

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»

На правах рукописи

Захарова Наталья Вячеславовна

РЕМИССИИ ПРИ РЕКУРРЕНТНОМ ДЕПРЕССИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ
(эпидемиология, типологическая дифференциация, терапия)

Специальность: 14.01.06 – психиатрия (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Романов Дмитрий Владимирович

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РЕМИССИЙ.....	50
ГЛАВА 4. ТИПОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ РЕМИССИЙ.....	71
ГЛАВА 5. ТЕРАПИЯ	119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	141
ВЫВОДЫ	159
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве обусловлена уже тем фактом, что само понятие «ремиссия» до настоящего времени остается во многом неопределенным. Ремиссия при рекуррентной депрессии – этап заболевания, характеризующийся «затуханием» аффективных психопатологических проявлений, вплоть до возвращения к доболезненному состоянию – *restitutio ad integrum* [Ганнушкин П.Б., 1933; Смулевич А.Б., 2013]. При этом большинством авторов ремиссия фактически определяется как период аффективной болезни, при котором состояние пациента больше не соответствует критериям депрессии [Bolland R. J., Keller M. B., 2002; McIntyre R. et al., 2002; Lam R.W., Kennedy S.H., 2004]. Существующие же стандартизованные критерии ремиссии, предложенные «согласительной комиссией по депрессивной патологии» [Frank E. et al., 1991], основаны на психометрическом подходе – базируются на оценке состояния с помощью Шкалы Депрессии Гамильтона (HDRS-17): состоянию ремиссии соответствует суммарный балл, равный или менее 7 баллам из 52 максимально возможных. Таким образом, ремиссия не определяется исключительно как полное исчезновение симптомов, а допускает наличие в клинической картине остаточных «минимальных расстройств» (резидуальных симптомов), не препятствующих обычному уровню функционирования. В свою очередь проблема психопатологических и патохарактерологических проявлений, определяющих клиническую структуру ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве, в отличие от психометрических параметров, остается недостаточно разработана.

Актуальным представляется создание типологической дифференциации ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве, основанной на психопатологической характеристике преобладающей остаточной симптоматики и учитывающей ее интеракции с конституциональными патохарактерологическими дименсиями. Существующие систематики ремиссий [Frank E. et al, 1991;

Solomon D. A., 1998; Judd L., Akiskal H. et al., 2002; O'Donovan C., 2004; McIntyre R. S., 2004] представляются недостаточно релевантными, поскольку преимущественно ограничиваются дихотомией «синдромальные» (бессимптомные, полные, чистые) и «симптоматические» (неполные), что предполагает учет единственного критерия – отсутствия/наличия резидуальных симптомов. Психопатологическая характеристика таких остаточных расстройств при типологической дифференциации ремиссий учитывается лишь в единичных публикациях [Звагельский Б. Г., 1975; Захарова К. В., 2008; Dombrovski A. Y. et al., 2007], а роль в их становлении патохарактерологических проявлений остается мало изученной.

Сохраняет высокую актуальность проблема терапии ремиссий при рекуррентной депрессии. Неоднозначным представляется основное требование к профилактическому/противорецидивному лечению в период ремиссии, согласно которому обязательным является достижение ремиссии высокого качества (полной или бессимптомной) [Городничев А. В., Костюкова Е. Г., Мосолов С. Н., 2009; Kupfer D. J., 1991; Weihs K. L. et al., 2002; Thase M. E. et al., 2002], предполагающее обязательность перехода симптоматической ремиссии в синдромальную в результате воздействия терапии.

Степень разработки темы исследования. В многочисленных исследованиях доступны некоторые формализованные характеристики ремиссий при униполярной рекуррентной депрессии (частота, длительность и пр.) [Thornicroft G., Sartorius N., 1993; Surtees P. G., Barkley C., 1994; Broadaty H. et al., 2001; Spijker J. A. N. et al., 2002; Kennedy N., Abbot R., Paykel E. S., 2004; Rush A. J. et al., 2006; Mattisson C. et al., 2007; Eaton W.W. et al., 2008; Vuorilehto M. S. et al., 2009; Colman I. et al., 2011]. Однако приводимые в публикациях показатели варьируют в значительных пределах и не позволяют сделать однозначных выводов относительно клинико-эпидемиологических параметров обсуждаемых состояний. Несмотря на то, что опубликованы данные некоторых крупных проспективных исследований [Ezquiaga E. et al., 1998; Bockting C. L. Et al., 2006;

Bockting C. L. et al., 2012], ориентированных на оценку динамики аффективного заболевания в течение длительного времени, как правило, такие работы ограничиваются анализом частоты рецидивирования (на основании «кривых выживаемости» Каплана-Майера). В свою очередь отсутствуют исследования, которые бы на современном методологическом уровне с привлечением статистических и математических подходов моделирования учитывали бы основную клиническую закономерность динамики униполярной депрессии (смену периодов «рецидив-ремиссия»).

