение жизни только один депрессивный эпизод. Те же сложности проведения исследований связаны и с отсутствием значимых результатов работ, изучавших патофизиологические механизмы рекуррентной депрессии или выявление ее биомаркеров.

В задачи данного исследования не входило определение факторов риска развития рекуррентного течения депрессии, так как исследование было выполнено в поперечном срезе. Но данные, полученные при обследовании больных, позволили оценить влияние различных факторов на психопатологическую структуру расстройств различного течения. С этой целью был проведен сравнительный анализ социо-демографических и клинических характеристик больных с первым депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессией. В сравнительный анализ были включены группа больных с впервые развившейся депрессией (96 больных) и группа больных с рекуррентным течением (225 больных). Их основные клинико-демографические показатели представлены в таблице 5.

Табл. 5. Основные характеристики больных с первым депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессией

Показатели	Первый депрессивный эпизод, % (n=96)	Рекуррентная депрессия, % (n=225)	Значимость отличий, p
Мужчин / Женщин	16,1 % / 83,9%	27,6% / 72,4%	0,018
Средний возраст; лет	41,9 ± 13,7	52,8 ± 13,3	0,001
Семейное положение; состоит в браке/не состоит в браке	51,0% / 49,0%	43,5% / 56,5%	0,218
Образование; высшее/среднее и средне-специальное	52,1% / 47,9%	53,8% / 46,2%	0,781
Трудовая занятость; работает/не работает (в т.ч. пенсия, инвалидность)	81,3% / 18,7%	43,1% / 56,9%	0,001
Наследственная отягощенность по психической патологии; да/нет	46,9% / 53,1%	44,4% / 55,6%	0,703
Хронические соматические заболевания; да/нет	42,7% / 57,3%	56,4% / 43,6%	0,025
Органические факторы; да/нет	43,7 / 56,3%	72,9% / 27,1%	0,001
Индекс массы тела (0 день); <18/18-25/>25	10,4%/56,3%/33,3%	2,7%/40,4%/56,9%	0,027
Конституция; астения/нормостения/гиперстения	15,6%/59,4%/25,0%	5,3%/72,9%/21,8%	0,006
Перинатальная патология; да/нет	18,8% / 81,2%	8,4% / 91,6%	0,016
Невротические эпизоды в детстве; да/нет	31,3% / 68,7%	13,3% / 86,7%	0,001
Личностные аномалии в преморбиде; да/нет	37,5% / 62,5%	30,2% / 69,8%	0,253
Связь с психотравмирующей ситуацией; да/нет	81,3% / 18,7%	77,3% / 22,7%	0,171
Средний суммарный балл MADRS	25,8±6,2	31,5±7,2	0,001
Средний суммарный балл HADS: тревога	12,4±3,8	13,4±3,0	0,031
депрессия	10,9±3,6	12,5±4,0	0,019
Средний балл MMSE	25,5±1,9	24,5±2,4	0,002

Преобладающее количество больных были женского пола (83,9% и 72,4%, соответственно). Средний возраст больных с первым депрессивным эпизодом был статистически значимо ниже, чем у больных рекуррентной депрессией (41,9 по сравнению с 52,8). В обеих группах наблюдалось приблизительно схожее распределение по таким характеристикам как семейный статус, образование, наследственная отягощенность психической патологией.

Значимо больше неработающих больных отмечено в группе с рекуррентной депрессией – 56,9% по сравнению с 18,7% у больных с первым эпизодом. В этой же группе больные чаще страдали сопутствующими соматическими болезнями (56,4% по сравнению с 42,7%). Церебрально-органические факторы, такие как перенесенная черепно-мозговая травма, операции под наркозом, гипертоническая болезнь, чаще наблюдались у больных с длительным течением болезни (72,9% по сравнению с 43,7%). Больные с рекуррентным типом течения чаще имели повышенный индекс массы тела (ИМТ) (56,9% по сравнению с 33,3%). В группе с первым депрессивным эпизодом наблюдалось большее количество больных с астеническим типом телосложения (15,6% по сравнению с 5,3%). Перинатальная патология и различные невротические проявления в детском возрасте чаще отмечались у больных с впервые развившейся депрессией (18,8% и 31,3%). Расстройства личности до начала клинически очерченного первого депрессивного эпизода наблюдались у приблизительно трети больных без значимых отличий между группами. Обе группы больных часто отмечали наличие связи начала заболевания с психотравмирующей ситуацией; существенных различий между группами не выявлено. Средняя тяжесть депрессии, оцененная по шкалам MADRS и HADS, и выраженность когнитивных расстройств (шкала MMSE) при впервые развившейся депрессии были статистически значимо ниже, чем у больных с повторными депрессивными фазами (Рисунок 9).

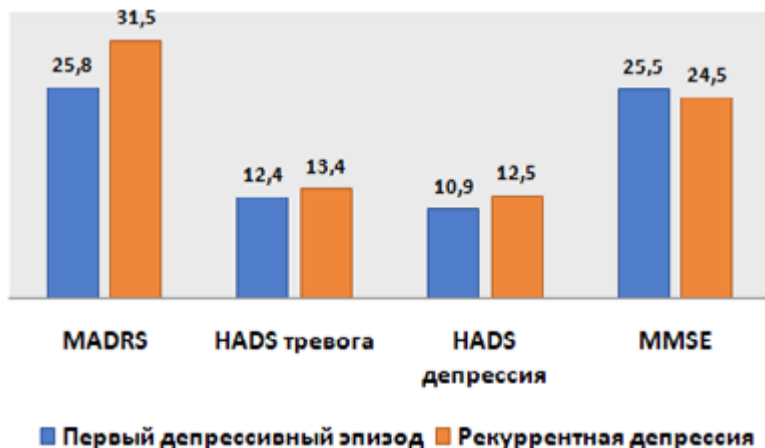


Рис. 9. Психометрическая оценка больных
первым депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессией

Для больных рекуррентной депрессией оценивались также: средняя длительность заболевания ($15,1 \pm 11,3$), средний возраст начала болезни ($37,6 \pm 15,3$), количество перенесенных депрессивных фаз ($4,9 \pm 5,6$). У 8% больных в анамнезе наблюдались легкие или субклинические формы де-

прессии, купированные без применения психофармакотерапии. На Рисунке 10 представлена частота перенесенных депрессивных эпизодов без учета настоящего. Как видно из иллюстрации, в исследуемой выборке наблюдалось неравномерное распределение по числу депрессивных фаз с преобладанием пациентов с третьим и пятым настоящим эпизодом (22,2% и 21,3%, соответственно). Около 22% больных перенесли более 5 депрессивных фаз, 8% больных – 10 и более эпизодов. Максимальное количество наблюдалось у больной, сообщившей о 28 перенесенных депрессивных эпизодах. Для групп больных с различным числом перенесенных депрессивных фаз был проведен сравнительный анализ основных социо-демографических и клинических характеристик (Таблица 6).

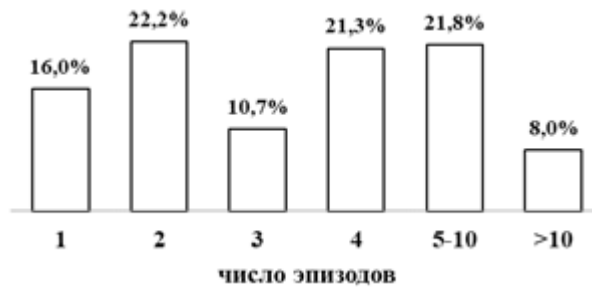


Рис. 10. Распределение больных рекуррентной депрессией по числу депрессивных эпизодов в анамнезе

Табл. 6. Характеристики больных рекуррентной депрессией при сравнении по числу депрессивных эпизодов в анамнезе

Показатели	Число депрессивных эпизодов в анамнезе					
	1	2	3	4	5-10	>10
Мужчин / Женщин	11,1% / 88,9%	8,0% / 92,0%	4,2% / 95,8%	10,4% / 89,6%	8,2% / 91,8%	5,6% / 94,4%
Средний возраст; лет	47,6±12,7	48,9±11,2	50,1±18,3	53,6±12,7	55,4±12,2	68,5±4,6
Средняя длительность заболевания	10,0±12,6	10,9±13,1	13,8±7,3	11,2±13,5	21,2±12,3	25,0±6,3
Средний суммарный балл MADRS	31,8±6,8	31,4±8,2	30,6±7,8	32,2±7,9	33,9±8,9	37,2±8,3
Средний суммарный балл HADS: тревога депрессия	13,0±2,8 10,2±2,8	12,1±2,9 11,2±3,6	13,8±1,9 11,5±3,0	13,7±4,6 13,1±5,0	12,9±3,4 14,1±5,2	11,0±2,3 15,7±4,0
Средний балл MMSE (краткая шкала оценки пси- хического статуса)	24,7±2,3	25,2±2,0	25,5±2,8	25,3±2,6	23,5±2,3	23,2±1,7

Анализ клинико-демографических характеристик больных с различным числом перенесенных фаз не выявил значимые отличия при распределении по полу. Средние значения возраста больных показывают плавное повышение по мере увеличения числа эпизодов (Рисунок 11). При оценке длительности течения заболевания обращает на себя внимание, что у больных, перенесших депрессию однократно, количество лет от первого эпизода до настоящего обострения незначимо отличается от больных с более частыми фазами, кроме перенесших более 4 эпизодов. Однако при сравнении медиан у больных со вторым настоящим эпизодом выявляется статистически значимо меньшая ($p=0,033$) длительность рекуррентной депрессии, что объясняется существенным разбросом крайних значений в этой группе – от 2 до 40 лет. Средняя тяжесть настоящей депрессии выше у больных, перенесших более чем 5 депрессивных фаз, максимальная разница наблюдается при наличии более чем 10 фаз (Рисунок 12). Схожее распределение наблюдается и при оценке по шкале MMSE (Таблица 6). При оценке по шкале HADS пациенты с 1 эпизодом в анамнезе отмечают высокий уровень тревоги, но депрессивное настроение субъективно ощущают меньше, чем при объективной оценке по шкале MADRS или при сравнении с больными с большей частотой фаз. Динамика суммарных баллов тревоги и депрессии, оцененных по шкале HADS, показывает превалирование субъективной тревоги над депрессией у пациентов, перенесших от 1 до 4 депрессивных эпизодов, тогда как у больных с более чем 5 эпизодами в анамнезе наблюдается обратная картина, достигая статистически значимой разности в группе больных, перенесших более 10 фаз ($p=0,003$). Пациенты, имеющие 5 и более депрессивных эпизодов в анамнезе, показывают более высокие значения длительности болезни, выраженности когнитивных расстройств.



Рис. 11. Средний возраст в группах больных рекуррентной депрессией с различным числом перенесенных фаз

Проанализирована возможная взаимосвязь клинических и демографических факторов с выраженностью депрессивной симптоматики, оцененной по шкале MADRS, в группах больных с первым депрессивным эпизодом

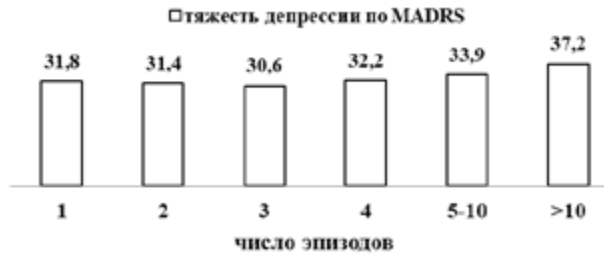


Рис. 12. Распределение средних значений тяжести текущей депрессии (по шкале MADRS) по числу депрессивных эпизодов в анамнезе

и рекуррентной депрессией. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 7. В обеих группах женщины страдали более тяжелой депрессией. Возраст коррелировал с тяжестью депрессии при рекуррентном течении, но у больных с впервые развившейся депрессией наблюдалась слабая отрицательная корреляция. Значимая взаимосвязь с семейным статусом отмечена для обеих групп – пациенты, состоящие в браке, страдали менее тяжелой депрессией. Высшее образование было ассоциировано с большей тяжестью депрессии – статистически значимо для рекуррентной депрессии, и на уровне тенденции для первого эпизода. Трудовая занятость и условия труда не влияли на тяжесть у больных с первым депрессивным эпизодом, но для рекуррентных больных более высокая тяжесть депрессии выявлена у неработающих или занимающихся деятельностью, связанной преимущественно с интеллектуальными нагрузками. Отягощенная психопатологически наследственность влияла на тяжесть депрессии в обеих группах. Сопутствующая соматическая и органическая патология соответствовала более тяжелой депрессии в группе рекуррентных больных. Значимая отрицательная корреляция ИМТ и выраженности депрессивной симптоматики выявлена для больных с первым депрессивным эпизодом. Преморбидные расстройства личности, перинатальная патология и невротические расстройства в детском возрасте не влияли на тяжесть депрессии. Для рекуррентных больных показана прямая взаимосвязь тяжести депрессии и когнитивных расстройств, длительности заболевания и числа перенесенных фаз.

Табл. 7. Взаимосвязь клинико-демографических показателей и тяжести депрессии (суммарный балл MADRS) у больных первым депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессий

Показатели	Первый депрессивный эпизод, (n=96)	Рекуррентная депрессия, (n=225)
	Статистическая значимость	
Пол	p=0,038	p=0,021
Возраст	R= -0,272; p=0,007	R = 0,420; p=0,007
Семейное положение	p=0,009	p=0,031

Образование	p=0,064	p=0,025
Трудовая занятость	p=0,176	p=0,001
Условия труда	p=0,445	p=0,032
Наследственная отягощенность по психической патологии	p=0,013	p=0,056
Хронические соматические заболевания	p=0,506	p=0,001
Индекс массы тела (0 день)	R = -0,606; p=0,001	R = 0,029; p=0,662
Перинатальная патология	p=0,735	p=0,199
Невротические эпизоды в детстве	p=0,578	p=0,658
Личностные аномалии в преморбиде	p=0,146	p=0,219
Органические факторы	p=0,111	p=0,023
MMSE (краткая шкала оценки психического статуса)	R = -0,083; p=0,434	R = -0,583; p=0,002
Возраст начала заболевания	R = -0,149; p=0,149	R = -0,111; p=0,097
Длительность заболевания	--	R = 0,448; p=0,001
Число эпизодов в анамнезе	--	R = 0,246; p=0,002

R – Коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Далее был проведен сравнительный анализ результатов психометрической оценки психопатологических проявлений депрессивных переживаний с помощью шкалы MADRS. Для анализа динамики депрессивной симптоматики были рассмотрены показатели средних значений для каждого симптома в зависимости от числа перенесенных депрессивных эпизодов (Таблица 8 и рисунок 13). Результаты исследования показывают различия психопатологической картины депрессивных переживаний у больных в начале заболевания и по мере течения рекуррентной депрессии. Первый депрессивный эпизод характеризовался наименьшей тяжестью с преобладанием в клинической картине тревоги, анергии, жалоб на нарушения концентрации внимания и подавленное настроение, при этом объективно наблюдаемый симптом гипотимии в среднем был оценен ниже. Ангедония звучит несколько тише в жалобах больных с впервые развившейся депрессией, но при рекуррентном течении является основным симптомом клинической картины наряду с гипотимией, анергией, тревогой и нарушениями сна. Стоит отметить, что у больных рекуррентной депрессией симптом высказываемой печали, имеющий при более ранних эпизодах сравнимые с симптомом объективной печали значения, с пятого депрессивного эпизода приобретает тенденцию отставать, достигая максимального разрыва с симптомом наблюдаемой печали у больных с наиболее длительным анамнезом. При этом психометрическая оценка депрессии по госпитальной шкале (Таблица 6) имеет динамику, схожую с показателями суммарного балла MADRS. Таким образом, у больных с большим числом перенесенных фаз собственно жалобы на подавленное

настроение звучат тише, однако анализ клинической картины с помощью психометрических методов (как объективной врачебной, так и самооценки) показывают значительную выраженность гипотимии у этих больных. Более часто при рекуррентной депрессии наблюдаются пессимистические мысли вплоть до формирования идей депрессивного содержания, при этом максимальная их выраженность отмечается у больных с более чем 10 депрессивными эпизодами в анамнезе. У этих же больных чаще присутствуют суицидальные мысли, менее выражены тревожные переживания (как по шкале MADRS, так и по шкале HADS), но тяжесть депрессии наиболее высока.

Табл. 8. Распределение симптомов при оценке по шкале MADRS у больных с первым депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессией

Симптом	№ текущего депрессивного эпизода						
	I	II	III	IV	V	VI-XI	>XI
печаль наблюдаемая	2,8±0,8	4,0±0,9	3,6±1,4	3,7±1,3	3,8±1,1	4,0±0,5	4,4±1,0
печаль высказываемая	3,1±1,1	4,0±0,9	3,8±1,1	3,7±1,3	3,6±1,4	3,6±0,4	3,7±0,9
внутреннее напряжение	3,1±0,9	4,0±0,9	3,8±0,8	3,9±0,9	3,3±1,0	3,6±0,9	3,5±1,1
нарушения сна	2,8±1,0	3,5±0,9	3,5±0,7	3,3±0,9	3,5±1,3	3,8±1,1	4,0±1,3
нарушения аппетита	1,8±1,0	2,3±0,9	2,3±1,4	2,5±1,7	2,6±1,4	3,0±1,3	3,1±0,9
нарушения концентрации	3,1±1,1	3,3±0,5	2,8±1,4	2,5±0,8	3,2±0,8	3,4±1,0	3,7±1,0
анергия	3,4±1,0	3,7±0,9	3,4±1,3	3,6±1,0	4,0±1,0	4,0±1,2	4,1±1,3
ангедония	2,7±1,5	3,5±0,9	3,4±1,4	3,6±1,0	3,9±1,3	3,9±1,3	4,2±0,5
депрессивные идеи	2,1±1,2	2,9±1,0	3,0±1,1	2,5±0,8	2,8±1,4	2,9±0,8	3,7±1,5
суицидальные идеи	0,9±0,9	0,7±0,7	1,8±1,0	1,3±1,1	1,8±0,8	1,7±0,8	3,0±1,5

Таким образом, проведенное исследование выявило различия клинических характеристик у больных первым депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессией, при сходстве таких социо-демографических показателей, как пол и образование. Длительность заболевания рекуррентной депрессией (в среднем около 15 лет) объясняет старший возраст и больший процент нетрудоспособных в этой группе больных. Эти же больные чаще страдали сопутствующей соматической и органической патологией, что можно объяснить и старшим возрастом и подверженностью больных с длительно текущей депрессией развитию соматических заболеваний. Более высокий индекс массы тела у больных рекуррентной депрессией можно объяснить длительным применением антидепрессантов и коморбидной соматической патологией. Такие факторы риска как наследственность и патология личности в преморбиде не показали отличий при сравнении групп, но в группе с впервые развившейся депрессией чаще были представлены пациенты с анамнезом, отягощенным перинатальной патологией и невротическими реакциями в детском возрасте.

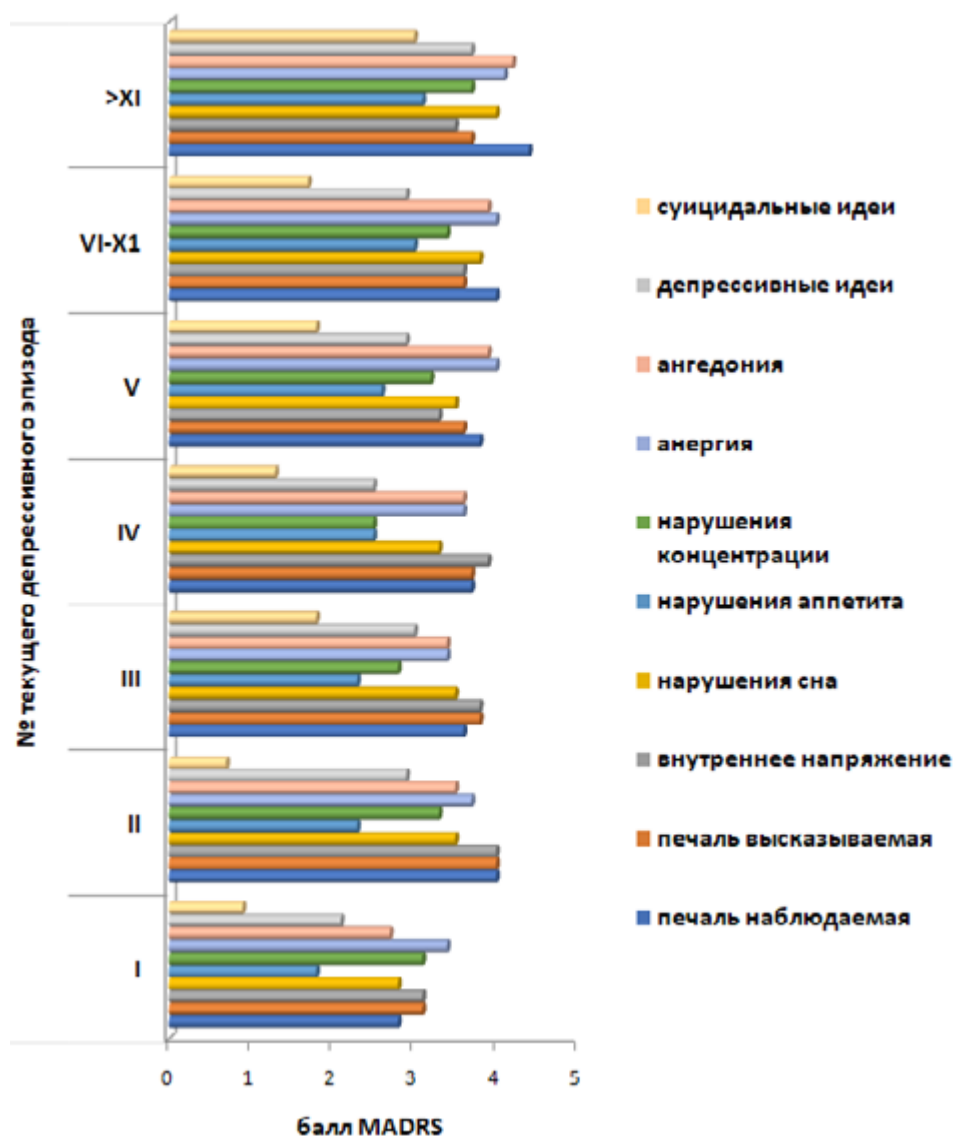


Рис. 13. Распределение симптомов при оценке по шкале MADRS у больных с первым депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессией

Тяжесть депрессии и когнитивных расстройств при первом эпизоде была ниже, чем у больных с повторными депрессивными фазами. При рекуррентной депрессии выраженность депрессивной симптоматики коррелировала с возрастом, длительностью течения, числом фаз, сопутствующей соматической и органической патологией. Также в этой группе большая тяжесть депрессии отмечена у пациентов с высшим образованием и занимающихся деятельностью, связанной с интеллектуальными нагрузками. Для первого

эпизода выявлена слабая связь более молодого возраста с большей тяжестью депрессии и обратная связь массы тела с выраженностью депрессивной симптоматики. В обеих группах более тяжелой депрессией страдали женщины, больные с отягощенной наследственностью и не состоящие в браке. Когнитивные расстройства у больных рекуррентной депрессией были более выраженными и коррелировали с тяжестью депрессии.

Результаты исследования показывают различия психопатологической картины депрессивных переживаний у больных в начале заболевания и по мере течения рекуррентной депрессии. Первый депрессивный эпизод характеризовался наименьшей тяжестью с преобладанием в клинической картине тревоги, анергии, жалоб на нарушения концентрации внимания и подавленное настроение, при этом объективно наблюдаемый симптом гипотимии в среднем был оценен ниже. Ангедония звучит несколько тише в жалобах больных с впервые развившейся депрессией, но при рекуррентном течении является основным симптомом клинической картины наряду с гипотимией, анергией, тревогой и нарушениями сна. Стоит отметить, что у больных рекуррентной депрессией симптом высказываемой печали, имеющий при более ранних эпизодах сравнимые с симптомом объективной печали значения, с пятого депрессивного эпизода приобретает тенденцию отставать, достигая максимального разрыва с симптомом наблюдаемой печали у больных с наиболее длительным анамнезом. При этом психометрическая оценка депрессии по госпитальной шкале имеет динамику, схожую с показателями суммарного балла MADRS. Таким образом, у больных с большим числом перенесенных фаз собственно жалобы на подавленное настроение звучат тише, однако анализ клинической картины с помощью психометрических методов (как объективной врачебной, так и самооценки) показывают значительную выраженность гипотимии у этих больных. Более часто при рекуррентной депрессии наблюдаются пессимистические мысли вплоть до формирования идей депрессивного содержания, при этом максимальная их выраженность отмечается у больных с более чем 10 депрессивными эпизодами в анамнезе. У этих же больных чаще присутствуют суицидальные мысли, менее выражены тревожные переживания (как по шкале MADRS, так и по шкале HADS), но тяжесть депрессии наиболее высока.

Полученные нами результаты позволяют говорить о неоднородности сравниваемых групп: присутствие в группе с первым депрессивным эпизодом больных с астеническим типом телосложения, перинатальной патологией и невротическими реакциями в детстве, развитие в этой же группе более тяжелой депрессии у более молодых и пациентов с меньшим весом. При этом такие факторы риска как наследственность и расстройства личности не имели прогностической значимости. Тяжесть впервые развившейся депрессии была ниже и симптомы анергии и тревоги были более значимы по сравнению с ангедонией и гипотимией. Динамические характеристики рекуррентной группы отображают постепенное утяжеление депрессии с

каждым последующим эпизодом, с все более интенсивным звучанием депрессивных и суицидальных идей, но меньшими жалобами на тревогу и сниженное настроение у пациентов с наиболее длительным анамнезом.

Клиническая иллюстрация 4

Больная В, 18 лет, студентка 2 курса ВУЗа.

Анамнез (со слов больной, ее матери, по данным медицинской документации): отец больной по характеру спокойный, добрый, рассудительный. Мать больной лечилась в психиатрической клинике с диагнозом депрессии. По характеру активная, деятельная, заботливая, тревожная, требовательная по отношению к дочери, строго следит за ее успеваемостью в институте. Имеет среднее техническое образование, работает мастером по маникюру.

Больная единственный ребенок в семье, родилась от нормально протекавшей беременности и родов. Раннее развитие соответственно возрасту. В 7 лет пошла в общеобразовательную школу. Со слов больной, учиться было интересно, легче давались гуманитарные дисциплины, предпочтение отдавала русскому языку, литературе. Больная росла мнительным ребенком, после выполнения контрольных работ по несколько раз проверяла написанное, постоянно думала, что допустила ошибку, и ею будут недовольны учителя. В школе училась преимущественно на хорошие оценки, с учебной программой справлялась. Отношения с одноклассниками складывались хорошие. После окончания школы во время подготовки к вступительным экзаменам в ВУЗ испытывала постоянное чувство тревоги, беспокоили мысли, что не справится со вступительными испытаниями, плохо спала по ночам – «тревога мешала заснуть». Успешно выдержав вступительные экзамены, поступила в ВУЗ. По окончании экзаменов тревога не беспокоила, ночной сон восстановился.

В ВУЗе училась успешно, занятия нравились, успешно окончила первый курс университета. Вернувшись с летних каникул, приступила к учебе. Ухудшение самочувствия в течение текущего учебного года – с сентября. На фоне повышенных учебных нагрузок стали усиливаться тревожные мысли, что «может не справиться вовремя со всеми заданиями». Снизилось настроение, стала часто просыпаться ночью с тревожными мыслями, что «не сделала что-то по учебе». Пропал аппетит, появились боли в животе, по данному поводу обратилась к врачу – гастроэнтерологу, были выполнены различные обследования, по результатам которых патологии со стороны ЖКТ не обнаружено, не смотря на это боли по-прежнему беспокоили больную. Настроение оставалось подавленным, ощущала «постоянную слабость», часто плакала. По инициативе матери, больная обратилась в клинику имени С.С. Корсакова, была проконсультирована и госпитализирована в 4 общепсихиатрическое отделение.

Соматический статус: больная нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. ИМТ=20. Кожные покровы и видимые сли-

зистые чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное. Хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 110/70 мм рт.ст., ЧСС 76 в минуту. Живот пальпаторно мягкий, болезненный, локализацию дифференцировать не может. Физиологические отправления в норме. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус. Менингеальных знаков нет. ЧМН: Глазные щели D=S. Зрачки округлой формы, аккомодация и конвергенция достаточные. Язык по средней линии. Сила мышц не изменена во всех группах. Сухожильные рефлексы живые, D=S, патологические рефлексы отсутствуют. Нарушений чувствительности не выявляется. В позе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

Лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов. Клинический анализ крови: лейкоциты- $9,42 \cdot 10^9$ /л, моноциты-10,3 %, гемоглобин-106,7 г/л, гематокрит – 30,93%, другие показатели в пределах нормы. Общий анализ мочи: ацетон +++, лейкоциты-3-4-5 в п.зр., эритроциты-3-4-7 в п.зр., оксалаты- немного, другие показатели в норме. Биохимический анализ крови: показатели в пределах нормы. ЭКГ: ЭОС расположена вертикально. Синусовая тахикардия. ЧСС=103 уд в мин. Изменения миокарда левого желудочка, наиболее выраженные в области его нижней стенки. ЭЭГ, заключение: умеренные диффузные изменения ЭА головного мозга

Психический статус: в кабинет заходит самостоятельно. Одет аккуратно, на лице неброский макияж, волосы собраны в пучок. Говорит тихим, четким голосом. На вопросы отвечает в рамках заданного. Правильно называет свои паспортные данные, текущую дату, название клиники. Высказывает жалобы на «плохое настроение», «постоянную слабость», тревогу по поводу успеваемости в университете. Рассказывает, что «часто просыпается по ночам с чувством тревоги», потом долго не может уснуть, думая о том, что «не справится с учебой и будет отчислена». Жалуется на боли в животе, отсутствие аппетита. Отмечает быструю утомляемость, «разбитость», говорит, что «ухудшилась память, стало сложнее усваивать новый материал». Печально улыбаясь, тихим голосом добавляет, что часто плачет «по пустякам». Суицидальные мысли отрицает.

Данные психометрических шкал: MADRS – 27; HADS тревога – 13; HADS депрессия – 11; MMSE – 29.

Получала терапию миансерином 22,5 мг в сутки.

В отделении больная проводила большую часть времени в пределах палаты, читала книги, к общению с другими больными не стремилась. Во время бесед с лечащим врачом держалась спокойно, фон настроения был несколько снижен, причиной своего состояния считала «перегрузки на учебе, переутомление». Высказывала жалобы на усталость, повышенную утомляемость, временами появлялись «тревожные мысли, что не сможет продол-

жать учиться в университете», «не справится с нагрузкой». Жаловалась на боли в животе без четкой локализации, охотно соглашалась на проведение обследований. На фоне проводимой терапии ночью спала без пробуждений, фон настроения оставался несколько сниженным. Больная отмечала, что «стала спокойнее, легче контролировать свои эмоции», «исчезла тревога». Была выписана домой в удовлетворительном состоянии в сопровождении матери. Рекомендован прием поддерживающей терапии амбулаторно.

Заключение: Первый депрессивный эпизод умеренной степени. F32.11. Синдром тревожной депрессии

Анализ клинического случая. В приведенном клиническом случае заболевание разилось у больной с отягощенной по аффективной патологии наследственностью (мать больной страдала депрессией) и преморбидной акцентуацией личности. Больная с детства отличалась чертами тревожно-мнительного характера. Декомпенсация личностных расстройств впервые произошла на фоне психотравмирующей ситуации (вступительные экзамены), сопровождалось тревогой и нарушениями сна. Психотравмирующая ситуация длилась недолго и после ее завершения разрешилась и психопатологическая симптоматика. Следующее ухудшение состояния вновь на фоне психотравмирующей ситуации, однако, носящей более длительный хронический характер. Декомпенсация тревожно-мнительной личности привела к развитию реактивной депрессии с клинической картиной неглубокой тревожной депрессии и ипохондрическими опасениями.

Клиническая иллюстрация 5

Больной Т, 48 лет, находится на пенсии по инвалидности в связи с соматическим заболеванием.

Анамнез (со слов больного и по данным медицинской документации). Мать больного по характеру тревожно-мнительная, добрая, несколько суеверная (боится «покойников», «привидений»). Отец спокойный, выдержанный, иногда выпивал. По профессии оба родителя – полиграфисты.

Больной родился от беременности с токсикозом. Единственный ребенок в семье. В своем развитии от сверстников не отставал. В детстве часто болел простудными заболеваниями. Посещал детский сад. Был в целом послушным, общительным ребенком, предпочитал подвижные игры со сверстниками. Перенес корь, ветрянку. В 9 лет был легкий ушиб головы (упал с качелей), сознание не терял, врач рекомендовал неделю придерживаться постельного режима. В 13 лет перенес болезнь Боткина. В школу пошел с 7 лет. Учился хорошо, нравились география, история, в старших классах увлекся физикой и математикой. С 10 лет занимался легкой атлетикой, волейболом, имел взрослый разряд по десятиборью. В школьном коллективе был лидером, занимался общественной работой. По характеру оставался общительным, активным, веселым, энергичным. С детских лет много читал художественной литературы, предпочитал приключения и фантастику,

а также исторические романы. Часто влюблялся, с детства любил фантазировать, писал стихи, рассказы, которые никому не показывал. После окончания школы большой год проучился в техникуме по механизации и учету. В 16 лет на призывной комиссии было обнаружено высокое АД (150/100 мм рт.ст.). Обследовался амбулаторно, отмечал тревогу за свое здоровье, страх при виде тонометра. По мере нормализации АД все прошло. В 18 лет был призван в армию. Служил в ракетных войсках, в Забайкалье. Припоминает, что во время службы боялся летать на самолетах из-за страха разбиться. Во время службы в армии также проявлял качества лидера, и с начальством и с сослуживцами складывались хорошие уважительные отношения. Вспоминает время службы в армии как «счастливое и безоблачное». В 20 лет поступил в институт электронного машиностроения. Хорошо учился, любил общение, в любой компании был в центре внимания. Было много романов с однокурсницами. Никогда не фиксировался на неприятностях, характеризует себя как оптимиста. В 23 года женился, родилась дочь. В семье складывались хорошие отношения, все свободное время проводили вместе. После окончания института поступил на работу в НИИ «Циклон» инженером.

В возрасте 22 лет перенес «предобморочное состояние» на фоне переутомления и недостатка сна во время сессии. Некоторое время сохранялся страх «повторного обморока» на глазах у окружающих, боялся оказаться в «беспомощном положении».

Считает, что болен примерно с 25 лет. Связывает начало заболевания с неприятностями в семье – незадолго до этого у дяди больного обнаружили рак желудка, у двоюродного брата – цирроз печени. Почти одновременно оба родственника умерли. Припоминает, что в тот период был угнетен, появлялись мысли о «хрупкости человеческой жизни и здоровья». Во время похорон, когда нес гроб, внезапно почувствовал боль в правом подреберье. «Внутри все сжалось», сразу же уверился в мысли, что у него тоже онкологическое заболевание. С этого момента постоянно думал об этом, искал у себя другие признаки – так, например, заметив на ладони пузырек, тут же вспомнил, что у родственника незадолго до смерти появились язвочки на коже, счел, что «у него тоже самое». Читал медицинскую литературу, сопоставлял описанные в книге симптомы со своим состоянием и находил все новые подтверждения «страшного диагноза». Стал соблюдать диету, изучал себя в зеркале, рассматривал язык, глаза. Обсуждал свои предположения с родственниками, попытки переубедить больного ни к чему не приводили. Снизился аппетит, похудел на 5 кг, подолгу не мог уснуть. Отмечал неприятные ощущения в области живота, общую слабость и дискомфорт. Нарастали тревога, тоска, беспокоило ощущение жжения в груди. Продолжал ходить на работу, однако там ничего не делал, подолгу сидел в своем кабинете, смотря в одну точку. Со слов больного «все силы уходили на хождение по врачам». Обратился в поликлинику по месту жительства, обследовался у разных специалистов, неоднократно сдавал анализы. Хорошие результа-

ты обследования не приносили успокоения, продолжал думать, что болен, «просто это не удастся выявить имеющимися методами». По совету одного из врачей обратился в ПНД по м/ж, оттуда был направлен в ПБ №12. Установлен диагноз – ипохондрический невроз с фобическим синдромом. Получал амитриптилин, галоперидол, трифтазин, клозапин. Длительное время состояние больного оставалось без изменений, испытывал неприятные ощущения в теле, сохранялась тоска и тревога, мысли о наличии у него онкологического заболевания не оставляли больного. Во время одного из лечебных отпусков, когда больной направлялся домой, в метро возникла тахикардия, стеснение в груди, одышка. Присоединился страх «умереть на месте от сердечного приступа», паника. В отделении находился около 2-х месяцев. За это время перестала беспокоить тяжесть в груди, улучшилось настроение, нормализовался сон. Сохранялся страх поездок в метро, однако выражен он был меньше. Больной во время прогулок и лечебных отпусков старался, «преодолевая себя», побыть в метро как можно дольше. Гордился своими успехами, рассказывал лечащему врачу, что «например, сегодня смог проехать на две остановки дальше». Постепенно состояние улучшилось, настроение выровнялось. Перестали беспокоить мысли о наличии онкозаболевания, страхи смерти от сердечного приступа, боязнь метро. Был выписан с улучшением состояния, приступил к работе. Со своими обязанностями справлялся успешно, был назначен заведующим лабораторией.

В последующем наблюдались нестойкие незначительные ухудшения состояния в виде сниженного настроения и усиления опасений о своем здоровье, обычно развивавшихся на фоне переутомления или конфликтных ситуаций. Подобные состояния длились недолго и купировались самостоятельно. Больной продолжал работать, заботился о семье. Сменил работу, стал заниматься индивидуальным предпринимательством. Оставался активным, общительным, жизнелюбимым, но мнительным в отношении здоровья своего и близких.

В возрасте 39 лет перенес острый инфаркт миокарда. Рассказывает, что «излишне переусердствовал с отмечанием нового года», наутро беспокоила одышка, вялость, дискомфорт. Самостоятельно пошел к врачу-терапевту и был госпитализирован. После окончания курса лечения вновь приступил к работе. Отмечает, что «никаких опасений за жизнь и здоровье не было – чему сам удивился, памятуя о том, как раньше переживал именно из-за сердца». Кардиологами было рекомендовано придерживаться более щадящего режима, соблюдать диету, однако больной признает, что «следовал этому не слишком-то старательно, хотя и понимал необходимость этого». В течение последующих 9 лет чувствовал себя удовлетворительно, продолжал вполне успешно заниматься коммерческой деятельностью, к врачам не обращался.

В возрасте 48 лет при прохождении ВТЭК была установлена вторая группа инвалидности. Был неприятно задет тем, что ему оформили группу инвалидности, поскольку был уверен, что врачи сочтут его полностью

здоровым. С этого времени отмечалось снижение настроения, мысли о собственной несостоятельности, уныние. Возобновились страхи, что «что-то случится с сердцем», ощущал болезненность и дискомфорт в области сердца, постоянно прислушивался к его работе, считал пульс. Постепенно состояние ухудшалось, нарастали тревога, появилась тоска. Чувствовал слабость, вялость, нежелание что-либо делать, даже самые незначительные дела по дому вызывали тревогу и размышления, большую часть времени лежал. Нарушился ночной сон, тревожные мысли о своем здоровье мешали заснуть. По собственной инициативе обратился в клинику им. С.С. Корсакова и был госпитализирован.

Соматический статус: больной астенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы при пальпации безболезненные, подвижные, не увеличенные. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 120\80. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает за пределы реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус. Зрачки равновеликие, фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Тремор покоя пальцев рук. Язык по средней линии. Сухожильные и периостальные рефлексy в норме. Координаторные пробы выполняет нормально. В позе Ромберга устойчив. Тремор покоя пальцев рук.

Лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов. Клинический анализ крови: показатели в пределах нормы. Биохимический анализ крови: показатели в пределах нормы. Общий анализ мочи: показатели в пределах нормы. Заключение ЭКГ: Ритм синусовый, гипертрофия левого желудочка. Консультация терапевта, заключение: ишемическая болезнь сердца – постинфарктный кардиосклероз. Атеросклероз аорты. УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Психический статус: Походка медленная, лицо печальное. Тревожен. Говорит тихо, медленно, тяжело вздыхает. На вопросы отвечает по существу, после пауз. Правильно ориентирован в месте, времени и собственной личности. Жалуется на тревогу, тоску, бессонницу, снижение памяти. Беспокоится о своем здоровье, «в последнее время часто возникает страх и беспокойство по поводу состояния здоровья... стремление беречь сердце – как яичко в ладонях». Говорит о своей никчёмности, сомневается в возможности выздоровления. Фон настроения снижен. Суицидальных мыслей, намерений не высказывает. Обманов восприятия на момент осмотра не выявляется.

Данные психологического обследования.

Обследуемый не проявляет интереса к своим результатам, неохотно соглашается пройти обследование, работает пассивно, к беседе с психологом

о своих проблемах не стремится. Более простые задания выполняет хуже, чем сложные. Личностные особенности больного характеризуются дисгармоничным сочетанием тревожности, склонности к ограничительному поведению, неуверенности в себе с демонстративностью поведения, личностной незрелостью, эмоциональной неустойчивостью. В период обследования больной ипохондричен, фон настроения снижен.

Данные психометрических шкал: MADRS – 21; HADS тревога – 13; HADS депрессия – 10; MMSE – 28.

Получал **терапию** пароксетин 20 мг утром, тиоридазин 25 мг н/н.

В первые две недели больной жаловался на слабость по утрам, невозможность заставить себя встать с постели, нежелание, чем-либо заниматься, общаться с другими больными. Прислушивался к работе сердца, проверял пульс, просил измерить давление несколько раз за день. Длительное время отказывался сдавать кровь для определения гликемического профиля, говорил, что «боится плохих результатов и не хочет ничего знать об этом». После длительных уговоров сдал кровь, после этого «почувствовал себя спокойнее». В ходе лечения состояние больного постепенно улучшалось: стал бодрее, охотнее соглашался на беседу, улучшился сон, снизилась тревожность по утрам, улучшилось настроение. Первое время отказывался от лечебного отпуска, говорил, что «еще не готов к выходу», в последующем просил жену сопровождать его и только в течение последнего месяца стал выходить самостоятельно. В лечебных отпусках (со слов жены) выходит из дома, гуляет с собакой, помогает по хозяйству. Первое время ежедневно звонил в отделение, чтобы сообщить, что «у него все в порядке». Отметил, что «стал более стрессоустойчивым». В последние недели улучшение состояния стабилизировалось, отмечает, что сейчас ничего не беспокоит, только иногда «представляет себе состояние своего сердца», однако эти мысли «его не угнетают». Во время лечебных отпусков выходит на улицу, спокойно перемещается по городу, остается дома один. Был выписан с улучшением с рекомендациями приема поддерживающей терапии под наблюдением врача-психиатра ПНД по месту жительства.

Заключение: Депрессивный эпизод умеренной тяжести степени. F32.1. Депрессивно-ипохондрический синдром.

Анализ клинического случая.

Заболевание развилось у личности с изначально преобладающими в преморбиде гипертимно-истерическими чертами, доходящими до уровня акцентуации. В период пубертата на фоне общего поведенческого вектора, обусловленного гипертимностью проявляются черты демонстративности и психастении, декомпенсирующие больного (астенические и тревожные реакции, истеро-ипохондрические образования, неотчетливые фобические расстройства). Болезнь манифестировала в 25 лет, когда развился фобический невроз на фоне сниженного настроения с последующим ипохондрическим развитием и расширением симптоматики по типу панического

расстройства. В структуре продуктивной симптоматики преобладали сене-сто-ипохондрические явления, навязчивые страхи с присоединившимися позже паническими атаками на фоне сниженного настроения. В течение многих лет симптоматика оставалась монотонной, обострения происходили по типу «клише» и были сопряжены с колебаниями настроения. Настоящее ухудшение развилось на фоне переживаний о состоянии своего здоровья и известии об оформлении инвалидности. Тревожные переживания и размышления о собственной несостоятельности сопровождались развитием депрессивной симптоматики с нестойкими неразвернутыми ипохондрическими опасениями.

Клиническая иллюстрация 6

Больной К, 60 лет, находится на пенсии по возрасту.

Отец больного – по характеру был человеком мягким, заботливым, редко повышал голос, никогда не наказывал детей. Работал преподавателем биологии в школе. Умел заинтересовать своим предметом, пользовался уважением и авторитетом у учеников. Умер в возрасте 33 лет от инсульта. Мать больного – по характеру была властной, не терпела возражений, как дома, так и на работе, свое мнение ставила выше мнений других, в семье распоряжалась бюджетом. Отношений с мужем были равными, хорошими. Со слов больного они «подходили друг к другу». Любила порядок, того же требовала от своих детей. После смерти мужа, повторно вышла замуж. Отчим по характеру был человеком жестким и более властным, чем мать больного, мог физически наказывать детей, как с поводом, так и без. Мать больного умерла в возрасте 70 лет. У больного так же есть родной брат, который по характеру похож на своего отца: мягкий, неконфликтный.

Больной родился в срок от нормально протекавшей беременности. Ранний период жизни без особенностей. В детстве перенес корь, краснуху, скарлатину без осложнений. Помнит, что в детстве был стеснительным, малообщительным. Наличие детских страхов отрицает. В школу пошел в 8 лет. Учился хорошо, был исполнительным, дисциплинированным, никогда не старался отличиться от сверстников. Общению со сверстниками предпочитал прогулки в одиночестве либо чтение книг. Сложность в общении с другими объяснял не отсутствием желания общаться, а тем, что испытывал напряжение, опасение, что не сможет быть интересным собеседником. Отмечает, что любовь к природе у него была с детства, любил прогулки в лесу, особенно нравился осенний лес, тот период, когда листья уже пожелтели, покраснели, но еще не опали. Также любил читать про животных, особенно про семейство кошачьих. Параллельно с основной школой посещал музыкальную по классу скрипки. Говорит, что всегда был немного сентиментальным, мечтательным. Помнит, как мечтал стать моряком и даже посещал кружок «Юного моряка». Окончив школу (18 лет), больной был призван в ряды Советской Армии, работал водителем. После

демобилизации (20 лет) работал в газете «Правда», механиком. Работал успешно, начальство ценило в нем дисциплинированность, исполнительность. Вскоре получил должность начальника автоколонны, на этом месте проработал в течение 15 лет. Напоминает, о том, что всегда был стеснительным, особенно в подростковом возрасте, когда приходилось общаться с взрослеющими сверстниками. Женился в 24 года. Отношения с женой практически сразу не сложились, часто ссорились по пустякам. От брака есть две дочери, живут отдельно от родителей. В возрасте 33 лет, после серьезного скандала с женой, вдруг почувствовал, что «силы покинули его», появилась слабость. Отметил, что утратилось чувство сна. Замечал, что наступающий рабочий день волнует, ощущал неопределенные опасения, чувствовал сердцебиение. Требовалось усилие, чтобы заставить себя встать с постели. Говорит, что никогда не был особенно уверенным в себе, но теперь заметил, что уверенность в себе снизилась. После прихода на работу отмечал, что среди людей забывался, состояние несколько улучшалось, когда же был предоставлен себе – настроение вновь снижалось, становился заторможенным, сложно было перейти к делу. Такое состояние продолжалось около месяца, прошло самостоятельно. Говорит, что подобного с ним никогда не было, хотя всегда был немного пессимистичным человеком. Решил обратиться к врачу-терапевту по месту жительства, были выявлены ИБС, стенокардия. В возрасте 37 лет развелся с женой, причиной чему, по словам больного, явилась измена жены. После развода вновь развилось состояние, схожее с перенесенным ранее, но, со слов больного, «все проявления были сильнее». Сложно было встать с постели, мысли о предстоящем дне вызывали тревогу. Через некоторое время, после того как больной просыпался, состояние несколько улучшалось, но не значительно. Понял, что не сможет идти на работу. Тем не менее, заставлял себя и, начав рабочий день, отвлекался. Состояние полностью улучшалось к вечеру. Продолжал работать. Состояние самостоятельно купировалось через несколько месяцев. В возрасте 39 лет повторно женился. Отношения с женой хорошие, ровные, теплые, почти никогда не ссорятся. С 49 лет работал заместителем начальника управления на машиностроительном заводе. Работал успешно, начальство и коллеги ценили его за бесконфликтность и исполнительность. Проработал до 56 лет – из-за несложившихся отношений с новым начальником был вынужден уйти в отставку. Был подавлен случившимся, настроение было снижено, утром было сложно вставать, ничего не хотелось делать, лежал. В течение дня состояние улучшалось, и к вечеру чувствовал себя совсем здоровым. Это состояние продолжалось в течение нескольких месяцев, затем самостоятельно купировалось. В возрасте 58 лет при обследовании была выявлена мочекаменная болезнь. В том же году, была сделана операция по этому поводу, во время которой была перфорирована стенка мочеоточника. В послеоперационном, периоде снизилось настроение, чувствовал себя слабым, сложно было

начать что-либо делать, не хотелось читать, общаться с другими больными. В связи с ухудшением состояния был консультирован психиатром. На фоне терапии амитриптилином, феназепамом состояние улучшилось, настроение выровнялось. В возрасте 60 лет вновь появились жалобы на сниженное настроение, нежелание что-либо делать, даже самые незначительные дела по дому вызывали тревогу и размышления. По инициативе жены обратился в клинику им. С.С Корсакова и был госпитализирован.

Соматический статус: больной нормального телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы при пальпации безболезненные, подвижные, не увеличенные. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 120/80. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает за пределы реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус. Зрачки равновеликие, фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме. Тремор покоя пальцев рук. Язык по средней линии. Оскал зубов симметричен. Сухожильные и периостальные рефлексы в норме. Координаторные пробы выполняет нормально. В позе Ромберга устойчив. Тремор покоя пальцев рук.

Лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов. Клинический анализ крови: показатели в пределах нормы. Биохимический анализ крови: показатели в пределах нормы. Общий анализ мочи: оксалаты в умеренном количестве, другие показатели в пределах нормы. Заключение ЭКГ: умеренная синусовая тахикардия, блокада правой ножки пучка Гиса и передней ветви левой ножки пучка Гиса. Консультация терапевта, заключение: ИБС. Артериальная гипертензия. Консультация уролога: хронический простатит вне обострения. УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

Психический статус: в контакт вступает неохотно. В беседе пассивен, неразговорчив. На вопросы отвечает в рамках заданного, ответы дает краткие, односложные, темп речи несколько замедлен. Мимика маловыразительная, жестикуляция бедная. Движения замедленные. В беседе на вопросы отвечает по существу, но преимущественно односложно. Жалуется на подавленность, усталость, ощущение «равнодушия ко всему», апатию, отсутствия «физических и психических» сил, невозможности заставить себя чем-либо заняться. Предпочитает большую часть времени «лежать и ничего не делать». В беседе быстро устает. Суицидальные мысли, намерения на момент осмотра категорически отрицает. Обманов восприятия, бреда не выявляется. Критичен, обеспокоен своим состоянием, но помощи активно не просит, соглашается на лечение.

Данные психометрических шкал: MADRS – 31; HADS тревога – 14; HADS депрессия – 17; MMSE – 27.

Получал **терапию** пароксетин 40 мг утром, феназепам 2,5 мг н/н.

В первые две недели больной много лежит, иногда читает. Жалуется на слабость, не может заставить себя встать с постели, ничего не хочет делать, общаться с другими больными. В ходе лечения состояние больного постепенно улучшалось: стал бодрее, охотнее соглашался на беседу, улучшился сон, снизилась тревожность по утрам, улучшилось настроение. Был выписан с улучшением с рекомендациями приема поддерживающей терапии под наблюдением врача-психиатра ПНД по месту жительства.

Заключение: рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод умеренной тяжести. F33.10. Синдром адинамической депрессии.

Анализ клинического случая. Дебют заболевания в 33 года имеет психогенную провокацию (конфликт с женой), характеризуется адинамической депрессией. Следующее ухудшение состояния в 37 лет также спровоцировано психотравмой (развод с женой) с преобладанием симптома анергии, нарушений сна и аппетита. Далее следует длительная ремиссия около 20 лет. За последние годы наблюдалось 3 депрессивных эпизода, первые два имевшие внешнюю провокацию (конфликт на работе, осложнения операции). Последний эпизод развивается без видимой причины. Клиническая картина фаз стереотипна – преобладают симптомы анергии, снижения физической активности, замедление мышления, нарушения сна.

Клиническая иллюстрация 7

Больная Г, 67 лет, находится на пенсии по инвалидности в связи с соматическим заболеванием.

Анамнез (со слов больной и по данным медицинской документации): тётка по линии матери постоянно воровала ненужные вещи. Отец работал инженером, по характеру был вспыльчивым, конфликтным, запойно пил. В 59 лет во время очередного запоя стал слышать «голоса», вскоре ранним утром повесился в своей квартире. Мать больной работала бухгалтером, по характеру была спокойная, рассудительная. Умерла в возрасте 81 года от рака желчного пузыря.

Больная единственный ребенок в семье, родилась в срок от нормально протекавших беременности и родов. Раннее развитие соответственно возрасту. В 2-а года перенесла дифтерию. Детские инфекции перенесла без осложнений. Детский сад не посещала. В школу пошла с 8 лет, была подвижным, озорным ребенком, успеваемость была средняя, учебе предпочитала игры со сверстниками. Менархе в 13 лет, цикл установился сразу. После 8 класса работала 2 года на должности учетчика на мотозаводе, совмещала работу с учебой в вечерней школе. По завершении обучения в школе поступила в профессиональное училище, получила диплом бухгалтера. В 18 лет вышла замуж за военнослужащего. Сопровождала его в командировках, работала в различных государственных учреждениях по своей специальности. В 20 лет первая беременность, родила дочь. Со слов больной, настроение в этот период не менялось.

С 25 лет больная в компании мужа стала периодически употреблять алкоголь, состояние опьянения нравилось, «повышалось настроение, появлялась легкость». Со слов больной, во время командировки в Швейцарии, супруг много работал, практически все время была одна, не знала чем себя занять, стала употреблять спиртное, в течение дня могла выпить до 1 литра вермута. В состоянии опьянения «время шло быстрее, было не так скучно». Вернувшись в Россию, стала употреблять крепкие спиртные напитки, пила вечерами, вместе с мужем, часто в состояние опьянения возникала злость, начинала скандалить с мужем, периодически била его. Утром просила прощение, обещала больше так себя не вести. После очередного конфликта муж больной пригрозил разрывом отношений. Со слов больной, «ее это так испугало, что она прекратила пить». После этого эпизоды алкоголизации стали более редки, «выпивали по праздникам». Продолжала работать, с обязанностями справлялась, была на хорошем счету у начальства.

Менопауза в 49 лет, климакс сопровождался раздражительностью, быстрой сменой настроения, вегетативными расстройствами (бросало в пот). В 53 года уволилась с работы в материальной части комендатуры в связи с реорганизацией учреждения, с тех пор не работает. Проживала с мужем, занималась домашним хозяйством, ухаживала за внуками. В возрасте 60 лет после смерти супруга у больной отмечалось стойкое снижение настроения, часто вспоминала покойного, «чувствовала себя одинокой». Данное состояние длилось около года.

Имеет инвалидность 3 группы с 61 года в связи с двусторонним коксартрозом. Страдает мочекаменной болезнью, в возрасте 63 лет выполнена пиелэктомия. В 65 лет выполнено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава. С этого периода стала регулярно конфликтовать с дочерью, была несговорчива, постоянно настаивала на своем. С возраста 66 лет по инициативе дочери больная стала проживать в отдельной квартире. В начале января 2014 года состояние вновь ухудшилось – резко, без видимой причины снизилось настроение, возникла выраженная тревога – «боялась всего – выйти на улицу, приготовить пищу, поменять перегоревшую лампочку – чувствовала, что нет сил ни с чем справиться, всё выходило плохо», ощущала «внутреннюю дрожь, дискомфорт, головокружение». Ежедневно просила дочь приехать и помочь с делами по хозяйству, при этом категорически отказывалась переехать к ней, говорила, «я с тобой жить не могу». Вновь обратилась за помощью в ПБ им. В.А. Гиляровского, проходила лечение до февраля 2014 года, была выписана с некоторым улучшением, на поддерживающей терапии пароксетином 30 мг/сут, ремероном 30 мг/сут, флюанксомом 7,5 мг/сут, циклодолом 6 мг/сут. Несмотря на приём поддерживающей терапии, состояние вновь ухудшилось в середине марта 2014 года – усилилась тревога и ощущения «внутренней дрожи, дискомфорта, головокружения», нарушился сон, «лень и безразличие к окружающему», «трудно было приготовить себе поесть, сходить в магазин за продуктами».

По собственной инициативе обратилась за помощью в клинику психиатрии им. С.С. Корсакова, была проконсультирована и госпитализирована. На фоне проводимой терапии сероквелом до 0,65 г/сут, мирзатеном до 0,06 г/сут, депакином-хроно до 0,45 г/сут, галоперидолом до 0,006 г/сут улучшилось настроение, редуцировалась тревога, головные боли, нормализовался ночной сон. Была выписана с улучшением.

После выписки принимала рекомендованную поддерживающую терапию кветиапином 0,575 г/сут, мirtазапином 0,06 г/сут, депакином 0,45 г/сут, галоперидолом 0,006 г/сут, на консультации приезжала 1 раз в 2–3 месяца. Чувствовала себя удовлетворительно – выполняла несложную работу по дому, готовила еду, ходила за продуктами в магазин, по необходимости общалась с дочерью. С середины февраля постепенно снизился фон настроения, стала просыпаться по утрам около 5 часов утра, подолгу лежала, «не могла заставить себя встать», думала о том, что «стала совсем безалаберной, неорганизованной, обуза для родных». Вскоре присоединилась тревога сохраняющаяся на протяжении дня, перестала выходить из дома, т.к. «боялась, что на улице может упасть». Обеспокоенная своим состоянием, обратилась в клинику психиатрии им. С.С. Корсакова, была проконсультирована и госпитализирована в 4 общепсихиатрическое отделение.

Соматический статус: телосложение нормостеническое, достаточно-го питания. ИМТ=22. Передвигается при помощи трости. Кожа и видимые слизистые чистые, нормальной окраски и влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца в пределах нормы, тоны ясные, ритмичные. ЧСС 88 уд в мин. АД 125/90 мм рт.ст. Язык чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, плотноэластической консистенции. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус. Менингеальных знаков нет. ЧМН: Глазные щели D=S. Зрачки округлой формы, аккомодация и конвергенция достаточные. Язык по средней линии. Сила мышц не изменена во всех группах. Сухожильные рефлексы живые, D=S, патологические рефлексы отсутствуют. Нарушений чувствительности не выявляется. В позе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

Лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов. Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи при поступлении – без отклонений от нормы. ЭКГ: ЭОС расширена горизонтально. Синусовая тахикардия. Изменения миокарда преимущественно левого желудочка. Консультация ЛОР: Левосторонняя хроническая нейросенсорная тугоухость III-IV степени. Субатрофический ринофарингит. Консультация окулиста: Гиперметропия слабой степени. Престиопия. ЭЭД роговицы. Начальная возрастная катаракта(OD>OS). Ангиопатия сетчатки. Консультация невролога – церебрастенический синдром. Консультация нейропсихолога: Эссенциальный тремор. Синдром умеренных когнитивных

нарушений амнестического типа. ЭЭГ, заключение: ЭЭГ соответствует возрастной норме. КТ-исследование головного мозга, заключение: Умеренно выраженные признаки сосудистой энцефалопатии. УЗ – доплерографическое исследование сосудов шеи, заключение: Пройодимость экстракраниальных отделов сонных и позвоночных артерий не нарушена. ЛСК в пределах нормы, негрубая асимметрия ЛСК по ПА-D<S.

Психическое состояние: самостоятельно проходит в кабинет, аккуратно одета, выражение лица печальное. Сидит не меняя позы, постоянно перебирая пальцами рук, отводит глаза в сторону. Говорит охотно, несколько сбивчиво, что «опять тревога, тревога и желание просто лежать ни чего не делать». Стала с трудом засыпать, часто просыпаюсь по ночам, пробуждаюсь около 6 утра и не могу больше заснуть, лежу и ни чего не делаю, только тревога внутри. Рассказывает, что практически перестала выходить из дома, готовит редко полуфабрикаты, квартиру запустила, не стираю, каждый новый день вызывает тревогу, страх. Настроение сниженное, тревожное. В месте, времени, собственной личности ориентирована правильно. В ходе беседы говорит, что «всем я такая только в тягость, ни чего не могу делать, только дочку прошу, все уже устали». Суицидальные мысли и намерения категорически отрицает. Обманы восприятия на момент осмотра не выявляются. Соглашается остаться в отделение.

Данные психологического обследования, заключение: на первый план при обследовании больной выступили признаки нерезко выраженного снижения когнитивных возможностей, колебания внимания по сосудистому типу и ослабление мнестической деятельности из-за повышенного взаимного торможения следов памяти. Мышление больной характеризуется последовательностью и целенаправленностью. В динамическом аспекте мышление больной несколько замедленно, принимаемые ею решения однотипные, лишённые разнообразия, что свидетельствует о ригидности мыслительного процесса. Уровень обобщений колеблется от функционального до конкретно-ситуационного. Личностные особенности больной в период обследования определяются незначительным уровнем тревоги и снижением активности и побудительной мотивации к деятельности.

Данные психометрических шкал: MADRS – 37; HADS тревога – 19; HADS депрессия – 17; MMSE – 27.

Получала **терапию** мirtазапином 75 мг в сутки, депакином 300 мг в сутки, кветиапином 225 мг в сутки.

В первые дни в отделение больная большую часть времени проводила в палате, к общению не стремилась, по утрам залеживалась в постели. В беседах говорила, что с трудом засыпает, подолгу ворочается, пробуждается около 5 утра и больше заснуть не может, лежу в тревоге перед новым днем. Вставать не хочется, с усилием иду на завтрак, потом вновь ложусь, даже сходить в душ приходится себя заставлять. Отказывалась от возможности прогулок в саду. На фоне проводимой терапии у больной улучшилось на-

строение, ночной сон, значительно уменьшилась тревога. Больная избирательно общалась с другими больными, ходила на прогулки в сад, читала, смотрела телевизор, следила за своим внешним видом. Радовалась дочери, которая навещала ее в отделение. Врачу рассказывала, что настроение стало лучше, появилось спокойствие, нравится читать, ходить на прогулки. Была выписана домой в удовлетворительном состоянии в сопровождении матери. Рекомендован прием поддерживающей терапии амбулаторно.

Заключение: рекуррентное депрессивное расстройство, текущий депрессивный эпизод тяжелой степени. F33.2. Тревожно-депрессивный синдром.

Анализ клинического случая. Больная из наследственно отягощенной семьи (клептомания у тетки, запойное пьянство, суицид у отца). Больная отличалась мозаичностью характерологических особенностей: энергичность, упрямство, вспыльчивость, гневливость сочетались со сдержанностью, эмоциональной теплотой, сензитивность с возбудимостью, элементы демонстративности с малообщительностью. С 25 лет у больной начинается постепенно формироваться алкогольная болезнь, состояния опьянения все больше характеризуются симптомами дисфории. Однако после психотравмирующей ситуации (угроза разрыва с мужем) больная прекращает алкоголизироваться, наступает длительная ремиссия. В 60 лет у больной развивается реактивная депрессия (смерть мужа), длившаяся около года. Однако через 3 года у больной развивается депрессивное состояние уже без видимой причины. Последние несколько лет у больной четко прослеживается учащение и стереотипность возникновения, по типу клише, тяжелой тревожно-депрессивной симптоматики, идеями самообвинения.

2.4 Факторы, влияющие на психопатологическую структуру депрессивных расстройств

Учитывая определенные нами ранее различия психопатологической структуры депрессивных расстройств в зависимости от гендерной принадлежности, далее мы провели анализ взаимосвязи выраженности депрессивных симптомов с различными факторами риска. Для депрессии описаны такие факторы риска как пол и возраст [Piccinelli M, 2000; Kendler et al, 2005], личностная патология [Angst J, Clayton P, 1986; Kendler et al, 2004] и другие сопутствующие психические расстройства [Kendler et al, 2004], психотравмирующие ситуации [Mazure CM, 1998; Kendler et al, 2004], психические травмы раннего детского возраста [Paykel ES, 2003], отягощенная по аффективной патологии наследственность [Nierenberg A et al, 2007], коморбидная соматическая патология [Lux V, Kendler KS, 2010].

Был проведен анализ влияния различных клинико-анамнестических характеристик на тяжесть депрессии (Таблица 9). Для анализа ассоциации номинальных переменных с суммарным баллом по шкале MADRS использовался метод Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Взаимосвязь с порядковыми

переменными анализировалась с помощью ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимая ассоциация с суммарным баллом по шкале MADRS была получена для пола больных – женщины страдали более тяжелой депрессией ($p=0,001$). Возраст больных положительно коррелировал с тяжестью депрессии ($r=0,418$; $p<0,001$). Семейный статус различно коррелировал с выраженностью депрессивной симптоматики – у больных, находящихся в браке, депрессия протекала менее выражено, тогда как вдовы страдали наиболее тяжелой депрессией ($p=0,028$). Средние значения тяжести депрессии по MADRS существенно не отличались в группах больных с разным уровнем образования. Взаимосвязь тяжести депрессии получена для фактора занятости – неработающие больные страдали более тяжелой депрессией ($p<0,001$). Однако здесь явно влияние вмешивающегося фактора – у неработающих больных была выше длительность заболевания ($p<0,001$), которая в свою очередь прямо коррелировала с тяжестью депрессии ($r=0,466$; $p=0,001$).

Табл. 9. Влияние различных факторов на тяжесть депрессии (суммарный балл MADRS)

Показатели	Значимость отличий, p
Пол	0,001
Возраст	<0,001
Семейное положение	0,038
Образование	0,119
Трудовая занятость	<0,001
Наследственная отягощенность по психической патологии	0,001
Хронические соматические заболевания	0,002
Органические факторы	0,005
Индекс массы тела (0 день)	0,567
Конституция	0,813
S-аллель 5-HTTLPR	0,261
Перинатальная патология	0,006
Невротические эпизоды в детстве	0,003
Личностные аномалии в преморбиде	0,257
Связь с психотравмирующей ситуацией	0,526
Возраст начала заболевания	0,017
Длительность заболевания	0,001
Число депрессивных эпизодов	0,009
Длительность последней ремиссии	0,059

В таблицах 10а и 10б представлены результаты анализа связи выраженности депрессивных симптомов, оцененных с помощью шкалы MADRS, и различных клиничко-анамнестических характеристик. Под литерой «а» представлены результаты сопоставления количественных значений методом Спирмена. Под литерой «б» – результаты сравнения количественных значений в группах методами Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса.

При анализе корреляции возраста и тяжести отдельных депрессивных симптомов выявлена умеренная связь большей выраженности объективно наблюдаемой печали и старшего возраста ($r=0,412$). Возраст больных также слабо коррелировал с высказываемой печалью ($r=0,305$), нарушениями сна ($r=0,385$) и аппетита ($r=0,329$). Для других депрессивных симптомов связь с возрастом была определена как слишком слабая или статистически незначимая.

При анализе фактора трудовой занятости у неработающих больных выявлена большая тяжесть таких депрессивных симптомов как тревога ($p=0,030$), нарушения сна ($p=0,035$) и аппетита ($p=0,006$), нарушения концентрации ($p=0,009$), анергия ($p=0,021$), ангедония ($p=0,027$) и суицидальные идеи ($p=0,017$). Таким образом, трудовая занятость имела значимую взаимосвязь с большинством депрессивных симптомов, кроме депрессивных идей и собственно симптома гипотимии. Совокупная тяжесть депрессии также коррелировала с работоспособностью больных.

Уровень образования показал влияние на такие депрессивные симптомы как нарушения сна ($p=0,006$), концентрации внимания ($p=0,015$), усталость ($p=0,029$), ангедония ($p=0,015$) и суицидальные идеи ($p=0,041$). При этом большая выраженность инсомнии, нарушений концентрации и анергии были характерны для больных с высшим образованием, тогда как большая суицидальность – для больных со средним и средне-специальным образованием. Эти результаты соответствуют данным, полученным Lух и Kendler (2010), изучавших в поперечном исследовании 1015 больных депрессией.

При анализе связи семейного положения вдовы пациенты страдали более тяжелой депрессией и имели более высокие значения по всем пунктам шкалы MADRS. В Таблице 10б представлены результаты сравнения тяжести отдельных депрессивных симптомов в группах неженатых больных и находящихся в браке. Здесь большинство депрессивных симптомов значительно не отличались между группами, кроме нарушений аппетита ($p=0,039$) – сниженный аппетит был более характерен для неженатых пациентов, и симптома анергии ($p=0,025$) – снижение побуждений к деятельности, инертность, усталость больше отмечали у себя больные, находящиеся в браке.

Индекс массы тела показал умеренную отрицательную связь с симптомами тревоги ($r=-0,520$) и нарушениями аппетита ($r=-0,414$), а также слабо коррелировал с анергией ($r=-0,366$) и ангедонией ($r=-0,352$). У больных с

сопутствующей соматической патологией были более выражены тревога ($p=0,026$), нарушения сна ($p=0,006$), аппетита ($p=0,034$), анергия ($p=0,012$) и депрессивные идеи ($p=0,042$). Церебрально-органические факторы были связаны с повышенной тревожностью ($p=0,005$) и нарушениями сна ($p=0,033$). Психопатологически отягощенная наследственность приводила к большим значениям по всем пунктам шкалы MADRS, кроме симптома суицидальных мыслей – здесь статистическая значимость наблюдалась на уровне тенденции ($p=0,071$). Наличие перинатальной патологии приводило к более высоким показателям тревоги ($p=0,043$), нарушения сна ($p=0,02$), аппетита ($p=0,013$), концентрации ($p=0,028$). Наличие невротических эпизодов в детском возрасте было связано с более выраженными симптомами инсомнии ($p<0,001$), анергии ($p=0,001$) и ангедонии ($p<0,001$). Преморбидная личностная патология коррелировала с более высокими значениями по всем пунктам шкалы MADRS кроме нарушений концентрации ($p=0,133$). Не доказана также связь личностных расстройств с большей суицидальностью; здесь уровень значимости отличий приближался, но достигал достоверных значений ($p=0,082$). Такой важный фактор как психогенное провоцирование дебюта депрессии не показал значительного влияния на выраженность каких-либо депрессивных симптомов. Здесь стоит учитывать, что более 85% пациентов в исследуемой выборке указывали на наличие психотравмирующих ситуаций различного характера до начала болезни. 71,7% больных подтвердили наличие связи начала заболевания депрессией с психотравмирующими ситуациями различного характера.

При анализе динамических характеристик депрессивных расстройств было показано отсутствие какой-либо связи возраста начала заболевания и выраженности отдельных симптомов. Учитывая, что и при сопоставлении общей тяжести депрессии и возраста дебюта заболевания также не выявлено значимой корреляции, можно говорить, что для исследуемой выборки данный признак не несет прогностической ценности при определении психопатологических особенностей депрессивного расстройства. Длительность заболевания в умеренной степени была связана с тяжестью симптомов гипотимии (объективно оцениваемой, но не высказываемой самими больными; $r=0,418$ и $0,101$, соответственно), нарушений сна ($r=0,439$) и аппетита ($r=0,380$), а также слабо коррелировала с выраженностью депрессивных мыслей ($r=0,300$). Пессимистически окрашенное мышление было также характерно для больных с большим числом депрессивных эпизодов в анамнезе ($r=0,374$). Для них же был характерен более высокий показатель объективной печали ($r=0,315$), тогда как для симптома высказываемой печали связи не получено ($r=0,148$). Для больных с более длительной последней ремиссией были характерны менее выраженные жалобы на сниженное настроение, усталость, ангедонию, депрессивные и суицидальные идеи.

Табл. 10а. Взаимосвязь выраженности депрессивных симптомов и клинико-анамнестических характеристик (корреляция Спирмена)

Признаки	Депрессивные симптомы (MADRS)	r
Возраст	печаль наблюдаемая	0,412***
	печаль высказываемая	0,305**
	внутреннее напряжение	0,387**
	нарушения сна	0,295*
	нарушения аппетита	0,329**
	нарушения концентрации	0,233
	анергия	0,267
	ангедония	0,060
	депрессивные идеи	0,271
	суицидальные идеи	0,170
Индекс массы тела	печаль наблюдаемая	0,045
	печаль высказываемая	0,078
	внутреннее напряжение	-0,520***
	нарушения сна	0,039
	нарушения аппетита	0,414**
	нарушения концентрации	-0,045
	анергия	-0,366**
	ангедония	-0,352**
	депрессивные идеи	-0,030
	суицидальные идеи	0,054
Возраст начала заболевания	печаль наблюдаемая	0,187*
	печаль высказываемая	0,088
	внутреннее напряжение	0,062
	нарушения сна	0,013
	нарушения аппетита	0,112
	нарушения концентрации	0,074
	анергия	0,018
	ангедония	-0,087
	депрессивные идеи	0,078
	суицидальные идеи	-0,014
Длительность заболевания	печаль наблюдаемая	0,418**
	печаль высказываемая	0,101
	внутреннее напряжение	0,372**
	нарушения сна	0,439***
	нарушения аппетита	0,380***

Окончание таблицы 10а

	нарушения концентрации	0,173
	анергия	0,238
	ангедония	0,196*
	депрессивные идеи	0,300**
	суицидальные идеи	0,281
Число депрессивных эпизодов в анамнезе	печаль наблюдаемая	0,315**
	печаль высказываемая	0,148
	внутреннее напряжение	-0,275*
	нарушения сна	0,268*
	нарушения аппетита	0,253
	нарушения концентрации	0,018
	анергия	0,240*
	ангедония	0,118
	депрессивные идеи	0,374**
	суицидальные идеи	0,240*
Длительность последней ремиссии	печаль наблюдаемая	0,019
	печаль высказываемая	0,414**
	внутреннее напряжение	0,056
	нарушения сна	0,113
	нарушения аппетита	0,098
	нарушения концентрации	0,001
	анергия	0,456***
	ангедония	0,378**
	депрессивные идеи	0,299**
	суицидальные идеи	0,310*

r – Коэффициент ранговой корреляции Спирмена;

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Табл. 106. Взаимосвязь выраженности депрессивных симптомов и клинико-анамнестических характеристик (U-критерий Манна-Уитни и Критерий Краскела-Уоллиса)

Признаки	Депрессивные симптомы (MADRS)	Уровень значимости, p
Трудовая занятость	печаль наблюдаемая	0,378
	печаль высказываемая	0,476
	внутреннее напряжение	0,030
	нарушения сна	0,035
	нарушения аппетита	0,006
	нарушения концентрации	0,009

	анергия	0,021
	ангедония	0,027
	депрессивные идеи	0,278
	суицидальные идеи	0,017
Уровень образования	печаль наблюдаемая	0,232
	печаль высказываемая	0,040
	внутреннее напряжение	0,556
	нарушения сна	0,006
	нарушения аппетита	0,162
	нарушения концентрации	0,015
	анергия	0,029
	ангедония	0,015
	депрессивные идеи	0,566
	суицидальные идеи	0,041
Семейный статус	печаль наблюдаемая	0,664
	печаль высказываемая	0,286
	внутреннее напряжение	0,420
	нарушения сна	0,869
	нарушения аппетита	0,039
	нарушения концентрации	0,435
	анергия	0,025
	ангедония	0,636
	депрессивные идеи	0,225
	суицидальные идеи	0,072
S-аллель 5-HTTLPR	печаль наблюдаемая	0,009
	печаль высказываемая	0,321
	внутреннее напряжение	0,018
	нарушения сна	0,178
	нарушения аппетита	0,675
	нарушения концентрации	0,321
	анергия	0,003
	ангедония	0,129
	депрессивные идеи	0,546
	суицидальные идеи	0,005
Перинатальная патология	печаль наблюдаемая	0,765
	печаль высказываемая	0,437
	внутреннее напряжение	0,043
	нарушения сна	0,002

Продолжение таблицы 10а

	нарушения аппетита	0,013
	нарушения концентрации	0,028
	анергия	0,167
	ангедония	0,326
	депрессивные идеи	0,312
	суицидальные идеи	0,542
Невротические эпизоды в детстве	печаль наблюдаемая	0,467
	печаль высказываемая	0,249
	внутреннее напряжение	0,050
	нарушения сна	<0,001
	нарушения аппетита	0,367
	нарушения концентрации	0,116
	анергия	<0,001
	ангедония	0,001
	депрессивные идеи	0,856
	суицидальные идеи	0,934
Наследственная отягощенность по психической патологии	печаль наблюдаемая	0,016
	печаль высказываемая	<0,001
	внутреннее напряжение	0,033
	нарушения сна	0,012
	нарушения аппетита	0,026
	нарушения концентрации	0,039
	анергия	0,009
	ангедония	0,008
	депрессивные идеи	0,004
	суицидальные идеи	0,071
Хронические соматические заболевания	печаль наблюдаемая	0,112
	печаль высказываемая	0,097
	внутреннее напряжение	0,026
	нарушения сна	0,006
	нарушения аппетита	0,034
	нарушения концентрации	0,062
	анергия	0,012
	ангедония	0,764
	депрессивные идеи	0,042
	суицидальные идеи	0,652
Органические факторы	печаль наблюдаемая	0,032
	печаль высказываемая	0,017

	внутреннее напряжение	0,005
	нарушения сна	0,033
	нарушения аппетита	0,006
	нарушения концентрации	0,144
	анергия	0,216
	ангедония	0,430
	депрессивные идеи	0,111
	суицидальные идеи	0,658
Личностные аномалии в преморбиде	печаль наблюдаемая	0,019
	печаль высказываемая	0,067
	внутреннее напряжение	0,011
	нарушения сна	0,023
	нарушения аппетита	0,021
	нарушения концентрации	0,133
	анергия	<0,001
	ангедония	<0,001
	депрессивные идеи	0,019
Течение заболевания	суицидальные идеи	0,082
	печаль наблюдаемая	<0,001
	печаль высказываемая	0,005
	внутреннее напряжение	0,011
	нарушения сна	<0,001
	нарушения аппетита	0,543
	нарушения концентрации	0,043
	анергия	0,049
	ангедония	0,028
Связь начала заболевания с психотравмирующей ситуацией	депрессивные идеи	0,002
	суицидальные идеи	<0,001
	печаль наблюдаемая	0,542
	печаль высказываемая	0,154
	внутреннее напряжение	0,045
	нарушения сна	0,011
	нарушения аппетита	0,605
	нарушения концентрации	0,616
	анергия	0,102
	ангедония	0,521
	депрессивные идеи	0,293
	суицидальные идеи	0,714

Наиболее интересные результаты получены при сравнении выраженности депрессивных симптомов в группах больных с различным типом течения. Критерий Краскела-Уоллиса показывает статистически значимые отличия между группами по всем пунктам шкалы MADRS кроме нарушений аппетита. На рисунке 14 представлены средние значения симптомов, оцениваемых с помощью шкалы MADRS, в группах больных с различным типом течения.

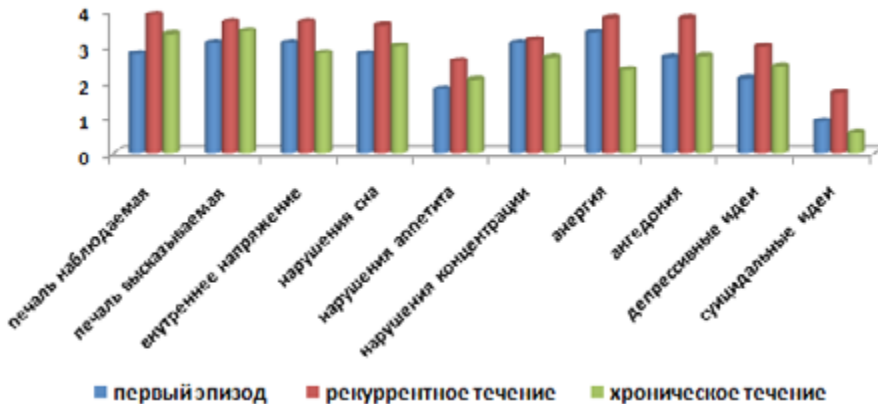


Рис. 14. Распределение симптомов при оценке по шкале MADRS у больных с различным типом течения депрессии

2.5 Многомерный статистический анализ психопатологической симптоматики депрессивных расстройств

Клинические проявления депрессивных расстройств зависят от большого числа параметров, их характеризующих, что обуславливает трудности, связанные с выявлением структуры взаимосвязей этих параметров. Учитывая ограниченность данных клинических исследований, а также в определенной степени их субъективизм, особенно при оценке психопатологической симптоматики, крайне важно использование методов многомерного статистического анализа. Широкий спектр методов многомерной статистической обработки позволяет выбрать с научным обоснованием и, исходя из начальных данных, статистические модели, имеющие достаточную степень достоверности, а также оценить надежность и точность результатов [Боровиков ВП, 2013; Pituch KA, Stevens JP, 2016]. Объект клинического исследования (пациент) описывается значительным количеством различных признаков, в т.ч. связанных между собой. Для определения некоторых закономерностей в такой гетерогенной совокупности, как больные с депрессивными расстройствами, применяют кластерный, факторный, регрессионный, дискриминантный методы статистического анализа. Наличие множества

исходных характеристик, описывающих клинические случаи, требует приведения начального набора к показателям, имеющим наибольшую значимость для изучаемого явления, но при этом потеря данных, которые могли бы иметь влияние, должна быть минимальной. Снижение размерности данных осуществляется методами факторного анализа (подтверждающий факторный анализ, разведочный факторный анализ и анализ главных компонент). Факторный анализ структурирует многомерные данные и их взаимосвязи путем выявления наиболее существенных признаков в виде скрытых общих факторов, объясняющих эту структуру. Эти скрытые факторы объединяют вводимые параметры, отображая их общие непосредственно ненаблюдаемые закономерности. Это дает возможность достаточно просто и точно описать наблюдаемые исходные данные, структуру и характер взаимосвязей между ними. Редукция данных происходит за счет того, что новых переменных используется значительно меньше, чем исходных признаков.

Применение факторного анализа в нашем исследовании было ограничено результатами психометрической оценки при изучении психопатологии депрессивных расстройств. Математическая обработка клинических проявлений проводилась на основе порядковой оценки выявляемых симптомов, но шкала MADRS учитывает относительно небольшое число признаков. Кроме того такие симптомы MADRS как гипотимия, оцениваемая субъективно и объективно, коррелировали между собой, что было учтено при проведении факторного анализа. Результаты факторного анализа определили два скрытых фактора, объясняющих 55,3% от общей дисперсии (Рисунок 15). Максимальная нагрузка была определена для симптомов высказываемой печали и идей депрессивного содержания (42,8%). Второй фактор объяснял дисперсию симптомов усталости и нарушений концентрации (12,5%).

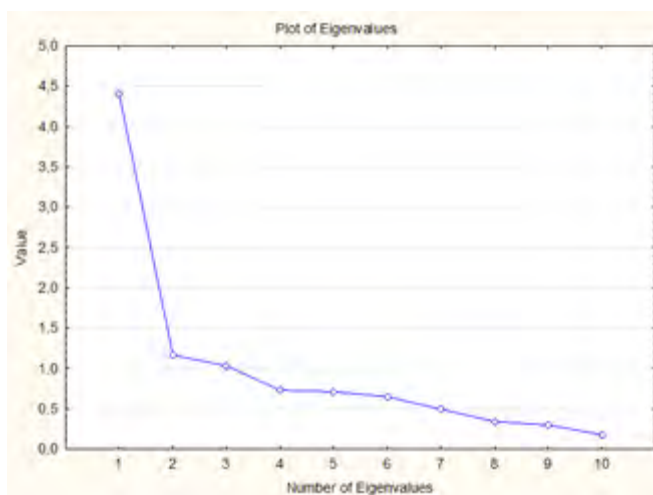


Рис. 15. График собственных значений при факторном анализе симптоматики депрессивных расстройств (Критерий каменистой осыпи)

Цель проведения факторного анализа в нашей работе состояла в попытке определить структуру депрессивной симптоматики, возможности найти некоторые закономерности группирования или даже осевые симптомы. Общая изменчивость таких симптомов, как высказываемая печаль и пессимистические мысли, имеет клиническое объяснение, но мало способствует получению знаний о группировании психопатологической симптоматики депрессивных расстройств. Также, выделенные факторы объясняют лишь чуть более 50% общей дисперсии. Факторный анализ был бы более полезен при количественном учете всей наблюдаемой симптоматики, но психометрические шкалы, удобные в практическом применении, включают лишь некоторые, наиболее значимые симптомы.

На следующем этапе был проведен кластерный анализ. Данный метод статистического анализа предназначен для выявления структуры в имеющихся данных посредством их группирования. В нашем исследовании кластерный анализ применялся с целью определения возможности разбиения оцениваемой с помощью психометрической оценки симптоматики на более однородные группы, т.е. выявления групп больных с характерными депрессивными симптомокомплексами. Таким образом, целью кластерного анализа являлась проверка гипотезы о наличии клинических типов в группе расстройств настроения депрессивного спектра. Соответственно, исходной информацией для нас служила выявленная у больных психопатологическая симптоматика. С целью приведения исходных данных к максимально достоверным и объективным, были использованы результаты психометрической оценки больных. Так как все оцениваемые симптомы были представлены в виде порядковых значений, процедура кластеризации сводилась к образованию групп по количественному сходству.

При отсутствии априорной информации о числе кластеров для определения числа кластеров был проведен иерархический кластерный анализ с помощью различных методов объединения. В качестве переменных использованы объекты наблюдения (клинические случаи). На рисунке 16 представлены наиболее наглядные результаты древовидной кластеризации с использованием метода наиболее удаленного соседа. В качестве меры сходства между объектами было применено евклидово расстояние. Как видно из иллюстрации, интерпретировать полученные графические результаты сложно и высок риск ошибки. Таким образом, данный метод не позволяет нам достичь цели анализа – определение числа кластеров, на которые разбиваются объекты наблюдения. Далее мы провели иерархический кластерный анализ с использованием в качестве переменных данных психометрической оценки с помощью шкалы MADRS (Рисунок 17). Для уточнения числа кластеров был построен график изменения расстояний во время последовательного процесса разбиения объектов на кластеры. На рисунке 18 представлен убывающий график зависимости отношения внутригрупповой дисперсии к межгрупповой от числа кластеров. Данная иллюстрация визуально обозначает образование среди наблюдаемых переменных двух или восьми кластеров.

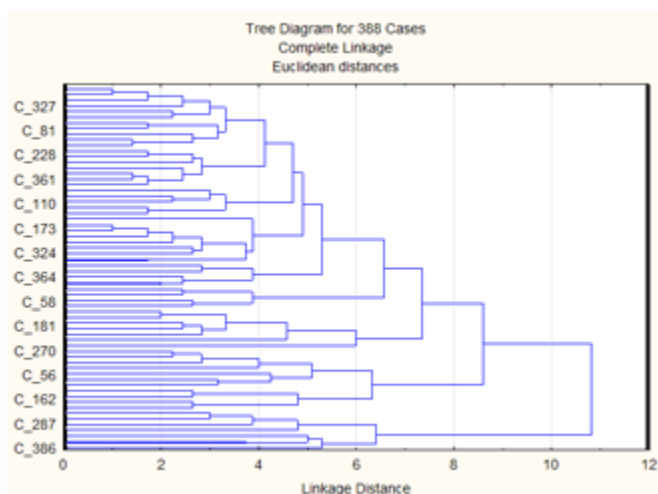


Рис. 16. График иерархического кластерного анализа симптоматики депрессивных расстройств (переменные – наблюдения)

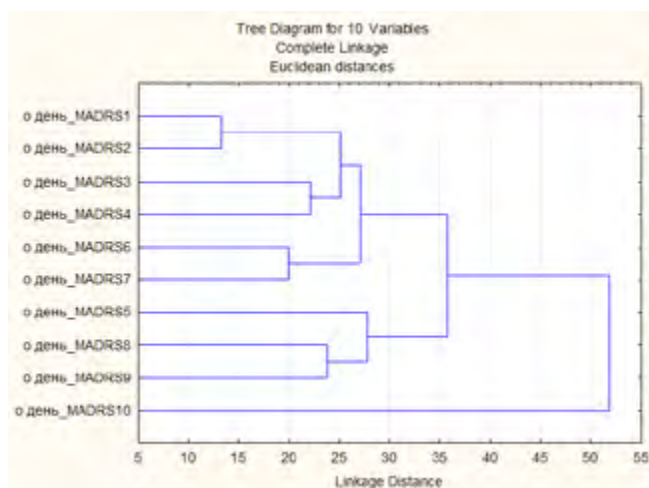


Рис. 17. График иерархического кластерного анализа симптоматики депрессивных расстройств (переменные – симптомы)

Таким образом, иерархическая кластеризация позволила нам определить возможность разбиения наблюдаемых переменных (депрессивных симптомов) на два или восемь кластеров. Учитывая полученные данные о конечном числе кластеров, был проведен кластерный анализ по методу k-средних Мак-Кина. На рисунке 19 представлены средние значения по пунктам шкалы MADRS, полученные при разбиении выборки на два кластера. Как видно из иллюстрации, график образует две кривые, практически параллельные друг другу. Клиническая интерпретация данного графика опреде-

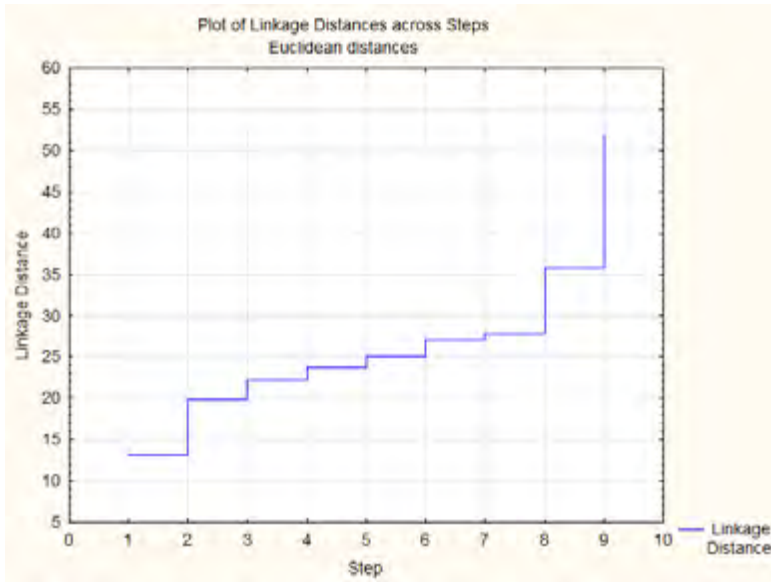


Рис. 18. График изменения расстояний при объединении кластеров

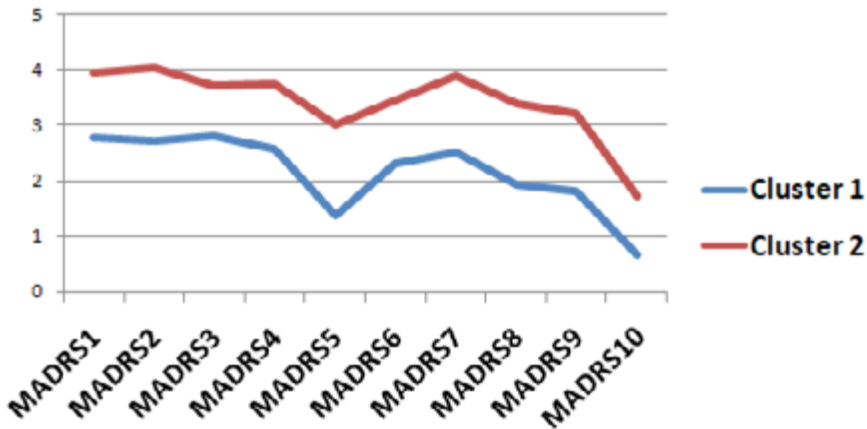


Рис. 19. График средних значений выраженности депрессивных симптомов в двух кластерах

ляет разделение депрессивной симптоматики, наблюдаемой у больных в нашем исследовании, на два симптомокомплекса, очень схожих по профилю, но различающихся по степени выраженности. Очевидно, что кластерный анализ здесь выделяет неспецифичную психопатологическую структуру депрессии. В практическом смысле такое разделение малоприменимо, особенно учитывая, что депрессивная симптоматика не статична, ее динамика подразумевает нарастание выраженности симптомов с момента начала фазы, видоизменение или смену синдрома. На рисунке 20 представлены

средние значения по пунктам шкалы MADRS, полученные при разбиении выборки на восемь кластеров.

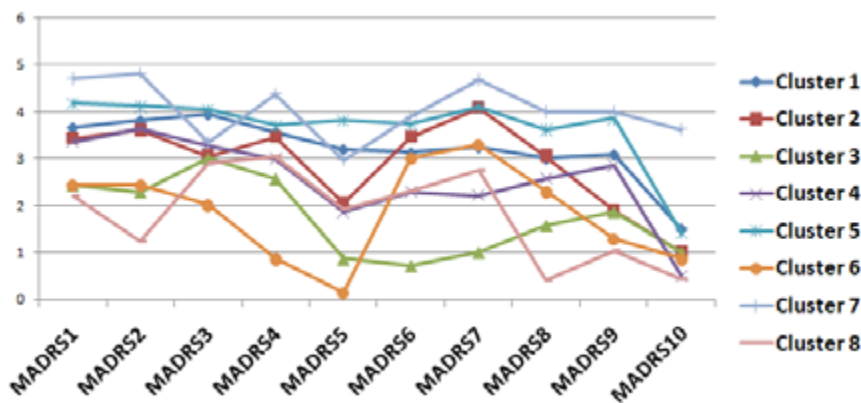


Рис. 20. График средних значений выраженности депрессивных симптомов в восьми кластерах

Анализ средних значений показывает, что выраженность депрессивных симптомов в полученных восьми кластерах значительно различается. Подобное математическое разбиение всего лишь десяти основных симптомов депрессии на восемь их различных комбинаций отображает значительный полиморфизм клинических проявлений депрессивных расстройств в исследуемой выборке, несмотря на довольно строгие критерии отбора. Однако полученное разбиение крайне сложно интерпретировать и, при более подробном рассмотрении полученных групп, не удастся выделить определенные характеристики, отличные для каждой из групп. Таким образом, выделенные с помощью психометрической оценки подтипы не подтверждаются другими клиническими характеристиками. Данный результат можно объяснить гетерогенностью самой выборки, что могло привести к влиянию вмешивающихся факторов на результат кластеризации. Эффект вмешивающихся переменных можно контролировать с помощью стратификации — метода формирования групп на основе одной или некоторых характеристик, имеющих наибольшее влияние на наблюдаемое явление. Ранее нами было получены данные, показывающие взаимосвязь некоторых клинических и социо-демографических признаков с выраженностью тех или иных депрессивных симптомов (Глава 2.4). Такие ассоциации можно интерпретировать как способность этих факторов модерировать психопатологические (клинические) особенности депрессии. Однако, учитывая значительное количество полученных данных, а также способность различных факторов коррелировать или быть зависимыми друг от друга, получить эмпирическое представление об их предсказательной способности в отношении различных депрессивных симптомов на основании однофакторного анализа представляется крайне сложным. Для лучшего понимания о том, как различные клинические и демографические

признаки соотносятся с психопатологическими симптомами депрессии, целесообразно проведение многофакторного анализа с возможностью ранжирования их прогностической силы. С этой целью на следующем этапе мы использовали метод множественной регрессии, назначение которого состоит в анализе связи между несколькими переменными (факторами риска) и зависимой переменной (депрессивным симптомом).

Так как целью регрессионного анализа является определение влияния независимых переменных на вариацию зависимой переменной, но не определение наличия связи между переменными, мы использовали результаты, полученные после однофакторного анализа данных. Таким образом, в анализ для каждого депрессивного симптома вошли лишь те признаки, для которых были получены статистически значимые ассоциации с данным симптомом (Таблицы 10а и 10б). Перед построением регрессионной модели был проведен анализ наличия мультиколлинеарных факторов. Возраст больных и возраст начала заболевания имели значительную корреляцию между собой ($r > 0,7$). В последующем анализе фактор возраста начала заболевания, как имеющий более низкий коэффициент регрессии, не учитывался. В таблице 11 представлены результаты регрессионного анализа для изучаемых депрессивных симптомов. Графически представлены на рисунке 21.