Хотя в некоторых публикациях [Weissman M. M. et al., 1978; Zuckerman D. M. et al., 1980; Karp J. F. et al., 2004] коморбидные униполярной депрессии расстройства личности анализируются в качестве независимого фактора, участвующего в манифестации аффективного эпизода, определяющего стереотип дальнейшего течения (включая ремиссии) и исхода рекуррентных депрессий, однако попытки определения значимости отдельных типов РЛ и/или патохарактерологических дименсий в отношении клинической структуры и стабильности ремиссии при аффективной патологии крайне ограничены.

Многочисленные терапевтические исследования противорецидивной терапии на стадии ремиссии при униполярной депрессии [Klerman G. L. et al., 1974; Coppen A. et al., 1978; Gilaberte I. et al., 2001; Hochstrasser B. et al., 2001; Thase M.E. et al., 2001; Klysner R. et al., 2002; Rapaport M. H. et al., 2004; Emslie G. J. et al., 2004; Montgomery S. A. et al., 2004; McGrath P. J. et al., 2006; Kornstein S. G. et al., 2006; Reynolds C. F. et al., 2006], как правило, также осуществляются без учета их клинической структуры и выявляемых на этом этапе заболевания психопатологических и патохарактерологических образований.

Цель и задачи. Целью настоящего исследования является клинико-эпидемиологический и психопатологический анализ ремиссий при рекуррентной депрессии с определением их формализованных параметров и клинической структуры при учете коморбидных соотношений с расстройствами личности,

направленный на построение типологической дифференциации и оптимизацию методов терапии.

Задачи:

1. Определение клинико-эпидемиологических характеристик верифицированных ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве с построением математической модели «рецидив-ремиссия»;
2. Характеристика психопатологической структуры ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве;
3. Анализ вклада в формирование ремиссий расстройств личности, коморбидных рекуррентной депрессии;
4. Типологическая дифференциация ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве с учетом коморбидных соотношений аффективных и патохарактерологических расстройств;
5. Разработка дифференцированных лечебно-реабилитационных стратегий в период ремиссии при рекуррентном депрессивном расстройстве.

Научная новизна работы. Впервые проведено комплексное клинико-эпидемиологическое исследование, направленное на изучение ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве, механизмов их формирования с учетом коморбидных РЛ. Предложена типологическая дифференциация ремиссий, предусматривающая анализ их интеракций с патохарактерологическими дименсиями, исходя из которой сформулированы принципы дифференцированной терапии.

Теоретическая и практическая значимость исследования определяется решением актуальной для клинической психиатрии задачи определения клинико-эпидемиологических и психопатологических характеристик ремиссий при униполярной рекуррентной депрессии с учетом особенностей их коморбидных соотношений с патохарактерологическими дименсиями. Теоретическая значимость исследования определяется проверкой и подтверждением гипотезы, согласно которой ремиссии представляют собой не рядоположенные состояния

различного клинического генеза, обнаруживающие независимый стереотип формирования и дальнейшего развития: клиническая структура симптоматических и синдромальных ремиссий определяется коморбидными соотношениями двух психопатологических рядов: (1) аффективным заболеванием, манифестирующим в рамках психогенно/эндогенно обусловленной патологии с рекуррентным течением в форме униполярных депрессивных фаз; (2) выступающего в регистре конституциональной патологии ряда патохарактерологических дименсий. Практическая значимость исследования определяется разработкой типологической дифференциации ремиссий, релевантной как в прогностическом плане, так и в отношении осуществления дифференцированной психофармакотерапии. Полученные результаты могут быть использованы при подготовке и переподготовке врачей-психиатров. Методологические принципы, лежащие в основе настоящего исследования, могут быть использованы для дальнейших научно-практических разработок в данной области.

Методология исследования. Дизайн исследования, направленного на решение поставленных задач, предусматривал формирование нескольких выборок (эпидемиологическая, «математического моделирования», клиническая, терапевтическая) из числа пациентов, обследованных на двух клинических базах: в отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (зав. отд. академик РАН А. Б. Смулевич) ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН (директор – академик РАН А.С. Тиганов) и в Научно-образовательном клиническом центре «Психосоматическая медицина» (директор – акад. РАН А.Б. Смулевич) Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Росздрава (ректор – член-корреспондент РАН П.В. Глыбочко). Осуществлялось обследование пациентов как в состоянии ремиссии (приглашенных для участия после целенаправленного скрининга архивной документации с глубиной ретроспекции 10 лет), так и на момент рецидива аффективного заболевания, по поводу которого осуществлялось лечение на одной из

указанных клинических баз. С целью уточнения показателей распространённости верифицированных ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве проведено масштабное анкетирование с применением специально разработанной модульной системы учета больных с аффективной патологией всех пациентов.