Табл. 11. Влияние различных факторов на депрессивные симптомы (пункты шкалы MADRS)

Депрессивные симптомы (MADRS)	Признаки	Beta	Std.Err. of Beta	p	R ²
Печаль наблюдаемая	Возраст	0,270	0,057	0,003	0,593
	S-аллель 5-HTTLPR	-0,299	0,091	0,001	
	Наследственная отягощенность по психической патологии	0,154	0,046	0,009	
	Органические факторы	0,195	0,059	0,001	
	Расстройства личности в преморбиде	-0,283	0,044	<0,001	
	Течение заболевания	0,623	0,073	<0,001	
	Длительность заболевания	0,361	0,047	<0,001	
	Число депрессивных эпизодов в анамнезе	0,264	0,054	0,002	
Печаль высказываемая	Возраст	0,284	0,055	0,001	0,417
	Уровень образования	-0,241	0,052	<0,001	
	Органические факторы	0,331	0,054	0,008	
	Наследственная отягощенность по психической патологии	0,135	0,053	0,002	
	Течение заболевания	0,298	0,060	0,001	

	Длительность последней ремиссии	-0,427	0,073	<0,001	
Внутреннее напряжение	Возраст	0,439	0,051	<0,001	0,725
	Пол	-0,154	0,051	0,035	
	ИМТ	-0,548	0,043	<0,001	
	S-аллель 5-HTTLPR	-0,201	0,074	0,008	
	Трудовая занятость	0,370	0,060	0,007	
	Невротические эпизоды в детстве	0,560	0,064	0,001	
	Личностные аномалии в преморбиде	0,255	0,053	0,007	
	Хронические соматические заболевания	0,338	0,056	0,002	
	Течение заболевания	0,214	0,214	0,002	
	Длительность заболевания	0,265	0,076	0,001	
	Число депрессивных эпизодов в анамнезе	-0,432	0,053	0,001	
	Длительность последней ремиссии	-0,359	0,067	0,001	
Нарушения сна	Возраст	0,117	0,055	0,035	0,474
	Трудовая занятость	-0,366	0,052	0,002	
	Наследственная отягощенность по психической патологии	0,440	0,048	<0,001	
	Хронические соматические заболевания	0,400	0,051	0,003	
	Перинатальная патология	0,327	0,054	<0,001	
	Невротические эпизоды в детстве	-0,330	0,056	<0,001	
	Расстройства личности в преморбиде	-0,166	0,042	<0,001	
	Связь начала заболевания с психотравмирующей ситуацией	0,122	0,043	0,004	
	Течение заболевания	-0,235	0,038	0,003	
	Число депрессивных эпизодов в анамнезе	0,163	0,044	0,020	
Нарушения аппетита	Возраст	0,166	0,059	<0,001	0,480
	Семейное положение	0,163	0,050	0,001	
	ИМТ	-0,192	0,052	0,001	
	Органические факторы	-0,256	0,061	<0,001	
	Хронические соматические заболевания	0,153	0,058	0,008	

Продолжение таблицы 11

	Перинатальная патология	-0,125	0,051	0,015	
	Наследственная отягощенность по психической патологии	-0,182	0,054	0,001	
	Расстройства личности в преморбиде	0,274	0,050	<0,001	
	Длительность заболевания	0,346	0,049	<0,001	
Нарушения концентрации	Трудовая занятость	-0,314	0,049	0,001	0,367
	Уровень образования	-0,182	0,046	0,005	
	Патология беременности у матери	-0,154	0,047	0,004	
	Длительность заболевания	0,290	0,048	<0,001	
	Течение заболевания	-0,231	0,045	0,001	
Анергия	Трудовая занятость	-0,186	0,053	0,009	0,571
	Уровень образования	-0,430	0,058	<0,001	
	ИМТ	-0,207	0,049	0,001	
	S-аллель 5-HTTLPR	0,210	0,071	0,004	
	Семейное положение	0,243	0,057	<0,001	
	Хронические соматические заболевания	0,128	0,057	0,025	
	Наследственная отягощенность по психической патологии	0,165	0,056	0,003	
	Невротические эпизоды в детстве	-0,410	0,059	<0,001	
	Расстройства личности в преморбиде	-0,143	0,057	<0,001	
	Течение заболевания	-0,102	0,052	0,050	
	Число депрессивных эпизодов в анамнезе	0,223	0,048	0,002	
	Длительность последней ремиссии	-0,493	0,052	<0,001	
Ангедония	Пол	-0,176	0,059	0,003	0,585
	Уровень образования	-0,319	0,054	<0,001	
	ИМТ	-0,223	0,051	<0,001	
	Невротические эпизоды в детстве	-0,318	0,051	<0,001	
	Расстройства личности в преморбиде	-0,408	0,066	<0,001	
	Длительность заболевания	0,366	0,077	<0,001	
	Течение заболевания	-0,517	0,049	<0,001	
	Длительность последней ремиссии	-0,330	0,063	<0,001	

Депрессивные идеи	Хронические соматические заболевания	0,177	0,063	0,005	0,489
	Наследственная отягощенность по психической патологии	0,204	0,064	0,002	
	Расстройства личности в преморбиде	0,310	0,068	<0,001	
	Течение заболевания	-0,356	0,065	<0,001	
	Длительность заболевания	0,237	0,064	<0,001	
	Длительность последней ремиссии	-0,249	0,053	0,001	
Суицидальные идеи	Уровень образования	-0,156	0,065	0,018	0,587
	Трудовая занятость	-0,404	0,062	<0,001	
	S-аллель 5-HTTLPR	0,201	0,071	0,005	
	Наследственная отягощенность по психической патологии	0,180	0,060	0,003	
	Расстройства личности в преморбиде	-0,191	0,060	0,002	
	Течение заболевания	-0,466	0,060	<0,001	
	Число депрессивных эпизодов в анамнезе	0,189	0,061	0,002	
	Длительность последней ремиссии	-0,115	0,060	0,051	

Beta – стандартизированный коэффициент регрессии;

Std.Err. of Beta – стандартная ошибка оценки коэффициента регрессии;

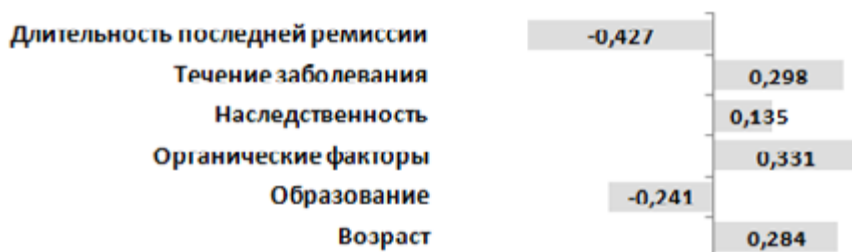
p – значение вероятности ошибки оценки коэффициента регрессии;

R², adjusted – коэффициент детерминации.

MADRS1



MADRS2



MADRS3



MADRS4



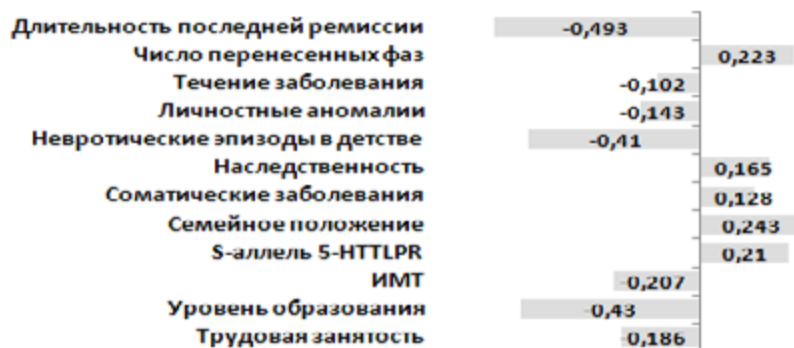
MADRS5



MADRS6



MADRS7



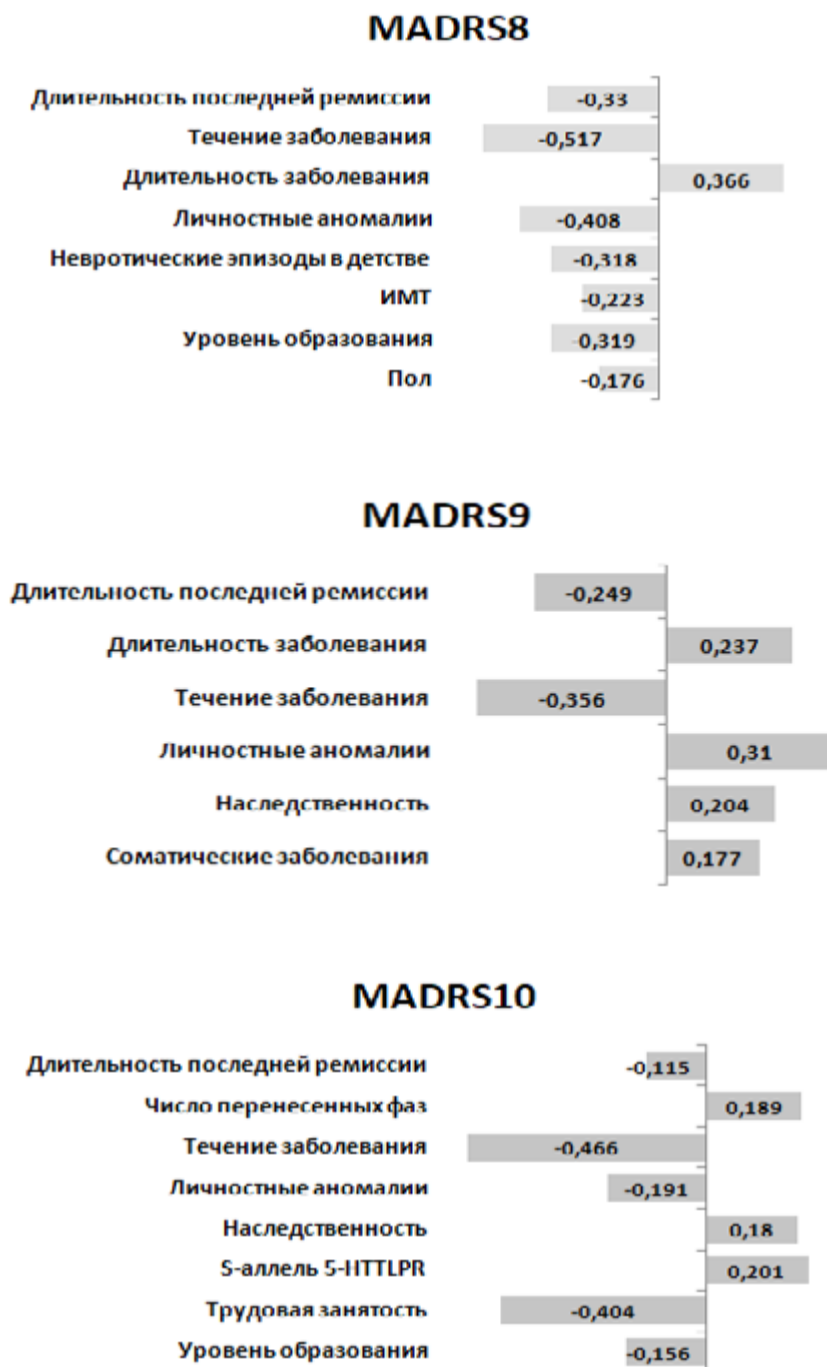


Рис. 21. Уровень влияния различных факторов (значения стандартизованного коэффициента регрессии Beta) на депрессивные симптомы (пункты шкалы MADRS)

Полученные результаты анализа влияния различных факторов риска на психопатологическую симптоматику депрессивных расстройств можно использовать для проведения стратификации исследуемой выборки. На рисунке 22 представлены графические результаты регрессионного анализа, целью которого являлась оценка степени влияния различных характеристик на симптомы депрессии, измеренные с помощью шкалы MADRS. Как видно из иллюстрации, из социо-демографических характеристик наиболее значительное влияние имели возраст больных и уровень образования. Также наблюдалась ассоциация с вариативностью оцениваемых депрессивных симптомов таких факторов риска, как отягощенная психопатологически наследственность, расстройства личности до начала заболевания и сопутствующая соматическая патология. Однако наибольшее влияние на изменчивость психопатологических проявлений депрессивных расстройств у больных в исследуемой выборке имели характеристики самого заболевания: длительность заболевания, тип течения, число перенесенных депрессивных эпизодов и длительность последней ремиссии. При этом фактор течения заболевания имел выраженное влияние на практически все изучаемые депрессивные симптомы. Полученные результаты дали нам основание стратифицировать исследуемую выборку больных с различными депрессивными расстройствами по типу течения. В нашем исследовании наблюдались больные с первым депрессивным эпизодом (96 больных), рекуррентной депрессией (225 больных) и хроническим типом течения (отсутствие полной ремиссии в течение последних двух лет) (67 больных). В соответствии с полученными результатами далее был проведен кластерный анализ психопатологической симптоматики в группах больных с различным типом течения. Кластерный анализ не позволил нам выделить клинические типы наблюдаемой депрессивной патологии в группе больных с хроническим типом течения. Вероятно, это было связано с малочисленностью группы и слишком большой разнородностью относимых к данной группе депрессивных расстройств. Согласно критериям DSM-V к хроническим депрессиям можно отнести рекуррентную депрессию с неполной ремиссией и возвратом болезни менее чем через два месяца после достижения ремиссии, некурабельные депрессии, дистимическое расстройство, «двойную» депрессию, когда психопатологические проявления дистимии достигают уровня клинической депрессии, затяжные «застывшие» депрессии. В нашем исследовании больные с отсутствием полной ремиссии в течение последних двух лет представляли группу гетерогенных депрессивных состояний, разбиение которых с помощью математической обработки данных, полученных при психометрической оценке, не позволило выделить типичные симптомокомплексы.

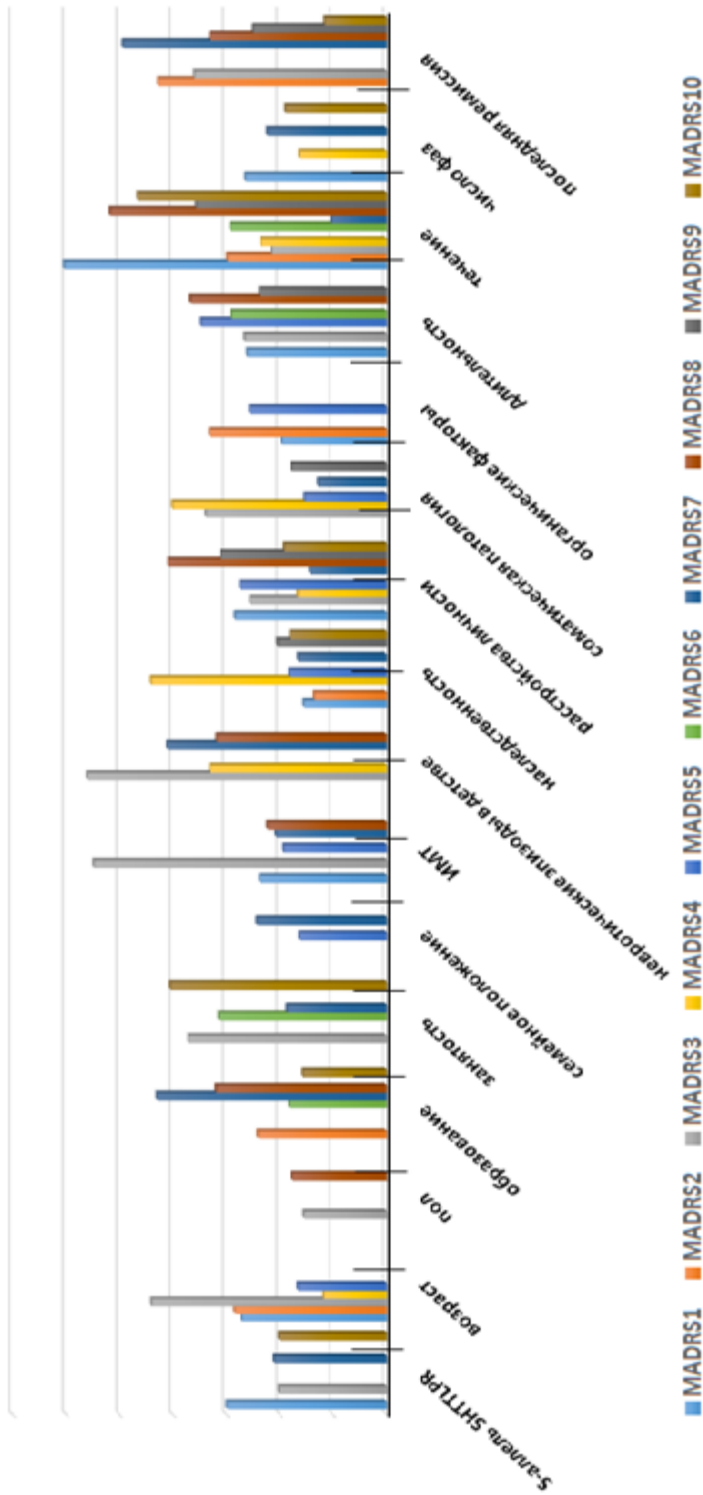


Рис. 22. Значения регрессионных коэффициентов при оценке влияния различных факторов на депрессивные симптомы (пункты шкалы MADRS)

2.6 Клинические типы депрессивных расстройств

Кластерный анализ депрессивной симптоматики в группе больных с первым депрессивным эпизодом

Процедура кластеризации данных в группах больных с различным типом течения была схожей с использованной ранее при кластеризации всей когорты больных. С помощью иерархического анализа была определена возможность разбиения больных с первым депрессивным эпизодом на 3 кластера. Кластерный анализ по методу k-средних Мак-Кина показал три различных комбинации депрессивных симптомов в образованных кластерах. На рисунке 23 представлены средние значения показателей шкалы MADRS в каждом из кластеров. Как видно из иллюстрации, кластерный анализ, несмотря на тяготение к разбиению на группы по определяющему параметру тяжести депрессии, тем не менее, определяет комплексы, различающиеся по степени выраженности тех или иных симптомов. Так, в первом кластере преобладают основные симптомы депрессии – гипотимия, анергия, ангедония – при схожих значениях их количественной оценки. Также для данного кластера характерны высокие значения пункта шкалы MADRS – «депрессивные идеи», особенно при сравнении с другими кластерами. При этом симптом тревоги, значительно выраженный в структуре симптомов в других кластерах, в первом кластере выражен меньше, как при сравнении с другими кластерами, так и при сравнении с симптомами гипотимии, анергии и ангедонии в данном кластере.

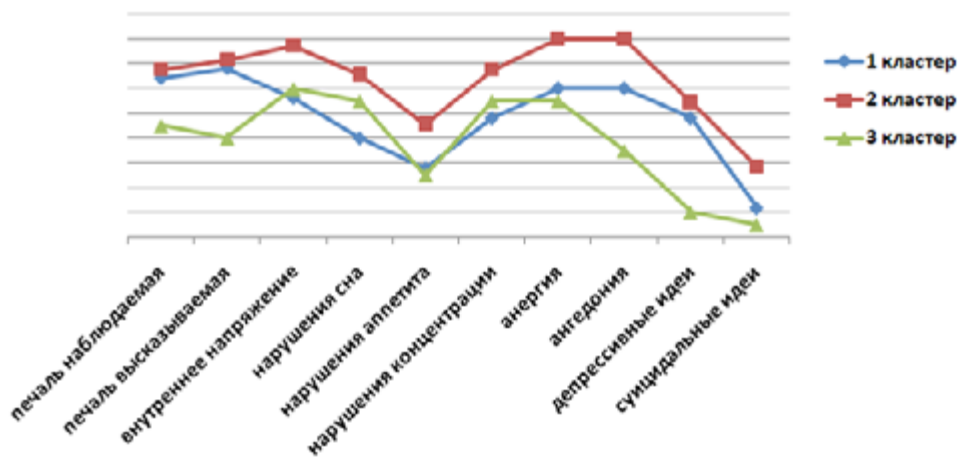


Рис. 23. График средних значений выраженности депрессивных симптомов при кластеризации в группе больных первым депрессивным эпизодом

Второй кластер представлен больными с наиболее тяжелой депрессией. Большинство депрессивных симптомов, оцененных шкалой MADRS, имеют более высокие значения при сравнении с другими кластерами. Для данного кластера характерна большая выраженность таких симптомов как гипотимия, тревога, анергия, ангедония. Также больные в данном кластере чаще жаловались на наличие у них пессимистичных (средний балл MADRS 2,71) или суицидальных мыслей (средний балл MADRS 1,43).

Больные в третьем кластере имели наиболее низкие, при сравнении с другими кластерами, показатели симптомов гипотимии, ангедонии, пессимистичных и суицидальных мыслей. Наиболее значимы для данной группы были такие депрессивные симптомы, как внутренне напряжение (средний балл MADRS 3,01); анергия (средний балл MADRS 2,77); нарушения концентрации (средний балл MADRS 2,75) и инсомния (средний балл MADRS 2,75).

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик больных в трех кластерах. В таблице 12 представлены результаты анализа. На рисунке 24 отображены результаты анализа, показавшие достоверные отличия. Образованные кластеры отличались по гендерным и возрастным характеристикам. В первом кластере наблюдалось достоверно большее число мужчин по сравнению со вторым и третьим (26,7%, 7,1%, 4,2%, соответственно) ($p=0,001$). Наиболее молодые больные были представлены во втором кластере (средний возраст 36,1), тогда как наиболее возрастные – в третьем кластере (средний возраст 49,5); сравнение между тремя кластерами статистически значимо ($p=0,018$).

Табл. 12. Сравнение характеристик в кластерах больных первым депрессивным эпизодом

Показатели	Первый кластер, (n=30)	Второй кластер, (n=42)	Третий кластер, (n=24)	Значимость отличий, p
Мужчин / Женщин	26,7% / 73,3%	7,1% / 92,9%	4,2% / 95,8%	0,001
Средний возраст; лет	43,8±15,6	36,1±12,2	49,5±9,8	0,018
Наследственная отягощенность по психической патологии; да/нет	30,0% / 70,0%	69,0% / 31,0%	29,2% / 70,8%	<0,001
Хронические соматические заболевания; да/нет	33,3% / 66,7%	40,5% / 59,5%	62,5% / 37,5%	0,128
Органические факторы; да/нет	26,7% / 73,3%	40,5% / 59,5%	70,8% / 29,2%	0,005
Индекс массы тела (0 день)	21,8±3,7	23,4±4,2	24,8±4,7	0,127
Конституция; астения/нормостения/Гиперстения	23,3%/56,7%/20,2%	14,3%/54,8%/30,9%	8,3%/70,9%/20,8%	0,591

S-аллель 5-HTTLPR; да/нет	56,3% / 43,7%	50,0% / 50,0%	66,7% / 33,3%	0,655
Перинатальная патология; да/нет	26,7% / 73,3%	14,3% / 85,7%	20,8% / 79,2%	0,550
Невротические эпизоды в детстве; да/нет	23,3% / 76,7%	35,7% / 64,3%	33,3% / 66,7%	0,341
Личностные аномалии в преморбиде; да/нет	33,3% / 66,7%	40,5% / 59,5%	37,5% / 62,5%	0,253
Связь с психотравмирующей ситуацией; да/нет	76,7% / 23,3%	57,1% / 42,9%	79,2% / 20,8%	0,095
Длительность эпизода; мес.	2,5±3,6	2,0±2,4	2,7±1,9	0,028
Средний суммарный балл MADRS	25,2±3,2	32,7±4,3	20,3±4,1	0,001
Средний суммарный балл HADS:				
тревога	10,6±2,2	15,1±3,1	9,8±3,4	0,001
депрессия	11,8±3,5	13,1±3,0	9,5±4,4	0,019
Средний балл MMSE	25,7±1,3	25,4±2,3	25,3±2,0	0,112

Психопатологически отягощенная наследственность достоверно чаще наблюдалась у больных второго кластера – 69% больных по сравнению с 30% в первом кластере и 29,2% во втором. Церебрально-органическая патология была достоверно чаще представлена у больных третьего кластера – 70,8% больных, по сравнению с 26,7% в первом кластере и 40,5% во втором. Однако в данном сравнении отмечено вмешивающееся влияние фактора возраста – больные с органической патологией были достоверно старше ($p<0,001$). Больные первого и второго кластеров более часто подтверждали связь начала заболевания с психотравмирующей ситуацией (76,7% и 79,2%, соответственно) по сравнению со вторым кластером (57,1%), но здесь значимость отличий наблюдалась на уровне тенденции ($p=0,095$).

При анализе антропометрических показателей наблюдалось большее присутствие больных гиперстенического телосложения во втором кластере (30,9%) по сравнению с первым (20,8%) и третьим (20,2%) кластерами, но отличия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,129$). Сравнение индекса массы тела показывает меньшее соотношение в первом кластере (21,8) по сравнению со вторым (23,4) и третьим (24,8), но отличия также недостоверны.

Такие факторы риска, как перинатальная патология, невротические реакции в детстве, расстройства личности в преморбиде, при сравнении кластеров не показали значительных различий. Сравнительный анализ частоты носительства короткого аллеля полиморфизма 5-HTTLPR гена серотонинового транспортера также не показал существенных отличий.

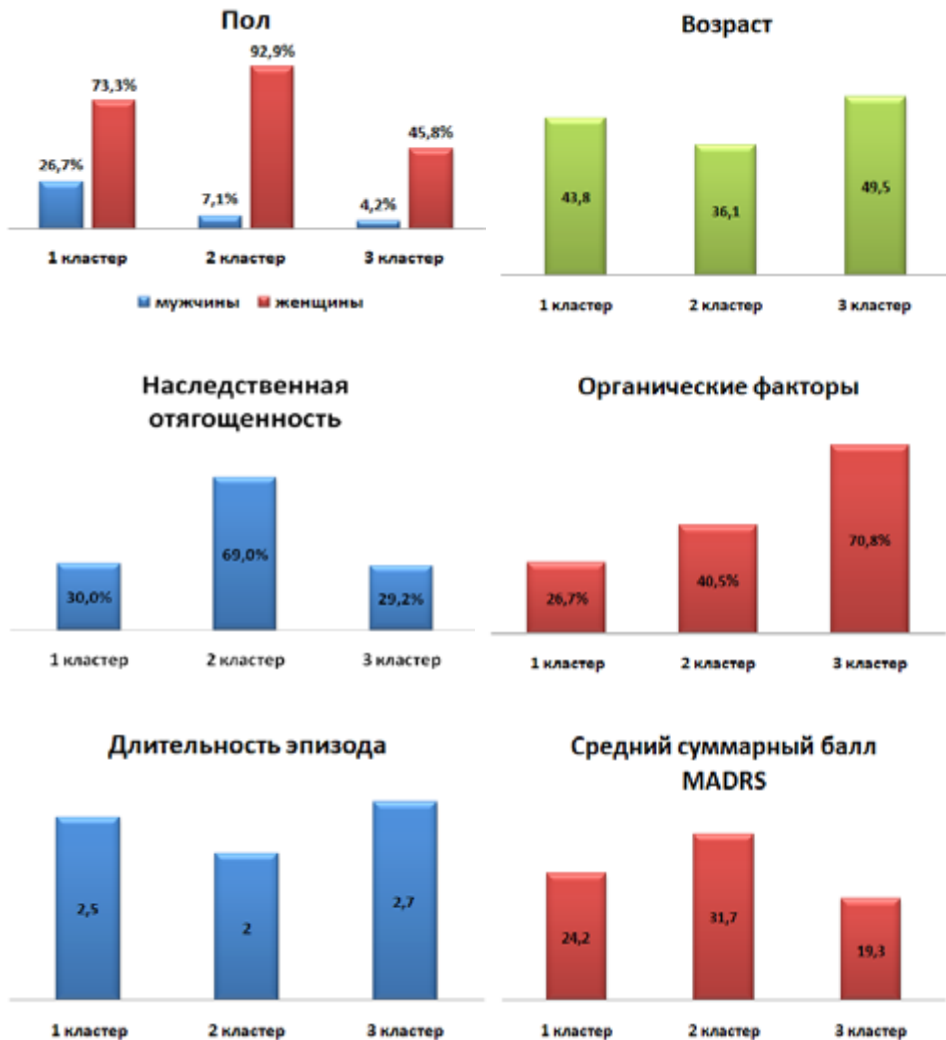


Рис. 24. Сравнение характеристик в кластерах больных первым депрессивным эпизодом

Такие клинические характеристики заболевания, как длительность эпизода, тяжесть депрессии и тревоги, различались при сравнении трех кластеров. Наибольшая длительность эпизода наблюдается у больных третьего кластера (2,7 мес.), наименьшая – у больных второго кластера (2,0 мес.); различия достоверны ($p=0,028$). Несмотря на более короткое течение заболевания, у больных во втором кластере наблюдалась наиболее тяжелая депрессия, как при объективной оценке по шкале MADRS, так и при оценке опросником HADS – средний суммарный балл MADRS – 32,7; HADS, подшкала депрессия – 13,1. У больных третьего кластера, несмотря на более длительное течение, наблюдалась наименьшая тяжесть депрессии –

средний суммарный балл MADRS 20,3; HADS, подшкала депрессия – 9,5. Выраженность когнитивных расстройств при оценке по шкале MMSE значительно между кластерами не отличалась.

Таким образом, кластерный анализ позволил нам выделить три группы больных с характерной для них клинической картиной. Первая группа расстройств может быть описана как депрессия с доминирующим аффектом тоски, утратой интересов и побуждений, сопровождающаяся чувством бессилия, бесперспективности, никчемности, бессмысленности существования. Депрессивное мироощущение ведет к формированию депрессивного мышления с развитием идей самообвинения, виновности, ипохондрических переживаний сверхценного, а иногда и бредового характера. При этом показатели суицидального риска для таких больных показаны как невыраженные. Из характеристик данной группы, отличных от других групп, отмечено более частое присутствие мужчин, отсутствие связи с наследственностью, органической или соматической патологией.

Вторая группа депрессивных расстройств представлена тяжелой депрессией с доминирующими аффектами тоски и тревоги, утратой способности испытывать радость, снижением психической и физической активности, депрессивными и суицидальными идеями. При клинко-психопатологическом описании больных в данной группе более часто наблюдался характерный для эндогенной депрессии ритм суточных колебаний депрессивных переживаний. Больные в этой группе были более молодыми по сравнению с другими группами, чаще имели психопатологически отягощенную наследственность. Тяжесть депрессии была значимо выше, но сроки развития депрессии были меньшими по сравнению с длительностью эпизода у больных в других кластерах. Также для данной группы показаны отличия (наблюдающиеся на уровне статистической тенденции): большее присутствие больных гиперстенического типа телосложения и меньшая доля больных, подтверждающих связь начала заболевания с психотравмирующей ситуацией.

В третьей группе больных отмечены наименее тяжелые депрессии, с неярко выраженными симптомами печали, тоски и ангедонии. Для больных были характерны жалобы на усталость, вялость, психическую и физическую слабость, неспособность справляться с жизненными проблемами, снижение способности концентрировать внимание, что вело к тревоге, нарушениям сна. У таких больных отмечено более длительное, постепенное нарастание депрессивной симптоматики, но не достигающее уровня тоскливого настроения с утратой интереса и способности получать удовольствие. Данная группа больных была более возрастной по сравнению с другими группами; для них отмечено более частое наличие коморбидной соматической патологии и органических факторов в анамнезе.

Кластерный анализ депрессивной симптоматики в группе больных рекуррентной депрессией

В группе больных рекуррентной депрессией иерархический анализ разбил группу на 4 кластера. Кластерный анализ по методу k-средних Мак-Кина показал четыре профиля депрессивных симптомов в образованных кластерах. На рисунке 25 представлены средние значения показателей шкалы MADRS в каждом из кластеров. Как видно из иллюстрации, кластерный анализ здесь также стремится при группировании симптомов объединить их на основании количественного сродства, разбивая группы по выраженности психопатологической симптоматики. Тем не менее, предложенные кластеры довольно четко очерчивают различные профили депрессивной симптоматики. Таким образом, кластерный анализ депрессивной симптоматики у больных рекуррентной депрессией определяет 4 клинически различающихся группы расстройств.

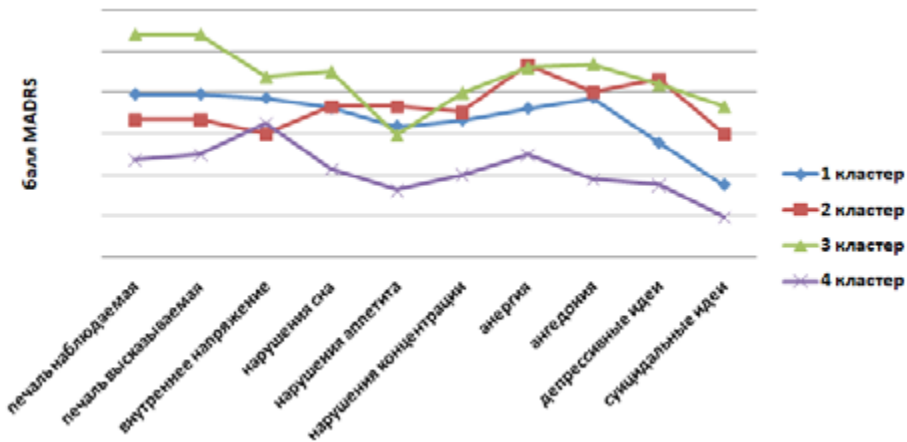


Рис. 25. График средних значений выраженности депрессивных симптомов при кластеризации в группе больных рекуррентной депрессией

Для первого кластера было характерно равномерное распределение всех симптомов депрессии, определяемых с помощью шкалы MADRS. Наиболее значимы в этой группе больных были симптомы гипотимии, как объективной, так и субъективной, ангедонии, тревоги, анергии и нарушений сна. Тяжесть переживаемых депрессивных симптомов в первом кластере можно оценить как умеренная – средние значения большинства пунктов шкалы MADRS расположились между баллами 3 и 4. Меньшие средние значения зарегистрированы для пунктов «пессимистичные мысли» (средний балл MADRS 2,79) и «суицидальные мысли» (средний балл MADRS 1,81).

Во втором кластере тяжесть депрессивного настроения и тревожных переживаний несколько меньше, чем в первом кластере (средний балл

MADRS 3,33 и 3,02, соответственно). При этом расстройства витальных влечений (нарушения сна и аппетита) имели более высокие значения, чем аффективные симптомы (средний балл MADRS 3,72 и 3,67, соответственно). Наиболее значительны для данного кластера были симптомы анергии и ангедонии (средний балл MADRS 4,57 и 4,09, соответственно), идеаторные расстройства (средний балл MADRS 4,33). Актуальны были для таких больных и суицидальные мысли (средний балл MADRS 3,03).

Третья группа расстройств характеризовалась наиболее тяжелой депрессией. Аффективный радикал в этом кластере был представлен глубоко депрессивным настроением (средний балл MADRS 5,42), выраженной тревогой (средний балл MADRS 4,39), что сопровождалось высокими показателями суицидального риска (средний балл MADRS 3,69). Весьма выражены были и другие симптомы депрессии: анергия (средний балл MADRS 4,61), ангедония (средний балл MADRS 4,70), нарушения сна (средний балл MADRS 4,52), идеи депрессивного содержания (средний балл MADRS 4,19).

В четвертом кластере доминируют аффект тревоги (средний балл MADRS 3,25), жалобы на усталость, снижение побуждений (средний балл MADRS 2,51). Глубина остальных симптомов депрессии в этом кластере невысока. Средние значения симптома сниженного настроения объективно оценены по MADRS на 2,38 балла; сами больные оценивали печаль незначительно больше (средний балл MADRS 2,48). Для больных в этой группе были характерны нарушения сна (средний балл MADRS 2,15), трудность сосредоточиться (средний балл MADRS 2,00).

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ клинико-anamnestических характеристик больных в трех кластерах. В таблице 13 представлены результаты анализа. На рисунке 26 отображены результаты анализа, показавшие достоверные отличия. Распределение по полу достоверно не отличалось в кластерах. Несколько больше мужчин было представлено во втором и четвертом кластерах, по сравнению с первым и третьим кластерами, где значительно преобладали женщины, но эти отличия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,606$). Больные в четвертом кластере были достоверно моложе (средний возраст 38,7 лет); в третьем кластере наблюдался наибольший возраст у больных (средний возраст 57,3 лет).

Табл. 13. Сравнение характеристик в кластерах больных рекуррентной депрессией

Показатели	Первый кластер, (n=99)	Второй кластер, (n=34)	Третий кластер, (n=36)	Четвертый кластер, (n=56)	Значимость отличий, p
Мужчин / Женщин	18,2% / 81,8%	14,7% / 85,3%	11,1% / 88,9%	21,4% / 78,6%	0,606

Окончание таблицы 13

Средний возраст; лет	49,2±12,8	51,5±12,2	57,3±9,8	38,7±14,1	0,001
Наследственная отягощенность по психической патологии; да/нет	50,5%/ 49,5%	35,3% / 64,7%	36,1%/ 63,9%	44,6%/ 55,4%	0,304
Хронические соматические заболевания; да/нет	62,6%/ 37,4%	64,7% / 35,3%	69,4%/ 30,6%	32,1%/ 67,9%	<0,001
Органические факторы; да/нет	71,1%/ 28,9%	66,7% / 33,3%	80,7%/ 19,3%	71,4%/ 28,6%	0,691
Индекс массы тела (0 день)	26,8±5,7	25,7±7,1	24,1±4,3	25,9±4,5	0,627
Конституция; астения/нормостения/гиперстения	6,1%/ 65,6%/ 28,3%	5,9%/ 75,4%/ 18,7%	2,8%/ 77,8%/ 19,4%	5,4%/ 80,3%/ 14,3%	0,267
S-аллель 5-HTTLPR; да/нет	58,3%/ 41,7%	68,8% / 31,2%	61,9% / 38,1%	62,9%/ 37,1%	0,355
Перинатальная патология; да/нет	10,3%/ 89,7%	5,9% / 94,1%	2,8%/ 97,2%	7,1%/ 92,9%	0,197
Невротические эпизоды в детстве; да/нет	11,1%/ 88,9%	8,8% / 91,2%	11,1%/ 88,9%	23,2%/ 76,8%	0,074
Личностные аномалии в преморбиде; да/нет	31,3%/ 68,7%	17,6% / 82,4%	30,6%/ 69,4%	35,7%/ 64,3%	0,333
Связь с психотравмирующей ситуацией; да/нет	75,8%/ 24,2%	61,8% / 38,2%	66,7%/ 33,3%	80,4%/ 19,6%	0,183
Возраст начала заболевания; лет	36,2±13,8	30,3±15,8	36,4±14,6	33,8±14,8	0,188
Длительность заболевания	14,4±9,8	21,7±16,7	21,2±13,9	6,4±3,2	<0,001
Число депрессивных эпизодов	5,8±4,9	4,7±2,9	6,1±4,6	3,0±1,2	0,010
Длительность последней ремиссии; мес.	53,7±53,2	97,1±88,1	25,6±27,4	33,2±25,3	0,019
Средний суммарный балл MADRS	33,4±2,4	36,1±3,0	43,5±2,6	21,1±2,7	<0,001
Средний суммарный балл HADS: тревога депрессия	13,6±3,0 12,8±3,4	11,8±2,6 13,0±2,9	14,3±3,3 16,0±3,7	12,6±3,1 9,1±3,4	0,003 0,001
Средний балл MMSE	24,0±1,7	24,3±3,6	23,0±2,2	26,8±1,4	<0,001

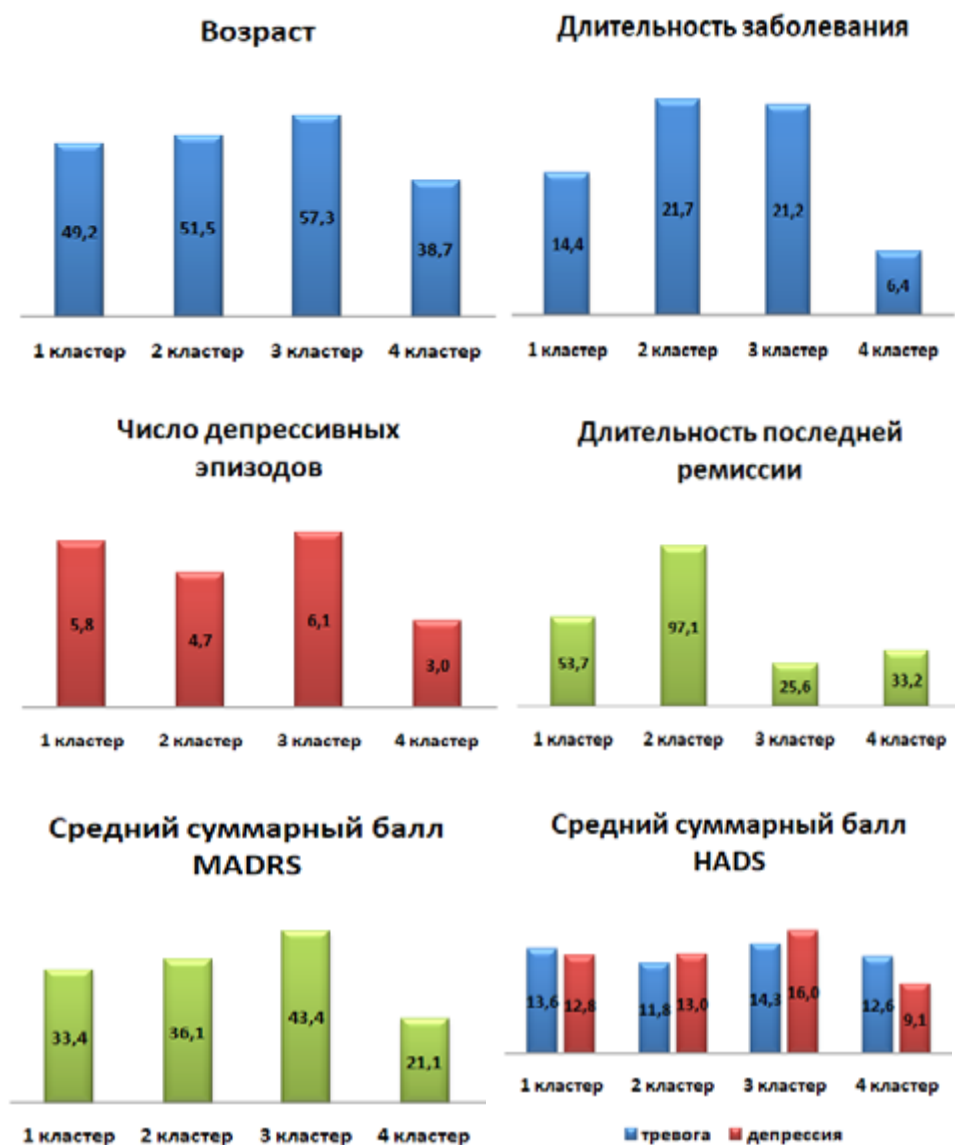


Рис. 26. Сравнение характеристик в кластерах больных рекуррентной депрессией

Наследственная отягощенность по психической патологии более всего была представлена в первом (50,5%) и четвертом кластерах (44,6%), но эти отличия не достигали уровня статистической значимости. Коморбидная соматическая патология достоверно реже встречалась у больных в четвертом кластере (32,1%), по сравнению с другими кластерами ($p < 0,001$). Частота органических факторов статистически значимо не отличалась при сравнении между группами ($p = 0,691$).

Из антропометрических показателей стоит отметить несколько большее присутствие больных с гиперстеническим телосложением в первом и третьем кластерах, но эти отличия не достигали уровня статистической значимости. Индекс массы тела значимо между группами не отличался.

Распределение частоты носительства короткого аллеля полиморфизма 5-HTTLPR в кластерах значимо не отличалось. Однако влияние носительства S-аллеля на психопатологическую симптоматику различалось при сравнении первого и второго кластеров (Рисунок 27). В первом кластере носительство S-аллеля повышало выраженность таких симптомов как гипотимия ($F=9,43$; $p=0,006$), депрессивные идеи ($F=5,54$; $p=0,028$) и суицидальные мысли ($F=21,16$; $p=0,001$). Во втором кластере носительство короткого аллеля повышало тяжесть симптомов анергии ($F=6,89$; $p=0,010$) и ангедонии ($F=4,26$; $p=0,041$), но уменьшало выраженность симптома тревоги ($F=8,94$; $p=0,003$).

При сравнении клинико-anamnestических характеристик больных в четырех кластерах не выявлено достоверных отличий для таких факторов риска, как преморбидные расстройства личности ($p=0,333$), перинатальная патология ($p=0,197$), связь начала заболевания с психотравмирующей ситуацией ($p=0,183$). Для больных четвертого кластера была показана большая встречаемость невротических реакций в детском возрасте (23,2%), однако значимость отличий с другими кластерами стремилась, но не достигала уровня достоверности ($p=0,074$).

Наиболее молодой возраст дебюта заболевания был отмечен для больных второго кластера (30,3 лет), но достоверных отличий при сравнении с другими кластерами получено не было ($p=0,188$). Длительность заболевания была наибольшей во втором (21,7 лет) и третьем (21,2 лет) кластерах;

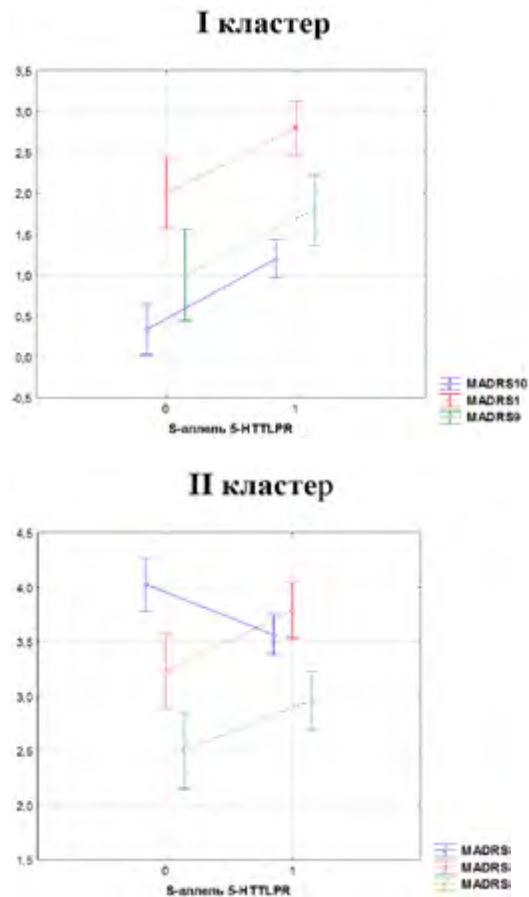


Рис. 27. График зависимости выраженности депрессивных симптомов от носительства S-аллеля 5-HTTLPR

наименьшая длительность наблюдалась в четвертом кластере (6,4 лет) ($p < 0,001$). Распределение числа перенесенных депрессивных фаз показало достоверное меньшее число для больных четвертого кластера (3,0 эпизода) ($p = 0,010$). Отличалась также и длительность последней ремиссии; наиболее короткой ремиссия перед настоящей депрессивной фазой наблюдалась у больных третьего кластера (25,6 мес.), наиболее длинной – у больных второго кластера (97,1 мес.) ($p = 0,019$).

Статистически значимо отличалась тяжесть депрессии в кластерах. Суммарный балл по шкале MADRS был наибольшим у больных третьего кластера (43,5 балл.), наименьшим – у больных четвертого кластера (21,1 балл.) ($p < 0,001$). Выраженность депрессивных расстройств в первом и третьем кластере можно оценить как тяжелую (средний суммарный балл MADRS 33,4 и 36,1, соответственно). Показатели психометрической оценки с помощью госпитальной шкалы также показывают достоверные отличия при сравнении между кластерами. Подшкала «депрессия» показывает наибольшие значения для третьего кластера (16,0 балл.), наименьшие – для четвертого кластера (9,1 балл.) ($p = 0,001$). Больше всего на тревогу жаловались больные в третьем кластере (14,3 балл.), меньше всего – больные второго кластера (11,8 балл.) ($p = 0,003$). Когнитивные расстройства, оцененные с помощью шкалы MMSE, также значимо отличались между кластерами ($p < 0,001$). Наиболее тяжелые расстройства представлены в третьем кластере (23,0 балл.); меньше всего выраженность когнитивных расстройств в четвертом кластере (26,8 балл.).

Таким образом, кластерный анализ выделил четыре группы больных рекуррентной депрессией с различающейся клинической картиной. В первом и третьем кластерах клиническую картину можно характеризовать как меланхолическая депрессия. Депрессии в этих группах различались по степени тяжести, но психопатологический профиль депрессивных расстройств был схож и представлен типичным набором основных депрессивных симптомов: сниженное настроение, утрата интересов и побуждений, психомоторная ретардация, нарушения сна и аппетита. Депрессивный аффект характеризовался глубокой тоской или тоскливо-тревожным настроением с чувством никчемности, бесперспективности, виновности, высоким риском формирования идеаторных расстройств и суицидальных мыслей. Тяжесть депрессии в третьем кластере была наибольшей по сравнению с другими группами, ремиссия перед настоящим эпизодом была наиболее короткой; больные, представленные в данном кластере, были старше и более длительно страдали рекуррентной депрессией. При этом для данной группы больных была показана обратная корреляция тяжести депрессии с возрастом начала заболевания ($r = -0,423$; $p = 0,018$), длительностью последней ремиссии ($r = -0,691$; $p = 0,001$) и прямая корреляция с длительностью заболевания ($r = 0,723$; $p < 0,001$). Для больных первого кластера было получено влияние генетических особенностей на психопатологическую симптоматику. Носительство S-аллеля поли-

морфизма 5-HTTLPR повышало выраженность таких симптомов как гипотимия, депрессивные идеи и суицидальные мысли.

Во втором кластере тяжесть депрессивного настроения и анксиозных переживаний несколько тише, при этом расстройства витальных влечений (нарушения сна и аппетита) имели более высокие значения, чем аффективные симптомы. Наиболее значительны для данного кластера были симптомы анергии и ангедонии, сопровождаемые снижением физической активности, темпа деятельности, замедлением и обеднением мышления, жалобами на отсутствие побуждений к деятельности, эмоциональную отстраненность, равнодушие, чувство физической слабости. Пессимистически окрашенное мышление на фоне идеаторного обеднения приводило к формированию сверхценных или бредовых идей самообвинения и самоуничтожения, содержание которых перекликалось с основными депрессивными переживаниями. Больные трактовали снижение побуждений, эмоционального реагирования как собственную никчемность, несостоятельность, равнодушие к близким и пр. Динамические характеристики депрессивных расстройств у больных в данной группе отличались длительным течением заболевания, но с меньшим числом перенесенных фаз и с более длительной последней ремиссией. Для больных первого кластера было получено влияние генетических особенностей на психопатологическую симптоматику. Носительство S-аллеля полиморфизма 5-HTTLPR повышало выраженность таких симптомов как гипотимия, депрессивные идеи и суицидальные мысли. Для данного кластера было получено, что носительство S-аллеля полиморфизма 5-HTTLPR повышает тяжесть симптомов анергии и ангедонии, но уменьшает выраженность симптома тревоги.

Клиническая картина депрессивных расстройств у больных в четвертом кластере характеризовалась наименьшей тяжестью депрессии с невысокими показателями средних значений всех депрессивных симптомов. Наиболее значимыми жалобами больных в данной группе были жалобы на тревогу, усталость, снижение энергии. Больные в четвертом кластере были достоверно моложе. Для них характерна была наименьшая длительность заболевания депрессией и меньшее число перенесенных депрессивных фаз.

Клиническая иллюстрация 8

Больная 3, 32 года, в отпуске по уходу за ребенком.

Анамнез (со слов больной и ее родственников). Со слов больной, среди родственников к психиатрам никто не обращался. Отец больной по профессии экономист, работал по специальности в налоговом министерстве, в настоящее время находится на пенсии; по характеру спокойный, молчаливый, замкнутый, строгий человек. В возрасте 60 лет стал систематически употреблять спиртное, со слов больной, ежедневно выпивает по одной бутылке водки, в состоянии алкогольного опьянения становится агрессивным, вступает в конфликты с родственниками.

Мать больной по образованию инженер, по специальности не работает. Со слов больной, по характеру вспыльчивая, упрямая, во всём любит порядок, «быстро выходит из себя, если что-то ей не по нраву».

Старшая сестра больной закончила Финансовую академию, работает бухгалтером; по характеру эмоциональная, вспыльчивая. Замужем, имеет двоих детей, живёт отдельно от родителей. Больная отношения с сестрой не поддерживает, объясняя это «несхожестью характеров».

Муж больной программист по образованию, работает по специальности. В начале 2006 года проходил стационарное лечение в клинике им. С.С.Корсакова с диагнозом: «шизотипическое расстройство». Со слов больной, отношения с мужем хорошие.

Беременность и роды у матери протекали с осложнением: отслойка плаценты, кровотечение, внутриутробная гипоксия плода. Больная родилась в срок. В развитии от сверстников не отставала. Из перенесенных заболеваний в детском возрасте: ветряная оспа, простудные заболевания, без осложнений. Больная росла спокойным, тихим ребенком, подолгу могла проводить время в одиночестве. Посещала детский сад. Со слов больной, ходить в детский сад не очень нравилось. Любила рисовать. Оставаясь дома, часами рисовала, карандашами, красками. В школу пошла в 7 лет, училась старательно, успеваемость на «хорошо». Аккуратно выполняла домашние задания. Любимых предметов в школе не имела. Мечтала стать геологом. Хотела учиться в музыкальной школе и заниматься танцами, родители со слов больной, «не уделяли должного внимания, им было всё равно на мои желания, они больше занимались старшей сестрой». В школе была замкнутым, стеснительным ребёнком, была одна подруга. В школе учительница по литературе часто повышала голос на больную, могла при всем классе кричать на нее за неправильные ответы. Возвращалась домой в сниженном настроении, долго плакала, жаловалась матери. Со слов больной, родители ни когда не заступались, на родительских собраниях одобряла учителя по литературе, за её метод воспитания. Во время очередной ссоры слышала как, отец «выразил сожаление», по поводу её рождения. После этого слышала больную часто посещала мысль, что её рождение было ошибкой, часто задавала вопрос матери «зачем я родилась на свет», «для чего мне жить»? Со слов больной, часто становилась свидетельницей ссор между родителями, во время которых появлялась тревога, подавленность. Рассказывает, что мать уделяла ей мало внимания, «часто ругала, когда я не реагировала на её замечания и «огрызалась», называла бессердечной фашисткой». Со слов матери, больная была замкнутым, холодным ребенком, было трудно до неё достучаться. После ссор с родными редко плакала, уходила в свою комнату, запирала дверь, часами не выходила. Менархе с 15 лет, регулярные, обильные, болезненные. Примерно с этого возраста начала стесняться своего внешнего вида, решила, что имеет лишний вес, стала придерживаться «жестких» диет, много месяцев не употребляла мясных продуктов. В 18 лет

решила что, никогда не будет иметь детей, сделает стерилизацию. Больная объясняет это тем, что «не хотела родить ещё одного несчастного человека». Подолгу размышляла, что «ничего не смогу ему дать, также как и мои родители ничего не смогли дать мне. Я бы хотела других родителей, которые что-то оставили после себя, которые чего-то добились в жизни. Родителей, которые бы советовали, любили, помогали. А моим было наплевать на меня. Их жизнь была серая и скучная». В 1996 (17 лет) году больная окончила школу. Со слов больной «не знала чем заниматься в дальнейшем, ничего не хотелось делать». В 18 лет, со слов больной, «благодаря отцу, поступила в Налоговую Академию, так как учиться на инженера не понравилось». Параллельно работала в библиотеке МГУ, где и познакомилась с будущим мужем. Мужу 34 года, работает программистом. В дальнейшем встречались с ним в течение 10 лет. В 24 года поступила в МГТУ имени Косыгина. Совмещала учёбу с работой в магазине тканей. Учиться было трудно, не могла сосредоточиться на лекциях, не получалась ничего запомнить, учёба не вызывала интереса. Проучившись 4,5 года, бросила университет. Муж постоянно настаивал завести ребенка, в 29 лет больная родила сына. Беременность и роды протекали без осложнений. Первый год за ребёнком ухаживала самостоятельно. Родители и друзья навещали редко. Вела замкнутый образ жизни. Занималась домашними делами. Когда ребёнку исполнилось 1,5 года, почувствовала, что нет сил и желания воспитывать его. Объясняет это тем, что не знала как его воспитывать, рассказывает: «Он стал взрослее... с ним нужно было уже разговаривать, а я не знала о чём с ним говорить, чему его научить, ведь сама ничего не знаю». Пропал интерес к ребёнку и мужу. Со слов больной «за ребёнком ухаживала не потому, что хотела, а потому, что так надо... все так делают». Редко гуляла с ребёнком. Выходила на улицу с неохотой. С неохотой выполняла дела по хозяйству, быстро уставала. Постоянно находилась в подавленном настроении. Стала раздражительной, конфликтовала с мужем, повышала голос на ребенка. Больная часто лежала в кровати, накрывшись одеялом с головой, отвернувшись к стене. В эти периоды практически не следила за собой. Ночью не могла заснуть, лежала с закрытыми глазами. Появились суицидальные мысли. Со слов больной, «не было желания жить и действовать, мучила постоянная боль и тоска в душе, возникли мысли, что никогда не умела любить, хотелось забыться, уйти от реальности, заснуть и не проснуться». В августе 2010 года, по настоянию мужа амбулаторно обратилась к психиатру. Принимала пароксетин, кломипрамин с положительным эффектом. Больная отмечает, что после первого месяца лечения ей стало значительно лучше, «появились силы и желание что-то делать». Вскоре настроение вновь ухудшилось, возникла повышенная утомляемость, сонливость. Прием лекарственных препаратов не прекращала. С апреля 2011 года вновь почувствовала улучшение, самостоятельно снизила дозу назначенных препаратов. Посчитав, что уже «выздоровела», в течение 2 месяцев не принимала поддерживающую терапию. Состояние

продолжало ухудшаться, по собственной инициативе обратилась в клинику в клинику Корсакова, была проконсультирована и госпитализирована.

Соматический статус: больная нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, высыпаний нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, при пальпации безболезненные. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца в пределах нормы, тоны ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС 68 уд в минуту. АД 110/70 мм рт. ст. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус. Менингеальных знаков нет. ЧМН: Глазные щели D=S. Зрачки округлой формы, аккомодация и конвергенция достаточные. Язык по средней линии. Сила мышц не изменена во всех группах. Сухожильные рефлексы живые, D=S, патологические рефлексы отсутствуют. Нарушений чувствительности не выявляется. В позе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

Лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов. Клинический анализ крови: показатели в пределах нормы. Общий анализ мочи: показатели в пределах нормы. Биохимический анализ крови: показатели в пределах нормы. ЭКГ: ритм синусовый. Пролонгированный интервал QT. ЧСС 92 в мин. Консультация окулиста, заключение: миопия слабой степени. Консультация гинеколога, заключение: кольпит. Проведено лечение. ЭЭГ, заключение: легкие признаки дисфункции срединных неспецифических структур головного мозга. Консультация невролога, заключение: в неврологическом статусе патологии не выявлено.

Заключение по данным психодиагностического исследования: В беседе вступает неохотно, речь замедленная, несколько раз больная была готова заплакать но сдерживалась, подбородок дрожит. Часто вздыхает. На вопросы отвечает коротко, по существу. Жалуется на отсутствие настроения, желания что либо делать, плаксивость, «чувство, что не надо жить на этом свете» возникшее много лет назад и усилившееся в последние месяцы. В ситуации эксперимента инструкцию усваивает с первого раза. Помощь принимает. Темп выполнения заданий снижен.

Объем непосредственного механического запоминания понижен, кривая запоминания 3-4-5-7-10, спустя час 8. При опосредованном запоминании из 12 предложенных понятий 9 воспроизводятся точно, 1 близко по смыслу, 2 не смогла вспомнить. Ассоциативные образы (методика Пиктограмма) соответствуют понятиям-стимулам, отражают содержание предложенных понятий, конкретны, либо символичны. Вербальные ассоциации в основном достаточного семантического уровня, неравномерны по темпу ассоциирования с увеличением латентного времени ответа на сложные и эмоционально нагруженные понятия. При исследовании мыслительной сферы (методики

Исключение предметов, Сравнение понятий) выраженных нарушений мышления не выявляется, обнаруживается достаточно высокий интеллектуальный уровень испытуемой. Изменен только динамический аспект деятельности: замедлен ее темп. Операции сравнения и обобщения осуществляются в основном по значимым признакам категориального и функционального уровней, при затруднениях актуализируются конкретные и второстепенные признаки. Переносный смысл пословиц и метафор доступен.

Эмоционально-волевая сфера: самооценка по результатам методики «Дембо-Рубинштейн» довольно высокая, отметки по шкалам «здоровье», «характер», «счастье» выше середины шкалы, при этом считает себя недостаточно счастливой «из за своего состояния», по шкале «ум» отметка по середине шкалы, объясняет это тем, что учась в налоговой академии и текстильном университете, все экзамены сдавала случайно и диплом никогда бы не написала».

При анализе проведенной методики ТАТ обращает на себя внимание, недостаточный объем рассказов. Сюжеты носят описательный характер, больная не утруждает себя придумыванием историй. В рассказах большое количество пауз и повторов. Предложения короткие неразвернутые. Задает много вопросов типа «а что это, я что-то совсем не могу понять, что тут нарисовано?». Обращает на себя внимание наличие внутриличностного конфликта больной, вследствие несоответствия реальной и идеальной картины мира. В подавляющем большинстве рассказов присутствует сюжетная линия большой семьи «что бы все были вместе бабушки, дедушки, мама, папа, дети и все они будут счастливы». В данных сюжетах проявляется тенденция отсутствия сепарации с материнской фигурой, высокая потребность в близких контактах с «большой семьей», желание иметь большой уютный дом «где бы собиралась вся семья за большим столом, где все любят друг- друга, всем весело и они могут просто отдыхать, смотреть телевизор или просто болтать».

Данные личностной методики (ММР1) выявляют склонность ориентироваться на внутренние критерии и коммуникативные затруднения, сочетающиеся с выраженной тревожностью. Ощущение особости и неповторимости своей личности и тревога по поводу недостаточного признания этой личности окружением приводят к возникновению депрессивных тенденций. Отмечается сочетание аутизации, дистанцирования, стремление возложить на окружающих вину за нарушение межличностных отношений, жизненные трудности и эмоциональные конфликты. Выявляется чувство недостаточной связи с окружением, неудовлетворенная потребность в контактах, сочетающееся с нарастанием тревоги и подавленности. Также отмечаются затруднения социализации, связанные с недостаточной способностью воспринять конвенциальные нормы, которыми руководствуются в своем поведении большинство окружающих людей, что довольно типично для шизоидных личностей, обеспокоенных своей отгороженностью и испытывающих трудности в социальной адаптации.

Таким образом, при экспериментально-психологическом исследовании на первый план выступают личностные особенности испытуемой. Шизотипный радикал в структуре личности. По индексу Бека отмечены признаки тяжелой депрессии, в структуре депрессии преобладают сниженный фон настроения, апатия, снижение либидо, мрачная оценка жизненной ситуации сочетается со снижением продуктивности, инициативы, ощущением подавленности и выраженными аутоагрессивными тенденциями.

Выраженных нарушений мышления не выявлено. Отмечается снижение темпа психической деятельности. Также понижена способность к механическому запоминанию.

Психический статус: больная самостоятельно проходит в кабинет, выглядит подавленной, сидит в однообразной позе, слегка ссутулившись, руки сложены на коленях. На вопросы отвечает немногословно, голос тихий, периодически плачет. Говорит, что «неспособна радоваться», «не понимаю как в этом мире можно жить?». Фон настроения выражено снижен, несколько напряжен. Критика к своему состоянию формальная, говорит: «не хочется быть в этой реальности, я с детства дефективная, хочется просто исчезнуть». Обманы восприятия не выявляются. Соглашается остаться в отделении.

Данные психометрических шкал: MADRS – 39; HADS тревога – 16; HADS депрессия – 19; MMSE – 28.

Получала **терапию** клозапином 50 мг/сут, кломипрамином до 250 мг/сут.

Первые дни в отделении к общению с другими больными не стремилась, большую часть времени проводила в постели, фон настроения был резко снижен, часто плакала. В беседах с лечащим врачом рассказывала, что «неспособна радоваться», «ни к чему нет интереса, жить не хочется, нет ни сил, ни желания воспитывать ребенка, не знаю чему могу его научить». На фоне проводимой терапии состояние больной значительно улучшилось: нормализовался ночной сон, фон настроения стал более ровным, стала общаться с другими больными, читать книги. Возвращаясь из лечебных отпусков, рассказывала, что «появилось желание заниматься домашними делами, стало больше сил, хочется начать вязать, шить». В беседах с врачом говорила, что «настроение стало заметно лучше, стала замечать окружающее, мысли, что я не в своем мире больше не беспокоят». Была выписана домой в удовлетворительном состоянии. Рекомендован прием поддерживающей терапии амбулаторно.

Заключение: Первый депрессивный эпизод тяжелой степени. F32.31. Апатический депрессивный синдром.

Анализ клинического случая. Преморбидный фон больной отмечает формирование дисгармоничной личности с характерологическими особенностями в виде замкнутости, сензитивности, склонности к рефлексии, тревожности. В пубертатном периоде больной наблюдались колебания настроения с формированием дисморфофобических идей, носящих свержцен-

ный характер. Аффективное заболевание дебютирует в возрасте 31 года, через полтора года после рождения ребенка, без явной психогенной или соматогенной провокации. Заболевание протекало длительно, более года, с короткой медикаментозной ремиссией менее месяца и релапсом болезни. В клинической картине преобладает апато-адинамическая симптоматика со снижением побуждений, интересов, эмоционального реагирования, что на фоне выраженной гипотимии сопровождается явлениями деперсонализации. Идеаторные нарушения депрессии вкупе с шизоидным радикалом личности больной ведут к формированию депрессивных идей и суицидальных мыслей.

Клиническая иллюстрация 9

Больная К, 28 лет, временно не работает.

Из анамнеза (со слов больной, ее родственников): отец больной, 55 лет, имеет высшее техническое образование, по профессии инженер-электронщик. По характеру жесткий, не терпит компромиссов, на все имеет свою точку зрения, при этом спокойный, сдержанный, своими переживаниями никогда ни с кем не делится. Со слов дочерей, у отца нет ни друзей, ни близких знакомых. С любовью и заботой относится к своим дочерям, много времени посвятил их образованию. Мать больной, 55 лет, имеет высшее образование, по профессии инженер-программист. По характеру мягкая, добрая, спокойная, хозяйственная, все свободное от работы время проводит в домашних хлопотах. Старшая сестра больной, 31 год, имеет высшее образование, по профессии экономист. Замужем, имеет двух детей. По характеру общительная, любит во всем порядок. Характерны частые смены настроения, например, если что-то пошло не по заранее продуманному плану, расстраивается, отказывается от дальнейших действий, плачет.

Больная родилась вторым по счету ребенком в семье. Ранее развитие без особенностей. Из перенесенных детских заболеваний - ветряная оспа, без осложнений. С пяти лет ходила в подготовительную группу детского сада. Дома отец учил чтению и письму, больная, стараясь избежать занятий, после ужина, что бы быть незамеченной, ползком пробиралась в свою комнату мимо кабинета отца. Росла активным, подвижным, общительным ребенком. Любила находиться в центре внимания среди сверстников, без спроса брала у родителей деньги, покупала на них множество разных сладостей, раздавала во дворе детям. Однажды, находясь в магазине, увидела любимые конфеты, «хотела взять лишь одну, но были только расфасованные пакеты, пришлось взять пакет», что сразу заметила продавец магазина, пристыдила больную, сообщать куда не стала. В возрасте 6 лет больная пошла в школу. Любимыми предметами были математика, геометрия, информатика, гуманитарные дисциплины не вызывали интереса, писала неграмотно. Не могла читать наизусть стихи перед классом, т.к. испытывала смущение, терялась, забывала текст. Из школьной программы уже в более старших клас-

сах прочла лишь произведения Достоевского, после того как заинтересовалась услышанным на уроке отрывком из романа «Преступление и наказание». Больную привлекал необычный стиль автора, мрачное настроение произведений. В свободное от занятий время встречалась с одноклассниками, катались на горках, играли во дворе. С 7 лет больная посещала секцию плавания, участвовала в соревнованиях. Однажды больная во время заплыва оглянулась, чтобы оценить соперников, в результате потеряла время, к финишу пришла второй, отец сильно ругался, сказал, что глупо себя повела. Больную обидели слова отца, плакала, испытывала чувство стыда за «свою глупость», с тех пор занимала только первые места. К 15-ти годам имела I взрослый разряд по плаванию. С 8 класса дистанционно обучалась в физико-технической школе, с 9 класса посещала курсы по экономике. Больная рассказывает, что радовалась, когда самостоятельно получалось решить сложную задачу, расстраивалась, если что-то не удавалось, во многом помогал разобраться отец. С 10 класса усиленно стала готовиться к поступлению в МГУ, брала дополнительные занятия, свободного времени практически не оставалось. Больная рассказывает, как хотелось погулять, встретиться с подругами, сходить в кино, но «отец давил, заставлял заниматься», из-за этого возникали конфликты, в итоге поступала как требовал отец. Когда больной было 16 лет, во время туристического похода познакомилась с юношей, завязались романтические отношения. Окончив 11 классов, поступила на физико-математический факультет МГУ. Училась с интересом, любила демонстрационные семинары с постановкой экспериментов, лекции не посещала, т.к. «не воспринимала информацию на слух», дома самостоятельно читала учебную литературу. В свободное от занятий время встречалась с одноклассниками, школьными друзьями, ходили в кафе, кинотеатр, зимой катались на сноуборде. Больная все меньше времени стала проводить со своим молодым человеком, «нейтральные отношения» с ним стали тяготить, «хотелось чего-то нового», стали ссориться, через некоторое время расстались. На 2 курсе (18 лет) больной понравился однокурсник – «душа компании», вскоре стали встречаться. Отношения складывались сложные – он был общительным, много времени проводил с друзьями, из-за чего возникали ссоры, больная хотела, чтобы он больше уделял ей внимания. Больная рассказывает, что «разочарование пришло, когда во время подготовки к сдаче экзамена по физике, он не мог понять строение модели атома бора», после чего «быстро к нему охладела, поняла, что это не ее человек». Отношения продлились около 3х лет, затем молодой человек прекратил отношения, объяснив, что «ему хочется чего-то еще». После чего у больной резко снизилось настроение, «боялась, что никогда не появится новый мужчина», причину этому видела в своей «непривлекательной внешности», считала, что у нее «кривые зубы, вытянутая голова», часто плакала. Трудно было сконцентрироваться на подготовке к государственным экзаменам. Больная претендовала на «красный диплом», но по итогам ГОС экзаменов получила

«4», сочла это несправедливым, т.к. «была уверена в своих знаниях», подала на апелляцию, но не смогла доказать свою правоту. Испытывала чувство обиды и несправедливости, в своих неудачах винила молодого человека, «бросившего ее в самый неподходящий момент». Подобное состояние длилось около полугода, затем фон настроения постепенно выравнился. После окончания университета, больная поступила в аспирантуру. Сразу устроилась работать в частную компанию менеджером по кадрам, в дальнейшем была повышена до должности руководителя проектов. С обязанностями справлялась, отношения в коллективе складывались доброжелательные. Во время подготовки к поступлению в аспирантуру стала больше общаться с одним из прежних одноклассников. Со временем завязались романтические отношения, больная рассказывает, «он был гениальным, невероятно умным, с ним было интересно говорить на любые темы», «непонятным было лишь то, что он говорил, что любит, но никогда не женится», причины этому никогда не объяснял. Практически сразу стали жить вместе, в свободное время ходили в кино, катались на велосипедах, на сноуборде. Больная рассказывает, что 1–2 раза в год возлюбленный уходил к друзьям и «сильно напивался», терял ценные вещи, происходящее с ним помнил обрывочно. Однажды позвонили из милиции, сообщили, что нашли рюкзак с вещами и документы на его имя, больная поехала его искать, обнаружила его сидящим у метро, молодой человек попросил прощения, говорить на тему произошедшего отказывался. Периодически уходил из дома на сутки, говорил, что «нужно побыть одному, подумать». В такие моменты больная плакала, думала, что молодой человек ее не любит. Утром возвращался и «все становилось как прежде». Однако тревожные мысли «мешали заснуть ночью», больная «прокручивала ситуацию вновь и вновь, пытаясь найти ответы на волнующие ее вопросы», «все больше убеждалась, что не любима, но не могла себе представить жизни без него». Засыпала лишь под утро, пробуждалась «разбитой», подавленной, шла на работу. В это же время больная прекратила подготовку к защите кандидатской диссертации, т.к. «перестал получаться опыт», на котором была основана научная работа, «стало не интересно, пропало желание». По совету подруги обратилась к психологу, по рекомендации которого принимала золот, феназепам, состояние несколько улучшилось – стала лучше спать ночью, настроение оставалось сниженным. В возрасте 26 лет совместно с молодым человеком приобрели квартиру в ипотеку, планировали ремонт, ходили по магазинам, выбирали мебель. В мае того же года больная, получив очередное сообщение от молодого человека о том, что ему «необходимо побыть одному», поняла, что «он хочет ее бросить», плакала, не могла остановиться, «не хотела жить без него», приняв феназепам, успокоилась, заснула до утра. На следующий день пошла на работу, не могла сосредоточиться, все время плакала. В этот же день молодой человек пришел домой, сказал, что «все в порядке», но «какое-то время он будет жить в общежитии». Осенью больная с ним рассталась. По-

сле чего появились мысли «порезать себе вены», останавливала мысль, что «тогда точно никогда не будет семьи и детей», все время плакала, без приема препаратов не могла заснуть ночью, периодически возникала беспричинная тревога, продолжала работать. Больная принимала терапию, регулярно посещала психолога в течение года, «жила от среды до среды», «ждала каждого приема», после чего на несколько дней становилось легче, спокойнее. Подобное состояние длилось около полугода, постепенно наладился ночной сон, выравнился фон настроения, исчезла тревога. Стала ходить на свидания с мужчинами, было приятно внимание с их стороны, но «особых чувств ни к кому из них не испытывала», с лёгкостью прекращала отношения. Через год самостоятельно прекратила посещения психолога и прием терапии. Стала встречаться с коллегой по работе, отношения складывались теплые, спокойные. Со слов больной, молодой человек практически все свое время посвящал работе, с ней же встречался лишь на выходные. На этой почве возникало недопонимание, ссоры. Больная «чувствовала себя ненужной», «хотелось семью, детей», но понимала, что «с такими отношениями это невозможно». В возрасте 27 лет у больной вновь ухудшился ночной сон, постепенно стало снижаться настроение. Обратилась к психологу, начала принимать препараты по прежней схеме. Продолжала встречаться с молодым человеком, «думала, что что-то изменится к лучшему». На фоне приема терапии нормализовался ночной сон, постепенно выравнивалось настроение. По рекомендации психолога прекратила прием препаратов, около месяца чувствовала себя удовлетворительно, настроение оставалось ровным, продолжала работать. Затем без видимой причины резко снизился фон настроения, поняла, что «отношения с молодым человеком ее не устраивают», появилась тревога, мысли, что «она совершенно не устроена в жизни - нет ни семьи, ни детей», по вечерам «металась по квартире», плакала в голос, не могла остановиться, «не хотелось жить», подходила к окну с мыслью «покончить с собой», «но что-то останавливало», ложилась на пол, «свернувшись в комок», «хотелось кричать», было страшно, что «может себя убить», звонила близким, просила, что бы приехали, забрали. В связи с подобными состояниями больная обратилась в клинику имени С.С. Корсакова, была проконсультирована и госпитализирована.

Соматический статус: больная нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистые умеренной влажности, обычной окраски, высыпаний нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, при пальпации безболезненные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС 64 уд в минуту. АД 110/70 мм. рт.ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус. Менингеальных знаков нет. ЧМН: Глазные щели D=S. Зрачки округлой формы, аккомодация и конвергенция достаточ-

ные. Язык по средней линии. Сила мышц не изменена во всех группах. Сухожильные рефлексы живые, D=S, патологические рефлексы отсутствуют. Нарушений чувствительности не выявляется. В позе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет удовлетворительно

Лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов. Клинический анализ крови: показатели в пределах нормы. Биохимический анализ крови: показатели в пределах нормы. Общий анализ мочи: другие показатели в пределах нормы. ЭКГ, заключение: ЭОС не отклонена. Ритм синусовый, правильный. ЧСС=69 уд.в мин. Нерезко выраженные изменения миокарда левого желудочка. ЭЭГ, заключение: патологических форм ЭА головного мозга не обнаружено. Консультация гинеколога, заключение: патологии не выявлено. Консультация невролога, заключение: в неврологическом статусе патологии не выявлено.

Психический статус: больная неуверенным шагом проходит в кабинет, выглядит печальной. Аккуратно одета, причесана. Тихим голосом говорит, что «вряд ли ей кто сможет помочь». Рассказывает, что «постоянно плачет без остановки из-за проблем личного характера». Жалуется на снижение настроения, грусть, «тоску где-то в области желудка». Говорит, что в последнее время возникают состояния, когда «кажется, что никогда ни что уже не наладится», «начинает всю трясти, мечусь по комнате, не знаю куда деться от тоски», тогда я замираю в углу или сворачиваюсь на кровати, поджав руки, ноги», появляется страх, что «одна не справлюсь, захочется умереть», звонит друзьям, родственникам, просит прийти к ней. Также отмечает, что ночной сон стал тревожным, прерывистым, рано просыпалась по утрам. В голове постоянно «крутились мысли», что не справляется с возложенными на нее обязанностями на работе, испытывала чувство вины за то что «всех подводит». На глазах появляются слезы. Ищет помощи.

Данные психометрических шкал: MADRS – 30; HADS тревога – 14; HADS депрессия – 14; MMSE – 29.

Получала **терапию** флувоксамином 175 мг в сутки, галоперидолом до 1,5 мг в сутки.

Первые дни в отделении больная выглядела подавленной, в беседах с врачом жаловалась на трудности при засыпании, ночной сон с частыми пробуждениями, периодически возникающую тревогу, страх, что «вновь может возникнуть состояние, когда не захочется жить», считала, что ей «никто не сможет помочь», рассказывая о своих отношениях с молодыми людьми, начинала плакать, но вскоре успокаивалась. В отделении к общению с другими больными не стремилась, большую часть времени проводила в одиночестве, за чтением книг. На фоне проводимой терапии у больной нормализовался ночной сон, несколько улучшилось, но по-прежнему оставалось нестабильным настроение. В беседах с врачом говорила, что «грустные мысли отступили», «такое ощущение, что выздоровела», однако периодически в вечернее время возникала тревога, плакала, говорила, что «нет уверенности

в том, что все не вернется вновь». Выровнялся фон настроения, исчезла тревога. В беседах рассказывала, что «не терпится выйти на работу», планировала путешествие с друзьями в Италию. Говорила, что «сделала выводы и больше не позволит себе так сильно реагировать на проблемы в отношениях с мужчинами». Возвращаясь из лечебных отпусков, рассказывала, как проводила время с племянницей, помогала сестре по дому, встречалась с подругой, ходила в магазины. Была выписана с улучшением с рекомендациями приема поддерживающей терапии под наблюдением врача-психиатра ПНД по месту жительства.

Заключение: рекуррентное аффективное расстройство, депрессивный эпизод средней степени F 33.10 Синдром меланхолической депрессии.

Анализ клинического случая. Заболевание развилось у женщины с гипертимным складом характера с отчетливой связью с психогенной провокацией в дебюте (разрыв отношений с молодым человеком). Клиническая картина депрессивных переживаний характеризовалась подавленным настроением, нарушениями витальных влечений, нестойкими дисморфобическими идеями. Последующие два депрессивных эпизода также довольно стереотипно развивались на фоне психотравмирующих ситуаций, в виде конфликтов с молодыми людьми. Настоящий эпизод развивается уже аутохтонно, депрессивная симптоматика носит более выраженный характер. Клиническая картина настоящего эпизода характеризуется тоскливой депрессией с выраженными психомоторными нарушениями, на высоте достигающих психомоторной ажитации.

Клиническая иллюстрация 10

Больная Б, 66 лет, находится на пенсии по возрасту.

Анамнез (со слов больной, ее родственников): отец работал в шахте, в колхозе конюхом. По характеру был общительным, добрым, спокойным, заботливым. Умер в возрасте 87 лет от сосудистого заболевания. Мать больной работала в колхозе. По характеру была доброй, работающей женщиной. В течение многих лет страдала артериальной гипертензией. Умерла в возрасте 87 лет от сердечно-сосудистого заболевания. Старший брат больной работал мастером. По характеру был добрым, трудолюбивым. Со слов больной, злоупотреблял алкоголем – раз в полгода «пил запоями до 3–4 дней», не ходил на работу. Умер в возрасте 55 лет от острого нарушения мозгового кровообращения. Старшая сестра больной, 77 лет. Работала руководителем в строительной организации, в настоящее время на пенсии. По характеру тревожная, добрая, отзывчивая.

Больная родилась в деревне Приволье Тульской области третьим по счету ребенком. Раннее развитие соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний корь, ангина – без осложнений. В детский сад не ходила, воспитывалась дома, помогала матери в огороде, вместе с ней ездила в город на рынок торговать продуктами собственного производства. По вечерам с

другими ребятами стерегли скотину, играли в лапту, салки. В возрасте 7 лет пошла в школу, занятия посещала с удовольствием, предпочтение отдавала немецкому языку, хуже осваивала такие дисциплины как математика, геометрия. Училась на «хорошо» и «отлично». Отношения со сверстниками складывались теплые, дружеские, «в деревне все были как родные». Окончила 7 классов сельской школы, затем продолжила обучение в школе г. Щекино, в новом классе сразу не понравилось, была стеснительным ребенком, «чувствовала себя чужой среди ребят», плакала, не хотела ходить в новую школу. Тогда родители перевели больную в другую школу, где училась ее подруга, в новом коллективе «сразу приняли». После окончания школы устроилась на работу воспитателем в детский сад, где проработала в течение 28 лет. В 20 лет вышла замуж. Отношения с супругом складывались теплые, доверительные, «жили душа в душу», во всем друг другу помогали. В 23 года больная забеременела, беременность протекала с токсикозом во второй половине, последние месяцы лежала на сохранении по поводу подъемов артериального давления и выраженных отеков (точные значения АД назвать затрудняется). Роды протекали без осложнений. Со слов больной, была рада появлению ребенка, сразу почувствовала себя матерью. Когда сыну было 5 лет (больной 28 лет), больная стала замечать как во время игры или чтения книги сын внезапно замолкал, начинал «мычать», не реагировал на обращенную к нему речь, через несколько минут продолжал играть как ни в чем не бывало, о произошедшем не помнил. Больная боялась, что у сына в школе возникнут проблемы, другие дети будут дразнить. Больная обратилась с сыном к врачу, поставили диагноз – эпилепсия, назначили лечение. На этом фоне у больной снизилось настроение, постоянно плакала, не спала по ночам, думала, что сын никогда не поправится. Больная рассказывает, что «лекарства не помогали, все повторялось вновь и вновь», тогда решила обратиться к знахарке, через 6 месяцев «все прошло и больше никогда не повторялось». Однако, настроение по-прежнему оставалось сниженным, ничего не хотела делать, весь день лежала в постели, думая о том, что «в любой момент болезнь может вернуться», испытывала постоянную тревогу «за здоровье сына», с данными жалобами по собственной инициативе обратилась к врачу, была госпитализирована в психиатрическую больницу, где находилась на лечении в течение 2-х месяцев, была выписана с улучшением. После выписки препараты не принимала, чувствовала себя хорошо, успешно работала, воспитывала сына, в возрасте 45 лет вышла на пенсию, не работала, ухаживала за больным отцом. В возрасте 49 лет у больной без видимой причины резко снизилось настроение, все время лежала, не хотела ничего делать, «внутри все болело», самостоятельно обратилась к врачу, находилась на лечении в психиатрическую больницу в течение 4 месяцев, получала лечение амитриптилином, седуксеном, была выписана с улучшением. В возрасте 57 лет у больной вновь возникло подобное состояние, пропал по данному поводу обратилась в районную больницу

г. Щёкино, была госпитализирована, получала лечение amitriptилином, феназепамом, сонатаксом, выписана с улучшением. После выписки рекомендованную терапию не принимала, чувствовала себя удовлетворительно. В 61 год состояние вновь ухудшилось - без видимой причины снизилось настроение, появилась тревога, ухудшился ночной сон, самостоятельно обратилась в городскую психиатрическую больницу, где в течение месяца проходила лечение, получала amitriptилин, феварин, выписалась с улучшением. После выписки лекарства не принимала, чувствовала себя удовлетворительно, настроение оставалось ровным, справлялась с работой по дому, работала в огороде, изредка ходила в церковь. Больная рассказывает, что последние 5–6 лет беспокоят периодические подъемы АД до 180/100 мм.рт.ст., несколько раз проходила лечение в стационаре по этому поводу, регулярно принимает гипотензивную терапию. Со слов больной, в одну из госпитализаций на МРТ головного мозга были обнаружены изменения, соответствующие перенесенному микроинсульту. С 2009 г. является инвалидом II группы по общему заболеванию (гипертоническая болезнь). С конца апреля 2012г. у больной вновь без видимой причины снизилось настроение, пропал аппетит, подолгу лежала в постели, «не было ни на что сил», была госпитализирована в психиатрическую больницу г. Тулы, получала лечение тизерцином, циклодолом, анафранилом, через 2 недели состояние несколько улучшилось, больная настояла на выписке. Со слов больной, принимала рекомендованную поддерживающую терапию, в течение месяца настроение оставалось ровным, после чего без видимой причины состояние вновь ухудшилось, по этому поводу в июне 2012 г. была госпитализирована в психиатрическую больницу, где получала лечение анафранилом, циклодолом, тизерцином, amitriptилином, через 2 недели была выписана по собственной инициативе с незначительным улучшением. После выписки принимала рекомендованную поддерживающую терапию, вскоре настроение вновь стало ухудшаться, нарушился ночной сон, практически ничего не ела, т.к. «совсем не было аппетита», все время проводила в постели, ничего не могла делать, постоянно плакала, не хотела ни с кем разговаривать, испытывала постоянное чувство тревоги, «казалось, что сходит с ума», появились мысли «взять веревку да повеситься на дворе, что б так не жить». По инициативе родственников обратилась в психиатрическую больницу, была проконсультирована и направлена на лечение в клинику им. С.С. Корсакова.

Соматический статус: Больная повышенного питания, ИМТ=26. кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски, нормальной влажности. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. АД 140/80 мм. рт. ст. ЧСС 72 уд мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не выступает за пределы реберной дуги. Симптомы поколачивания отрицательные с обеих сторон. Периферических отеков нет. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус. Менингеальных знаков нет. ЧМН: Глазные щели D=S. Зрачки округлой формы, аккомодация и конвергенция достаточные. Язык по средней линии. Сила мышц не изменена во всех группах. Сухожильные рефлексы живые, D=S, патологические рефлексы отсутствуют. Нарушений чувствительности не выявляется. В позе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

Лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов. Клинический анализ крови: лейкоциты- $6,09 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилы-49,56%, лимфоциты-41,77%, моноциты-6,68%, эозинофилы-1,60%, базофилы-0,39%, эритроциты- $3,981 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин-121,9г/л, гематокрит-35,59%, средний объем эритроцита-89,3 мкм³, средняя концентрация гемоглобина в эритроците- 34,26г/дл, тромбоциты- $255,2 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ-4 мм/ч, ЦП-0,91. Коагулограмма: АЧТВ-0,84, протромбиновый индекс-107%, фибриноген-3,56г/л, агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ-29%, агрегация тромбоцитов, индуцированная коллагеном-70%. Общ. анализ мочи: цвет-с/ж, pH-8, удельный вес-1011, прозрачная, сахар-нет, желчные пигменты – отр., эпителиальные клетки- немного, лейкоциты 1-2 в п.зр., слизь- умеренное количество, бактерии- немного. Биохимический анализ крови: ГТТ-18 ед/л, АСТ-31 ед/л, АЛТ-31 ед/л, общ. белок- 70,3 г/л, альбумин-44,6 г/л, креатинин-0,73 мг/дл, глюкоза-4,3 ммоль/л, азот мочевины-5,6 ммоль/л, общ. билирубин-0,7 мг/дл (все показатели в пределах нормы). Рентген грудной клетки: на рентгенограммах органов грудной клетки легкие без свежих очаговых и инфильтративных изменений. Легочный рисунок деформирован за счет пневмосклероза, прослеживается во всех отделах. Корни легких малоструктурны, уплотнены. Диафрагма обычно расположена, правый купол релаксирован. Плевральные синусы свободны. Сердце без особенностей. Аорта склерозирована в области дуги. ЭКГ: ЭОС не отклонена, ритм синусовый, правильный. ЧСС 83 в мин, ритм синусовый, нарушение внутрипредсердной проводимости, умеренно выраженные изменения миокарда левого желудочка. Цветовое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов магистральных артерий головы со стенозированием устья обеих ВСА на 35%, устья правой ПкЛА на 30%. S-образный изгиб обеих ВСА в дистальном отделе. Деформация хода обеих позвоночных артерий (ПА) в канале поперечных отростков шейных позвонков. S-образный изгиб обеих ПА в экстравертебральном отделе. ЭхоКг: уплотнение и утолщение стенок аорты, створок фиброзных колец митрального и аортального клапанов. Незначительная гипертрофия миокарда. Незначительная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Снижение диастолической функции левого желудочка. УЗИ органов брюшной полости: холестероз желчного пузыря. Ультразвуковая доплерография: на фоне атеросклеротических изменений проходимость экстракраниальных отделов сонных и позвоночных артерий не нарушена. ЛСК в пределах нормы, без асимметрии сторон.

Кровоток по надблоковым артериям антеградный. Венозная дисциркуляция. *МРТ*: МР-картина последствий НМК по ишемическому типу в бассейне терминальных ветвей правой средней мозговой артерии в хронической стадии на фоне единичных лакунарных инфарктов и очагов в белом веществе головного мозга, вероятно, сосудистого генеза. Умеренно выраженное расширение субарахноидальных пространств и симметричное расширение боковых желудочков. Формирующееся «пустое» турецкое седло. *ЭЭГ*: умеренные диффузные изменения ЭА головного мозга. Убедительных признаков снижения порога судорожной готовности не обнаружено. *Консультация невролога*. Дисциркуляторная энцефалопатия. *Консультация терапевта*: гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени повышение АД, риск 4. Нарушение толерантности к глюкозе. Избыточная масса тела (ИМТ= 26 кг/м²). Атеросклероз аорты, церебральных артерий, ОНМК в анамнезе. *Консультация гинеколога*: Постменопауза. Опушение стенок влагалища. Миома матки. *Консультация хирурга*: хронический билиарный холецистит.

Психический статус: больная самостоятельно проходит в кабинет, выглядит подавленной, выражение лица печальное. Говорит тихим голосом, правильно называет свои паспортные данные, текущую дату. Во время беседы сидит, не меняя позы, перебирает пальцы рук. Говорит: «плохо себя очень чувствую... нет настроения, апатия, ни делать ничего не хочу, ни разговаривать не хочу, все через силу», «покоя нет». Рассказывает, что «в последнее время нет аппетита, похудела, сил нет». При дальнейшем расспросе охотно сообщает свои анамнестические данные, рассказывает о быте, домашнем хозяйстве, возвращаясь к теме о текущем состоянии, начинает плакать, говорит: «кажется, что схожу с ума... боюсь оставаться с племянником, могу что-нибудь с ним сделать», достает из кармана платок, вытирает лицо, успокоившись продолжает рассказывать: «утром встать не могу, ничего не хочется, раньше к вечеру отходила, легче становилось, а теперь и по вечерам все время плачу от такой жизни, уже и мысли были взять веревку да повеситься на дворе, что б так не жить». Соглашается на лечение.

Данные психометрических шкал: MADRS – 36; HADS тревога – 16; HADS депрессия – 17; MMSE – 28.

Получала **терапию** амитриптилином до 0,225 г/сут, трифтазином до 0,01 г/сут, депакином до 0,3 г/сут.

Первые дни в отделении больная выглядела подавленной, фон настроения был резко снижен, к общению с другими больными не стремилась, большую часть времени проводила в одиночестве, могла целый день провести лежа на кровати, выходила из палаты лишь для приема пищи и в туалет. В беседе с врачом говорила, что «настроение мрачное, мысли плохие в голове», «кажется, что могу сойти с ума», «не хочется так жить», начинала плакать, через некоторое время успокаивалась. Так же высказывала жалобы на «тревогу за родных», отсутствие аппетита. Рассказывала: «ночью как будто и не сплю вовсе, а на утро помню, что видела сны». у больной улуч-

шилось настроение, нормализовался ночной сон, исчезла тревога, отмечала, что «понемногу возвращается аппетит», стала общаться с другими больными. При снижении дозировки амитриптилина у больной вновь снизилось настроение, говорила, что «никогда не поправится», возобновились суицидальные мысли, в связи с чем дозировка амитриптилина была постепенно увеличена до 0,325 г/сут. На фоне проводимой терапии у больной улучшилось настроение, стала читать книги религиозного содержания, по утрам молилась в компании других больных, радовалась приходу навещавших ее родственников. Во время бесед с лечащим врачом охотно рассказывала о своем самочувствии. Наряду с этим стали более выраженными побочные эффекты препаратов – сухость во рту, затрудняющая речь, тремор в конечностях, так же больная жаловалась на слабость в ногах. В связи с этим доза амитриптилина была снижена до 0,2 г/сут. Была выписана с улучшением с рекомендациями приема поддерживающей терапии под наблюдением врача-психиатра ПНД по месту жительства.

Заключение: рекуррентное депрессивное расстройство, текущий депрессивный эпизод тяжелой степени. F33.20. Тревножно-тоскливый депрессивный синдром.

Анализ клинического случая. Дебют заболевания имеет связь с психотравмирующей ситуацией (болезнь сына), однако первый эпизод имеет значительную продолжительность (более 8 месяцев) и завершился только после назначения медикаментозной терапии. Следующий эпизод развивается через 21 год, в анамнезе нет указаний на колебания настроения в межприступный период. Развитие второго и последующих эпизодов аутохтонно, нет связи с психогенной или соматогенной ситуацией. Клиническая картина последних эпизодов носит характер тоскливо-тревожной депрессии со значительными витальными нарушениями, психомоторной ретардацией. Настоящая фаза протекает около года с периодом ремиссии менее месяца и возвратом болезни в еще более тяжелой форме, с развитием суицидальных мыслей. Анализ терапии показывает эффективность применения комбинации трициклического антидепрессанта, нейролептика в средних терапевтических дозах и нормотимика. Высокие дозы амитриптилина, использованные для достижения ответа у больной, потребовали корректировки после развития значимых побочных эффектов.

Глава 3

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ МОНОПОЛЯРНОГО ТЕЧЕНИЯ

Терапия депрессий, несмотря на накопленный опыт эмпирических и научных данных, до сих пор остается клинической проблемой. Практикующий специалист имеет в своем распоряжении довольно широкий спектр терапевтических средств для лечения депрессивных больных: значительное количество лекарственных препаратов тимолептиков, возможность их комбинаций с препаратами других психофармакологических групп, психотерапевтические методики. Однако отсутствие четких рекомендаций для конкретных терапевтических тактик, алгоритмов выбора лекарственных препаратов, недоказанность или сомнительная доказанность эффективности фармакопрепаратов или методик, приводит к тому, что нередко врачи осуществляют подбор терапии практически наугад. При неудаче выбранной тактики, врачи продолжают подбирать терапию методом проб и ошибок, что неизбежно ведет к увеличению сроков лечения, снижению комплаентности и, в конечном итоге, низкой эффективности антидепрессивного лечения. Учитывая гетерогенную природу депрессии, полиморфность ее клинических проявлений, необходима разработка дифференцированных алгоритмов терапии, с опорой на такие клинические ориентиры, которые могли бы позволить оптимизировать процесс подбора терапии, сократить сроки и повысить эффективность антидепрессивного лечения. В соответствии с этой целью мы провели анализ психофармакотерапии депрессивных расстройств монополярного течения.

3.1 Анализ психофармакотерапии депрессивных расстройств

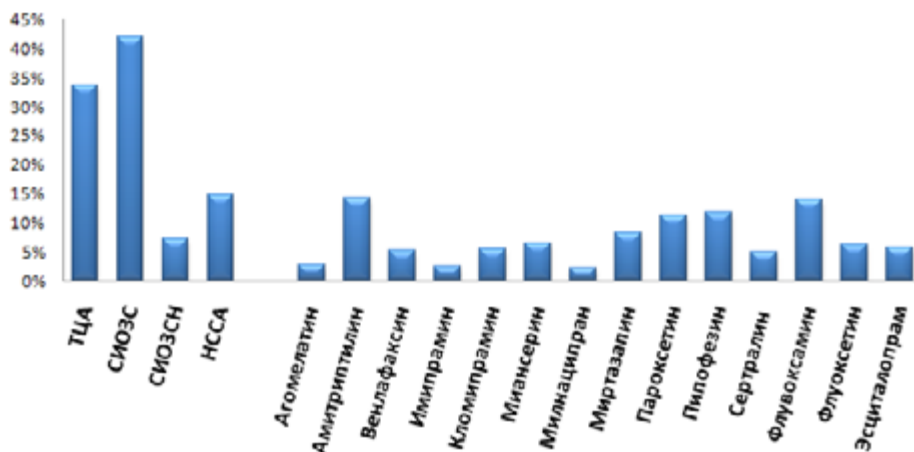
В нашем исследовании все больные с депрессивными расстройствами (388 больных) получали психофармакотерапию. Всем больным назначались антидепрессанты в виде монотерапии или комплексной терапии с препаратами других психофармакологических групп (антипсихотиками, нормотимиками, транквилизаторами). Выбор антидепрессанта производился в соответствии с синдромальной структурой депрессии, соматическим состоянием больного, возрастом, индивидуальной переносимостью. Доза подбиралась индивидуально, в соответствии с психическим состоянием больного и переносимостью, с учетом терапевтических доз, рекомендованных при лечении больных с депрессивными расстройствами [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению депрессивных расстройств, 2013; Bauer M et al, 2013].

Эффективность психофармакотерапии оценивалась по следующим параметрам: клиническая динамика состояния; ответ на терапию (снижение суммарного балла шкалы MADRS более чем на 50% от начального); уровень достижения ремиссии (суммарный балл MADRS менее 12). Проводился анализ скорости развития эффекта терапии, оцененной клиническими и психометрическими методами. Анализ переносимости психофармакотерапии проводился путем оценки частоты развития и выраженности нежелательных лекарственных явлений, которые регистрировались клинически (расспрос больных, наблюдения врача и медицинского персонала, данные лабораторных и инструментальных исследований) и психометрически (шкала UKU). Для анализа влияния прогностических факторов на эффективность терапии использовались показатели доли респондеров по шкале MADRS.

При терапии депрессивных расстройств у больных в данном исследовании применялись антидепрессанты классов: трициклические антидепрессанты (ТЦА) (амитриптилин, пипофезин, имипрамин, кломипрамин); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (флувоксамин, пароксетин, сертралин, флуоксетин, эсциталопрам); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (венлафаксин, милнаципран); норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НССА) (миансерин, миртазапин); агонист MT_1 и MT_2 -рецепторов мелатонина и антагонист 5-HT_{2c}-рецепторов серотонина агомелатин. Терапевтические дозы применяемых антидепрессантов указаны в таблице 14.

Табл. 14. Антидепрессанты, использованные в терапии депрессивных расстройств

Препарат	Терапевтические дозы препаратов		
	минимальная суточная доза (мг/сут)	средняя суточная доза (мг/сут)	максимальная суточная доза (мг/сут)
Агомелатин	25	37,5	50
Амитриптилин	25	84,7	225
Венлафаксин	37,5	137,8	275
Имипрамин	25	77,4	200
Кломипрамин	25	75,3	250
Миансерин	15	35,7	90
Милнаципран	25	57,8	175
Миртазапин	15	31,6	60
Пароксетин	20	29,4	40
Пипофезин	25	107,5	225
Флувоксамин	25	132,7	275
Флуоксетин	20	37,8	60
Эсциталопрам	5	15,3	20
Сертралин	50	85,8	200



ТЦА – трициклические антидепрессанты; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; НССА – норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты.

Рис. 28. Сравнительная частота применяемых антидепрессантов

Была проанализирована частота применения тех или иных антидепрессантов у больных в нашем исследовании. На рисунке 28 представлено распределение частот применяемых антидепрессантов. Как видно из иллюстрации, больным в нашем исследовании преимущественно назначались антидепрессанты классов селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (42%) и трициклические антидепрессанты (33,5%). Из СИОЗС наиболее часто применялись флувоксамин (13,9%) и пароксетин (11,3%). Реже использовались флуоксетин (6,2%), сертралин (4,9%) и эсциталопрам (5,7%). Из трициклических антидепрессантов наиболее часто назначался амитриптилин (14,2%). У 11,6% больных психофармакотерапия проводилась с применением пипофезина. Реже использовались кломипрамин (5,4%) и имипрамин (2,3%). Из антидепрессантов других классов чаще использовались мirtазапин (8,2%), миансерин (6,4%) и венлафаксин (5,2%). Реже всего применялись агомелатин (2,6%) и милнаципран (2,1%).