Эпидемиологическую выборку составили 450 набл. (314 женщин, 136 мужчин, средний возраст $45,4 \pm 13,3$ лет); выборку математического моделирования – 172 набл. (44 муж., 128 жен., средний возраст – $46,9 \pm 13,6$ лет), случайным образом отобранных среди больных эпидемиологической выборки;

Критерии включения в эпидемиологическую выборку: 1) аффективные расстройства, сопровождающиеся депрессивными нарушениями; 2) лечение (на момент обследования или в прошлом) по поводу аффективного заболевания, сопровождающегося депрессией в условиях стационара в учреждениях психиатрического/психотерапевтического профиля; 3) информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии невключения* при формировании эпидемиологической выборки: шизофрения (F2), зависимость от психоактивных веществ (F1), органическое поражение ЦНС, деменция (F0).

Путем последовательной стратификации с применением дифференцированных критериев включения/невключения из эпидемиологической сформирована клиническая выборка – 186 набл. (130 женщин, 56 мужчин; средний возраст $45,8 \pm 15,3$ лет).

Критерии включения в клиническую выборку: 1) диагноз рекуррентного депрессивного расстройства непсихотического уровня, согласно критериям МКБ-10 (F33.0, F33.1, F33.2, F33.4); 2) не менее трех эпизодов униполярной депрессии непсихотического уровня (F33); 3) длительность периода между депрессивными эпизодами (ремиссии) более 6 месяцев; 4) возраст 30-65 лет. *Критерии невключения в клиническую выборку:* 1) хронические депрессии, протекающие без ремиссий, дистимия (F34.1); 2) биполярное аффективное расстройство (F31), в том числе циклотимия (F34.0).

Оценка психической патологии, патохарактерологических¹ и поведенческих характеристик пациентов клинической выборки проводилась клиническим (психопатологическое обследование с обязательным привлечением объективных данных, полученных от родственников и из медицинской документации), и психометрическим методом². Клиническая оценка психического статуса осуществлялась в соответствии со стандартными критериями психопатологических синдромов по МКБ-10 [Московский центр ВОЗ, 2003], по DSM-IV-TR [2000] и DSM-5 [2013], на расширенных консилиумах с участием сотрудников отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБУ НЦПЗ и НИО «Психосоматическая медицина» НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова под руководством академика РАН А.Б. Смулевича.

Все больные клинической выборки подвергались всестороннему соматическому и неврологическому обследованию по общепринятой схеме с оценкой результатов физикальных, лабораторных и параклинических показателей (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, ЭЭГ, КТ, МРТ) с привлечением при необходимости специалистов-консультантов.

Методология терапевтического фрагмента исследования предполагала сочетание ретроспективного и проспективного (катамнестического) дизайна. Соответственно, работа по изучению особенностей терапии на стадии ремиссии при рекуррентном депрессивном расстройстве проводилась в три этапа: (1) ретроспективный анализ поддерживающей психофармакотерапии, осуществлявшейся пациентам клинической выборки до включения в настоящее исследование; (2) проспективное (катамнестическое) натуралистическое исследование

¹Оценка конституционально-личностного предрасположения проводилась не только с использованием современных операциональных критериев РЛ по классификации Американской психиатрической ассоциации DSM-5, но и дублировалась оценкой с опорой на авторские критерии личностной патологии и соматоперцептивных акцентуаций по А.Б.Смулевичу [2013].

²Формализованная оценка состояния на момент обследования проведена с помощью психометрических методик: «Шкала депрессии Гамильтона» (HDRS-17), «Шкала общего клинического впечатления» (CGI-S). Состояние ремиссии, согласно международным критериям [Frank E. et al., 1991], констатировано в случае суммарного балла не более 7 по HDRS-17 и 1балл по CGI-S.

стратегий и методов поддерживающей психофармакотерапии симптоматических и синдромальных ремиссий больных клинической выборки

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Распространенность верифицированных ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве среди аффективных заболеваний, протекающих с соучастием депрессивных расстройств, составляет 41,3% (186 из 450 набл.): симптоматических – 31,3% (141 набл.) и синдромальных – 10,0% (45 набл.) соответственно (соотношение 3 : 1).