Амитриптилин применялся в дозах от 25 мг до 200 мг, средняя суточная доза составила – 84,7 мг. Схожий спектр применяемых доз отмечался у кломипрамина (25 мг–250 мг; 75,3 мг/сут.) и имипрамина (25 мг–200 мг; 77,4 мг/сут.). Среди СИОЗС наибольший терапевтический спектр отмечен при применении флувоксамин – от 25 мг до 275 мг, при средней суточной дозе 132,7 мг. Остальные СИОЗС применялись преимущественно в средних дозах; максимальные суточные дозы не превышали рекомендованных максимальных терапевтических доз. Среди препаратов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, венлафаксин

назначался не только чаще милнаципра, но и в больших дозах (137,8 мг/сут. и 57,6 мг/сут., соответственно). Средние терапевтические дозы миансерина, миртазапина и агомелатина составляли 35,7 мг/сут., 31,6 мг/сут., 37,5 мг/сут., соответственно.

Монотерапию одним антидепрессантом получали 216 (55,7%) больных. 11 больных (2,7%) получали терапию двумя антидепрессантами разных классов. Большинство из них (72,7%) получали комбинацию ТЦА и СИОЗС; 1,8% больных – СИОЗС и миртазапина; 0,9% – СИОЗС и миансерина. Второй антидепрессант добавлялся к терапии в сроки от 2 до 6 недели, при недостаточной эффективности изначально выбранной антидепрессивной терапии или с целью воздействия на те депрессивные симптомы, в отношении которых первый антидепрессант был малоэффективен (например, при сохраняющейся тревоге или нарушениях сна). Транквилизаторы, применяемые с целью коррекции тревоги и инсомнии, в нашем исследовании назначались краткосрочными курсами (от 2–3 дней до одной недели). При сохраняющейся симптоматике, требующей снотворных или анксиолитических препаратов, транквилизаторы заменялись препаратами других групп седативного действия (нейролептиками, антидепрессантами).

Комбинированную терапию антидепрессантом и нейролептиком в нашем исследовании получали 21,1% больных. Препараты нормотимического действия (вальпроевая кислота 300–600 мг, ламотриджин 25–200 мг, карбамазепин 100–600 мг, габапентин 50–400 мг и топирамат 50–400 мг) назначались у 9,8% пациентов. Комплексную терапию антидепрессантом в сочетании с нейролептиком и нормотимиком получали 10,6% больных с депрессивными расстройствами.

Большинство нейролептиков применялось в низких и крайне низких дозах. Добавлялись нейролептики к антидепрессивной терапии преимущественно с целью усиления седативного действия антидепрессантов, купирования симптомов тревоги и бессонницы, при терапии психотических депрессий. 23,2% больных, из числа получавших комбинированную терапию с антипсихотиком, получали нейролептики в средних терапевтических дозах. Такая терапия преимущественно проводилась больным с психотической депрессией, тяжелой депрессией с высоким суицидальным риском, при явлениях психомоторной ажитации. Наиболее часто при комбинированной терапии применялся кветиапин – 37,4% от всех назначений нейролептиков. Большая часть больных получала кветиапин в дозах от 12,5 мг до 100 мг. Целью применения кветиапина в таких случаях была аугментация противотревожного и седативного действия антидепрессантов, у больных с тревожной руминацией, невыраженной ажитацией. 26,1% назначений кветиапина было доведено в течение 12 недель наблюдения до терапевтических доз 150–400 мг. На втором месте по частоте применения среди нейролептиков – галоперидол, 17,1% от всех назначений комбинированной терапии с нейролептиком. Галоперидол также применялся преимущественно в малых дозах –

от 0,3 мг до 1,5 мг. Хлорпротиксен в дозах от 15 мг до 50 мг применялся у 13,8% больных, получавших комбинированную терапию с нейролептиком. Намного реже применялись другие антипсихотики: трифлуоперазин – 6,5% больных, получавших терапию нейролептиками; клозапин – 5,7%; флупентиксол – 4,9%; перфеназин – 4,9%; арипипразол – 4,1%; оланзапин – 3,3%; сульпирид – 2,4%.

3.2 Эффективность психофармакотерапии депрессивных расстройств

Эффективность терапии депрессивных расстройств оценивалась по числу больных, ответивших на терапию (50% редукция депрессивной симптоматики при оценке по шкале MADRS), и уровню достижения ремиссии (больные с суммарным баллом по шкале MADRS ниже 12). К 12-й неделе психофармакотерапии общая доля больных, ответивших на терапию, составила 61,6% (Рисунок 29). Ремиссии достигли 48,7% больных с депрессивными расстройствами. Эффективность психофармакотерапии можно оценить как среднюю. Более половины больных к 12-й неделе терапии не достигли ремиссии, т.е. у этих больных сохранялась симптоматика, соответствующая состоянию клинической депрессии. До начала терапии средняя тяжесть депрессивных расстройств, оцениваемая по шкале MADRS, составляла 30,7 баллов. Средний суммарный балл при оценке с помощью госпитальной шкалы составил: субшкала «тревога» – 12,8 баллов; субшкала «депрессия» – 12,2 балла. За 12 недель психофармакотерапии средний суммарный балл MADRS снизился на 18,2 балла (Рисунок 30). Редукция значений госпитальной шкалы за 12 недель терапии составила 6,7 баллов по каждой из субшкал.

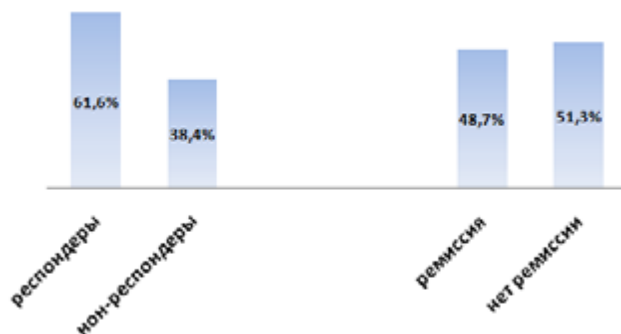


Рис. 29. Эффективность психофармакотерапии больных с депрессивными расстройствами

При анализе эффективности терапии депрессии различными антидепрессантами, доля респондеров в каждой из сравниваемых групп значи-

тельно не отличались (Рисунок 31). Однако эти результаты не стоит интерпретировать как доказательство отсутствия различий в эффективности антидепрессантов, так как данное исследование являлось натуралистическим. Выбор препарата производился в соответствии с состоянием больных, но не в целях сравнения эффективности различных антидепрессантов; соответственно, рандомизации групп до начала лечения не проводилось.

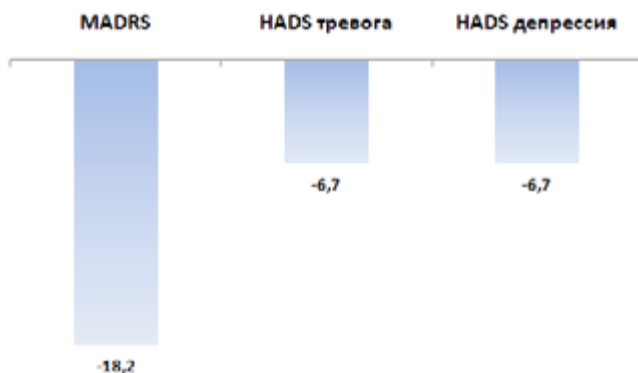


Рис. 30. Снижение тяжести депрессии после 12 недель психотерапии



Рис. 31. Сравнение эффективности терапии депрессивных расстройств различными антидепрессантами (доля респондеров)

При сравнении эффективности различных классов антидепрессантов также значительной разницы не выявлено (Рисунок 32). Однако при сопоставлении сравниваемых групп было выявлено, что в группе больных, получавших терапию антидепрессантами класса ТЦА, начальная тяжесть депрессии была статистически значимо выше ($p=0,001$) (Рисунок 33). При

анализе переменных, описывающих группы больных, получающих антидепрессанты классов ТЦА и СИОЗС, именно фактор тяжести депрессии до начала терапии в наибольшей степени дискриминировал группы ($p=0,006$). Таким образом, наибольший вклад в принятие врачом решения о выборе между классами СИОЗС и ТЦА вносила тяжесть депрессии. При анализе эффективности терапии тяжелой депрессии ($MADRS>30$) ответ на терапию различными классами антидепрессантов уже существенно отличался. Доля респондеров в группе больных с тяжелой депрессией, получавших ТЦА, составила 60,1%; СИОЗС – 44,9% ($p=0,077$).

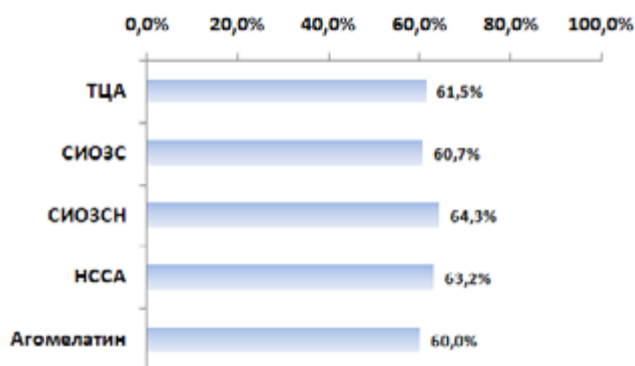


Рис. 32. Сравнение эффективности терапии депрессивных расстройств различными классами антидепрессантов (доля респондеров)

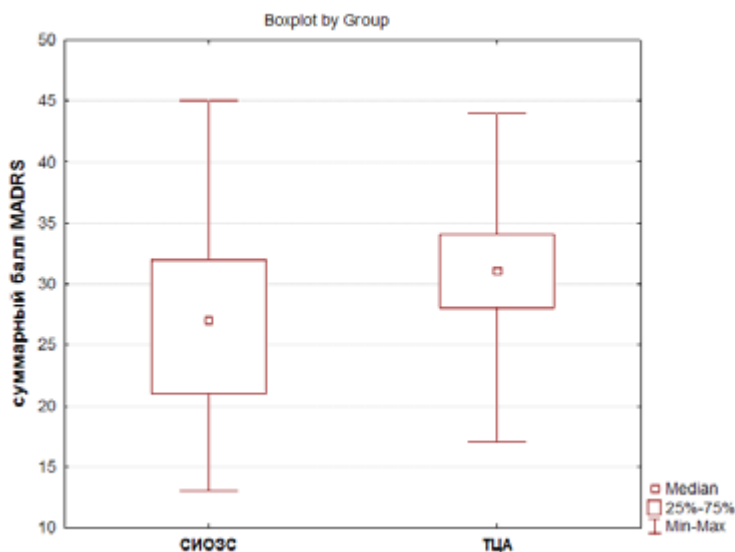


Рис. 33. Сравнение тяжести депрессии в группах больных, получавших терапию антидепрессантами классов СИОЗС и ТЦА (суммарный балл MADRS)

Далее был проведен сравнительный анализ эффективности применяемых тактик терапии депрессивных расстройств. Выполнено сравнение доли респондеров в группах больных, получавших монотерапию одним антидепрессантом, комбинированную терапию антидепрессант + нормотимик, антидепрессант + нейролептик, антидепрессант + нормотимик + нейролептик. На рисунке 34 представлены результаты анализа. Как видно из иллюстрации, несколько хуже была эффективность терапии в группе больных, получавших один антидепрессант (59,3%); наиболее высокой была эффективность терапии у больных, получавших комбинированную терапию с нейролептиком и нормотимиком. Однако при сравнительном анализе достоверной разницы между показателями ответивших на терапию в группах выявлено не было ($p=0,566$). При сопоставлении групп значительной разницы в таких основных характеристиках как пол, возраст больных, тяжесть и длительность депрессии, тип течения, выявлено не было.

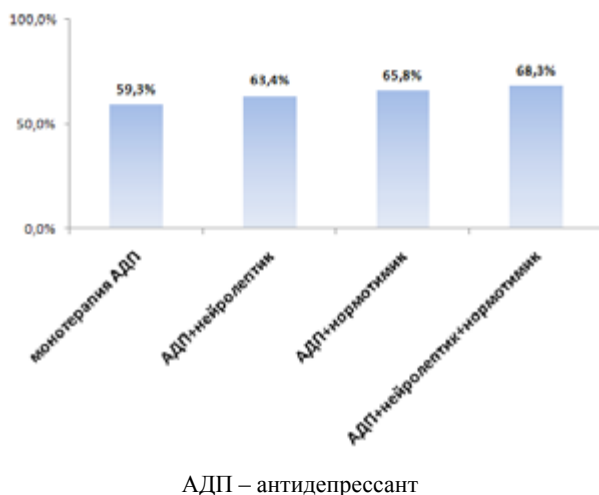


Рис. 34. Эффективность психотерапевтической депрессии у больных, получавших монотерапию антидепрессантом и различные комбинации препаратов (доля респондеров)

Отдельно проанализирована группа больных, получавших терапию комбинацией антидепрессанта с нейролептиком в средних дозах. Таких больных было немного – 19 человек: 12 из них (63,2%) получали кветиапин в дозах от 150 мг до 400 мг; по 3 человека принимали оланзапин 5–10 мг/сут. или галоперидол 5–15 мг/сут; 1 пациент получал трифтазин в дозе 10 мг в сутки. Эффективность терапии в данной группе больных оставила 84,2% респондеров к 12-й неделе. При сравнении эффективности монотерапии антидепрессантом и терапии с добавлением нейролептика в терапевтической дозе получено достоверное преимущество комбинированной терапии (ОШ=3,667 [1,037; 12,961]). Однако данный результат был получен на ма-

лой группе больных, и для подтверждения его необходимо провести дальнейшие исследования с обязательной рандомизацией больных.

Далее был проведен сравнительный анализ эффективности терапии в группах больных с различным типом течения. При анализе ответа на терапию (Рисунок 35) было получено статистически значимо меньшее ($p < 0,001$) число респондеров в группе больных с хроническим течением депрессии (38,8%) по сравнению с первым депрессивным эпизодом (65,6% респондеров) и рекуррентной депрессией (66,7% респондеров). При анализе уровня достижения ремиссии также получены статистически значимые результаты сравнения (Рисунок 36). Но здесь показатели были хуже в группах с хронической и рекуррентной депрессией по сравнению с больными с первым депрессивным эпизодом – 38,8%, 46,2% и 61,5% больных в ремиссии, соответственно.



Рис. 35. Эффективность психофармакотерапии в группах больных с различным типом течения депрессии (доля респондеров)

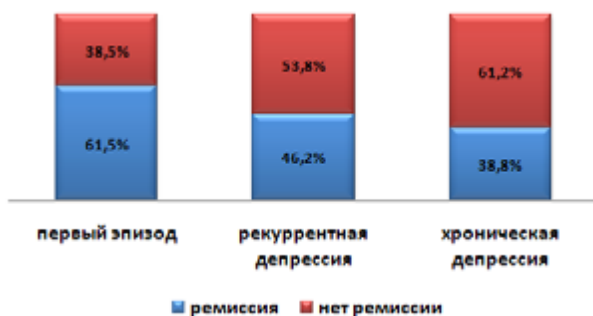


Рис. 36. Уровень достижения ремиссии в группах больных с различным типом течения депрессии

На рисунке 37 представлены результаты сравнения редукции тяжести депрессии в группах больных с различным типом течения депрессии после 12 недель психофармакотерапии. Как видно из графика, наибольшая редукция по шкале MADRS была достигнута в группе больных с рекур-

рентной депрессией (-21,6 баллов), но здесь был отмечен и наибольший суммарный средний балл MADRS до начала терапии (31,5 баллов). Наименьшее снижение тяжести депрессии зафиксировано для больных с отсутствием полной ремиссии более 2-х лет. Схожие результаты динамики депрессивной симптоматики после 12 недель терапии получены и при оценке по госпитальной шкале. Разница отличий показателей динамики тяжести депрессии у больных различным типом течения в обоих случаях достигала статистической значимости ($p < 0,005$). Редукция тревожных переживаний, оцененных с помощью госпитальной шкалы, не показала столь существенной разницы при сравнении между группами ($p = 0,159$). Здесь более значительна была редукция тревоги у больных с первым депрессивным эпизодом (-6,5 баллов). Больные рекуррентной депрессией, несмотря на больший уровень тревоги до начала терапии (HADS=13,4 баллов), продемонстрировали меньшее снижение тревоги после 12 недель терапии по сравнению с больными с первым депрессивным эпизодом (-5,9 баллов), но отличия не были достоверными.

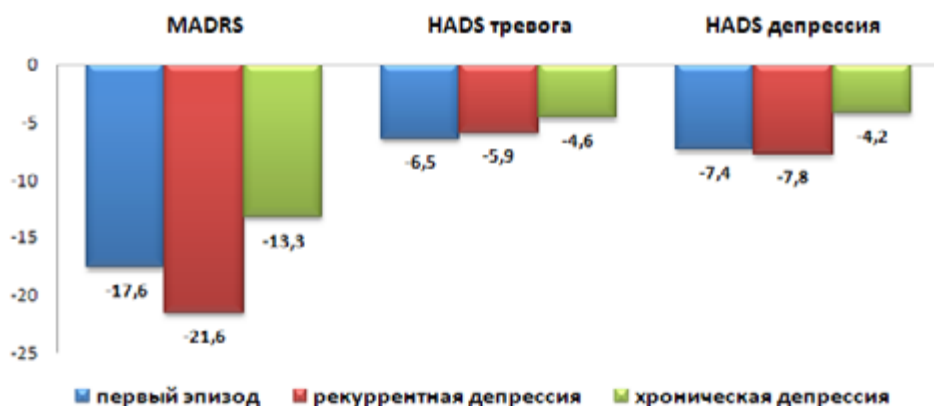


Рис. 37. Снижение тяжести депрессии после 12 недель психотерапии в группах больных с различным типом течения депрессии (психометрическая оценка)

При анализе скорости развития антидепрессивного эффекта наибольшая редукция депрессивной симптоматики отмечена в первые 4 недели терапии (Рисунок 38). При этом средние показатели снижения суммарного балла MADRS значительно не отличались в группах с различным типом течения. В последующие недели терапии снижение тяжести депрессии происходило более плавно. При этом можно отметить, что средняя тяжесть хронической депрессии хоть и продолжила снижаться, но существенно меньше, чем в начале терапии – средний суммарный балл MADRS снизился в первые 4 недели лечения на 10,1 баллов, тогда как в последующие 8 недель – на 3,2 балла. В то же время антидепрессивный эффект при лечении рекуррентной депрессии продолжил развиваться без значительного снижения скорости в

течение всех 12 недель терапии. В группе больных с впервые развившейся депрессией максимальная редукция симптоматики наблюдалась в первые 4 недели терапии (-11,7 баллов); в последующие 8 недель средний суммарный балл по шкале MADRS снизился на 5,9 баллов.

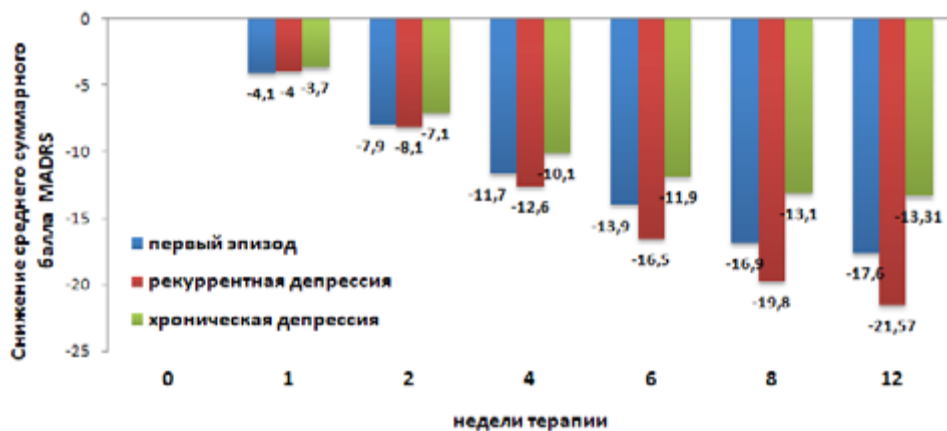


Рис. 38. Динамика тяжести депрессии (по MADRS) в течение 12 недель психотерапии у больных с различным типом течения

При сравнительном анализе эффективности терапии групп больных с различными клиническими типами депрессивных расстройств, полученными нами ранее при кластерном анализе, не было выявлено значительных отличий, как в уровне ответа на терапию, так и в уровне достижения ремиссии. При анализе больных с первым депрессивным эпизодом получено следующее распределение респондеров в кластерах: первый – 60,0%; второй – 59,5%; третий – 83,3%. Значимость отличий не достигала уровня достоверности ($p=0,109$). Уровень достижения в кластерах больных с впервые развившейся депрессией составил – 53,3%, 57,1% и 79,2%, соответственно ($p=0,114$). При анализе психотерапии выявлено, что монотерапия одним антидепрессантом чаще проводилась при лечении больных в третьем кластере (70,8%), тогда как добавление нейролептика в схему терапии чаще требовалось у больных первого кластера по сравнению с третьим кластером (30,0%). В третьем кластере чаще применялись антидепрессанты класса СИОЗС (45,8%). ТЦА наиболее часто применялись при терапии больных во втором кластере (30,9%), но сравнение между кластерами не вывило статистической значимости ($p=0,256$). При анализе частоты применения антидепрессантов других классов не получено значимых отличий.

При анализе больных с рекуррентным течением аффективной патологии большее число респондеров наблюдалось в первом и четвертом кластерах – 69,7% и 73,2%, соответственно, по сравнению с 58,8% и 55,6% во втором и третьем кластерах, соответственно. Уровень статистической значимости

отличий не достигал достоверных значений – 0,219. Ремиссии достигли 47,5%, 44,1%, 38,9% и 50,0% больных в четырех кластерах последовательно. Значимости отличий составила 0,748. Анализ психофармакотерапии показал, что монотерапия одним антидепрессантом чаще использовалась при лечении больных в четвертом кластере (41,2%) по сравнению с третьим кластером ($p=0,062$). Соответственно, больные третьего кластера чаще получали комбинированную терапию антидепрессантом с нейролептиком и/или нормотимиком (77,7%). При анализе применяемых антидепрессантов выявлено, что наиболее редко ТЦА использовались у больных четвертого кластера (21,4%) и наиболее часто у больных третьего кластера (44,4%) по сравнению с другими кластерами – 36,7%, 32,3% в первом и втором кластерах, соответственно ($p=0,112$). СИОЗС чаще назначались при терапии больных второго (47,1%) и четвертого (39,3%) кластеров по сравнению с первым (34,3%) и третьим кластерами (22,2%) ($p=0,161$).

Таким образом, анализ психофармакотерапии полученных нами клинических типов не выявил статистически значимых результатов. Однако, полученные данные, близкие к значимым, показывают имеющиеся терапевтические отличия, и, при исследовании рандомизированных групп больных, стратифицированных по признаку клинического типа депрессии, возможно получение достоверных результатов.

3.3 Переносимость психофармакотерапии депрессивных расстройств

При оценке переносимости антидепрессивной терапии учитывались частота возникновения и характер побочных эффектов. Учитывались все нежелательные лекарственные реакции (НЛР), выявленные при целенаправленном расспросе или сообщенные пациентами самостоятельно. НЛР регистрировались еженедельно, с помощью структурированной шкалы побочных эффектов UKU. После начала антидепрессивной терапии на появление НЛР пожаловались 251 пациент (64,7%). В таблице 15 представлены побочные эффекты, зарегистрированные с помощью шкалы оценки побочных эффектов UKU, и их частота.

Табл. 15. Частота побочных эффектов, развивающихся при терапии депрессивных расстройств (по шкале UKU)

НЛР	%, n=388
ПСИХИЧЕСКИЕ	34,5%
Сонливость/седация	23,7%
Тревога / бессонница	9,1%
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ	
Тремор	9,3%

ВЕГЕТАТИВНЫЕ	43,6%
Ксеростомия	26,5%
Тошнота / рвота	11,3%
Запоры	18,6%
Снижение повышение АД / ЧСС	8,2%
Нарушения мочеиспускания	5,4%
ДРУГИЕ:	
Увеличение веса	24,0%
Нарушение менструального цикла	4,1%
Нарушения аккомодации	6,4%
Головная боль	8,5%

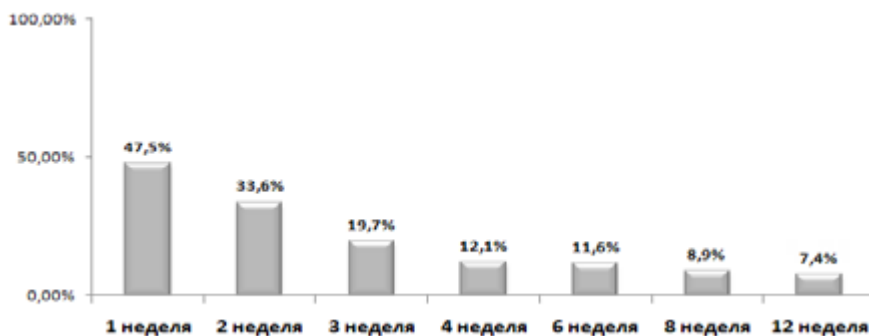
Более всего пациенты при терапии депрессивных расстройств жаловались на ксеростомию (26,5%), увеличение веса (24%), седацию (23,7%) и запоры (18,6%). На диспепсические проявления после начала терапии пожаловались 11,3% больных. Появление таких неблагоприятных эффектов лекарственной терапии как тремор и появление/обострение тревоги или бессонницы отмечено у 9,3% и 9,1% больных, соответственно. Довольно часто встречались жалобы на головную боль – 8,5%; тахикардию или ортостатическую гипотензию – 8,2% больных. Также в течение 12 недель терапии у больных развивались нарушения аккомодации (6,4%), затруднения мочеиспускания (5,4%) и нарушения менструального цикла (4,1%).

В таблице 16 представлена выраженность наблюдаемых побочных эффектов лекарственной терапии, оцененная с помощью шкалы UKU. Наибольшие значения суммарного балла UKU получены для седативного эффекта антидепрессивной терапии (средний суммарный балл UKU 0,73). Однако стоит отметить, что развитие сонливости и седации на фоне приема препаратов, многими пациентами расценивалось скорее как благоприятный эффект терапии вследствие выраженного уровня тревоги и/или инсомнии. При жалобах больных на нарушения социального функционирования вследствие развившейся чрезмерной сонливости проводилась корректировка доз, но отмены антидепрессивной терапии или замены на другой препарат, ни одному пациенту в нашем исследовании не понадобилась. Средний суммарный балл по шкале UKU для такого НЛР как обострение тревоги или нарушения сна составил показатель в 2 раза меньший, чем для эффекта седации (0,37). Однако развитие или даже небольшое усиление тревоги и бессонницы на фоне терапии более часто требовали корректировки доз или добавления дополнительной терапии с целью купирования неблагоприятных эффектов. Также довольно значимыми неблагоприятными эффектами терапии были ксеростомия (средний суммарный балл UKU 0,48), запоры (0,31), тошнота (0,27). Средние значения выраженности других побочных эффектов лекарственной терапии были значительно меньше.

Табл. 16. Выраженность побочных эффектов, развивающихся при терапии депрессивных расстройств (по шкале UKU)

НЛР	Средний суммарный балл UKU
Сонливость/седация	0,73
Тревога / бессонница	0,37
Тремор	0,29
Ксеростомия	0,48
Тошнота / рвота	0,27
Запоры	0,31
Снижение повышение АД / ЧСС	0,14
Нарушения мочеиспускания	0,11
Увеличение веса	0,20
Головная боль	0,16

Динамическая оценка переносимости антидепрессантов на протяжении 12 недель терапии показала, что наибольшее число НЛР наблюдалось на 1–2-й неделе терапии. К 4-й неделе побочные эффекты антидепрессантов уменьшались, и до 12-й недели терапии сохранялись лишь у небольшого процента больных (Рисунок 39).

**Рис. 39.** Сравнительная оценка частоты побочных эффектов, наблюдаемых в течение 12 недель терапии депрессивных расстройств

Сравнение переносимости терапии антидепрессантами различных классов показало большую долю нежелательных лекарственных явлений при применении антидепрессантов класса ТЦА по сравнению с другими классами ($p=0,042$). Более частое развитие побочных эффектов при применении ТЦА требовало адекватной корректировки доз и дополнительных назначений симптоматической терапии. Развивавшиеся при применении антидепрессантов нежелательные лекарственные явления не носили характер

стойких. При адекватном подборе дозировок сохраняющиеся побочные эффекты купировались, иногда требовалось применение симптоматической терапии. Перечисленные побочные эффекты соответствовали фармакологическим свойствам лекарственных средств.

3.4 Клинические и генетические предикторы эффективности и переносимости терапии депрессивных расстройств

Оптимизировать подбор антидепрессивной терапии возможно путем разработки четких диагностических и терапевтических алгоритмов с определением факторов, влияющих на прогноз лечения. Предиктор эффективности терапии как диагностический критерий должен обладать достаточной степенью специфичности для выбора терапевтической тактики, антидепрессанта, его дозы, длительности лечения. Несмотря на большое количество работ, до настоящего времени нет убедительных данных преимущества применения той или иной терапевтической тактики, не доказаны факторы, влияющие или определяющие эффективность лекарственного препарата, алгоритмы лечения депрессии носят скорее рекомендательный характер. Данные литературы показывают, что результаты исследований, изучавших клинические или биологические предикторы терапии депрессии, противоречивы и не были проспективно подтверждены в рандомизированных двойных слепых клинических испытаниях. Фармакогенетические исследования в настоящее время остаются наиболее обещающими в поиске предикторов эффективности антидепрессивной терапии. Общая цель фармакогенетического тестирования – выявить генетические маркеры, позволяющие прогнозировать индивидуальный ответ на фармакотерапию лекарственным препаратом. В основе методики фармакогенетического тестирования лежит выявление аллельных вариантов генов белков, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственного вещества, и определение взаимосвязи с неблагоприятным фармакологическим ответом на введение препарата (развитие побочных эффектов или недостаточная эффективность).

В данном исследовании были проанализированы полиморфизмы генов белков-переносчиков серотонина и дофамина (*SLC6A4*, *SLC6A3*), изоферментов системы цитохрома P-450 *CYP2D6* и *CYP2C19*, транспортного белка P-гликопротеина *ABCB1*. Так как целью исследования было изучение взаимосвязи генетических полиморфизмов с фармакологическим ответом при применении определенных антидепрессантов или класса антидепрессантов, в молекулярно-диагностические исследования включались больные, получавшие монотерапию антидепрессантом. При необходимости (для купирования тревоги, бессонницы) допускалось кратковременное назначение препаратов других клинико-фармакологических групп – нейролептиков в

малых дозах, транквилизаторов, снотворных. При смене антидепрессанта в срок до 12 недель терапии, добавлении другого антидепрессанта больной исключался из исследования.

Взаимосвязь полиморфизмов генов белков-переносчиков серотонина и дофамина (SLC6A4, SLC6A3) с эффективностью и переносимостью антидепрессантов

В фармакогенетических исследованиях антидепрессантов наиболее изучен VNTR-полиморфизм (*Variable Number Tandem Repeat*) 5-HTTLPR, локализованный в промоторе гена *SLC6A4*. 5-HTTLPR представлен длинным (L) и коротким аллелем (S), различающимися наличием/отсутствием участка из 44 нуклеотидных оснований. S-аллель ассоциируется с более медленным развитием антидепрессивного ответа и меньшим уровнем достижения ремиссии при лечении антидепрессантами класса селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако имеются и работы, не выявившие такой взаимосвязи [Serretti A et al, 2007; Porcelli S et al, 2012]. Мета-анализ Karlović D et al (2013) заключает, что большее число исследований выявляют связь носительства L-аллеля у пациентов европеоидной расы с лучшим и более быстрым ответом на терапию СИОЗС. Работы с отрицательными результатами включали этнически гетерогенную выборку, тогда как прогностическую значимость 5-HTTLPR имеет только для европеоидной расы. Для антидепрессантов других классов исследования чаще не выявляли достоверной ассоциации с полиморфизмом 5-HTTLPR [Porcelli S et al, 2012].

Изучен еще один VNTR-полиморфизм белка-переносчика серотонина – Stin2, локализованный в 2-м интроне гена *SLC6A4*. Длинный аллель гена (L) содержит 12 tandemных повторов, состоящих из 16, 17 нуклеотидных оснований; короткий аллель (S) – 9, 10 повторов. В обзоре Porcelli S. et. al. (2012) представлена одна работа, показавшая для европейской популяции взаимосвязь короткого аллеля с риском развития побочных эффектов, но в других исследованиях эта связь не подтверждена.

Полиморфизм 3'-VNTR белка-переносчика дофамина (*40bp-VNTR*) локализован в 3'-нетранслируемой области гена *SLC6A3* и представлен аллельными вариантами – 9 и 10 копий длиной 40 пуриновых оснований. Kirchheiner J. et. al. (2007) описали наличие хотя бы одного аллеля с 9 повторами как предиктор худшего ответа на терапию антидепрессантами. Однако дальнейшее исследование Saung W.T. et. al. (2014) не подтвердило эти данные.

Учитывая критерии включения, исключения, к окончательному статистическому анализу была представлена группа из 188 больных, получавших монотерапию антидепрессантом класса СИОЗС или ТЦА. Антидепрессанты, применяемые в исследовании, частота применения и дозировки указаны в таблице 17. Основные клинические и социо-демографические характеристики больных, включенных в фармакогенетическое тестирование, представлены в таблице 18.

Табл. 17. Антидепрессанты, применяемые при лечении больных, включенных в фармакогенетическое тестирование

Антидепрессант	Число больных, абс. (%) (n=188)	Максимум и минимум доз, мг
Амитриптилин	36 (19,1%)	25-200
Кломипрамин	17 (9,0%)	25-250
Пароксетин	25 (13,3%)	20-40
Пипофезин	34 (18,1%)	25-200
Сертралин	18 (9,6%)	50-200
Флувоксамин	33 (17,6%)	25-275
Флуоксетин	9 (4,8%)	20-60
Эсциталопрам	16 (8,5%)	5-20

Табл. 18. Основные клинико-демографические показатели больных, включенных в фармакогенетическое тестирование (n=188)

Показатели	СИОЗС, % (n=101)	ТЦА, % (n=87)	Значимость отличий, p
Мужчин / Женщин	28,7% / 71,3%	27,6% / 72,4%	0,643
Средний возраст; лет	42,6 ± 14,3	45,1 ± 16,1	0,248
Семейное положение; состоит в браке/не состоит в браке	47,5% / 52,5%	47,1% / 52,9%	0,943
Образование; высшее/среднее и средне-специальное	67,3% / 32,7%	62,1% / 37,9%	0,347
Трудовая занятость; работает/не работает (в т.ч. пенсия, инвалидность)	66,3% / 33,7%	54,0% / 46,0%	0,116
Возраст начала заболевания	34,9 ± 14,5	34,0 ± 16,4	0,567
Длительность заболевания	7,5 ± 8,8	10,8 ± 11,6	0,042
Течение заболевания: первый эпизод рекуррентное хроническое	28,7% 59,4% 11,9%	16,1% 55,2% 28,7%	0,007
Число перенесенных депрессивных эпизодов	3,8 ± 3,1	4,0 ± 2,6	0,791
Средний суммарный балл MADRS	27,8 ± 5,5	29,4 ± 5,9	0,039

При проведении сравнительного анализа групп больных, получавших антидепрессантов классов СИОЗС и ТЦА, не выявлено существенных различий при распределении по гендерному фактору, возрасту, уровню образования, семейного статуса, трудовой занятости. Такие клинические характеристики депрессивных расстройств, как возраст начала заболевания и число перенесенных депрессивных эпизодов, также значимо не отличались между группами больных, принимавших антидепрессанты различных классов. Ста-

статистически значимые отличия получены при сравнении длительности течения депрессивного расстройства – в группе больных, получавших ТЦА, средний показатель достоверно больше ($p=0,042$). Назначение антидепрессантов у больных с различным течением депрессии также значимо отличалось. Больным с впервые развившейся депрессией статистически значимо чаще назначали СИОЗС, чем ТЦА; больным с хроническим течением депрессии чаще назначали ТЦА; у больных с рекуррентной депрессией СИОЗС и ТЦА назначались приблизительно равно. Тяжесть депрессии до начала терапии в группе больных, получавших ТЦА, была достоверно выше ($p=0,039$).

Всем больным были проведены молекулярно-генетические исследования с целью определения полиморфизмов гена белка-переносчика серотонина (*SLC6A4*) 5-HTTLPR и STin2, и гена белка-переносчика дофамина (*SLC6A3*) 3'-VNTR. Был проведен анализ генетической структуры больных по 5-HTTLPR, STin2 и 3'-VNTR (Таблица 25 в Приложении). Распределение частот генотипов больных, включенных в исследование, соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p>0,05$) для европеоидной популяции [Kunugi H et al, 1997; Kang AM et al, 1999]. Таким образом, представленная выборка была репрезентативна по изучаемому параметру – частотам генотипов и аллелей. Распределение генотипов по изучаемым маркерам в группах больных, получавших различные антидепрессанты или различные классы антидепрессантов, достоверно не отличалось.

После 12 недель терапии антидепрессантами 50% редукция депрессивной симптоматики по шкале MADRS наблюдалась у 124 (66,0%) больных. Ремиссии (снижение суммарного балла MADRS<12) достигло 90 (47,9%) больных. При сравнении ответа на терапию в группах больных, принимавших антидепрессанты различных классов (Рисунок 40), получено несколько больше число респондеров в группе ТЦА (70,1%) по сравнению с СИОЗС (62,3%), но эти отличия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,336$). Уровень достижения ремиссии был практически одинаков в группах больных, получавших различные классы антидепрессантов ($p=0,965$).

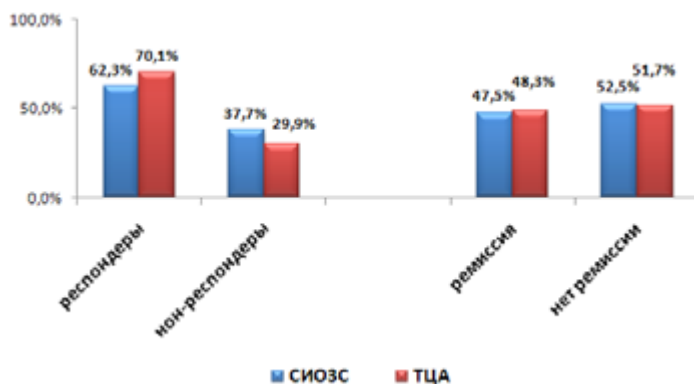


Рис. 40. Эффективность психофармакотерапии в группах больных, получавших монотерапию антидепрессантами классов СИОЗС и ТЦА

При анализе взаимосвязи ответа на терапию с полиморфизмом 5-HTTLPR (Рисунок 41) получено, что доля респондеров в группе больных с генотипом LL несколько больше по сравнению с генотипами LS и SS, но статистической значимости эти отличия не достигали ($p=0,259$). Уровень достижения ремиссии также значимо не отличался в группах с различными аллельными вариантами полиморфизма 5-HTTLPR (55,3%, 44,6%, 39,5%, соответственно) ($p=0,216$). Отдельно проведена оценка влияния носительства S-аллеля по маркеру 5-HTTLPR на эффективность антидепрессивной терапии, но и здесь достоверных результатов получено не было ($p=0,416$). Учитывая, что в литературе полиморфизм 5-HTTLPR преимущественно ассоциируется с эффективностью СИОЗС, мы проанализировали взаимосвязь генетических изменений по данному маркеру с числом респондеров в группах больных, принимавших антидепрессанты различных классов. При анализе взаимосвязи уровня антидепрессивного ответа и генетических вариантов в группах больных, принимавших различные АДП, было получено следующее распределение. В группе СИОЗС (Рисунок 42) больные с генотипами LS и SS хуже отвечали на терапию по сравнению с генотипом LL; доля респондеров составила 47,4%, 36,8% и 81,8%, соответственно. отличия достигали уровня достоверности ($p=0,001$). Уровень достижения ремиссии при применении СИОЗС также был значительно ниже у больных с генотипами LS и SS ($p=0,011$). В группе ТЦА (Рисунок 43) столь значительных отличий в ответе на терапию между группами с различными генотипами по маркеру 5-HTTLPR получено не было. Доля респондеров составила для больных с генотипом LL – 68,8%, SL – 72,2%, SS – 68,4%; уровень значимости отличий = 0,937. Уровень достижения ремиссии при терапии ТЦА в группах больных с различными генотипами также значительно не различался ($p=0,739$).

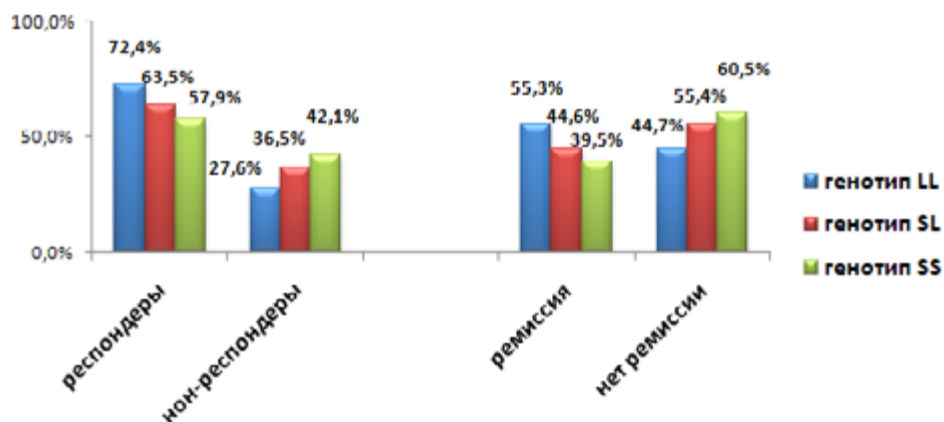


Рис. 41. Эффективность антидепрессивной терапии в группах с различными генотипами по полиморфному маркеру 5-HTTLPR гена *SLC6A4*

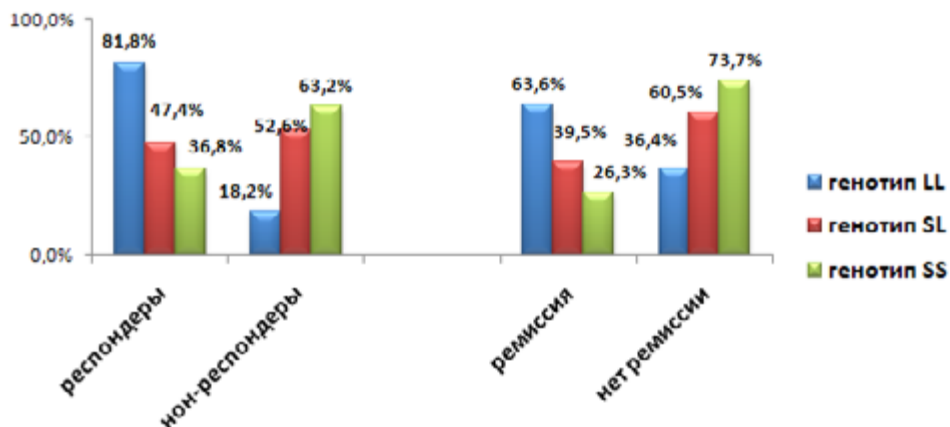


Рис. 42. Эффективность терапии антидепрессантами класса СИОЗС в группах с различными генотипами по полиморфному маркеру 5-HTTLPR гена *SLC6A4*

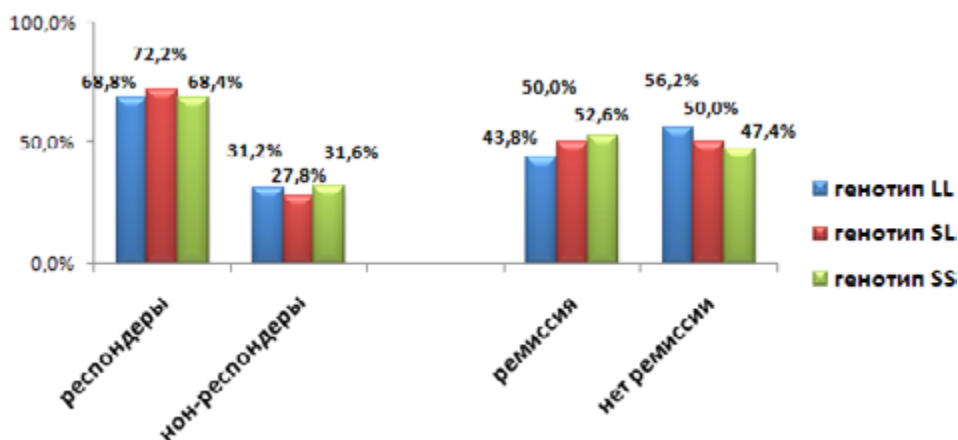


Рис. 43. Эффективность терапии антидепрессантами класса ТЦА в группах с различными генотипами по полиморфному маркеру 5-HTTLPR гена *SLC6A4*

Отдельно проанализирована взаимосвязь носительства S-аллеля по полиморфному маркеру 5-HTTLPR с эффективностью терапии различными классами антидепрессантов (Рисунок 44). На графике отчетливо видна разница в эффективности СИОЗС между носителями короткого аллеля и гомозиготными носителями длинных аллелей; отличия статистически значимы ($p < 0,001$). При терапии ТЦА уровень ответа между носителями различных генетических вариантов практически не отличался ($p = 0,976$). Проведен сравнительный анализ эффективности терапии АДП разных классов в группах больных с различными генотипами. Выявлено, что носители S-аллеля

хуже отвечают на терапию СИОЗС по сравнению с ТЦА – 47,4% респондеров по сравнению с 70,9% респондеров, соответственно; отличия статистически значимы ($p=0,020$) (Рисунок 45).

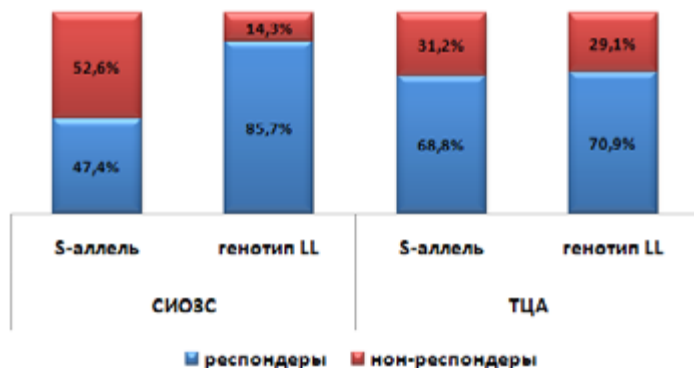


Рис. 44. Эффективность терапии антидепрессантами классов СИОЗС и ТЦА в зависимости от носительства S-аллеля по полиморфному маркеру 5-HTTLPR гена *SLC6A4*

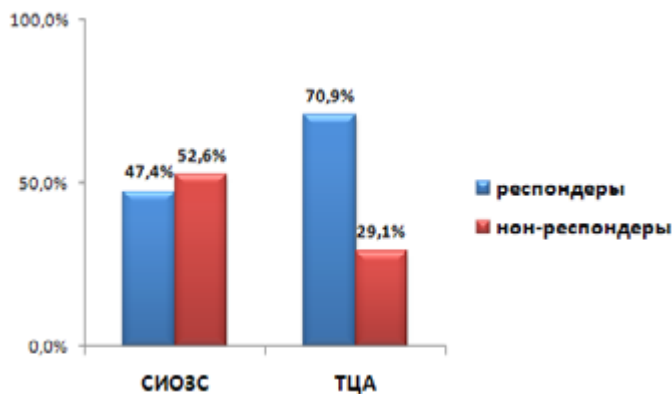


Рис. 45. Сравнение эффективности антидепрессантов классов СИОЗС и ТЦА у носителей S-аллеля по полиморфному маркеру 5-HTTLPR гена *SLC6A4*

При анализе ассоциации антидепрессивного ответа с полиморфизмом STin2 гена *SLC6A4* не получено достоверных подтверждений влияния данного маркера на эффективность антидепрессантов любых классов. Сравнение эффективности антидепрессантов разных классов среди носителей короткого аллеля (9/10 tandemных повторов) не выявило значимых отличий. Только для генотипа LL (12/12) получено преобладание числа респондеров, получавших ТЦА, по сравнению с СИОЗС (Рисунок 46), но эти отличия не были достоверными ($p=0,244$).

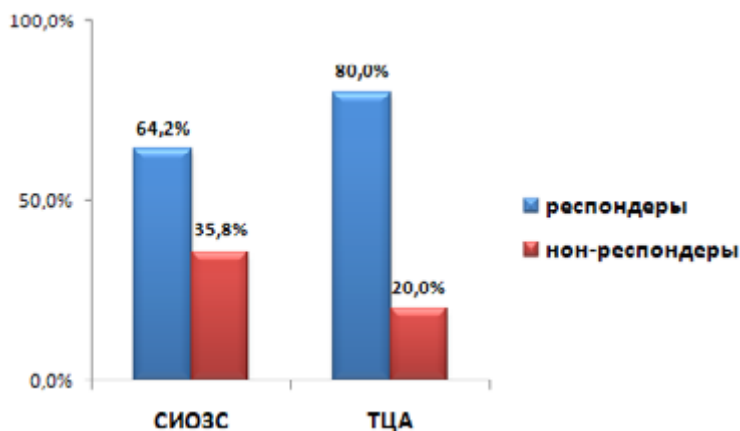


Рис. 46. Анализ сравнения эффективности ТЦА и СИОЗС в группе больных с генотипом LL по маркеру STin2

Анализ *VNTR*–полиморфизма гена переносчика дофамина (*SLC6A3*) не выявил статистически значимых отличий в уровне ответа на терапию или достижения ремиссии для больных с различными генотипами. Возможно на отсутствие результатов повлияло малое число больных гомозиготных носителей короткого аллеля. Именно для короткого аллеля в литературе описана взаимосвязь с худшим ответом при терапии антидепрессантами [Kirchheiner J et al, 2007; Porcelli S et al, 2011; 2012; Serretti A, 2017].

Взаимосвязь полиморфизмов генов изоферментов системы цитохрома P-450 (CYP2D6, CYP2C19) и Р-гликопротеина (ABCB1) с эффективностью и переносимостью антидепрессантов

При изучении фармакокинетики антидепрессантов преимущественное внимание уделяется генам, контролирующим синтез и работу изоферментов цитохрома P-450 и транспортера лекарственных средств Р-гликопротеина. В метаболизме антидепрессантов участвуют преимущественно CYP2D6, CYP2C19 [Samer CF, 2013]. Для *CYP2D6* описано более 100 полиморфизмов [The Pharmacogene Variation Consortium]. Аллельные варианты классифицированы как функциональные (*CYP2D6**1 и *2), дефектные (наиболее распространенные из них – *CYP2D6**10, *17 и *41) и нефункциональные (*CYP2D6**3-*6). Носители различных аллельных вариантов распределены по 4 фенотипическим группам. «Медленные» метаболизаторы (poor metabolizers, PM) – гомозиготные носители молчащих аллелей *3, *4, *6 или делеции аллеля *5. «Промежуточные» метаболизаторы (intermediate metabolizers, IM) – носители либо одного нефункционального аллеля, либо двух дефектных (*9, *10, *17 и *41). «Быстрые» (сверхактивные) метабо-

лизаторы (ultrarapid metabolizers, UM) – носители комбинации удвоения гена с любым активным аллелем или нескольких дупликаций. «Распространенные» (активные, средние, нормальные) метаболизаторы (extensive metabolizers, EM) – гомозиготные носители двух аллелей, кодирующих активный фермент (*1/*1, *1/*2, *2/*2), или носители одного удвоенного аллеля в комбинации с одним дефектным (*3, *4; *5, *6). Это наиболее распространенный фенотип среди европеоидов – 60-85% [Bertilsson L et al, 2002; Zanger UM et al, 2004; Ingelman-Sundberg M, 2005; Samer CF et al, 2013; Wang D et al, 2014]. В клинической практике для «быстрых» метаболизаторов (UM) требуется назначение более высоких доз, в то время как для «медленного» фенотипа (PM) характерен высокий риск развития побочных эффектов. У «медленных» метаболизаторов снижен клиренс нортриптилина, кломипрамина, дезипрамина, имипрамина, амитриптилина, пароксетина, флувоксамина, флуоксетина и венлафаксина [Kirchheiner J et al, 2001; Zanger UM et al, 2004; Samer CF et al, 2013].

Изофермент CYP2C19 метаболизирует антидепрессанты амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, циталопрам, сертралин, флуоксетин, венлафаксин и моклобемид [Samer CF et al, 2013]. 35 полиморфизмов на сегодняшний день зарегистрировано в базе Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature Database. Носители аллеля дикого типа *CYP2C19*1* квалифицируются как «распространенные» метаболизаторы (extensive metabolizers, EM). Аллельный вариант *CYP2C19*17* ассоциируются с повышенной активностью фермента и таких носителей определяют как «быстрые» метаболизаторы (ultrarapid metabolizers, UM) [Scott SA et al, 2012]. Наиболее распространенный нефункциональный аллель *CYP2C19*2* (rs4244285) является следствием замены 681G>A в экзоне 5, что приводит к аберрантному сплайсингу, нарушению аминокислотной последовательности белка и его функции. Другой аллельный вариант *CYP2C19*3* (rs4986893) характеризуется заменой 636G>A в экзоне 4, что приводит к образованию преждевременного терминирующего кодона [Dean L, 2012]. К «медленным» метаболизаторы (poor metabolizers, PM) относят гомозиготных носителей нефункциональных аллелей *2, *3. При терапии этой группы больных рекомендовано снижение доз антидепрессантов (имипрамина, сертралина) на 50–70% [Dean L, 2012; Lorenzini KI et al, 2012; Samer CF et al, 2013].

Субстратами Р-гликопротеина являются антидепрессанты: амитриптилин, циталопрам, имипрамин, доксепин, флуоксетин, флувоксамин, нортриптилин, пароксетин, венлафаксин [Linnet K, Ejlsing TB, 2008; O'Brien FE et al, 2012]. Три основных однонуклеотидных полиморфизма C3435T, G2677T, и C1236T связывают с изменениями функциональности белка [Sakaeda T et al, 2002]. Полиморфизм rs2032582, представляющий однонуклеотидную замену гуанина на аденин или тимин в положении 2677, приводит к структурным изменениям в аминокислотной последовательности

белка. Результаты исследований показывают большую эффективность пароксетина у носителей генотипов Т/Т, Т/А или А/А, циталопрама – у носителей генотипа GG/GT [Porcelli S et al, 2011]. Замена цитозина на тимин в положении 3435 (rs1045642) ассоциируется с повышением уровня флуоксамина в плазме и с меньшей эффективностью пароксетина. Для эсциталопрама было показано, что 2677GG/GT генотип ассоциируется с лучшим ответом на лечение по сравнению с 2677ТТ генотипом, в то время как для rs1045642 значимой связи выявлено не было [Nikisch G et al, 2008].

С целью изучения влияния полиморфизмов генов *CYP2D6*, *CYP2C19* и *ABCB1* на эффективность и безопасность применения антидепрессантов было обследовано 98 больных с депрессивными расстройствами монополярного течения, получающие монотерапию антидепрессантом. В молекулярно-генетические исследования включены полиморфизмы гена *CYP2D6*: rs1135840, rs1065852, rs28371725, rs16947, rs3892097; *CYP2C19*: rs4244285, rs12248560, rs4986893; *ABCB1*: rs1045642, rs2032582 (3095G>А и 3095G>Т), rs1128503. В Таблице 19 представлены основные клиничко-демографические параметры выборки. Более ¾ больных, включенных в исследование, были женщины. Средний возраст составлял примерно 48 лет.

Табл. 19. Основные клиничко-демографические показатели больных, включенных в исследование

Показатели	n=98 (100%)
Мужчин / Женщин	22,5% / 77,5%
Средний возраст; лет	48,3±15,0
Средняя длительность заболевания; лет	12,1±11,2
Средний суммарный балл MADRS	28,4±7,6
Средний суммарный балл HADS:	
тревога	12,3±3,0
депрессия	12,6±3,9

37 пациентов получали терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) (Таблица 20), 43 – трициклические антидепрессанты (ТЦА), 18 – норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НССА). В таблице 20 представлено также участие изоферментов *CYP2D6* и *CYP2C19* в метаболизме изучаемых антидепрессантов или их активных метаболитов. Преимущественный путь биотрансформации большинства антидепрессантов протекает с участием *CYP2D6*. Амитриптилин метаболизируется изоферментом *CYP2C19*, его активный метаболит – изоферментом *CYP2D6*. Для эсциталопрама основной путь метаболизма включает *CYP2C19*; в меньшей степени эсциталопрам метаболизируется *CYP2D6*. Биотрансформация сертралина происходит преимущественно за счет участия *CYP2B6*; изоформы *CYP2D6* и *CYP2C19* участвуют

в побочных путях метаболизма. Пипофезин, относимый к трициклическим антидепрессантам, метаболизируется преимущественно CYP3A4.

Табл. 20. Антидепрессанты, применяемые при лечении больных, включенных

в исследование

++ главный путь метаболизма;

Антидепрессант	Средняя суточная доза	Число больных, абс. (%)	Сродство CYP2D6 к антидепрес- санту [26]	Сродство CYP2C19 к антидепрес- санту [26]
амитриптилин	129±43,8 мг	18 (18,4%)	++	++
кломипрамин	115±79,1 мг	9 (9,2%)	++	+
миансерин	62,5±28,3 мг	5 (5,1%)	++	-
миртазапин	39±17,9 мг	13 (13,3%)	++	-
пароксетин	25,4±35,4 мг	12 (12,2%)	++	-
пипофезин	125,6±53,9 мг	16 (16,3%)	-	-
сертралин	90±22,4 мг	5 (5,1%)	+	+
флувоксамин	165,8±62 мг	13 (13,3%)	++	-
флуоксетин	33,3±11,5 мг	3 (3,1%)	++	+
эсциталопрам	15±7,1 мг	4 (4,1%)	+	++

+ второстепенный путь метаболизма

- не участвует в метаболизме

Распределение аллельных вариантов и генотипов *CYP2D6* среди больных, включенных в исследование, представлено в таблицах 26 и 27 (см. Приложение). Частота аллеля дикого типа *1 наблюдалась в нашем исследовании в схожих с европейской популяцией показателях – 0,44, по сравнению с 0,52. Частота нефункционального аллеля *4 в нашей выборке – 0,23; по данным литературы этот показатель составляет от 0,12 до 0,21 [The Pharmacogene Variation Consortium, Ingelman-Sundberg M, 2005]. Распределение частот аллелей *2, *10, *41 – было схожим со значениями, определенными для представителей белой расы. Распределение частот генотипов больных, включенных в исследование, соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) для европеоидной популяции [The Pharmacogene Variation Consortium]. Фенотип «среднего» метаболизма (ЕМ) выявлен у 48,0% пациентов, получавших терапию антидепрессантами (Таблица 27). «Промежуточный» метаболизм (IM) определен у 43,9% больных. «Медленный» метаболизм (PM) – у 8,2% больных.

В Таблицах 28 и 29 (см. Приложение) представлено распределение аллельных вариантов и генотипов *CYP2C19* среди больных, включенных в исследование. Частота аллеля дикого типа *1 составила 0,64; нефункционального аллеля *2 – 0,17; аллеля «быстрого» метаболизма – 0,19. Носите-

лей нефункционального аллеля *3 в нашей выборке не представлено. Распределение частот аллелей было схожим со значениями, определенными для представителей белой расы [The Pharmacogene Variation Consortium]. Распределение частот генотипов больных, включенных в исследование, соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) для европеоидной популяции [The Pharmacogene Variation Consortium]. Фенотип «среднего» метаболизма (ЕМ) выявлен у 64,3% пациентов, получавших терапию антидепрессантами (Таблица 29). «Промежуточный» метаболизм (IM) определен у 32,6% больных. «Медленный» метаболизм (PM) – 1% больных; «быстрый» метаболизм – 2% больных.

В таблице 30 (см. Приложение) представлено распределение генотипов по 3 полиморфным маркерам гена *ABCB1*. Частота гомозиготного носительства CC в положении 3435 составила 22,4%, тогда как у большинства больных зарегистрирована замена C>T в одном (46,0%) или обоих аллелях (31,6%). Анализ генотипов по маркеру G2677T/A показал схожее распределение: генотип GG – 26,5%; GT/A – 48,0%; TT – 25,5%. Гомозиготное носительство без замен в положении 1236 зарегистрировано у 30,6% больных; генотип TC – 40,8%; генотип TT – 28,6%. Распределение частот генотипов больных, включенных в исследование, соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) для российской популяции [Gaikovitch EA et al, 2003; Sychev DA et al, 2017].

Проведен анализ взаимосвязи генотипов или аллелей с тяжестью депрессии, возрастом дебюта, длительностью и типом течения болезни, частотой аффективных фаз, сопутствующей психической или соматической патологией, демографическими или антропометрическими показателями. Статистически значимых данных не получено.

Проведен сравнительный анализ влияния изучаемых генетических полиморфизмов на эффективность терапии. Не выявлено ассоциации генетических изменений *CYP2D6*, *CYP2C19*, *ABCB1* с числом респондеров и уровнем достижения ремиссии. Анализ взаимосвязи проведен для каждого класса антидепрессантов (ТЦА, СИОЗС, НССА) и отдельно для пипофезина. Статистически значимых ассоциаций не получено.

При анализе скорости развития антидепрессивного ответа получены достоверные отличия динамики редукции суммарного балла MADRS у гомозиготных носителей *CYP2D6**4 в первые 2 недели терапии. У таких больных, определяемых как «медленные» метаболизаторы, в первые 2 недели антидепрессивной терапии снижение суммарного балла MADRS было статистически значимо больше, чем у больных с фенотипами «распространенного» и «промежуточного» метаболизма (Рисунок 47). В дальнейшие недели терапии редукция депрессивной симптоматики была сравнительно равной в двух группах или более выраженный антидепрессивный эффект наблюдался в группе больных с «распространенным» или «промежуточным» фенотипами, но эти отличия не достигали уровня достоверности.

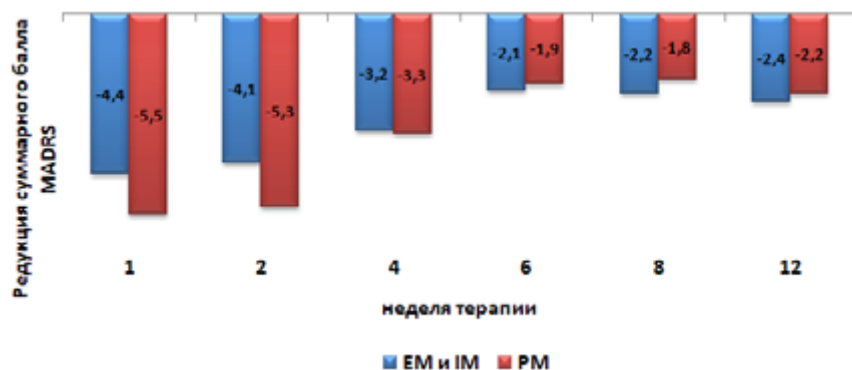


Рис. 47. Сравнение динамики редукции тяжести депрессии по неделям терапии у больных с фенотипом «распространенного» (ЕМ) и «промежуточного» (IM) метаболизма и у больных с фенотипом «медленного» метаболизма (PM)

При анализе взаимосвязи частоты НЛР и генетических вариантов *CYP2D6* выявлено, что носители аллеля *4 чаще жаловались на появление побочных эффектов при терапии антидепрессантами (исключая пипофезин), чем больные без аллеля *4 (75,8% по сравнению с 59,2%), но это отличие не достигало уровня статистической значимости ($p=0,112$) (Рисунок 48). Для группы больных, получавших пипофезин, получено, что частота развития побочных эффектов приблизительно одинакова как среди носителей «медленного» аллеля, так и среди больных с другими генотипами ($p=0,838$) (Рисунок 49). Генотип *4/*4 был статистически значимо ассоциирован с риском развития побочных эффектов (Рисунок 49). При сравнении частоты НЛР выявлено, что больные с гомозиготным носительством *4 хуже переносят терапию антидепрессантами (кроме пипофезина) по срав-

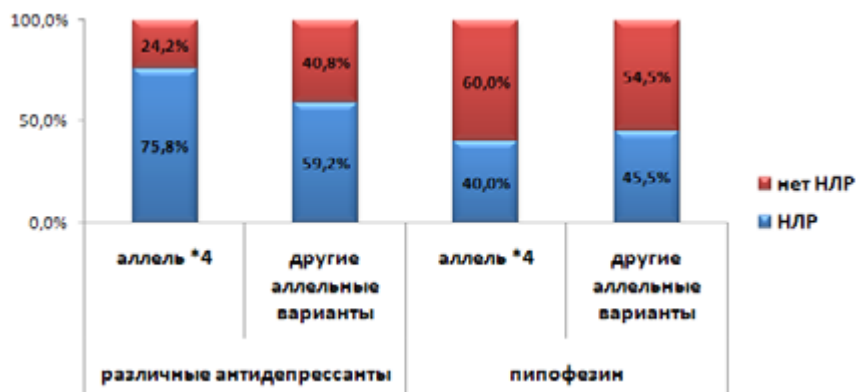


Рис. 48. Сравнение частоты развития побочных эффектов при носительстве аллеля *4 с другими генотипами в группе больных, получавших антидепрессанты различных классов, и в группе больных, получавших пипофезин

нению с гетерозиготными носителями и больными без аллеля *4 ($p=0,045$) (Рисунок 48 (а)). У носителей генотипа *4/*4 также развиваются более выраженные побочные эффекты при терапии антидепрессантами, метаболизируемыми *CYP2D6* ($p=0,000$) (Рисунок 48 (б)).

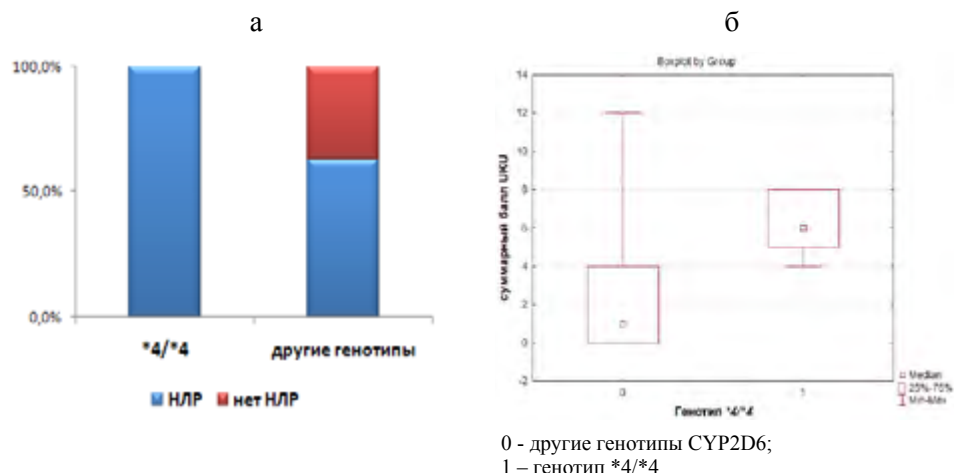
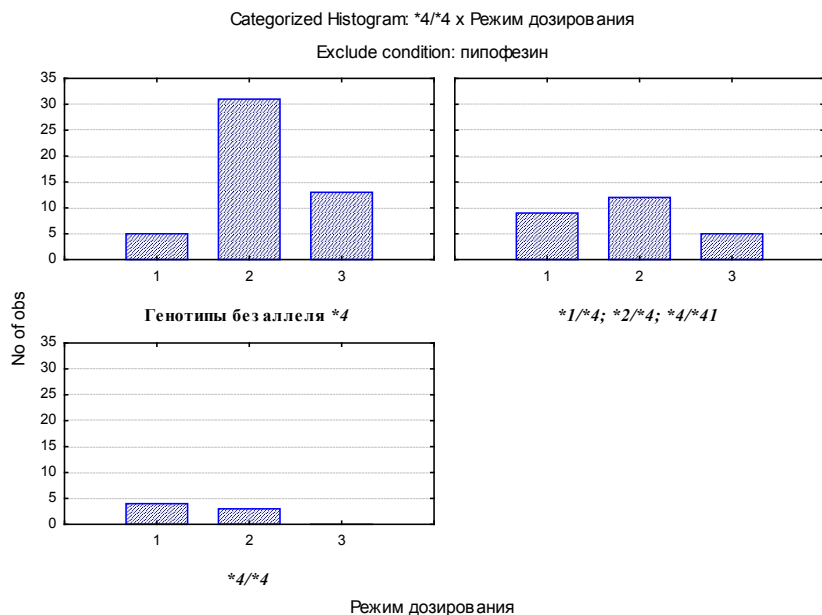


Рис. 49. Сравнение частоты развития (а) и выраженности побочных эффектов (б) при генотипе *4/*4 с другими генотипами у больных, получавших антидепрессанты различных классов (исключая пипофезин)

При анализе дозировок антидепрессантов различных классов (в т.ч. пипофезина) выявлена прямая связь частоты и выраженности побочных эффектов с применяемыми дозами препаратов независимо от генетических признаков. В то же время больным с генотипом *4/*4 антидепрессанты назначались только в минимальных и средних дозах (Таблица 21) – сравнение этой группы больных с носителями других аллельных вариантов выявило статистически значимые отличия ($p=0,016$) (Рисунок 50). В исследовании не получено доказательств худшей переносимости антидепрессантов больными с «промежуточным» фенотипом по сравнению с «распространенным» фенотипом ($p=0,137$). Такое сравнение было статистически значимым только для «медленных» метаболизаторов, причем у них побочные эффекты развивались не только чаще ($p=0,046$), но и с большей тяжестью ($p=0,009$) (Рисунок 51).

Табл. 21. Распределение режимов дозирования антидепрессантов различных классов (исключая пипофезин) в зависимости от *CYP2D6* генотипа больных с депрессией

Генотипы	Минимальные дозы, %	Средние дозы, %	Высокие дозы, %
*1/*4; *2/*4; *4/*41	9,2	12,2	5,1
*4/*4	4,1	3,1	-
Генотипы без аллеля *4	5,1	31,6	13,3



1-минимальные дозы; 2-средние дозы; 3-максимальные дозы

Рис. 50. Распределение режимов дозирования антидепрессантов различных классов (исключая пипофезин) в зависимости от *CYP2D6* генотипа больных с депрессией

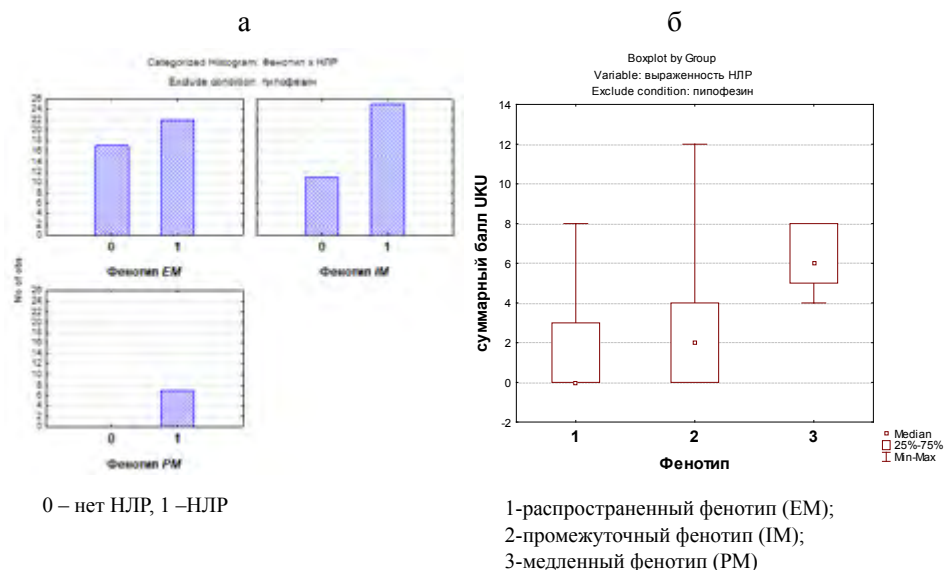


Рис. 51. Зависимость частоты (а) и выраженности (б) НЛР от *CYP2D6* фенотипа больных, получавших антидепрессанты различных классов (исключая пипофезин)

Проведен сравнительный анализ взаимосвязи частоты и выраженности НЛР и генетических вариантов *CYP2C19*. Изучена взаимосвязь носительства аллелей *1, *2, *17, различных генотипов и фенотипов с частотой и выраженностью НЛР. Проанализированы общая выборка больных и отдельно группы больных, получающие различные классы антидепрессантов. Статистически значимых ассоциаций не получено. Учитывая, что изофермент *CYP2C19* участвует в метаболизме лишь некоторых антидепрессантов, мы изучили влияние генетических изменений *CYP2C19* на переносимость в группах больных, получающих амитриптилин, эсциталопрам, кломипрамин и сертралин, для которых имеются указания, что их биотрансформация происходит с участием изофермента *CYP2C19* [Samer CF et al, 2013]. При сравнении частоты развития НЛР у носителей различных генотипов и фенотипов статистически значимых ассоциаций не получено. Для носителей нефункционального аллеля *2 (генотипы *1/*2 и *2/*2) выявлена большая выраженность НЛР, чем у больных с фенотипом «распространенного» метаболизма (генотип *1/*1) – средний суммарный балл по шкале UKU 4,2, по сравнению с 2,5 ($p=0,028$) (Рисунок 52). Для носителей фенотипов «медленного» или «быстрого» метаболизма не получено значимых ассоциаций с переносимостью или эффективностью антидепрессивной терапии. Возможно, это связано с малым числом больных – 1% и 2%, соответственно.

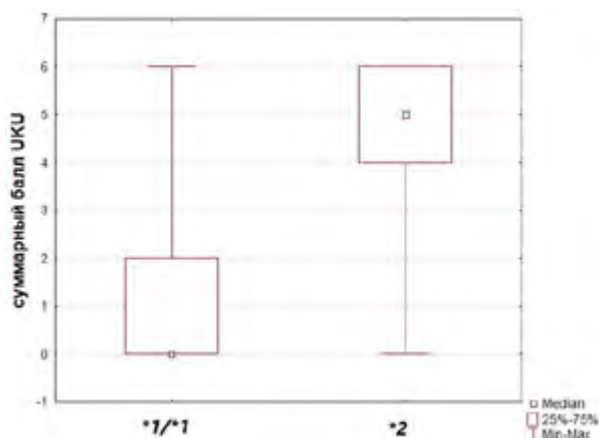


Рис. 52. Сравнение выраженности НЛР у больных с генотипом *CYP2C19**1/*1 и носителями *CYP2C19**2

Ни для одного из изучаемых полиморфизмов гена *ABCB1* не выявлено статистически значимой ассоциации с эффективностью терапии, уровнем достижения ремиссии, скоростью развития антидепрессивного эффекта, частоты развития и выраженности побочных эффектов. Сравнительный анализ проводился для всей группы больных, так и отдельно для групп больных, получавших различные антидепрессанты.

Предикторы эффективности терапии депрессивных расстройств монополярного течения

Был проведен анализ влияния различных факторов на эффективность антидепрессивного лечения. В сравнительный анализ были включены демографические и клинико-анамнестические показатели: пол; возраст; образование; трудовая занятость; семейный статус; наличие детей; бытовые условия проживания; наследственная отягощенность по соматической или психической патологии; сопутствующие соматические, и отдельно неврологические, заболевания; антропометрические показатели (индекс массы тела и конституция); генетические полиморфизмы 5-HTTLPR, STin2, 3'-VNTR; преморбидный фон (особенности личности в преморбиде, органическая патология, невротические эпизоды, частота и характер психотравмирующих ситуаций до начала заболевания); наличие психогенной провокации дебюта заболевания или настоящего обострения; возраст начала заболевания; тип течения заболевания; длительность заболевания; число депрессивных эпизодов в анамнезе; средняя длительность эпизодов; средняя длительность и полнота ремиссий, и отдельно последней ремиссии; длительность текущего эпизода (до начала терапии); наличие поддерживающей терапии перед дебютом настоящего обострения; психопатологическая структура настоящего депрессивного синдрома (тяжесть и ведущий депрессивный симптом); особенности настоящей антидепрессивной терапии (класс АДП, комплексная терапия с использованием препаратов других клинико-фармакологических групп (транквилизаторов, нейролептиков)); выраженность когнитивных расстройств (по шкале MMSE); приверженность терапии.

Учитывая широкий спектр изучаемых депрессивных расстройств, полиморфность депрессивной симптоматики, значительную вариативность анамнестических показателей, сравнительный анализ проводился отдельно для трех групп больных с различным типом течения депрессивных расстройств. Анализ влияния клинико-анамнестических показателей на эффективность терапии определил следующие прогностические факторы для группы впервые развившихся депрессий: положительные предикторы – более молодой возраст, более высокая приверженность терапии, применение ТЦА; отрицательные предикторы – наличие сенесто-ипохондрической и дисфорической симптоматики, более высокий уровень тревоги, отягощенность соматическими заболеваниями (Таблица 22). Логистический регрессионный анализ выделил наиболее значимые факторы, влияющие на уровень респондеров при терапии первого депрессивного эпизода, – приверженность терапии (ОШ = 5,4 [1,8; 16,6]) и тяжесть депрессии (ОШ = 6,2 [1,2; 31,6]). Сравнение ответа на терапию в группах с использованием антидепрессантов различного механизма действия показывает более высокую эффективность лечения при применении ТЦА по сравнению с СИОЗС (Рисунок 53).

Табл. 22. Сравнение клинико-anamнестических показателей в группах больных, ответивших и не ответивших на терапию, при лечении депрессий, протекавших в рамках первого депрессивного эпизода

Показатели	Респондеры (MADRS), n=63	Нон-респондеры, n=33	Значимость, отличий, p
Сенесто-ипохондрический с-м/ другие синдромы	6,3%/93,7%	27,3%/72,7%	0,013
Дисфорический с-м/ другие синдромы	4,8%/95,2%	27,3%/72,7%	0,022
Соматическая отягощенность; да/нет	23,8%/76,2%	69,7%/30,3%	0,005
Класс АДП; ТЦА/СИОЗС	44,1%/37,3%	8,1%/51,4%	0,002
Возраст	37,1±10,7	43,5±12,7	0,037
MADRS3 (0 день)	3,1±0,9	3,8±0,9	0,019
Суммарный балл MADRS (0 день)	23,8±7,8	26,3±8,1	0,005
Шкала комплаентности Мориски-Грин	1,2±1,3	1,7±1,4	0,001

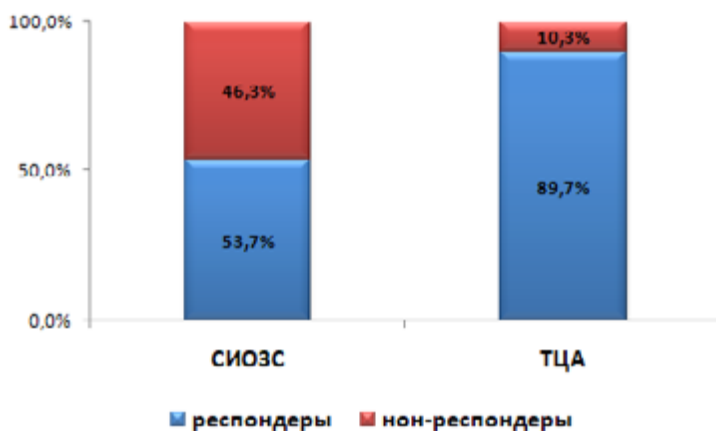


Рис. 53. Сравнение эффективности психофармакотерапии антидепрессантами классов СИОЗС и ТЦА у больных с первым депрессивным эпизодом

С целью определения вмешивающихся факторов на результат сравнения эффективности двух различных классов антидепрессантов при терапии первого депрессивного эпизода, мы провели анализ клинико-anamнестических показателей и не выявили статистически значимых отличий при сопоставлении характеристик обеих групп. При оценке характеристик каждой группы отдельно, было выделено статистически значимое влияние на эффективность лечения препаратами класса СИОЗС генетического полиморфизма 5-HTTLPR – наличие S-аллеля ассоциировалось с меньшим числом

респондеров (ОШ = 6,2 [1,4; 28,4]) (Рисунок 54). Для группы больных, получавших ТЦА, такой взаимосвязи получено не было.

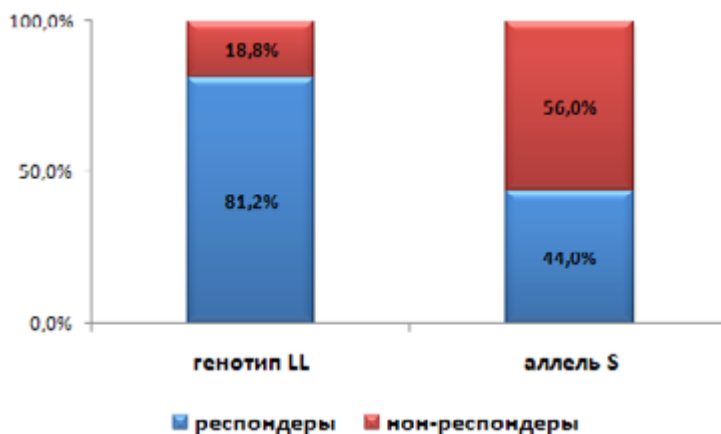


Рис. 54. Отрицательное влияние S-аллеля 5-HTTLPR на эффективность терапии депрессий, протекающих в рамках первого депрессивного эпизода, антидепрессантами класса СИОЗС

Факторы, влияющие на эффективность терапии депрессивных расстройств, протекавших в рамках рекуррентного течения, представлены в таблице 23. Признаки, повышающие вероятность ответа на терапию: полнота последней ремиссии, психогенное провоцирование текущего обострения, меньшая длительность заболевания, приверженность терапии. Неблагоприятным прогностическим признаком при лечении являлись сенесто-ипохондрический синдром и тяжесть депрессии. Более раннее начало заболевания также отрицательно влияло на эффективность терапии, но этот результат не был статистически значимым ($p=0,08$). Эффективность применения антидепрессантов класса СИОЗС или ТЦА при лечении рекуррентной депрессии значимо не отличалась (Рисунок 55), но депрессии в группе больных, получавших ТЦА, были тяжелее ($p=0,02$) (Рисунок 56). По другим характеристикам больные рекуррентной депрессией, получавшие лечения ТЦА или СИОЗС статистически значимо не отличались.

Табл. 23. Сравнение клинико-анамнестических показателей в группах больных, ответивших и не ответивших на терапию, при лечении рекуррентной депрессии

Показатели	Респондеры (MADRS), n=150	Нон-респондеры, n=75	Значимость, отличий, p
Полная последняя ремиссия; да/нет	79,3%/20,7%	61,3%/38,7%	0,007
Психогенное провоцирование текущего обострения	26,7%/73,3%	9,3%/90,7%	0,005
Сенесто-ипохондрический с-м /другие синдромы	4,0%/96,0%	16,0%/84,0%	0,005

Окончание таблицы 23

Суммарный балл MADRS (0 день)	29,9±8,8	33,1±9,1	0,005
Возраст начала заболевания	36,1±13,7	31,4±14,7	0,083
Длительность заболевания	11,7±10,1	17,1±11,2	0,041
Шкала Мориски-Грин	1,1±1,4	1,7±1,4	<0,001

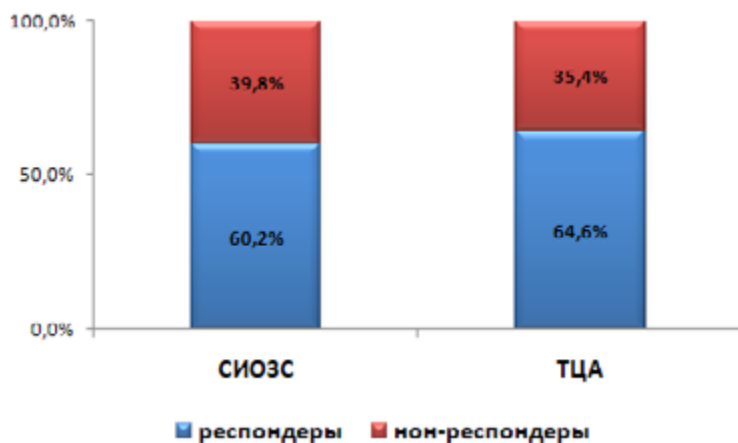


Рис. 55. Сравнение эффективности психотерапии антидепрессантами классов СИОЗС и ТЦА у больных рекуррентной депрессией

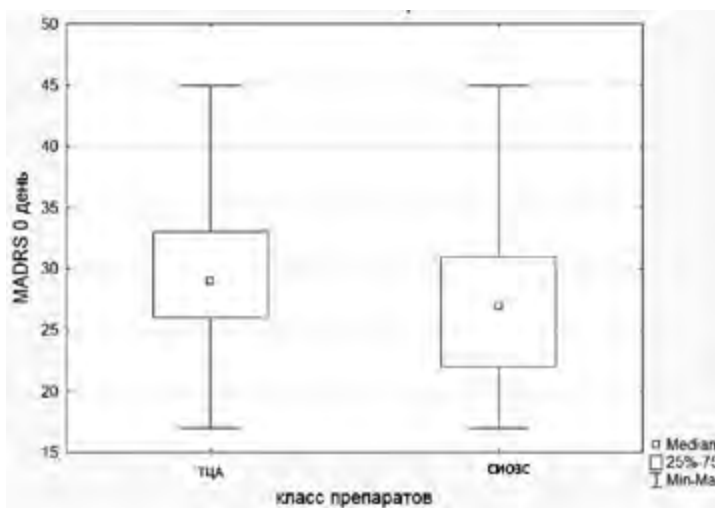


Рис. 56. Сравнение тяжести депрессии в группах больных рекуррентной депрессией, получавших лечение ТЦА и СИОЗС

Факторы, влияющие на эффективность лечения больных рекуррентной депрессией тем или иным классом антидепрессантов, были различными. Так, для СИОЗС наиболее значимым параметром был выделен генетический полиморфизм 5-HTTLPR – носительство S-аллеля приводило к достоверно худшему ответу (ОШ = 3,4 [1,3; 8,9]) (Рисунок 57). На эффективность ТЦА статистически значимо влияли тяжесть депрессии до начала терапии (суммарный балл по шкале MADRS) ($p=0,012$) и возраст начала заболевания ($p=0,021$).

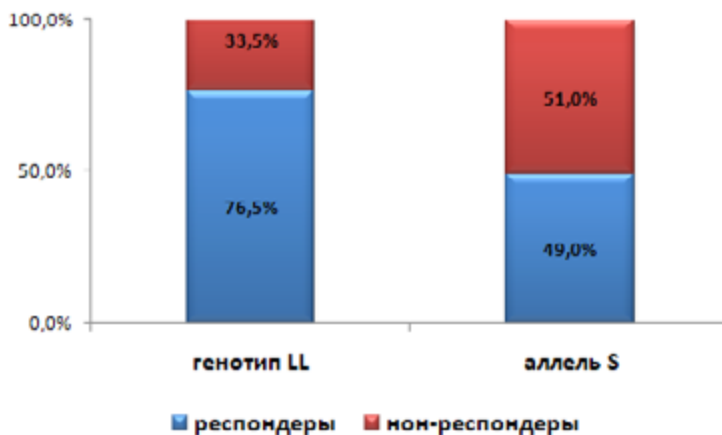


Рис. 57. Отрицательное влияние S-аллеля 5-HTTLPR на эффективность терапии рекуррентной депрессии антидепрессантами класса СИОЗС

При анализе факторов, влияющих на эффективность терапии в группе больных депрессивными расстройствами с отсутствием полной ремиссии в течение последних двух лет, не было получено взаимосвязи с демографическими факторами и такими клиническими характеристиками как длительность заболевания, возраст начал заболевания, психогенное провоцирование, отягощенность соматической или психической патологией. Отрицательными предикторами эффективности терапии для данной группы больных были наличие сенесто-ипохондрической симптоматики в структуре депрессивного синдрома (ОШ = 1,9 [1,1; 9,8]) и более высокий уровень суммарного балла MADRS ($p=0,019$). Положительным предиктором эффективности терапии хронической депрессии выявлена комбинированная терапия антидепрессантом с нейролептиком в средних терапевтических дозах (ОШ = 2,6 [1,9; 31,4]).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемиологические и клинические исследования показывают высокую распространенность клинической депрессии, существенно не меняющуюся в зависимости от географических, этнических, культуральных, экономических факторов [Bromet E et al, 2011; Ferrari AJ et al, 2013 (a); Kessler RC, Bromet EJ, 2013; Kendler KS et al, 2015]. Показатели заболеваемости депрессией также значительно не меняются с течением времени, однако возрастает бремя болезни, связанное с увеличением численности и старением населения [Ferrari AJ et al, 2013 (a)]. Значительный вклад, как в медицинские, так и в социо-экономические последствия депрессии, особенно при ее рекуррентном или хроническом течении, вносит высокий риск развития сопутствующей соматической патологии - сахарного диабета, ожирения, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, деменции, в т.ч. болезни Альцгеймера [Penninx BWJ et al, 2013].

Современные диагностические классификации описывают депрессию как расстройство настроения, сопровождаемое постоянным чувством печали и утратой способности получать удовольствие. Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го пересмотра (DSM-5) относит к депрессивным расстройствам: большое депрессивное расстройство (major depressive disorder, MDD), хроническую депрессию или дистимию (persistent depressive disorder), предменструальное дисфорическое расстройство (premenstrual dysphoric disorder), деструктивное расстройство дисрегуляции настроения (disruptive mood dysregulation disorder), а также депрессивные расстройства, развившиеся как следствие других заболеваний. Целью включения дополнительных типов депрессивных расстройств в DSM-5, также как и внесение более подробных описательных характеристик, являлась попытка определить более однородные подгруппы больных депрессией [American Psychiatric Association, 2013]. Однако изменения, внесенные в пятое издание DSM, имеют преимущественно прикладной характер для упрощения процедуры диагностики, например в первичной сети или в судебной психиатрии [Parker GF, 2014]. В научных же исследованиях, особенно при изучении патофизиологии депрессии или в попытках определить биомаркеры заболевания, диагноз большого депрессивного расстройства (MDD) скорее затрудняет поиск специфических изменений, поскольку вмещает в себя группу разнородных состояний, явным клиническим проявлением которых является определенный набор депрессивных симптомов.

DSM-5 предписывает для диагностики MDD наличие как минимум пяти депрессивных симптомов из перечня наиболее часто встречаемых и одного из основных симптомов – депрессивное настроение или ангедония. Ostergaard SD et al (2011) проанализировали, что 227 различных комбинаций депрессивных симптомов могут соответствовать этим критериям. Fried EI и

Nesse RM (2015 (б)) выделили 1030 уникальных профилей симптомов среди 3700 депрессивных больных, при этом половина из этих профилей наблюдалась лишь у одного из пациентов, и подавляющее большинство – в группах из пяти или меньше больных. В научных кругах продолжается дискуссия относительно феномена депрессии – является ли депрессия континуумом, непрерывной прямой от патологической реакции до болезни или представлена группой состояний, отличающихся не только их клиническими проявлениями, но также и лежащей в их основе патофизиологией. Генетические исследования показывают, что депрессия является продуктом не одного или нескольких изменений в генах, приводящих к значимым нарушениям в нормальной работе биологических процессов, но результатом совместного действия множества незначительных генетических изменений [Sullivan PF et al, 2012; Lee SH et al, 2013]. В 2019г. Howard et al опубликовали результаты крупнейшего мета-анализа, включившего данные трех независимых полногеномных исследований – Psychiatric Genomics Consortium [Wray NR et al, 2018], UK Biobank [Howard DM et al, 2018] и исследования, проведенного биотехнологической компанией 23andMe [Hyde C et al, 2016]. Анализ в общей сложности включил 807553 человек (246363 больных депрессией и 561190 здоровых добровольцев). Результаты позволили выделить 269 генов, предположительно связанных с риском развития депрессии. Результаты исследования обнадеживают после десятилетий неудач в поиске генетических причин депрессии, однако использованная в работе методология вызывает ряд вопросов. Так, авторы, чтобы увеличить выборку, свели критерии диагностики депрессии к выявлению депрессивной симптоматики, причем в ряде случаев установление у себя диагноза депрессии проводил сам пациент путем заполнения анкеты. Schwabe I et al (2019) критикуют методологию исследования и полученные результаты. Так, по их мнению, полученные значительные генетические корреляции депрессии с невротизмом и тревожностью, а также с другими психическими расстройствами, скорее указывает на общий для этих расстройств генетический фон, и выявленные гены не отражают специфические для депрессии генетические изменения, но скорее указывают на генетическую predisposition к депрессии.

Схема патофизиологии депрессии описывает разнообразие агентов и процессов, представляющих различные биологические системы с дву- и/или более направленными связями, определяющими сложную структуру внутренних отношений. На данный момент у нас нет убедительных доказательств того, насколько постоянна эта патогенетическая схема, как она изменяется в ответ на различные внешние факторы (средовые или биологические) и каким образом объясняет все разнообразие клинических проявлений депрессии. Отличия в патогенетических механизмах различных депрессивных синдромов могут объяснять отсутствие убедительных результатов в поиске биологических маркеров, имеющих диагностическую ценность или способных прогнозировать результат лечения. DSM-5 включает некоторую

спецификацию депрессивных расстройств по наличию меланхолических, атипичных или психотических черт, но подобная типологизация депрессии не имеет под собой доказательной базы, поскольку в эпидемиологических, клинических или биологических исследованиях не удалось убедительно подтвердить существование данных депрессивных типов [Karur S et al, 2012; Van Loo HM et al, 2012; Beijers L et al, 2019].

За последние десятилетия проведено множество исследований в попытке определить нейробиологические различия депрессивных синдромов. Получены данные, что патофизиология меланхолической депрессии ассоциирована с гиперфункцией ГГАС, а для атипичной более характерна активация провоспалительных маркеров и метаболические нарушения [Gold PW, Chrousos GP, 2002; Stetler C, Miller GE, 2011; Lamers F et al, 2013; Lamers F et al, 2016 (а)]. Значимость фактора наследуемости предположительно также может отличаться у больных атипичной и меланхолической депрессией. Lamers F et al (2016, (б)) обнаружили значительную связь признаков атипичной депрессии между пробандами и их взрослыми родственниками первой степени, в то время как для меланхолической депрессии такой связи не получено. Установлено, что атипичная депрессия связана с повышенной активностью глутаматергической системы [Veronezi BP et al, 2016] и приводит к глутамат-опосредованной эксайтотоксичности [Dantzer R, Walker AK, 2014]. Высказывается предположение, что дефицит ГАМК_A и ГАМК_B, наблюдаемый только у больных с атипичными чертами депрессии, может свидетельствовать об общих с биполярным расстройством патофизиологических путях [Benazzi F, 2000; Veronezi BP et al, 2016]. Stewart J (2014) предположил, что атипичные признаки, такие как повышенный аппетит и гиперсомния, являются симптомами депрессивной фазы биполярного расстройства. Таким образом, эти результаты показывают возможные отличия патогенетических механизмов атипичной депрессии и свидетельствуют о целесообразности в будущих нейробиологических и генетических исследованиях стратификации, основанной на наличии атипичных признаков.

Представленные в монографии данные являются результатом многолетнего натуралистического проспективного исследования по изучению монополярной депрессии. В задачи данной работы входило определение возможности выделения клинических типов на основе комплексного анализа психопатологической структуры депрессивных расстройств, внутренних и внешних взаимоотношений психопатологических проявлений депрессивного синдрома. Депрессивные расстройства монополярного течения у больных в нашем исследовании отличались полиморфизмом и были представлены как типичными (сниженное настроение, психомоторная ретардация или ажитация, тоска, тревога, снижение побуждений и интересов, нарушения сна с затрудненным засыпанием и ранними пробуждениями, снижение аппетита и веса, идеаторное обеднение с депрессивным окрасом мышления и формированием депрессивных идей сверхценного или бредового (соот-

ветствующих аффекту) характера, суицидальные мысли и тенденции), так и атипичными симптомами депрессии (гиперсомния, увеличение аппетита и веса). Было установлено, что тяжесть депрессии выше: у больных женского пола; более старшего возраста; вдовых пациентов; больных с более ранним дебютом депрессии; более длительным течением; сопутствующей соматической патологией; наличием церебрально-органических факторов; больных с психопатологически отягощенной наследственностью; имеющих в анамнезе патологию перинатального периода или невротические реакции в раннем детском возрасте.

При диагностике и оценке тяжести депрессии важно учитывать влияние фактора пола на клинические проявления депрессивных переживаний. При сравнении групп больных мужского и женского пола было выявлено, что психопатологическая картина текущего депрессивного эпизода у женщин характеризовалась большей выраженностью депрессии, однако на результат сравнения влияли вмешивающиеся факторы. Результаты анализа показали достоверную взаимосвязь выраженности депрессивной симптоматики с возрастом и коморбидной соматической патологией. Принимая во внимание более высокий возраст женщин и большую коморбидность соматическими расстройствами, полученная в результате сравнительного анализа разница значений тяжести депрессии скорее объясняется вмешательством данных факторов, нежели гендерными особенностями депрессивных расстройств. Сравнение психопатологической структуры депрессивных переживаний между полами показало более высокий уровень тревоги у женщин, более частые жалобы на нарушения сна, аппетита и концентрации внимания, более частое высказывание суицидальных мыслей. Мужчины реже предъявляли жалобы на печальное настроение или тревогу, но для них была более значима утрата способности получать удовольствие. Отличия объективной и субъективной оценки симптома подавленного настроения соотносятся с результатами исследований, представленными в медицинской литературе [Kornstein SG et al, 2000; Karger A, 2014]. Женщины более активно по сравнению с мужчинами предъявляют жалобы на душевные переживания, а при психометрической оценке склонны давать большее число подтверждающих ответов, что не позволяет получить достоверных результатов при использовании опросников и шкал самооценки депрессии. Сравнение показателей суицидальной напряженности показывает более высокую распространенность суицидальных идей у женщин. Результаты согласуются с литературными данными о более высокой частоте суицидальных идей у женщин [Grigoriadis S, Robinson GE et al, 2007; Karger A, 2014; Boyd A et al, 2015], при этом суицидальные действия совершаются мужчинами чаще – по данным разных источников, уровень суицида у мужчин в 3–5 раз выше, чем у женщин [Grigoriadis S, Robinson GE et al, 2007; Boyd A et al, 2015].

Изучение факторов рекуррентности не входило в цели работы, так как исследование было выполнено в поперечном срезе, и сравнительный анализ

проводился на независимых выборках. Тем не менее, в результате сравнения групп больных с первым депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессией были получены доказательства их неоднородности. Результаты показали более высокий средний возраст и более длительное течение заболевания у больных с рекуррентной депрессией, с чем, вероятно, была связана большая доля неработающих в данной группе и более высокий процент коморбидных соматических заболеваний и церебрально-органической патологии. Рекуррентные больные также имели более высокий ИМТ, что можно объяснить продолжительным использованием психофармакотерапии, обусловленным длительным течением болезни, и высоким риском развития сопутствующих соматических расстройств. Патология перинатального периода и невротические реакции раннего детского возраста чаще наблюдались в группе больных с впервые развившейся депрессией по сравнению с рекуррентным типом течения. Распределение больных по таким факторам как психопатологически отягощенная наследственность, расстройства личности, пол, уровень образования значимо не отличалось между группами в исследуемой выборке. Клинические особенности первого депрессивного эпизода по сравнению с текущей фазой, развившейся в рамках повторяющейся депрессии, характеризовались меньшей выраженностью аффективной патологии и когнитивных нарушений. Возраст в группе пациентов с впервые развившейся депрессией обратно коррелировал с тяжестью депрессии. У больных в рекуррентной группе наблюдалась связь тяжести депрессии с возрастом, продолжительностью болезни, количеством перенесенных эпизодов, процентом коморбидной соматической и органической патологии. Рекуррентная депрессия сопровождалась более выраженными когнитивными нарушениями, коррелировавшими с тяжестью депрессивных переживаний. При рекуррентном течении более тяжелой депрессией страдали больные, имеющие высшее образование или работающие в условиях преимущественно интеллектуального труда. Для обеих групп была характерна связь большей тяжести депрессии с женским полом, а также с психопатологически отягощенной наследственностью и отсутствием супружеских отношений.