2. Психопатологическая структура ремиссий (симптоматических/синдромальных) при рекуррентном депрессивном расстройстве неоднородна и определяется коморбидными соотношениями двух психопатологических рядов: аффективного заболевания с *рекуррентным течением в форме униполярных депрессивных фаз* и конституционально обусловленных патохарактерологических дименсий.

3. Симптоматические ремиссии формируются при аффинитете рекуррентной депрессии к РЛ с признаками аффективного диатеза либо реактивной лабильности, что приводит к образованию «общих» симптомов – резидуального циклотимического симптомокомплекса (транзиторные «пики», «вспышки») либо протрагированных неаффективных резидуальных расстройств (характерогенной дистимии, тревожно-фобических, соматоформных) соответственно.

4. *Синдромальные ремиссии формируются при «репульсии» (отталкивании) рекуррентной депрессии и РЛ с явлениями сегментарной деперсонализации, реализующейся по механизму диссоциации отчуждением витальных симптомов аффективной фазы, что приводит к алекситимии в отношении проявлений депрессии.*

5. Терапевтические вмешательства в период ремиссии должны проводиться с учетом их клинической гетерогенности – не только с выделением син-

дромальные/симптоматические, но и учитывать природу резидуальных расстройств

Достоверность научных положений и выводов обеспечивается репрезентативностью материала, адекватностью и комплексностью методов исследования (психопатологического, клинико-эпидемиологического; статистического, включая математическое моделирование) соответствующим поставленным задачам.

Апробация результатов исследования. Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены на V Национальном Конгрессе по социальной и клинической психиатрии «Психическое здоровье как фактор социальной стабильности и гармоничного развития общества» 11-13.12. 2013г.; Конференции молодых ученых, посвященной 110-летию со дня рождения А.В. Снежневского 20.05.2014 г.; 27th ECNP Congress, 18-21 October 2014, Berlin, Germany; а также обсуждены на внутриотделенческих конференциях отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБУ «НЦПЗ» РАМН.

Апробация диссертации состоялась «05» марта 2015 г. на совместной конференции в ФГБНУ «НЦПЗ» РАМН и ГБОУ ВПО Первый медицинский университет им. И.М. Сеченова.

Внедрение результатов исследования. Основное содержание, результаты исследования и выводы получили отражение в 6 публикациях, из них 3 опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Результаты настоящего исследования внедрены в практическую деятельность: Материалы диссертации используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении семинаров со слушателями факультета повышения квалификации и клиническими ординаторами кафедры психиатрии и психосоматики Факультета послевузовского профессионального образования врачей ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 218 страницах машинописного текста (основной текст 191 страниц, приложение 27 страниц) и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 263 наименования (из них отечественных – 63, иностранных – 200). Приведено 9 таблиц, 35 рисунков и 3 клинических наблюдений.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Понятием «ремиссия» (от лат. «remissio» – освобождение, перерыв) при рекуррентной депрессии принято обозначать временное ослабление, снижение выраженности симптомов заболевания до такой степени, когда клинические проявления не соответствуют критериям синдромально завершеного аффективного расстройства [Frank E. et al., 1991; Fava G. A. et al., 2007], т.е. ремиссия фактически определяется с помощью «отрицательной характеристики»: как состояние пациента, которое более невозможно квалифицировать как депрессию [Bolland R. J., Keller M. B., 2002; McIntyre R. et al., 2006; Lam R. W., Kennedy S. H., 2004]. Попытки же выделения «положительных» - аффирмативных - признаков ремиссии предпринимаются либо с социально-психологических позиций (качество жизни, благополучие, уровень функционирования, ресоциализация и т.п. [Ryff C.D., Singer B., 1996; Miller I.W. et al., 1998; Rush J., 2000; Fava G.A., 2008]), либо носят преимущественно формализованный характер.

В качестве формализованных признаков ремиссии рассматриваются минимальный средний суммарный балл по соответствующим психометрическим шкалам ($HDRS-17 \leq 7$ баллов, $MADRS \leq 10$ баллов, CGI - 1 балл [Frank E. et al., 1991; Thase M. E. et al., 1992; Opdyke K. S. et al. 1997; Ezquiaga E. et al 1998; Nierenberg A. A., et al., 1999; Paykel E. S. et al., 1999; Simon G. E., 2000; Gorwood P., Rouillon F., et al., 2010]), а также длительность состояния более 6 мес. Однако снижение показателей, например, по шкале HDRS можно относить как на счет редукции собственно депрессивных расстройств (подавленности, ангедонии, чувства вины, суицидальных мыслей, апатии), что заметно и при обычном клиническом обследовании, так и на счет облегчения симптоматики неаффективного регистра (астения, общесоматические проявления). Кроме того, некоторые явления могут быть обусловлены нежелательными явлениями терапии (сонливость или седация), что влияет на общий балл шкалы, искажает объективную оценку состояния [Israel J. A., 2010].