Анализ динамики депрессивной симптоматики выявил отличия психопатологических особенностей при первом депрессивном эпизоде и при каждой последующей фазе рекуррентной депрессии. Впервые развившаяся депрессия характеризовалась наименьшей выраженностью аффективной симптоматики; пациенты преимущественно жаловались на тревогу, усталость, на нарушения концентрации внимания. Симптомы гипотимии и ангедонии были менее выраженные в клинической картине первого депрессивного эпизода, но при повторяющихся депрессивных фазах представляли главный компонент депрессивных переживаний наряду с нарушениями сна, внутренним напряжением и апатией. Пункт 2 шкалы MADRS, представляющий жалобы пациента на сниженное настроение, коррелировал с пунктом 1, соответствующим врачебной оценке симптома гипотимии. Однако

у пациентов, перенесших 4 и более депрессивных эпизода, такая связь становилась все менее выраженной, и у больных, перенесших более 10 депрессивных фаз, выраженность жалоб на печальное настроение была значимо меньше объективной оценки. При этом динамика показателей категории «депрессия» шкалы HADS соответствовало динамике как балла MADRS 1, так и суммарного балла MADRS. Таким образом, длительное течение рекуррентной депрессии сопровождалось снижением числа и интенсивности предъявляемых пациентами жалоб на сниженное настроение, в то время как психометрическое обследование (как с применением методов врачебной оценки, так и с применением самоопросника) выявляло выраженную гипотимию. У пациентов с наиболее длительным анамнезом более часто формировались идеи депрессивного содержания, были более выражены суицидальные проявления, была менее ярко представлена тревога, но наблюдался максимальный суммарный балл MADRS. Таким образом, динамические характеристики рекуррентной группы отражали увеличивающиеся с каждым эпизодом тяжесть депрессии, выраженность депрессивных идей и суицидальных тенденций. Пациенты с наибольшей длительностью рекуррентной депрессии реже высказывали жалобы на тревогу и сниженное настроение.

Для оценки влияния различных факторов на психопатологическую структуру депрессии был проведен анализ их ассоциации с отдельными депрессивными симптомами. Так, было выявлено, что отсутствие трудовой занятости, психопатологически отягощенная наследственность, личностные расстройства ассоциированы как с суммарной тяжестью депрессии, так и с выраженностью большинства ее отдельных симптомов. Пациенты с высшим образованием по сравнению с лицами со средним и средне-специальным образованием чаще жаловались на бессонницу, нарушения концентрации внимания, инертность, усталость, и реже отмечали наличие суицидальных мыслей. Неженатые пациенты чаще отмечали сниженный аппетит, тогда как для женатых более значим был симптом анергии. У больных с сопутствующей соматической патологией были более выражены тревога, нарушения сна, аппетита, анергия и депрессивные идеи. Церебрально-органические факторы были связаны с повышенной тревожностью и нарушениями сна. Индекс массы тела показал умеренную отрицательную связь с симптомами тревоги и нарушениями аппетита, а также слабо коррелировал с анергией и ангедонией. Было выявлено влияние генетического признака на различную выраженность депрессивных симптомов. Носительство S-аллеля полиморфизма 5-HTTLPR влияло на симптомы гипотимии, тревоги, анергии и суицидальных мыслей. Наличие перинатальной патологии приводило к более высоким показателям тревоги, нарушений сна, аппетита, концентрации внимания. Наличие невротических эпизодов в детском возрасте было связано с более выраженными симптомами инсомнии, анергии и ангедонии.

Учитывая значительное количество полученных данных, а также способность различных факторов коррелировать или быть зависимыми друг от

друга, получить эмпирическое представление об их предсказательной способности в отношении различных депрессивных симптомов на основании однофакторного анализа представлялось крайне сложным. Для лучшего понимания о том, как различные клинические и демографические признаки соотносятся с психопатологическими симптомами депрессии, был проведен многофакторный анализ с возможностью ранжирования их прогностической силы. Полученные по результатам регрессионного анализа значения регрессионных коэффициентов Beta показали, что наибольшее влияние на изменчивость психопатологических проявлений депрессивных расстройств имели характеристики депрессии: длительность заболевания, тип течения, число перенесенных депрессивных эпизодов и длительность последней ремиссии. При этом фактор течения заболевания имел выраженное влияние на все изучаемые депрессивные симптомы. Полученные результаты дали нам основание стратифицировать исследуемую выборку по типу течения для последующей кластеризации. Кластерный анализ в группе больных с хронической депрессией не дал убедительных результатов. Критерии DSM-5 определяют хроническое течение как отсутствие ремиссии в течение последних 2-х лет, что позволяет отнести к данной рубрике различные состояния: рекуррентную депрессию с неполной ремиссией и возвратом болезни менее чем через два месяца после достижения ремиссии, некурабельные депрессии, дистимическое расстройство, «двойную» депрессию, когда психопатологические проявления дистимии достигают уровня клинической депрессии, затяжные «застывшие» депрессии. Таким образом, слишком большая разнородность и недостаточная численность больных с хронической депрессией не позволили выделить типичные симптомокомплексы при кластеризации в данной группе.

Анализ психопатологической структуры с помощью методов кластеризации выявил в группе больных с первым депрессивным эпизодом следующие депрессивные симптомокомплексы:

а. Меланхолическая депрессия тяжелой и умеренной степени выраженности с характерными для эндогенного аффективного заболевания признаками: суточные колебания симптоматики, наследственная отягощенность, более молодой возраст начала заболевания, более быстрое развитие депрессивной симптоматики, отсутствие связи с психотравмирующей ситуацией.

б. Депрессия легкой и умеренной тяжести, с преобладанием в клинической картине апатии, адинамии, жалоб на тревогу, нарушения сна и концентрации внимания; более длительным, постепенным нарастанием депрессивной симптоматики, не достигающей уровня тоскливого настроения; коморбидная с соматической и органической патологией.

в. Тоскливо-апатическая депрессия умеренной тяжести с выраженным идеаторным компонентом, сверхценными или бредовыми идеями, соответствующими настроению; у мужчин развивается чаще; не выражена связь с наследственностью, органической или соматической патологией.

Кластерный анализ больных рекуррентной депрессией выявил четыре клинических типа депрессивной симптоматики:

а. Депрессия наибольшей тяжести с тоскливой и тревожно-тоскливой симптоматикой, выраженной психомоторной ретардацией, расстройствами витальных влечений, депрессивными идеями и выраженными суицидальными тенденциями. Характерные признаки: более старший возраст, большая длительность заболевания, большее число перенесенных депрессивных эпизодов, более короткая ремиссия перед настоящим эпизодом.

б. Депрессия умеренной и тяжелой степени с тоскливой и тревожно-тоскливой симптоматикой; генетический признак (S-аллель 5-HTTLPR) ассоциирован с большей выраженностью симптомов гипотимии, депрессивных и суицидальных идей.

с. Апатическая депрессия умеренной и тяжелой степени с выраженными симптомами анергии, ангедонии, психомоторной ретардации, депрессивными идеями; характерно длительное течение заболевания, но меньшее число перенесенных фаз и более длительная последняя ремиссия; носительство S-аллеля 5-HTTLPR повышает тяжесть анергии и ангедонии и снижает выраженность тревоги.

д. Депрессия с преобладанием тревожно-апатического аффекта, наименьшей тяжестью, длительностью заболевания и меньшим числом перенесенных фаз.

Результаты многомерного статистического анализа депрессивной симптоматики с использованием кластерного и факторного методов определили осевые симптомы, вокруг которых формируются структуры психопатологических проявлений депрессивных расстройств: депрессивное настроение (тоска, тревога или тосливо-тревожное настроение), анергия и ангедония. Выраженность этих симптомов, их соотношение были переменными, что в совокупности с когнитивными и соматовегетативными проявлениями депрессии формировали психопатологическую структуру депрессивного симптомокомплекса. Таким образом, результаты dimensionalного подхода, используемого в данной работе для разработки феноменологической типологии депрессии, согласуются с клинико-описательными исследованиями, выделяя главным структурным компонентом депрессии нарушения эмоциональной и мотивационно-волевой составляющих аффекта [Нуллер Ю.Л., 1981, 2008; Краснов В.Н., 2010; Вертоградова О.П. и соавт, 2012].

При анализе психофармакотерапии депрессивных расстройств выявлено, что преимущественно назначались антидепрессанты классов СИОЗС (42%) и ТЦА (33,5%). Из СИОЗС наиболее часто применялись флувоксамин (13,9%) в дозах от 25 мг до 275 мг, при средней суточной дозе 132,7 мг, и пароксетин (11,3%) – от 20 до 40 мг, при средней суточной дозе 29,4 мг. Из ТЦА наиболее часто применялся амитриптилин (14,2%) в дозах от 25 до 200 мг, средняя суточная доза составила – 84,7 мг. Такое распределение антидепрессантов совпадает с данными литературы о частоте назначений

антидепрессантов в российской клинической практике [Козырев В.Н. и соавт, 2003; Сердюк О. и соавт, 2010; Краснов В.Н. и соавт, 2013]; в зарубежной литературе также наиболее используемым антидепрессантом из ТЦА является амитриптилин, из СИОЗС – пароксетин, флуоксетин и циталопрам [Papakostas GI et al, 2008; Lockhart P, Guthrie B, 2011; Ilyas S, Moncrieff J, 2012]. Стоит также отметить, что, несмотря на большее «терапевтическое окно», средние показатели суточных доз применяемых в исследовании ТЦА были ниже средних суточных доз препаратов класса СИОЗС. Такое распределение прослеживается при сравнении частоты назначения антидепрессантов и по данным литературы [MacDonald TM et al, 1996; Donoghue J, 2000, 2001]. Так, данные эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании (n=750000), показали, что ТЦА назначаются преимущественно в дозах от 50 мг до 80 мг; только у 13,1% пациентов суточные дозы ТЦА достигали рекомендованных для терапии депрессий доз 125 мг и выше, тогда как 99,9% СИОЗС применялись в терапевтических дозах [Donoghue J et al, 1996].

Обращает на себя внимание высокая частота назначений пипофезина – 11,6% пациентов. Традиционно, в клинической практике пипофезин назначается при легких и умеренных депрессиях [Вертоградова ОП, 1980; Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988; Тювина Н.А. и соавт, 2007], при лечении болезни зависимости [Иванец Н.Н. и соавт, 2009; Роскошная Д.В. и соавт, 2013], и, учитывая его хорошую переносимость, отсутствие холинолитического эффекта и кардиотоксичности, при терапии соматогенных депрессий, у больных пожилого возраста и при наличии тяжелой соматической патологии [Акарачкова Е.С. и соавт, 2007; Стаценко М.Е. и соавт, 2009]. Однако отсутствие побочных эффектов пипофезина обычно отмечается при назначении невысоких доз (суточная доза до 100 мг). В данном исследовании максимальная доза пипофезина была значительно выше (225 мг в сутки); средняя терапевтическая также высока – 107,5 мг в сутки, что выше средних суточных доз других препаратов класса ТЦА.

Эффективность психофармакотерапии депрессивных расстройств монополярного течения была оценена как средняя (доля респондеров – 61,6%, уровень достижения ремиссии – 48,7%). Уровень достижения ремиссии при терапии рекуррентной депрессии был значимо ниже, чем у больных с первым депрессивным эпизодом (46,2% и 61,5%, соответственно). Наименьшая доля респондеров и уровень достижения ремиссии (38,8%) были отмечены в группе больных с хронической депрессией. При лечении тяжелой депрессии эффективность сочетания антидепрессанта с нейролептиком в средних терапевтических дозах выше, чем монотерапия антидепрессантом. Применение трициклических антидепрессантов было более эффективно при лечении тяжелой депрессии по сравнению с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, но сопровождалось более частым развитием нежелательных лекарственных явлений. При анализе психофармакотера-

пии клинических типов депрессивных расстройств выявлены результаты, не достигающие степени статистической достоверности. Для уточнения полученных результатов следует проводить дальнейшие исследования на рандомизированных группах больных, стратифицированных по признаку клинического типа депрессии.

При оценке переносимости антидепрессивной терапии НЛР были выявлены у 64,7% пациентов. Чаще всего наблюдались ксеростомия, увеличение веса, седация и запоры. Реже – диспепсические проявления, тремор, появление/обострение тревоги или бессонницы, головная боль, тахикардия или ортостатическая гипотензия, нарушения аккомодации, затруднения мочеиспускания и нарушения менструального цикла. Сравнение переносимости терапии антидепрессантами различных классов показало большую долю нежелательных лекарственных явлений при применении антидепрессантов класса ТЦА по сравнению с другими классами. Развивавшиеся при применении антидепрессантов нежелательные лекарственные явления соответствовали фармакологическим свойствам лекарственных средств, не носили характер стойких. При адекватном подборе дозировок сохраняющиеся побочные эффекты купировались, иногда требовалось применение симптоматической терапии. Результаты оценки частоты их развития и тяжести соответствовали данным литературы [Bauer M et al, 2013; 2017; Linde K et al, 2015; Kennedy SH et al, 2016; Cipriani A et al, 2018].

Для определения генетических предикторов эффективности и переносимости терапии депрессивных расстройств был проведен анализ взаимосвязи генетических полиморфизмов гена серотонинового транспортера с фармакологическим ответом при применении СИОЗС и ТЦА. Результаты фармакогенетического исследования показали, что S-аллель полиморфизма 5-HTTLPR отрицательно влияет на эффективность и уровень достижения ремиссии при применении СИОЗС. В группе ТЦА столь значительных отличий в ответе на терапию и уровне достижения ремиссии между группами с различными генотипами по маркеру 5-HTTLPR получено не было. Сравнительный анализ эффективности терапии антидепрессантами разных классов в группах больных с различными генотипами выявил, что носители S-аллеля хуже отвечают на терапию СИОЗС по сравнению с ТЦА.

При анализе влияния генетических полиморфизмов изофермента CYP2D6 системы цитохрома P-450 на эффективность терапии антидепрессантами, метаболизируемыми данным изоферментом, не выявлено ассоциации с числом респондеров и уровнем достижения ремиссии. Скорость развития антидепрессивного эффекта у носителей генотипа *CYP2D6**4/*4 в первые 2 недели терапии была статистически значимо выше по сравнению с генотипами *1/*1, *1/*2, *1/*4, *1/*10, *1/*41, *2/*2, *2/*4, *2/*41, *4/*41. У носителей генотипа *4/*4, определяемых как «медленные» метаболитаторы, также значимо чаще и с большей выраженностью развивались побочные эффекты по сравнению с больными с фенотипами «распространенного» и

«промежуточного» метаболизм. Больным с генотипом $*4/*4$ антидепрессанты назначались только в минимальных и средних дозах – сравнение этой группы больных с носителями других аллельных вариантов выявило статистически значимые отличия.

Изофермент CYP2C19 участвует в биотрансформации амитриптилина, эсциталопрама, кломипрамина и сертралина [Samer CF et al, 2013]. Не было выявлено влияния генетических изменений CYP2C19 на эффективность терапии. Генотипы CYP2C19 $*1/*2$ и CYP2C19 $*2/*2$ статистически значимо ассоциированы с большей выраженностью нежелательных лекарственных явлений при терапии антидепрессантами, метаболизируемыми CYP2C19, по сравнению с генотипом CYP2C19 $*1/*1$.

Не выявлено статистически значимого влияния на эффективность терапии, уровень достижения ремиссии, скорость развития антидепрессивного эффекта, частоту развития и выраженность побочных эффектов для полиморфизмов STin2 гена SLC6A4; 3'VNTR гена SLC6A3; rs1045642, rs2032582 (3095G>A и 3095G>T), rs1128503 гена ABCB1.

Проведен анализ различных клинико-анамнестических факторов для выявления предикторов эффективности антидепрессивной терапии. Для группы больных с первым депрессивным эпизодом выявлены следующие прогностические факторы: положительные предикторы – более высокая приверженность терапии, применение ТЦА; отрицательные предикторы – наличие сенесто-ипохондрической и дисфорической симптоматики, более высокий уровень тревоги, отягощенность соматическими заболеваниями. При ранжировании предикторов эффективности антидепрессивной терапии наиболее значимыми прогностическими факторами являлись приверженность терапии и тяжесть депрессии. При терапии СИОЗС наибольшую отрицательную прогностическую значимость имел фактор носительства S-аллеля полиморфизма 5-HTTLPR.

Для больных с рекуррентной депрессией положительными предикторами были определены: приверженность терапии, полнота последней ремиссии, психогенное провоцирование текущего обострения, меньшая длительность заболевания. Неблагоприятным прогностическим признаком при лечении являлись тяжесть депрессии и сенесто-ипохондрический синдром. При терапии СИОЗС наиболее значимым предиктором был выделен генетический полиморфизм 5-HTTLPR – носительство S-аллеля приводило к достоверно худшему ответу. При терапии ТЦА наибольшую прогностическую значимость имели тяжесть депрессии до начала терапии и возраст дебюта заболевания.

Таким образом, психофармакотерапия депрессивных расстройств, учитывая их гетерогенность, должна быть дифференцированной в зависимости от различных клинических и социальных факторов. Наиболее значимым предиктором эффективности лечения является приверженность терапии, важной задачей является удержание пациента в терапевтической

программе, повышение его мотивации к лечению. С целью оптимизации антидепрессивной терапии рекомендуется применять индивидуализированный подход с использованием методов фармакогенетического тестирования. Подбор терапии с учетом результатов молекулярно-генетических исследований обеспечивает повышение эффективности лечения, снижение риска развития и выраженности нежелательных лекарственных явлений, а также более быстрый подбор препаратов, что способствует повышению комплаентности.

При выборе антидепрессивной фармакотерапии целесообразно проводить генотипирование по маркерам изоферментов системы цитохрома Р-450 CYP2D6 и CYP2C19. У носителей генотипа *CYP2D6**4/*4 и аллельного варианта *CYP2C19**2 необходима адекватная корректировка дозирования с назначением более низких стартовых доз и более медленным титрованием. Перед назначением СИОЗС целесообразно проводить генетические исследования полиморфного маркера гена серотонинового транспортера 5-HTTLPR. S-аллель по данному маркеру отрицательно влияет на эффективность СИОЗС. У гомозиготных носителей S-аллеля предпочтительно применение ТЦА с обязательным учетом сопутствующей соматической патологии.

Список использованных сокращений

- АКТГ** – адренокортикотропный гормон
ГГАС – гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы
КРГ – кортикотропин-релизинг гормон
КТ – рентгеновская компьютерная томография
МАО – моноаминоксидаза
МКБ-10 (ICD-10) – международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОШ – отношение шансов
ПАВ – психоактивные вещества
ПБ – психиатрическая больница
ПНД – психоневрологический диспансер
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
ТЦА – трициклические антидепрессанты
ЦНС – центральная нервная система
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЭКГ – электрокардиография (электрокардиограмма)
ЭЭГ – электроэнцефалография (электроэнцефалограмма)
BDNF – мозговой нейротрофический фактор
CGI (Clinical Global Impression) – Шкала общего клинического впечатления
CREB (cAMP response element-binding protein) – ц-АМФ зависимый транскрипционный фактор
GWAS (genome-wide association studies) – полногеномный поиск ассоциаций
DSM (Diagnostic and Statistical Manual) – Руководство по диагностике и статистике психических расстройств
ЕМ (extensive metabolizers) – «распространенные (активные, средние, нормальные) метаболитаторы
FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
IM (intermediate metabolizers) – «промежуточные» метаболитаторы

MADRS (Montgomery-Asberg depression rating scale) – Шкала оценки депрессий Монтгомери-Асберга

MMSE (Mini-Mental State Examination) – Мини-шкала оценки когнитивных функций

NIMH (National Institute of Mental Health) – Национальный Институт психического здоровья США

PM (poor metabolizers) – «медленные» метаболизаторы

SNP (Single Nucleotide Polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм

UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale) – Шкала оценки нежелательных лекарственных явлений

UM (ultrarapid metabolizers) – «быстрые» (сверхактивные) метаболизаторы

VNTR (Variable Number Tandem Repeat) – локус с переменным числом tandemных повторов

WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) – Всемирная федерация обществ биологической психиатрии

Приложение

Карта обследования

Для сбора клинических данных была разработана оригинальная карта обследования, включающая следующие показатели:

- Паспортные данные, включая национальность
- Диагноз заболевания (шифр МКБ 10)
- Сопутствующие психические расстройства
- Сопутствующие соматические заболевания
- Период наблюдения
- Анамнестические сведения:
 - Семейное положение и наличие детей
 - Уровень образования
 - Трудовая занятость и квалификация труда
 - Отягощенная наследственность по соматическим и психическим (отдельно аффективным) заболеваниям
 - Наличие перенесенной перинатальной патологии; невротических реакций в детстве, ранней детской психотравмы
 - Особенности формирования характерологических черт и эмоционального реагирования в детском возрасте
 - Наличие преморбидной личностной патологии и степень выраженности
 - Наличие расстройств влечения в анамнезе и длительность ремиссии
 - Наличие психотравмирующих ситуаций, их характер и связь с началом заболевания или последующими эпизодами
 - Наличие органических факторов в анамнезе (инфекционные заболевания, черепно-мозговые травмы, наркоз)
 - Менструальный цикл, возраст первой менструации, срок становления, наличие нарушений, эмоциональных и вегетативных проявлений
 - Беременности, роды
- Данные физикального обследования
 - Антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела, телосложение)
 - Наличие функциональных отклонений или хронических заболеваний (в стадии обострения или ремиссии) органов зрения, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, скелетно-мышечного аппарата, желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, почек, урогенитальной системы, половой сферы, кожи, эндокринных желез, нервной и иммунной систем.
- Данные лабораторно-инструментальных исследований
- Данные молекулярно-генетических исследований
- История настоящего заболевания
 - Возраст начала заболевания

- Длительность заболевания
- Тип течения
- Число эпизодов сниженного настроения
- Средняя длительность ремиссий
- Длительность последней ремиссии
- Число предыдущих госпитализаций
- Длительность предыдущей госпитализации
- Особенности предшествующей терапии (препараты, дозы, длительность, эффективность, причины смены, побочные эффекты)
- Изменение личности в течение заболевания
- Мнестико-интеллектуальное снижение в течение заболевания
- Нарушение семейных взаимоотношений в течение заболевания
- Снижение профессионального уровня в течение заболевания
- Психический статус
 - Психопатологический синдром
 - Характер установки на лечение
 - Критическое отношение к болезни
 - Данные шкалы комплаентности Мориски – Грин
- Фармакотерапия
 - Антидепрессант (название класс, режим дозирования)
 - Комбинированная терапия с препаратами других психофармакологических групп
 - Соматическая терапия
- Данные психометрических шкал в течение 12 недель терапии

Протокол молекулярно-генетических исследований

У пациентов для проведения лабораторных исследований брали два вида материала: соскоб с использованием буккального тампона, цельная кровь в пробирку с ЭДТА. Образцы цельной крови замораживали и хранили при температуре -30°C до проведения анализа. На первом этапе работы проводилось выделение из образцов цельной крови геномной ДНК с помощью набора реагентов «ArrowBlood DNA 500» (на станции NorDiagArrow).

Постановка полимеразной цепной реакции проводилась на приборе VeritiDx 96-Well Thermal Cycler согласно протоколам производителя компонентов реакционной смеси (мастер-микса, праймеров) с учетом их корректировки для получения достоверных и последовательных результатов (в том числе с дальнейшим проведением горизонтального электрофореза для визуализации продуктов). Праймеры для 5-HTTLPR, STin2, 3'-VNTR были подобраны с помощью программы «Primer-BLAST» (Таблица 24). Детекция продуктов реакции амплификации проводилась на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500xl. Результаты анализировались с помощью специализированного программного обеспечения для фрагментного анализа GeneMapper 5.0.

Табл. 24. Праймеры, использованные в исследовании

Полиморфизм	Последовательность праймеров
5-HTTLPR Forward Reverse	TCCTCCGCTTTGGCGCCTCTCC TGGGGGTTGCAGGGGAGATCCTG
STin2 Forward Reverse	GTCAGTATCACAGGCTGCGAG TCATGTTCTAGTCTTACGCCAGTG
3'-VNTR Forward Reverse	TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG CTTCCTGGAGGTCACGGCTCAAGG

Для системы биотрансформации и гликопротеина Р постановка полимеразной цепной реакции проводилась в режиме реального времени на амплификаторе CFX-96 (BIO-RAD) с использованием наборов реагентов для генотипирования SNPs TaqMan по 11 точкам (C_27102425_10; C_27102414_10; C_27102431_D0; C_11484460_40; C_34816116_20; C_25986767_70; C_27861809_10; C_7586657_20; C_7586662_10; C_11711720C_30; C_11711720D_40). Результаты анализировались с помощью программного обеспечения по двум каналам VIC и FAM.

Распределение аллелей и генотипов по изучаемым генетическим маркерам

Табл. 25. Распределение генотипов по маркерам 5-HTTLPR, STin2 гена *SLC6A4*, 3'-VNTR гена *SLC6A3* (n=188)

Генотипы по полиморфному маркеру 5-HTTLPR			Частота S-аллеля
LL	LS	SS	
0,41	0,39	0,20	0,40
Генотипы по полиморфному маркеру STin2			Частота S-аллеля
LL	LS	SS	
0,36	0,51	0,13	0,39
Генотипы по полиморфному маркеру 3'-VNTR			Частота аллеля с 9 повторами
10/10	9/10	9/9	
0,63	0,28	0,9	0,23

Табл. 26. Частота аллельных вариантов CYP2D6 среди больных с депрессивными расстройствами (n=98)

Аллель	Частота в исследовании	Распространенность среди европеоидов [Hicks JK et al, 2013]
*1	0,50	0,52
*2	0,26	0,27

*4	0,23	0,18
*10	0,03	0,03
*41	0,05	0,09

Табл. 27. Распределение генотипов *CYP2D6* среди больных с депрессивными расстройствами (n=98)

Генотип	абс, (%)	Фенотип
*1/*1	15 (15,3%)	«распространенные» метаболизаторы
*1/*2	23 (23,5%)	«распространенные» метаболизаторы
*1/*4	24 (24,5%)	«промежуточные» метаболизаторы
*1/*10	5 (5,1%)	«промежуточные» метаболизаторы
*1/*41	4 (4,1%)	«промежуточные» метаболизаторы
*2/*2	9 (9,2%)	«распространенные» метаболизаторы
*2/*4	6 (6,1%)	«промежуточные» метаболизаторы
*2/*41	3 (3,1%)	«промежуточные» метаболизаторы
*4/*4	8 (8,2%)	«медленные» метаболизаторы
*4/*41	1 (1,0%)	«промежуточные» метаболизаторы

Табл. 28. Частота аллельных вариантов *CYP2C19* среди больных с депрессивными расстройствами (n=98)

Аллель	Частота в исследовании	Распространенность среди европеоидов [Hicks JK et al, 2013]
*1	0,64	0,63
*2	0,17	0,15
*3	0	0,0042
*17	0,19	0,21

Табл. 29. Распределение генотипов *CYP2C19* среди больных с депрессивными расстройствами (n=98)

Генотип	абс, (%)	Фенотип
*1/*1	63 (64,3%)	«распространенные» метаболизаторы
*1/*2	15 (15,3%)	«промежуточные» метаболизаторы
*1/*17	16 (16,3%)	«промежуточные» метаболизаторы
*2/*2	1 (1,0%)	«медленные» метаболизаторы
*2/*17	1 (1,0%)	«промежуточные» метаболизаторы
*17/*17	2 (2,0%)	«быстрые» метаболизаторы

Табл. 30. Распределение генотипов *ABCB1* среди больных с депрессивными расстройствами (n=98)

	SNP	Генотип		
абс, (%)	rs1045642 (C3435T)	CC	TC	TT
		22 (22,4%)	45 (46,0%)	31 (31,6%)
	rs2032582 (G2677T/A)	GG	GT/A	TT
		26 (26,5%)	47 (48,0%)	25 (25,5%)
	rs1128503 (C1236T)	CC	TC	TT
		30 (30,6%)	40 (40,8%)	28 (28,6%)

Методы статистической обработки

Для анализа полученных данных применялись методы статистической обработки, рекомендованные для медико-биологических исследований [Риброва ОЮ, 2002, 2010; Буреева НН, 2007; Pituch KA, Stevens JP, 2016]. Математическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0. Параметры выборки оценивались стандартными методами описательной статистики для распределения, отличного от нормального. Сравнительный анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики. Для номинальных переменных использовались критерий хи-квадрат с поправкой Йетса, критерий Фишера (для групп менее 5-ти человек). Сравнение количественных переменных в независимых группах проводилось с помощью *U*-теста Манна-Уитни и теста Краскела-Уоллиса. Связь между количественными признаками оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов OddsRatio (OR) с 95% доверительным интервалом. Анализ влияния нескольких независимых переменных на выраженность депрессии или депрессивных симптомов проводился с использованием регрессионного анализа. Степень влияния оценивалась с помощью стандартизованного коэффициента регрессии Beta. Анализ влияния нескольких независимых переменных на ответ на терапию проводили с использованием логистической регрессии. Многофакторный анализ депрессивной симптоматики с целью определения возможности группирования на отдельные типы проводился с использованием факторного и кластерного анализов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Авдеева Т.И., Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А.* Депрессивные расстройства у больных пожилого возраста: возможность психометрической оценки с применением шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112(8): 56–62.
2. *Авруцкий Г.Я., Недува А.А.* Лечение психических больных. М.: Медицина, 1988.
3. *Балдессарини Р.* Медикаментозное лечение депрессии и тревожных расстройств. В кн.: Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под ред. А. Г. Гилмана. Москва: Практика; 2006. С. 350–82.
4. *Бауэр М., Пфенниг А., Северус Э., Вайбрау П.С., Ж. Ангст, Мюллер Х.-Ю.* Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств. Часть 2: Острое и продолженное лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год. Современная терапия психических расстройств, № 1/2016. С. 31-48.
5. *Боровиков В.П.* Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Учебное пособие для вузов / Москва, 2013.с288.
6. *Вертоградова О.П.* и др. Клинико-патогенетические аспекты типологии депрессий //Социальная и клиническая психиатрия. – 2012. – Т. 22. – №. 3.
7. *Вертоградова О.П.* Азафен. Лекарственные препараты, применяемые в психиатрии. М., 1980; с. 178–80.
8. *Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А., Максимов В.Н., Гагулин И.В.* Ассоциация депрессии с полиморфизмом генов нейромедиаторной системы головного мозга в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет мегаполиса Западной Сибири (г. Новосибирск). (Эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ «MONICA-psychosocial»). Обозрение психиатрии и медицинской психологии по 2, 2012, с.35-40.
9. *Гурович И.Я., Любов Е.Б.* Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии. М: Медпрактика-М 2003; 264.
10. *Е.С. Акарачкова, С.Б. Шварков, Е.В. Шишова.* Опыт амбулаторного применения антидепрессанта азафена у неврологических больных. Фарматека, №7, 2007, с. 73–77
11. *Иванец Н.Н., Винникова М.А., Мохначев С.О.* и др. Результаты слепого плацебо-контролируемого клинического исследования отечественного препарата Азафен (пипофезин). Психиатрия и психофармакотерапия, Том 9 № 2, с.33–37
12. *Иванец Н.Н., Тихонова Ю.Г., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И.* Лечение депрессии: современное состояние и перспективы развития фармакогенетических исследований. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 10. С. 108–116.
13. *Игнатьев И.В.* Полиморфизм гена MDR1: популяционные и фармакогенетические аспекты. Автореферат диссертации к.б.н. Москва 2007. С.26

14. Козырев В.Н., Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю. и соавт. Психотропные средства, применяемые в психиатрическом стационаре (фармакоэпидемиологические аспекты) // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103, № 11. С 25–32.
15. Коченков А. И., Толстова Ю. Н. Идеи латентно-структурного анализа Лазарсфельда в современной социологии // Социология: методология, методы, математическое моделирование, 2003, 16:127-149.
16. Краснов В.Н. Диагноз и классификация психических расстройств в русскоязычной психиатрии: раздел расстройств аффективного спектра. Социальная и клиническая психиатрия, 2010, 4:58–63.
17. Краснов В.Н. Проблемы современной диагностики депрессии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012;112(11): 3-10.
18. Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е., Старостина Е.Г. Психиатрия в первичном звене здравоохранения: новое решение старой проблемы. Социальная и клиническая психиатрия 2013; 23: 4: 5–13.
19. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины / В.Г. Кукес, С.В. Грачев, Д.А.Сычев, Г.В. Раменская. - М. ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 293 с.
20. Куликов А.Ю., Дедюрина Ю.М. Анализ стоимости болезни лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, в условиях здравоохранения Российской Федерации. Методы оценки соответствия. Фармакоэкономика. 2011. Т. 4. № 1. С. 1–2.
21. Марусин А.В. и др. Ассоциация полиморфизма 1342 A/G в экзоне 9 и длин tandemных повторов (VNTR) в 3'-некодирующей области (3'-UTR) гена переносчика дофамина DAT1 (SLC6A3) с риском формирования алкогольной зависимости в Западно-Сибирской популяции русских/Медицинская генетика. -2008. -№ 6. -С. 31-35.
22. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995.
23. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 11–2. С. 29–40.
24. Носкова Т.Г. Молекулярно-генетическое изучение предрасположенности к развитию униполярной депрессии в республике Башкортостан. Автореферат к.б.н., Уфа, 2010. С.22
25. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. Медицина, 1981. 208с.
26. Нуллер Ю.Л. Структура психических расстройств. – К.: Сфера, 2008. – 128 с.
27. Ожогина Н.А., Образцова М.К., Зедгенидзе О.В. и др. Применение Азафена для лечения аффективных нарушений у больных с острым коронарным синдромом. Психосоматические и соматоформные расстройства в клинической практике. Сб. материалов III Байкальской межрегиональной конференции. Иркутск, 2007; 20–2.

28. – Современная клиническая психиатрия. Москва: Экспертное бюро-М; 1997. 496 с.

29. *Псарева Н.А., Иванец Н.Н., Алеева Г.Н., Казаков Р.Е., Сычев Д.А., Кулес В.Г.* Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на эффективность и безопасность амитриптилина и азафена у пациентов с депрессивными расстройствами: имеются ли различия? Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия, 2013 №2, с.27–34.

30. *Реброва О.Ю.* Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2010, т. 110, № 11, с.71–74.

31. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиасфера, 2002. 312 с.

32. *Роскошная Д.В., Скальский С.В., Ступакова Л.В., Титов Д.С.* Сравнительная эффективность и безопасность применения антидепрессантов в постабстинентном периоде опийной наркомании. Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. С. 14–21.

33. *Савельева М.И., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Игнатьев И.В., Ташенова А., Гасанов Н.А., Раменская Г.В., Кулес В.Г.* Значение генетического полиморфизма изоферментов цитохрома р450 для персонализированного выбора и режимов дозирования антидепрессантов и антипсихотиков. Клиническая медицина. 2008. Т. 86. № 11. С. 22–28.

34. *Сердюк О., Овчинников А., Кутузова Н., Дробижев М., Ретюнский К.* Практика применения антидепрессантов в психиатрии (данные программы Циркадиан). Врач. 2010, № 2.с.2–5

35. Стандарт специализированной медицинской помощи больным с депрессиями с психотическими симптомами, тяжелой степени тяжести в стационарных условиях. Федеральный Закон № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». 2012. <http://psychiatr.ru/news/299#table2>

36. *Стаценко М.Е., Калашникова Ю.С.* Эффективность терапии артериальной гипертензии при назначении пипофезина пациентам пожилого возраста с аффективными расстройствами. Фарматека. 2009; 4: 77–82.

37. *Сычев Д.А.* Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Рекомендации для практикующих врачей. Москва, 2011.с 88.

38. *Ташенова А.И., Исмаилов Т.Г., Савельева М.И., Кулес В.Г.* Влияние полиморфизма гена MDR1, кодирующего Р-гликопротеин, на развитие неблагоприятных побочных реакций при применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля. Биомедицина. 2010. Т. 1. № 4. С. 46–50.

39. *Тиганов А.С.* под ред. Руководство по психиатрии в 2 т. М.: Медицина, 1999. т. 1–712 с, т. 2–784 с.

40. *Тювина Н.А., Прохорова С.В., Крук Я.В.* Эффективность азафена при лечении депрессивного эпизода легкой и средней степени тяжести. Психиатрия и психофармакотерапия, Том 7 № 4, с.198–200

41. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению рекуррентного депрессивного расстройства. Проект. М., 2019. <http://psychiatr.ru/news/164>
42. Шацберг АФ, Коул ДО, ДеБаттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии. Под ред. А.Б. Смулевича, С.В. Иванова. Москва: МЕД-пресс-информ; 2013. 608 с.
43. Abate KH. Gender disparity in prevalence of depression among patient population: a systematic review. *Ethiop J Health Sci.* 2013;23(3):283-288. doi:10.4314/ejhs.v23i3.11
44. Abou-Saleh MT, Müller-Oerlinghausen B, Coppen AJ. Lithium in the episode and suicide prophylaxis and in augmenting strategies in patients with unipolar depression. *Int J Bipolar Disord.* 2017;5(1):11. doi:10.1186/s40345-017-0080-x
45. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Heo M, Murphy CF, Shanmugham B, Gunning-Dixon F. Executive dysfunction and the course of geriatric depression. *Biol Psychiatry.* 2005;58(3):204-210. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.024
46. Alpert JE, Maddocks A, Nierenberg AA, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in childhood among adults with major depression. *Psychiatry Res.* 1996;62(3):213-219. doi:10.1016/0165-1781(96)02912-5
47. Amare AT, Schubert KO, Baune BT. Pharmacogenomics in the treatment of mood disorders: Strategies and Opportunities for personalized psychiatry. *EPMA J.* 2017;8(3):211-227. Published 2017 Sep 5. doi:10.1007/s13167-017-0112-8
48. American Psychiatric Association: Highlights of changes from DSM-IV-TR to DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. <http://www.dsm5.org/Documents/changes from dsm-iv-tr to dsm-5.pdf>.
49. Andersen SW, Clemow DB, Corya SA. Long-term weight gain in patients treated with open-label olanzapine in combination with fluoxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(11):1468-1476. doi:10.4088/jcp.v66n1118
50. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol.* 2008;22(4):343-396. doi:10.1177/0269881107088441
51. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys [published correction appears in *Int J Methods Psychiatr Res.* 2003;12(3):165]. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2003;12(1):3-21. doi:10.1002/mpr.138
52. Andrews PW, Bharwani A, Lee KR, Fox M, Thomson JA Jr. Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;51:164-188. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.01.018
53. Angst J, Clayton P. Premorbid personality of depressive, bipolar, and schizophrenic patients with special reference to suicidal issues. *Compr Psychiatry.* 1986;27(6):511-532. doi:10.1016/0010-440x(86)90055-6

54. *Angst J, Dobler-Mikola A.* Do the diagnostic criteria determine the sex ratio in depression?. *J Affect Disord.* 1984;7(3-4):189-198. doi:10.1016/0165-0327(84)90040-5

55. *Arias B, Catalán R, Gastó C, Gutiérrez B, Fañanás L.* Evidence for a combined genetic effect of the 5-HT(1A) receptor and serotonin transporter genes in the clinical outcome of major depressive patients treated with citalopram. *J Psychopharmacol.* 2005;19(2):166-172. doi:10.1177/0269881105049037

56. *Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14(5):334-385. doi:10.3109/15622975.2013.804195

57. *Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M.* Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(4):540-549. doi:10.4088/jcp.08m04629

58. *Bauer M, Severus E, Köhler S, et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry.* 2015;16(2):76-95. doi:10.3109/15622975.2014.1001786

59. *Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young AH, WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders.* Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.* 2017 Sep;21(3):166-176. DOI: 10.1080/13651501.2017.1306082.

60. *Baumann P.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 1996;31(6):444-469. doi:10.2165/00003088-199631060-00004

61. *Bayes AJ, Parker GB.* Comparison of guidelines for the treatment of unipolar depression: a focus on pharmacotherapy and neurostimulation. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;137(6):459-471. doi:10.1111/acps.12878

62. *Beard C, Millner AJ, Forgeard MJ, et al.* Network analysis of depression and anxiety symptom relationships in a psychiatric sample. *Psychol Med.* 2016;46(16):3359-3369. doi:10.1017/S0033291716002300

63. *Beijers, L., Wardenaar, K.J., van Loo, H.M. et al.* Data-driven biological subtypes of depression: systematic review of biological approaches to depression subtyping. *Mol Psychiatry* 24, 888–900 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0385-5>

64. *Benazzi F.* Depression with DSM-IV atypical features: a marker for bipolar II disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250(1):53-55. doi:10.1007/s004060050010

65. *Benedetti F, Barbini B, Bernasconi A, et al.* Lithium overcomes the influence of 5-HTTLPR gene polymorphism on antidepressant response to

sleep deprivation. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2):249-251. doi:10.1097/JCP.0b013e318167461e

66. *Berman RM, Fava M, Thase ME*, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr*. 2009;14(4):197-206. doi:10.1017/s1092852900020216

67. *Berman RM, Marcus RN, Swanink R*, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):843-853. doi:10.4088/jcp.v68n0604

68. *Bertilsson L, Dahl ML, Dalén P, Al-Shurbaji A*. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(2):111-122. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01548.x

69. *Blier P, Gobbi G, Turcotte JE*, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(7):457-465. doi:10.1016/j.euroneuro.2009.01.015

70. *Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R*. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):281-288. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09020186

71. *Bockting CL, ten Doesschate MC, Spijker J*, et al. Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. *Psychother Psychosom*. 2008;77(1):17-26. doi:10.1159/000110056

72. *Bondy B*. Pharmacogenomics in depression and antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(3):223-230.

73. *Border R, Johnson EC, Evans LM*, et al. No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples. *Am J Psychiatry*. 2019;176(5):376-387. doi:10.1176/appi.ajp.2018.18070881

74. *Borsboom D, Cramer AO*. Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:91-121. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050212-185608

75. *Borsboom D, Epskamp S, Kievit RA, Cramer AO, Schmittmann VD*. Transdiagnostic Networks: Commentary on Nolen-Hoeksema and Watkins (2011). *Perspect Psychol Sci*. 2011;6(6):610-614. doi:10.1177/1745691611425012

76. *Borsboom D*. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*. 2017;16(1):5-13. doi:10.1002/wps.20375

77. *Borsboom D*. Psychometric perspectives on diagnostic systems. *J Clin Psychol*. 2008;64(9):1089-1108. doi:10.1002/jclp.20503

78. *Boschloo L, van Borkulo CD, Borsboom D, Schoevers RA*. A Prospective Study on How Symptoms in a Network Predict the Onset of Depression. *Psychother Psychosom*. 2016;85(3):183-184. doi:10.1159/000442001

79. *Boyd A, Van de Velde S, Vilagut G, et al.* Gender differences in mental disorders and suicidality in Europe: results from a large cross-sectional population-based study. *J Affect Disord.* 2015;173:245-254. doi:10.1016/j.jad.2014.11.002

80. *Bradford LD.* CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics.* 2002;3(2):229-243. doi:10.1517/14622416.3.2.229

81. *Breitenstein B, Scheuer S, Pfister H, et al.* The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment: a pilot study. *CNS Spectr.* 2014;19(2):165-175. doi:10.1017/S1092852913000436

82. *Brodsky H, Luscombe G, Peisah C, Anstey K, Andrews G.* A 25-year longitudinal, comparison study of the outcome of depression. *Psychol Med.* 2001;31(8):1347-1359. doi:10.1017/s0033291701004743

83. *Bromet E, Andrade LH, Hwang I, et al.* Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9:90. Published 2011 Jul 26. doi:10.1186/1741-7015-9-90

84. *Bullock A, Williams J, Lavorato D, Patten S.* Recurrence of major depressive episodes is strongly dependent on the number of previous episodes. *Depress Anxiety.* 2014;31(1):72-76. doi:10.1002/da.22173

85. *Burke KC, Burke JD Jr, Regier DA, Rae DS.* Age at onset of selected mental disorders in five community populations. *Arch Gen Psychiatry.* 1990;47(6):511-518. doi:10.1001/archpsyc.1990.01810180011002

86. *Burns RA, Lock T, Edwards DR, et al.* Predictors of response to amine-specific antidepressants. *J Affect Disord.* 1995;35(3):97-106. doi:10.1016/0165-0327(95)00039-9

87. *Carli M, Reader TA.* Regulation of central serotonin transporters by chronic lithium: an autoradiographic study. *Synapse.* 1997;27(1):83-89. doi:10.1002/(SICI)1098-2396(199709)27:1<83::AID-SYN9>3.0.CO;2-9

88. *Cattaneo, A., Gennarelli, M., Uher, R. et al.* Candidate Genes Expression Profile Associated with Antidepressants Response in the GENDEP Study: Differentiating between Baseline 'Predictors' and Longitudinal 'Targets'. *Neuropsychopharmacol* 38, 377–385 (2013). <https://doi.org/10.1038/npp.2012.191>

89. *Chen S, Chou WH, Blouin RA, et al.* The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60(5):522-534. doi:10.1016/S0009-9236(96)90148-4

90. *Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018;391(10128):1357-1366. doi:10.1016/S0140-6736(17)32802-7

91. *Colman I, Naicker K, Zeng Y, Ataullahjan A, Senthilselvan A, Patten SB.* Predictors of long-term prognosis of depression. *CMAJ.* 2011;183(17):1969-1976. doi:10.1503/cmaj.110676

92. *Corponi F, Fabbri C, Serretti A*. Pharmacogenetics and Depression: A Critical Perspective. *Psychiatry Investig*. 2019;16(9):645-653. doi:10.30773/pi.2019.06.16
93. *Cramer AO, Waldorp LJ, van der Maas HL, Borsboom D*. Comorbidity: a network perspective. *Behav Brain Sci*. 2010;33(2-3):137-193. doi:10.1017/S0140525X09991567
94. *Crona L, Brådvik L*. Long-term course of severe depression: late remission and recurrence may be found in a follow-up after 38-53 years. *Ment Illn*. 2012;4(2):e17. Published 2012 Sep 6. doi:10.4081/mi.2012.e17
95. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet*. 2013;45(9):984-994. doi:10.1038/ng.2711
96. *Crossley NA, Bauer M*. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):935-940. doi:10.4088/jcp.v68n0617
97. *Cuthbert BN, Insel TR*. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med*. 2013;11:126. Published 2013 May 14. doi:10.1186/1741-7015-11-126
98. *Cuthbert BN*. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*. 2014;13(1):28-35. doi:10.1002/wps.20087
99. *Cyranowski JM, Frank E, Young E, Shear MK*. Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(1):21-27. doi:10.1001/archpsyc.57.1.21
100. *Daly AK*. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17(1):27-41. doi:10.1046/j.1472-8206.2003.00119.x
101. *Damberg M*. Transcription factor AP-2 and monoaminergic functions in the central nervous system. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005;112(10):1281-1296. doi:10.1007/s00702-005-0325-1
102. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;90(1):131-138. doi:10.1007/BF00172884
103. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord*. 1990;18(4):289-299. doi:10.1016/0165-0327(90)90081-i
104. *Dantzer R, Walker AK*. Is there a role for glutamate-mediated excitotoxicity in inflammation-induced depression?. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014;121(8):925-932. doi:10.1007/s00702-014-1187-1
105. dbSNP. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>
106. *de Jonge P, Mangano D, Whooley MA*. Differential association of cognitive and somatic depressive symptoms with heart rate variability in patients

with stable coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Psychosom Med.* 2007;69(8):735-739. doi:10.1097/PSY.0b013e31815743ca

107. *Dean L.* Amitriptyline Therapy and CYP2D6 and CYP2C19 Genotype. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, et al., editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425165/>

108. *Dekker J, Koelen JA, Peen J, Schoevers RA, Gijssbers-van Wijk C.* Gender differences in clinical features of depressed outpatients: preliminary evidence for subtyping of depression?. *Women Health.* 2007;46(4):19-38. doi:10.1300/j013v46n04_02

109. *Demopulos C, Fava M, McLean NE, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF.* Hypochondriacal concerns in depressed outpatients. *Psychosom Med.* 1996;58(4):314-320. doi:10.1097/00006842-199607000-00003

110. *Denninger JW, Papakostas GI, Mahal Y, et al.* Somatic symptoms in outpatients with major depressive disorder treated with fluoxetine. *Psychosomatics.* 2006;47(4):348-352. doi:10.1176/appi.psy.47.4.348

111. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>

112. *Donner NC, Lowry CA.* Sex differences in anxiety and emotional behavior. *Pflugers Arch.* 2013;465(5):601-626. doi:10.1007/s00424-013-1271-7

113. *Donoghue J, Hylan TR.* Antidepressant use in clinical practice: efficacy v. effectiveness. *Br J Psychiatry Suppl.* 2001;42:S9-S17. doi:10.1192/bjp.179.42.s9

114. *Donoghue J, Tylee A, Wildgust H.* Cross sectional database analysis of antidepressant prescribing in general practice in the United Kingdom, 1993-5. *BMJ.* 1996;313(7061):861-862. doi:10.1136/bmj.313.7061.861

115. *Donoghue J.* Antidepressant use patterns in clinical practices: comparisons among tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000;403:57-61. doi:10.1111/j.1600-0447.2000.tb10949.x

116. *Dorée JP, Des Rosiers J, Lew V, et al.* Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(2):333-341. doi:10.1185/030079906X162809

117. *Drago A, Ronchi DD, Serretti A.* 5-HT1A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPs for future studies. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(5):701-721. doi:10.1017/S1461145707008218

118. *Durgam S, Earley W, Guo H, et al.* Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(3):371-378. doi:10.4088/JCP.15m10070

119. *Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee HB, Bienvenu OJ, Zandi P.* Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder [published correction appears in *Arch Gen Psychiatry.* 2008 Jul;65(7):838. Lee, Ben Hochang [corrected to Lee, Hochang Benjamin]]. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(5):513-520. doi:10.1001/archpsyc.65.5.513

120. *Elhai JD, Naifeh JA, Forbes D, Ractliffe KC, Tamburrino M.* Heterogeneity in clinical presentations of posttraumatic stress disorder among medical patients: testing factor structure variation using factor mixture modeling. *J Trauma Stress.* 2011;24(4):435-443. doi:10.1002/jts.20653
121. *El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, et al.* Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(7):917-932. doi:10.1017/S1461145710000015
122. *Ernst C, Angst J.* The Zurich Study. XII. Sex differences in depression. Evidence from longitudinal epidemiological data. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1992;241(4):222-230. doi:10.1007/BF02190257
123. Explaining the rise in antidepressant prescribing: a descriptive study using the general practice research database. *BMJ.* 2009;339:b4361. doi:10.1136/bmj.b4361
124. *Eyal S, Ke B, Muzi M, et al.* Regional P-glycoprotein activity and inhibition at the human blood-brain barrier as imaged by positron emission tomography. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(5):579-585. doi:10.1038/clpt.2010.11
125. *Fava GA.* Road to nowhere. *World Psychiatry.* 2014;13(1):49-50. doi:10.1002/wps.20108
126. *Fava M, Abraham M, Alpert J, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF.* Gender differences in Axis I comorbidity among depressed outpatients. *J Affect Disord.* 1996;38(2-3):129-133. doi:10.1016/0165-0327(96)00004-3
127. *Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T.* Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 1997;154(3):426-428. doi:10.1176/ajp.154.3.426 (6)
128. *Fava M, Bouffides E, Pava JA, McCarthy MK, Steingard RJ, Rosenbaum JF.* Personality disorder comorbidity with major depression and response to fluoxetine treatment. *Psychother Psychosom.* 1994;62(3-4):160-167. doi:10.1159/000288918
129. *Fava M, Hoog SL, Judge RA, Kopp JB, Nilsson ME, Gonzales JS.* Acute efficacy of fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder including effects of baseline insomnia. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(2):137-147. doi:10.1097/00004714-200204000-00006
130. *Fava M, Labbate LA, Abraham ME, Rosenbaum JF.* Hypothyroidism and hyperthyroidism in major depression revisited. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(5):186-192.
131. *Fava M, Mischoulon D, Iosifescu D, et al.* A double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole adjunctive to antidepressant therapy among depressed outpatients with inadequate response to prior antidepressant therapy (ADAPT-A Study) [published correction appears in *Psychother Psychosom.* 2012;81(4):261]. *Psychother Psychosom.* 2012;81(2):87-97. doi:10.1159/000332050

132. *Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF.* Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry.* 1997;42(7):568-576. doi:10.1016/S0006-3223(96)00440-4 (a)
133. *Feng Y, Wigg KG, Makkar R, et al.* Sequence variation in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;139B(1):1-6. doi:10.1002/ajmg.b.30190
134. *Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al.* Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med.* 2013;10(11):e1001547. doi:10.1371/journal.pmed.1001547 (6).
135. *Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al.* The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010. *Plos ONE.* 2013 ;8(7):e69637. DOI: 10.1371/journal.pone.0069637. (a)
136. *Fischer AG, Jocham G, Ullsperger M.* Dual serotonergic signals: a key to understanding paradoxical effects? [published online ahead of print, 2014 Dec 10]. *Trends Cogn Sci.* 2014;S1364-6613(14)00237-X. doi:10.1016/j.tics.2014.11.004
137. *Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al.* Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(1):47-53. doi:10.1001/jama.2009.1943
138. *Frances A.* RDoC is necessary, but very oversold. *World Psychiatry.* 2014;13(1):47-49. doi:10.1002/wps.20102
139. *Freedman R, Lewis DA, Michels R, et al.* The initial field trials of DSM-5: new blooms and old thorns. *Am J Psychiatry.* 2013;170(1):1-5. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12091189
140. *Fried EI, Epskamp S, Nesse RM, Tuerlinckx F, Borsboom D.* What are 'good' depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord.* 2016;189:314-320. doi:10.1016/j.jad.2015.09.005
141. *Fried EI, Nesse RM, Zivin K, Guille C, Sen S.* Depression is more than the sum score of its parts: individual DSM symptoms have different risk factors. *Psychol Med.* 2014;44(10):2067-2076. doi:10.1017/S0033291713002900
142. *Fried EI, Nesse RM.* Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STAR*D study. *J Affect Disord.* 2015;172:96-102. doi:10.1016/j.jad.2014.10.010 (a)
143. *Fried EI, van Borkulo CD, Epskamp S, Schoevers RA, Tuerlinckx F, Borsboom D.* Measuring depression over time... Or not? Lack of unidimensionality and longitudinal measurement invariance in four common rating scales of depression. *Psychol Assess.* 2016;28(11):1354-1367. doi:10.1037/pas0000275
144. *Fried EI.* Moving forward: how depression heterogeneity hinders progress in treatment and research. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(5):423-425. doi:10.1080/14737175.2017.1307737

145. *Fried EI*. Problematic assumptions have slowed down depression research: why symptoms, not syndromes are the way forward. *Front Psychol*. 2015;6:309. Published 2015 Mar 23. doi:10.3389/fpsyg.2015.00309 (в)
146. *Fried, E.I., Nesse, R.M.* Depression sum-scores don't add up: why analyzing specific depression symptoms is essential. *BMC Med* 13, 72 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0325-4> (6)
147. *Friedman RA, Parides M, Baff R, Moran M, Kocsis JH*. Predictors of response to desipramine in dysthymia. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15(4):280-283. doi:10.1097/00004714-199508000-00007
148. *Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, et al*. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(4):303-312. doi:10.1007/s00228-003-0606-2
149. *Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al*. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003;361(9358):653-661. doi:10.1016/S0140-6736(03)12599-8
150. *Ghaemi SN, Vöhringer PA*. The heterogeneity of depression: an old debate renewed. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124(6):497. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01746.x
151. *Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Davis JM, Mann JJ*. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(6):572-579. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2044
152. *Gold PW, Chrousos GP*. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*. 2002;7(3):254-275. doi:10.1038/sj.mp.4001032
153. *Greden JF*. The burden of recurrent depression: causes, consequences, and future prospects. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 22:5-9.
154. *Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, et al*. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry*. 2003;64(12):1465-1475. doi:10.4088/jcp.v64n1211
155. *Grigoriadis S, Robinson GE*. Gender issues in depression. *Ann Clin Psychiatry*. 2007;19(4):247-255. doi:10.1080/10401230701653294
156. *Harald B, Gordon P*. Meta-review of depressive subtyping models. *J Affect Disord*. 2012;139(2):126-140. doi:10.1016/j.jad.2011.07.015
157. *Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen WA, Beekman AT*. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(3):184-191. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01519.x
158. *Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen WA, Beekman AT*. Recurrence of major depressive disorder and its predictors in the general population: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Psychol Med*. 2013;43(1):39-48. doi:10.1017/S0033291712002395

159. *Hek K, Demirkan A, Lahti J, et al.* A genome-wide association study of depressive symptoms. *Biol Psychiatry*. 2013;73(7):667-678. doi:10.1016/j.biopsych.2012.09.033
160. *Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127-134. doi:10.1002/cpt.147
161. *Hirschfeld RM, Russell JM, Delgado PL, et al.* Predictors of response to acute treatment of chronic and double depression with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(12):669-675. doi:10.4088/jcp.v59n1205
162. *Hong CJ, Chen TJ, Yu YW, Tsai SJ.* Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder. *Pharmacogenomics J*. 2006;6(1):27-33. doi:10.1038/sj.tpj.6500340
163. *Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, et al.* Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):343-352. doi:10.1038/s41593-018-0326-7
164. *Howard DM, Adams MJ, Shirali M, et al.* Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways. *Nat Commun*. 2018;9(1):1470. Published 2018 Apr 16. doi:10.1038/s41467-018-03819-3
165. *Huezo-Diaz P, Uher R, Smith R, et al.* Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry*. 2009;195(1):30-38. doi:10.1192/bjp.bp.108.062521
166. *Hyde CL, Nagle MW, Tian C, et al.* Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet*. 2016;48(9):1031-1036. doi:10.1038/ng.3623
167. *I Lorenzini K, Calmy A, Ambrosioni J, et al.* Serotonin syndrome following drug-drug interactions and CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphisms in an HIV-infected patient. *AIDS*. 2012;26(18):2417-2418. doi:10.1097/QAD.0b013e32835a11ba
168. *Ilyas S, Moncrieff J.* Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *Br J Psychiatry*. 2012;200(5):393-398. doi:10.1192/bjp.bp.111.104257
169. *Ingelman-Sundberg M.* Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J*. 2005;5(1):6-13. doi:10.1038/sj.tpj.6500285
170. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/F30-F39>
171. *Ionescu DF, Papakostas GI.* Experimental medication treatment approaches for depression. *Transl Psychiatry*. 2017;7(3):e1068. Published 2017 Mar 21. doi:10.1038/tp.2017.33

172. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17(2):111-126.
173. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis [published correction appears in *BMC Psychiatry.* 2017 May 3;17 (1):162]. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):58. Published 2017 Feb 8. doi:10.1186/s12888-016-1173-2
174. Jang KL, Livesley WJ, Taylor S, Stein MB, Moon EC. Heritability of individual depressive symptoms. *J Affect Disord.* 2004;80(2-3):125-133. doi:10.1016/S0165-0327(03)00108-3
175. Jani BD, McLean G, Nicholl BI, et al. Risk assessment and predicting outcomes in patients with depressive symptoms: a review of potential role of peripheral blood based biomarkers. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:18. Published 2015 Feb 2. doi:10.3389/fnhum.2015.00018
176. Johnson, C.F., Williams, B., MacGillivray, S.A. et al. 'Doing the right thing': factors influencing GP prescribing of antidepressants and prescribed doses. *BMC Fam Pract* 18, 72 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0643-z>
177. Jorm AF, Patten SB, Brugha TS, Mojtabai R. Has increased provision of treatment reduced the prevalence of common mental disorders? Review of the evidence from four countries. *World Psychiatry.* 2017;16(1):90-99. doi:10.1002/wps.20388
178. Joyce PR, Mulder RT, Cloninger CR. Temperament predicts clomipramine and desipramine response in major depression. *J Affect Disord.* 1994;30(1):35-46. doi:10.1016/0165-0327(94)90149-x
179. Jureidini J, Tonkin A. Overuse of antidepressant drugs for the treatment of depression. *CNS Drugs.* 2006;20(8):623-632. doi:10.2165/00023210-200620080-00002
180. Kamijima K, Higuchi T, Ishigooka J, et al. Aripiprazole augmentation to antidepressant therapy in Japanese patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (ADMIRE study). *J Affect Disord.* 2013;151(3):899-905. doi:10.1016/j.jad.2013.07.035
181. Kang AM, Palmatier MA, Kidd KK. Global variation of a 40-bp VNTR in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Biol Psychiatry.* 1999;46(2):151-160. doi:10.1016/s0006-3223(99)00101-8
182. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in Prescription Drug Use Among Adults in the United States From 1999-2012. *JAMA.* 2015;314(17):1818-1831. doi:10.1001/jama.2015.13766
183. Kapur, S., Phillips, A. & Insel, T. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it?. *Mol Psychiatry* 17, 1174–1179 (2012). <https://doi.org/10.1038/mp.2012.105>
184. Karger A. Geschlechtsspezifische Aspekte bei depressiven Erkrankungen [Gender differences in depression]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2014;57(9):1092-1098. doi:10.1007/s00103-014-2019-z

185. *Kato M, Fukuda T, Wakeno M, et al.* Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients. *Neuropsychobiology*. 2006;53(4):186-195. doi:10.1159/000094727

186. *Kato M, Serretti A.* Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2010;15(5):473-500. doi:10.1038/mp.2008.116

187. *Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, et al.* Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine [published correction appears in *Br J Psychiatry* 1995 Apr;166(4):544]. *Br J Psychiatry*. 1995;166(1):80-86. doi:10.1192/bjp.166.1.80

188. *Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, et al.* A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res*. 2009;43(3):205-214. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.05.003

189. *Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Norman WH.* Recovery and major depression: factors associated with twelve-month outcome. *Am J Psychiatry*. 1992;149(1):93-99. doi:10.1176/ajp.149.1.93

190. *Kemp AH, Gordon E, Rush AJ, Williams LM.* Improving the prediction of treatment response in depression: integration of clinical, cognitive, psychophysiological, neuroimaging, and genetic measures. *CNS Spectr*. 2008;13(12):1066-1088. doi:10.1017/s1092852900017120

191. *Kendler KS, Aggen SH, Li Y, et al.* The similarity of the structure of DSM-IV criteria for major depression in depressed women from China, the United States and Europe. *Psychol Med*. 2015;45(9):1945-1954. doi:10.1017/S0033291714003067

192. *Kendler KS, Gardner CO.* Sex differences in the pathways to major depression: a study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry*. 2014;171(4):426-435. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13101375

193. *Kendler KS, Kuhn J, Prescott CA.* The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *Am J Psychiatry*. 2004;161(4):631-636. doi:10.1176/appi.ajp.161.4.631

194. *Kendler KS, Myers J, Prescott CA.* Sex differences in the relationship between social support and risk for major depression: a longitudinal study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry*. 2005;162(2):250-256. doi:10.1176/appi.ajp.162.2.250

195. *Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments [published correction appears in *Can J Psychiatry*. 2017 May;62(5):356]. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-560. doi:10.1177/0706743716659417

196. *Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J.* The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long

perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109(5):339-344. doi:10.1046/j.1600-0447.2003.00266.x

197. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013;34:119-138. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114409

198. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord*. 1993;29(2-3):85-96. doi:10.1016/0165-0327(93)90026-g

199. Kessler RC, Walters EE. Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the National Comorbidity Survey. *Depress Anxiety*. 1998;7(1):3-14. doi:10.1002/(sici)1520-6394(1998)7:1<3::aid-da2>3.0.co;2-f

200. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord*. 1997;45(1-2):19-30. doi:10.1016/s0165-0327(97)00056-6

201. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry*. 2015;14(3):294-300. doi:10.1002/wps.20241

202. Kim DK, Lim SW, Lee S, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport*. 2000;11(1):215-219. doi:10.1097/00001756-200001170-00042

203. Kim H, Lim SW, Kim S, et al. Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression. *JAMA*. 2006;296(13):1609-1618. doi:10.1001/jama.296.13.1609

204. Kinrys G, Wygant LE. Transtornos de ansiedade em mulheres: gênero influencia o tratamento? [Anxiety disorders in women: does gender matter to treatment?]. *Braz J Psychiatry*. 2005;27 Suppl 2:S43-S50. doi:10.1590/s1516-44462005000600003

205. Kirchheiner J, Brösen K, Dahl ML, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages [published correction appears in *Acta Psychiatr Scand* 2001 Dec;104(6):475]. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104(3):173-192. doi:10.1034/j.1600-0447.2001.00299.x

206. Kirchheiner J, Nickchen K, Sasse J, Bauer M, Roots I, Brockmöller J. A 40-basepair VNTR polymorphism in the dopamine transporter (DAT1) gene and the rapid response to antidepressant treatment. *Pharmacogenomics J*. 2007;7(1):48-55. doi:10.1038/sj.tpj.6500398

207. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008;5(2):e45. doi:10.1371/journal.pmed.0050045

208. Kirsch I. Antidepressants and the Placebo Effect. *Z Psychol*. 2014;222(3):128-134. doi:10.1027/2151-2604/a000176

209. *Kirsch, Irving & Moore, Thomas & Scoboria, Alan & Nicholls, Sarah.* (2002). The Emperor's New Drugs: An Analysis of Antidepressant Medication Data Submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prevention & Treatment*, 5(1), Article 23. doi:10.1037/1522-3736.5.1.523a.
210. *Kirsch, Irving & Scoboria, Alan & Moore, Thomas.* (2002). Antidepressants and Placebos: Secrets, Revelations, and Unanswered Questions. *Prevention & Treatment*, 5(1), Article 33. doi:10.1037/1522-3736.5.1.533r.
211. *Kleeblatt J, Betzler F, Kilarski LL, Bschor T, Köhler S.* Efficacy of off-label augmentation in unipolar depression: A systematic review of the evidence. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(5):423-441. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.03.003
212. *Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME,* et al. Gender differences in chronic major and double depression. *J Affect Disord.* 2000;60(1):1-11. doi:10.1016/s0165-0327(99)00158-5
213. *Kotov R, Krueger RF, Watson D,* et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol.* 2017;126(4):454-477. doi:10.1037/abn0000258
214. *Kotov R, Krueger RF, Watson D.* A paradigm shift in psychiatric classification: the Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry.* 2018;17(1):24-25. doi:10.1002/wps.20478
215. *Kraft JB, Peters EJ, Slager SL,* et al. Analysis of association between the serotonin transporter and antidepressant response in a large clinical sample. *Biol Psychiatry.* 2007;61(6):734-742. doi:10.1016/j.biopsych.2006.07.017
216. *Kraft JB, Slager SL, McGrath PJ, Hamilton SP.* Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response. *Biol Psychiatry.* 2005;58(5):374-381. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.048
217. *Kuehner C.* Why is depression more common among women than among men?. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(2):146-158. doi:10.1016/S2215-0366(16)30263-2
218. *Kunugi H, Hattori M, Kato T,* et al. Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry.* 1997;2(6):457-462. doi:10.1038/sj.mp.4000334
219. *Lamers F, Cui L, Hickie IB,* et al. Familial aggregation and heritability of the melancholic and atypical subtypes of depression. *J Affect Disord.* 2016;204:241-246. doi:10.1016/j.jad.2016.06.040 (6)
220. *Lamers F, de Jonge P, Nolen WA,* et al. Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry.* 2010;71(12):1582-1589. doi:10.4088/JCP.09m05398blu
221. *Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman AT, Penninx BW.* Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry.* 2013;18(6):692-699. doi:10.1038/mp.2012.144

222. Lamers, F., Bot, M., Jansen, R., Chan, M.K., Cooper, J.D., Bahn, S., & Penninx, B.W. (2016). Serum proteomic profiles of depressive subtypes. *Translational psychiatry*, 6(7), e851. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.115> (a)
223. Lanza ST, Rhoades BL. Latent class analysis: an alternative perspective on subgroup analysis in prevention and treatment. *Prev Sci*. 2013;14(2):157-168. doi:10.1007/s11121-011-0201-1
224. Lee MS, Lee HY, Lee HJ, Ryu SH. Serotonin transporter promoter gene polymorphism and long-term outcome of antidepressant treatment. *Psychiatr Genet*. 2004;14(2):111-115. doi:10.1097/01.ypg.0000107928.32051.11
225. Lemonde S, Turecki G, Bakish D, et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. *J Neurosci*. 2003;23(25):8788-8799. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-25-08788.2003
226. Leuchter AF, Cook IA, Hamilton SP, et al. Biomarkers to predict antidepressant response. *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12(6):553-562. doi:10.1007/s11920-010-0160-4
227. Levin GM, Bowles TM, Ehret MJ, et al. Assessment of human serotonin 1A receptor polymorphisms and SSRI responsiveness. *Mol Diagn Ther*. 2002;11(3):155-160. doi:10.1007/BF03256237
228. Lewis CM, Ng MY, Butler AW, et al. Genome-wide association study of major recurrent depression in the U.K. population. *Am J Psychiatry*. 2010;167(8):949-957. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09091380
229. Li SH, Graham BM. Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex hormones. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(1):73-82. doi:10.1016/S2215-0366(16)30358-3
230. Linde K, Kriston L, Rücker G, et al. Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2015;13(1):69-79. doi:10.1370/afm.1687
231. Lindpaintner K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug discovery and development: an overview. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(4):398-410. doi:10.1515/CCLM.2003.063
232. Linnet K, Ejlsing TB. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(3):157-169. doi:10.1016/j.euroneuro.2007.06.003
233. Lockhart P, Guthrie B. Trends in primary care antidepressant prescribing 1995-2007: a longitudinal population database analysis. *Br J Gen Pract*. 2011;61(590):e565-e572. doi:10.3399/bjgp11X593848
234. Lux V, Kendler KS. Deconstructing major depression: a validation study of the DSM-IV symptomatic criteria. *Psychol Med*. 2010;40(10):1679-1690. doi:10.1017/S0033291709992157
235. MacDonald TM, McMahon AD, Reid IC, Fenton GW, McDevitt DG. Antidepressant drug use in primary care: a record linkage study in Tayside, Scotland. *BMJ*. 1996;313(7061):860-861. doi:10.1136/bmj.313.7061.860

236. *Maes M, Libbrecht I, van Hunsel F, Campens D, Meltzer HY.* Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(2):177-182. doi:10.1097/00004714-199904000-00014
237. *Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN.* Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;38:173-192. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.11.009
238. *Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, et al.* Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;147(9):593-602. doi:10.7326/0003-4819-147-9-200711060-00003
239. *Maj M.* Keeping an open attitude towards the RDoC project. *World Psychiatry.* 2014;13(1):1-3. doi:10.1002/wps.20111
240. *Maj M.* Narrowing the gap between ICD/DSM and RDoC constructs: possible steps and caveats. *World Psychiatry.* 2016;15(3):193-194. doi:10.1002/wps.20370
241. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Ripke S, Wray NR, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2013;18(4):497-511. doi:10.1038/mp.2012.21
242. *Malhotra AK, Murphy GM Jr, Kennedy JL.* Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry.* 2004;161(5):780-796. doi:10.1176/appi.ajp.161.5.780
243. *Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, et al.* The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(2):156-165. doi:10.1097/JCP.0b013e31816774f9
244. *Marquand AF, Wolfers T, Mennes M, Buitelaar J, Beckmann CF.* Beyond Lumping and Splitting: A Review of Computational Approaches for Stratifying Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2016;1(5):433-447. doi:10.1016/j.bpsc.2016.04.002
245. *Martis S, Peter I, Hulot JS, Kornreich R, Desnick RJ, Scott SA.* Multi-ethnic distribution of clinically relevant CYP2C genotypes and haplotypes. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(4):369-377. doi:10.1038/tpj.2012.10
246. *Mazure, C.M.* (1998). Life stressors as risk factors in depression. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 5(3), 291–313. doi:10.1111/j.1468-2850.1998.tb00151.x
247. *McIntyre A, Gendron A, McIntyre A.* Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety.* 2007;24(7):487-494. doi:10.1002/da.20275
248. *McNally, R.J., Robinaugh, D.J., Wu, G. W. Y., Wang, L., Deserno, M.K., & Borsboom, D.* (2015). Mental Disorders as Causal Systems: A Network Approach to Posttraumatic Stress Disorder. *Clinical Psychological Science*, 3(6), 836–849. doi:10.1177/2167702614553230

249. Merikangas KR, Zhang H, Avenevoli S, et al. Longitudinal trajectories of depression and anxiety in a prospective community study: the Zurich Cohort Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(10):993-1000. doi:10.1001/archpsyc.60.9.993
250. Meyer JH, Kapur S, Eisfeld B, et al. The effect of paroxetine on 5-HT(2A) receptors in depression: an [(18)F]setoperone PET imaging study. *Am J Psychiatry*. 2001;158(1):78-85. doi:10.1176/appi.ajp.158.1.78
251. Milaneschi Y, Lamers F, Peyrot WJ, et al. Polygenic dissection of major depression clinical heterogeneity. *Mol Psychiatry*. 2016;21(4):516-522. doi:10.1038/mp.2015.86
252. Millan MJ. On 'polypharmacy' and multi-target agents, complementary strategies for improving the treatment of depression: a comparative appraisal. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014 Jul;17(7):1009-1037. DOI: 10.1017/s1461145712001496.
253. Mischoulon D, Burger JK, Spillmann MK, Worthington JJ, Fava M, Alpert JE. Anemia and macrocytosis in the prediction of serum folate and vitamin B12 status, and treatment outcome in major depression. *J Psychosom Res*. 2000;49(3):183-187. doi:10.1016/s0022-3999(00)00158-6
254. Mocking RJ, Figueroa CA, Rive MM, et al. Vulnerability for new episodes in recurrent major depressive disorder: protocol for the longitudinal DELTA-neuroimaging cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(3):e009510. doi:10.1136/bmjopen-2015-009510
255. Monroe SM, Harkness KL. Recurrence in major depression: a conceptual analysis [published correction appears in *Psychol Rev*. 2011 Oct;118(4):674]. *Psychol Rev*. 2011;118(4):655-674. doi:10.1037/a0025190
256. Montoya A, Bruins R, Katzman MA, Blier P. The noradrenergic paradox: implications in the management of depression and anxiety. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:541-557. Published 2016 Mar 1. doi:10.2147/NDT.S91311
257. Moore TJ, Mattison DR. Adult Utilization of Psychiatric Drugs and Differences by Sex, Age, and Race [published correction appears in *JAMA Intern Med*. 2017 Mar 1;177(3):449]. *JAMA Intern Med*. 2017;177(2):274-275. doi:10.1001/jamainternmed.2016.7507
258. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999;156(7):1000-1006. doi:10.1176/ajp.156.7.1000
259. Mullins N, Lewis CM. Genetics of Depression: Progress at Last. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(8):43. doi:10.1007/s11920-017-0803-9
260. Mynors-Wallis L, Gath D. Predictors of treatment outcome for major depression in primary care. *Psychol Med*. 1997;27(3):731-736. doi:10.1017/s0033291796004126
261. Myung W, Song J, Lim SW, et al. Genetic association study of individual symptoms in depression. *Psychiatry Res*. 2012;198(3):400-406. doi:10.1016/j.psychres.2011.12.037
262. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition).

Leicester (UK): British Psychological Society; 2010. (NICE Clinical Guidelines, No. 90.) 9, INTRODUCTION TO PHARMACOLOGICAL AND PHYSICAL INTERVENTIONS. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63741/>

263. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline summary: Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. In: National Guideline Clearinghouse (NGC) [Web site]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); <https://guideline.gov>.

264. *Nazroo JY, Edwards AC, Brown GW*. Gender differences in the onset of depression following a shared life event: a study of couples. *Psychol Med*. 1997;27(1):9-19. doi:10.1017/s0033291796004187

265. *Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, Bowers MB Jr, Price LH*. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol Psychiatry*. 2004;55(3):296-300. doi:10.1016/j.biopsych.2003.08.007

266. *Nelson JC, Papakostas GI*. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2009;166(9):980-991. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09030312

267. *Newman JR, Ewing SE, McColl RD*, et al. Tridimensional personality questionnaire and treatment response in major depressive disorder: a negative study. *J Affect Disord*. 2000;57(1-3):241-247. doi:10.1016/s0165-0327(99)00046-4

268. *Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE*, et al. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 2000;157(9):1423-1428. doi:10.1176/appi.ajp.157.9.1423

269. *Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M*. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry*. 1995;152(10):1500-1503. doi:10.1176/ajp.152.10.1500

270. *Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M*, et al. Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: a STAR*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *J Psychiatr Res*. 2007;41(3-4):214-221. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.02.005

271. *Nikisch G, Eap CB, Baumann P*. Citalopram enantiomers in plasma and cerebrospinal fluid of ABCB1 genotyped depressive patients and clinical response: a pilot study. *Pharmacol Res*. 2008;58(5-6):344-347. doi:10.1016/j.phrs.2008.09.010

272. NIMH Research Domain Criteria (RDoC). <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>

273. *O'Brien FE, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF*. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings. *Br J Pharmacol*. 2012;165(2):289-312. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01557.x

274. *Odgerel Z, Talati A, Hamilton SP, Levinson DF, Weissman MM*. Genotyping serotonin transporter polymorphisms 5-HTTLPR and rs25531 in European- and African-American subjects from the National Institute of Mental Health's Collaborative Center for Genomic Studies. *Transl Psychiatry*. 2013;3(9):e307. Published 2013 Sep 24. doi:10.1038/tp.2013.80

275. *Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ*. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):101-108. doi:10.1176/appi.ajp.163.1.101
276. *Olfson M, Marcus SC*. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(8):848-856. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.81
277. *O'Neil A, Quirk SE, Housden S, et al*. Relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. *Am J Public Health*. 2014;104(10):e31-e42. doi:10.2105/AJPH.2014.302110
278. *Ostergaard SD, Jensen SO, Bech P*. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124(6):495-496. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01744.x
279. *Papakostas GI, Fava M, Baer L, et al*. Ziprasidone Augmentation of Escitalopram for Major Depressive Disorder: Efficacy Results From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(12):1251-1258. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14101251
280. *Papakostas GI, Fava M*. Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):439-451
281. *Papakostas GI, McGrath P, Stewart J, et al*. Psychic and somatic anxiety symptoms as predictors of response to fluoxetine in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2008;161(1):116-120. doi:10.1016/j.psychres.2008.02.011
282. *Papakostas GI, Petersen T, Homberger CH, et al*. Hopelessness as a predictor of non-response to fluoxetine in major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2007;19(1):5-8. doi:10.1080/10401230601163451
283. *Papakostas GI, Petersen T, Iosifescu DV, et al*. Obesity among outpatients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(1):59-63. doi:10.1017/S1461145704004602 (a)
284. *Papakostas GI, Petersen T, Lebowitz BD, et al*. The relationship between serum folate, vitamin B12, and homocysteine levels in major depressive disorder and the timing of improvement with fluoxetine [published correction appears in *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005 Dec;8(4):528]. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(4):523-528. doi:10.1017/S1461145705005195 (6)
285. *Papakostas GI, Petersen TJ, Iosifescu DV, et al*. Somatic symptoms as predictors of time to onset of response to fluoxetine in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):543-546. doi:10.4088/jcp.v65n0414
286. *Parker GF*. DSM-5 and psychotic and mood disorders. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2014;42(2):182-190.
287. *Parsey RV, Olvet DM, Oquendo MA, Huang YY, Ogden RT, Mann JJ*. Higher 5-HT1A receptor binding potential during a major depressive episode predicts poor treatment response: preliminary data from a naturalistic study. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(8):1745-1749. doi:10.1038/sj.npp.1300992
288. *Patience DA, McGuire RJ, Scott AI, Freeman CP*. The Edinburgh Primary Care Depression Study: personality disorder and outcome. *Br J Psychiatry*. 1995;167(3):324-330. doi:10.1192/bjp.167.3.324

289. *Patten SB, Wang JL, Williams JV, et al.* Descriptive epidemiology of major depression in Canada. *Can J Psychiatry*. 2006;51(2):84-90. doi:10.1177/070674370605100204

290. *Paykel ES.* Life events and affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*. 2003 (418):61-66. DOI: 10.1034/j.1600-0447.108.s418.13.x.

291. *Peedicayil J.* Identification of Biomarkers in Neuropsychiatric Disorders Based on Systems Biology and Epigenetics. *Front Genet*. 2019;10:985. Published 2019 Oct 11. doi:10.3389/fgene.2019.00985

292. *Penninx, B.W., Milaneschi, Y., Lamers, F. et al.* Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med* 11, 129 (2013). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-129>

293. *Petersen T, Papakostas GI, Bottonari K, et al.* NEO-FFI factor scores as predictors of clinical response to fluoxetine in depressed outpatients. *Psychiatry Res*. 2002;109(1):9-16. doi:10.1016/s0165-1781(01)00359-6

294. *Pettit JW, Lewinsohn PM, Joiner TE Jr.* Propagation of major depressive disorder: relationship between first episode symptoms and recurrence. *Psychiatry Res*. 2006;141(3):271-278. doi:10.1016/j.psychres.2005.07.022

295. *Phillips MR.* Will RDoC hasten the decline of America's global leadership role in mental health?. *World Psychiatry*. 2014;13(1):40–41. doi:10.1002/wps.20098

296. *Piccinelli M, Wilkinson G.* Gender differences in depression. *Critical review. Br J Psychiatry*. 2000;177:486–492. doi:10.1192/bjp.177.6.486

297. *Pigott HE, Leventhal AM, Alter GS, Boren JJ.* Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychother Psychosom*. 2010;79(5):267-279. doi:10.1159/000318293

298. *Pinsonneault JK, Han DD, Burdick KE, et al.* Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(8):1644-1655. doi:10.1038/npp.2011.45

299. *Pituch KA and Stevens JP:* Applied multivariate statistics for the social sciences. Sixth edition. New York, NY US: Routledge/Taylor & Francis Group; 2016.

300. *Porcelli S, Drago A, Fabbri C, Gibiino S, Calati R, Serretti A.* Pharmacogenetics of antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci*. 2011;36(2):87-113. doi:10.1503/jpn.100059

301. *Porcelli S, Fabbri C, Serretti A.* Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(4):239-258. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.10.003

302. *Pratt LA, Brody DJ, Gu Q.* Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005-2008. *NCHS Data Brief*. 2011;(76):1-8.

303. *Prieto-Alhambra D, Petri H, Goldenberg JS, et al.* Excess risk of hip fractures attributable to the use of antidepressants in five European countries and the USA. *Osteoporos Int*. 2014;25(3):847-855. doi:10.1007/s00198-013-2612-2

304. *Primo de Carvalho Alves L, Pio de Almeida Fleck M, Boni A, Sica da Rocha N.* The Major Depressive Disorder Hierarchy: Rasch Analysis of 6 items of the Hamilton Depression Scale Covering the Continuum of Depressive Syndrome. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170000. Published 2017 Jan 23. doi:10.1371/journal.pone.0170000
305. *Psaltopoulou T, Sergeantanis TN, Panagiotakos DB, Sergeantanis IN, Kosti R, Scarmeas N.* Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol.* 2013;74(4):580-591. doi:10.1002/ana.23944
306. Public Health Scotland. Prescribing and Medicines. Medicines used in Mental Health, Years 2004/05 – 2014/15. https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Prescribing-and-Medicines/_docs/Publication-of-Prescribing-Data-Summary-Report-v6.pdf.
307. *Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al.* Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation [published correction appears in *Neuropsychopharmacology.* 2006 Nov;31(11):2514] [published correction appears in *Neuropsychopharmacology.* 2007 May;32(5):1208]. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(11):2505-2513. doi:10.1038/sj.npp.1301113
308. *Reich JH.* Effect of DSM-III personality disorders on outcome of tricyclic antidepressant-treated nonpsychotic outpatients with major or minor depressive disorder. *Psychiatry Res.* 1990;32(2):175-181. doi:10.1016/0165-1781(90)90084-i
309. *Reisner SL, Katz-Wise SL, Gordon AR, Corliss HL, Austin SB.* Social Epidemiology of Depression and Anxiety by Gender Identity. *J Adolesc Health.* 2016;59(2):203-208. doi:10.1016/j.jadohealth.2016.04.006
310. *Riecher-Rössler A.* Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(1):63-72. doi:10.1016/S2215-0366(16)30379-0 (a)
311. *Riecher-Rössler A.* Prospects for the classification of mental disorders in women. *European Psychiatry: the Journal of the Association of European Psychiatrists.* 2010 May;25(4):189-196. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2009.03.002.
312. *Riecher-Rössler A.* Sex and gender differences in mental disorders. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(1):8-9. doi:10.1016/S2215-0366(16)30348-0 (b)
313. *Rising K, Bacchetti P, Bero L.* Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation [published correction appears in *PLoS Med.* 2009 Jan;6(1). doi: 10.1371/journal.Pmed.1000017]. *PLoS Med.* 2008;5(11):e217. doi:10.1371/journal.pmed.0050217
314. *Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT, Begg EJ, Kennedy MA.* A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J.* 2002;2(3):191-196. doi:10.1038/sj.tpj.6500099
315. *Roest AM, Thombs BD, Grace SL, Stewart DE, Abbey SE, de Jonge P.* Somatic/affective symptoms, but not cognitive/affective symptoms, of depression

after acute coronary syndrome are associated with 12-month all-cause mortality. *J Affect Disord.* 2011;131(1-3):158-163. doi:10.1016/j.jad.2010.11.018

316. *Rosenhagen MC, Uhr M.* The clinical impact of ABCB1 polymorphisms on the treatment of psychiatric diseases. *Curr Pharm Des.* 2011;17(26):2843-2851. doi:10.2174/138161211797440140

317. *Rotermann M, Sanmartin C, Hennessy D, Arthur M.* Prescription medication use by Canadians aged 6 to 79. *Health Rep.* 2014;25(6):3-9.

318. *Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al.* Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry.* 2011;168(7):689-701. doi:10.1176/appi.ajp.2011.10111645

319. *Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, et al.* STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs.* 2009;23(8):627-647. doi:10.2165/00023210-200923080-00001

320. *Rush AJ.* Combining antidepressant medications: a good idea?. *Am J Psychiatry.* 2010;167(3):241-243. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09121768

321. *Rush AJ.* Limitations in efficacy of antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 10:8-10 (a)

322. *Rush AJ.* The varied clinical presentations of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 8:4-10 (6)

323. *Russell JM, Koran LM, Rush J, et al.* Effect of concurrent anxiety on response to sertraline and imipramine in patients with chronic depression. *Depress Anxiety.* 2001;13(1):18-27. doi:10.1002/1520-6394(2001)13:1<18::aid-da3>3.0.co;2-m

324. *Sáiz PA, García-Portilla MP, Arango C, et al.* Genetic polymorphisms in the dopamine-2 receptor (DRD2), dopamine-3 receptor (DRD3), and dopamine transporter (SLC6A3) genes in schizophrenia: Data from an association study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(1):26-31. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.09.008

325. *Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K.* MDR1 genotype-related pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Biol Pharm Bull.* 2002;25(11):1391-1400. doi:10.1248/bpb.25.1391

326. *Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA.* Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther.* 2013;17(3):165-184. doi:10.1007/s40291-013-0028-5

327. *Sanacora G, Treccani G, Popoli M.* Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology.* 2012;62(1):63-77. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.07.036

328. *Sato T, Hirano S, Narita T, et al.* Temperament and character inventory dimensions as a predictor of response to antidepressant treatment in major depression. *J Affect Disord.* 1999;56(2-3):153-161. doi:10.1016/s0165-0327(99)00047-6

329. *Saung WT, Narasimhan S, Lohoff FW.* Lack of influence of DAT1 and DRD2 gene variants on antidepressant response in generalized anxiety disorder.

Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 29. doi:10.1002/hup.2404.

330. *Schmittmann VD, Cramer AO, Waldorp LJ, Epskamp S, Kievit RA, Borsboom D.* Deconstructing the construct: A network perspective on psychological phenomena. *New Ideas in Psychology*. 2013;31(1):43–53. doi: 10.1016/j.newideapsych.2011.02.007

331. *Scholes S, Faulding S, Mindell J.* Use of prescribed medicines. NHS Health Survey for England. 2013; Chapter 5. <https://digital.nhs.uk/media/25813/Health-Survey-for-England-2013-Chapter-5-Prescribed-medicines/Any/HSE2013-Ch5-pres-meds>.

332. *Schwabe I, Milaneschi Y, Gerring Z, et al.* Unraveling the genetic architecture of major depressive disorder: merits and pitfalls of the approaches used in genome-wide association studies. *Psychol Med*. 2019;49(16):2646–2656. doi:10.1017/S0033291719002502

333. *Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(2):328–332. doi:10.1038/clpt.2011.132

334. *Scott SA, Sangkuhl K, Shuldiner AR, et al.* PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(2):159–165. doi:10.1097/FPC.0b013e32834d4962

335. *Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T.* Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*. 2007;12(3):247–257. doi:10.1038/sj.mp.4001926

336. *Serretti A.* Genetics and pharmacogenetics of mood disorders. *Genetyka i farmakogenetyka zaburzeń nastroju*. *Psychiatr Pol*. 2017;51(2):197–203. doi:10.12740/PP/68914

337. *Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al.* A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(1):131–134. doi:10.1176/appi.ajp.158.1.131

338. *Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, et al.* Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1289–1297. doi:10.4088/jcp.v66n1012

339. *Si T, Wang P.* When is antidepressant polypharmacy appropriate in the treatment of depression?. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2014;26(6):357–359. doi:10.11919/j.issn.1002-0829.214152

340. *Silverstein B.* Gender difference in the prevalence of clinical depression: the role played by depression associated with somatic symptoms. *Am J Psychiatry*. 1999;156(3):480–482. doi:10.1176/ajp.156.3.480

341. *Simon GE, Heiligenstein JH, Grothaus L, Katon W, Revicki D.* Should anxiety and insomnia influence antidepressant selection: a randomized comparison

of fluoxetine and imipramine. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(2):49-55. doi:10.4088/jcp.v59n0202

342. *Simon GE*. Social and economic burden of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):208-215. doi:10.1016/s0006-3223(03)00420-7

343. *Singh AB, Bousman CA, Ng CH, Byron K, Berk M*. ABCB1 polymorphism predicts escitalopram dose needed for remission in major depression. *Transl Psychiatry*. 2012;2(11):e198. Published 2012 Nov 27. doi:10.1038/tp.2012.115

344. *Smith DF*. Quest for biomarkers of treatment-resistant depression: shifting the paradigm toward risk. *Front Psychiatry*. 2013;4:57. Published 2013 Jun 18. doi:10.3389/fpsy.2013.00057

345. *Smits K, Smits L, Peeters F*, et al. Serotonin transporter polymorphisms and the occurrence of adverse events during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(3):137-143. doi:10.1097/YIC.0b013e328014822a

346. *Smits KM, Smits LJ, Peeters FP*, et al. The influence of 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene on treatment effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depressive patients. *Psychiatr Genet*. 2008;18(4):184-190. doi:10.1097/YPG.0b013e3283050aca

347. SNPedia. <https://www.snpedia.com/index.php/DbSNP>

348. *Sonawalla SB, Papakostas GI, Petersen TJ*, et al. Elevated cholesterol levels associated with nonresponse to fluoxetine treatment in major depressive disorder. *Psychosomatics*. 2002;43(4):310-316. doi:10.1176/appi.psy.43.4.310

349. *Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA*. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry*. 2002;181:208-213. doi:10.1192/bjp.181.3.208

350. *Staeker J, Leucht S, Laika B, Steimer W*. Polymorphisms in serotonergic pathways influence the outcome of antidepressant therapy in psychiatric inpatients. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(1):20-31. doi:10.1089/gtmb.2013.0217

351. *Stahl SM, Lee-Zimmerman C, Cartwright S, Morrisette DA*. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr Drug Targets*. 2013;14(5):578-585. doi:10.2174/1389450111314050007

352. *Steinert C, Hofmann M, Kruse J, Leichsenring F*. The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. *J Affect Disord*. 2014;152-154:65-75. doi:10.1016/j.jad.2013.10.017

353. *Stephenson CP, Karanges E, McGregor IS*. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47(1):74-87. doi:10.1177/0004867412466595

354. *Stetler C, Miller GE*. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*. 2011;73(2):114-126. doi:10.1097/PSY.0b013e31820ad12b

355. *Stewart, Jonathan.* (2014). Atypical Depression: History and Future. *Psychiatric Annals*. 44. 557-562. 10.3928/00485713-20141208-04.
356. *Strawbridge R, Young AH, Cleare AJ.* Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1245-1262. doi:10.2147/NDT.S114542
357. *Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M.* Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012;13(8):537-551. doi:10.1038/nrg3240
358. *Sychev DA, Shuev GN, Suleymanov SS, et al.* Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, and SLCO1B1 gene-polymorphism frequency in Russian and Nanai populations. *Pharmgenomics Pers Med*. 2017;10:93-99. Published 2017 Mar 31. doi:10.2147/PGPM.S129665
359. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
360. *Takayanagi Y, Spira AP, Bienvenu OJ, et al.* Antidepressant use and lifetime history of mental disorders in a community sample: results from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(1):40-44. doi:10.4088/JCP.13m08824
361. *ten Doerschate MC, Bockting CL, Koeter MW, Schene AH.* Predictors of nonadherence to continuation and maintenance antidepressant medication in patients with remitted recurrent depression. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(1):63-69. doi:10.4088/jcp.08m04119 (a).
362. *ten Doerschate MC, Bockting CL, Schene AH.* Adherence to continuation and maintenance antidepressant use in recurrent depression. *J Affect Disord*. 2009;115(1-2):167-170. doi:10.1016/j.jad.2008.07.011 (6).
363. The Pharmacogene Variation Consortium. <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>
364. The Pharmacogene Variation Consortium. <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19>
365. *Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al.* Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28-40. doi:10.1176/appi.ajp.163.1.28
366. *Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R.* Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008;358(3):252-260. doi:10.1056/NEJMsa065779
367. *Tylee A, Walters P.* Underrecognition of anxiety and mood disorders in primary care: why does the problem exist and what can be done?. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 2:27-30.
368. *Uher R, Muthén B, Souery D, et al.* Trajectories of change in depression severity during treatment with antidepressants. *Psychol Med*. 2010;40(8):1367-1377. doi:10.1017/S0033291709991528

369. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N, et al. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol Med.* 2012;42(5):967-980. doi:10.1017/S0033291711001905

370. Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron.* 2008;57(2):203-209. doi:10.1016/j.neuron.2007.11.017

371. van Loo HM, de Jonge P, Romeijn JW, Kessler RC, Schoevers RA. Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. *BMC Med.* 2012;10:156. Published 2012 Dec 4. doi:10.1186/1741-7015-10-156

372. van Loo, H.M., Aggen, S.H., Gardner, C.O., & Kendler, K.S. (2018). Sex similarities and differences in risk factors for recurrence of major depression. *Psychological Medicine*, 48(10), 1685-1693. doi:10.1017/S0033291717003178

373. Veronezi BP, Moffa AH, Carvalho AF, et al. Evidence for increased motor cortical facilitation and decreased inhibition in atypical depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;134(2):172-182. doi:10.1111/acps.12565

374. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added]]. *Lancet.* 2012;380(9859):2163-2196. doi:10.1016/S0140-6736(12)61729-2

375. Wakefield JC. Wittgenstein's nightmare: why the RDoC grid needs a conceptual dimension. *World Psychiatry.* 2014;13(1):38-40. doi:10.1002/wps.20097

376. Wang D, Poi MJ, Sun X, Gaedigk A, Leeder JS, Sadee W. Common CYP2D6 polymorphisms affecting alternative splicing and transcription: long-range haplotypes with two regulatory variants modulate CYP2D6 activity. *Hum Mol Genet.* 2014;23(1):268-278. doi:10.1093/hmg/ddt417

377. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA.* 1996;276(4):293-299.

378. Wichers M, Groot PC; Psychosystems, ESM Group, EWS Group. Critical Slowing Down as a Personalized Early Warning Signal for Depression. *Psychother Psychosom.* 2016;85(2):114-116. doi:10.1159/000441458

379. World Health Organisation. Depression. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/ru/index.html>

380. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet.* 2018;50(5):668-681. doi:10.1038/s41588-018-0090-3

381. Yamauchi M, Miyara T, Matsushima T, Imanishi T. Desensitization of 5-HT_{2A} receptor function by chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors. *Brain Res.* 2006;1067(1):164-169. doi:10.1016/j.brainres.2005.10.075

382. Yoshida K, Ito K, Sato K, et al. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine

in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(2):383-386. doi:10.1016/s0278-5846(01)00287-1

383. *Yoshida K, Takahashi H, Higuchi H*, et al. Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1575-1580. doi:10.1176/appi.ajp.161.9.1575

384. *Yoshimura R, Umene-Nakano W, Suzuki A*, et al. Rapid response to paroxetine is associated with plasma paroxetine levels at 4 but not 8 weeks of treatment, and is independent of serotonin transporter promoter polymorphism in Japanese depressed patients. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(6):489-494. doi:10.1002/hup.1043

385. *Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M*. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004;369(1):23-37. doi:10.1007/s00210-003-0832-2

386. *Zimmerman M, Posternak M, Friedman M*, et al. Which factors influence psychiatrists' selection of antidepressants?. *Am J Psychiatry*. 2004;161(7):1285-1289. doi:10.1176/appi.ajp.161.7.1285

387. *Zucker KJ*. Reports from the DSM-V Work Group on sexual and gender identity disorders. *Arch Sex Behav*. 2010;39(2):217-220. doi:10.1007/s10508-009-9548-9

388. *Zullino D, Preisig M, Baumann P*. Lithium augmentation in venlafaxine-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(2):242-243. doi:10.1097/00004714-200104000-00021

ОБ АВТОРАХ

Иванец Николай Николаевич

Член-корр. РАН, Заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, Почетный заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9.

Тел.: (499) 246-69-51

e-mail: nivanets@mail.ru

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-0013-5031>

Кинкулькина Марина Аркадьевна

Член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9.

Тел.: (499) 245-08-49; (495) 789-23-09

e-mail: kinkulkina@gmail.com

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8386-758X>

Тихонова Юлия Гулямовна

Доктор медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9.

Тел.: (499) 245-08-49; (917) 554-59-73

e-mail: j.tyhonova@gmail.com

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-6071-2796>

Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г.

**ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА
МОНОПОЛЯРНОГО ТЕЧЕНИЯ
КЛИНИКА, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ
К ТЕРАПИИ**

Формат 70х90 1/8

Гарнитура Times

Усл.-п. л. 33,64. Уч.-изд. л. 13,05

Тираж 300 экз.

Издатель – Российская академия наук

Верстка и печать – УНИД РАН

Отпечатано в экспериментальной цифровой типографии РАН

Издается по решению Научно-издательского совета

Российской академии наук (НИСО РАН)

и распространяется бесплатно