В свою очередь некоторые аспекты проблемы ремиссий при рекуррентной депрессии – **эпидемиологические, клинические** (включая вопросы **типологической дифференциации, коморбидности** спатохарактерологическими нарушениями), а также **терапевтические**, – остаются дискуссионными и требуют уточнения. Прежде чем перейти к дальнейшему анализу соответствующих публикаций необходимо оговориться, что в настоящем обзоре обобщены преимущественно клинические данные относительно типологической дифференциации ремиссий, тогда как сведения литературы, касающиеся эпидемиологии и терапии приводятся в отдельных главах диссертации, предваряя результаты соответствующих этапов исследования (см. главы 3 и 5).

Обращаясь к обсуждению вопроса **типологической дифференциации** ремиссий при аффективной патологии, отметим следующее. Если проблемам клинической гетерогенности, а соответственно – систематики ремиссий, например, при шизофрении посвящена обширная литература³, то попытки **типологической дифференциации** ремиссий при аффективной патологии предпринимаются лишь некоторыми авторами [Звагельский Б. Г., 1975; Захарова К.В., 2008; Dombrovski A.Y. et al., 2007].

В большинстве современных публикаций (по аналогии с шизофренией) ремиссии дифференцируются на *неполные*, определяющиеся остаточными психопатологическими расстройствами на уровне «подпороговых/пограничных симптомов» («симптоматические ремиссии») и *полные* («синдромальные ремиссии» или интермиссии), лишенные симптоматики, свойственной обострению заболевания [Fava G. A. et al., 2007; Mueller T. I. et al., 1999; Judd L. L. 1998; Broadaty H. et al., 2001; Kanai T., Takeshi H. et al., 2003; Israel J.A., 2006; Romera I. et al., 2013; Zimmerman M. et al., 2013]. С понятием «полная ремиссия» в ан-

³При шизофрении наряду с полными/синдромальными - выделяются различные варианты симптоматических ремиссий: гиперстенический [Зеневич Г.В., 1964], астенический [Зеневич Г. В., 1964; Морозов В. М., Тарасов Ю. К., 1951; Коцюбинский А. П. и соавт., 2004], тимопатический [Жариков Н. М. 1961; Коцюбинский А. П. и соавт., 2004], параноидный [Морозов В. М., Тарасов Ю. К., 1951; Коцюбинский А. П. и соавт., 2004], аутистический [Зеневич Г. В., 1964; Башина В. М., 1986; Коцюбинский А. П. и соавт., 2004], ипохондрический [Зеневич Г. В., 1964; Коцюбинский А. П. и соавт., 2004; Павлова Л. К., 2009], псевдоорганический [Жариков Н. М., 1961; Мелехов Д. Е., 1964], апатико-абулический [Зеневич Г. В., 1964; Мелехов Д. Е., 1964; Вовин В. Я., 1991], дискинетический [Ильина Н. А., Захарова Н. В., 2010].

гоязычной литературе соотносится термин «выздоровление» («recovery») ⁴, которым принято обозначать не только длительную, полную и устойчивую ремиссию, но и процесс восстановления, возврата к нормальному или обычному состоянию здоровья (уровню функционирования), что подразумевает возможность прекращения поддерживающей психофармакотерапии.

Такой подход с выделением синдромальных и симптоматических ремиссий имеет определенные исторические предпосылки, связанные с научной дискуссией конца XIX – начала XX вв. об исключительно интермиттирующим либо ремитирующем течении аффективной патологии соответственно.

J.-P. Falret [1851], выделявший циркулярное помешательство (*forme circulaire de maladie mentale*) как самостоятельную нозологическую группу исходя из закономерности течения болезни, определяющейся последовательной сменой фаз, подчеркивал «правильное чередование маниакальных, депрессивных состояний и светлых промежутков», рассматривая последние как периоды полного выздоровления или интермиссии. Сходных представлений о «*lucidainterval*» придерживался и J. Baillarger [1854] при описании биполярного течения или «помешательства о двух формах» (*folie à double forme*), при котором непосредственно за приступом мании следует меланхолическая фаза, а лишь затем полная ремиссия. Полностью «свободные» от симптомов болезни длительные светлые промежутки, разделяющие мании и депрессии, также описывал J.V. Delaye (1860) говоря об альтернирующем психозе – *folie à forms alternante*.

Полярной точки зрения на межприступные интервалы при циркулярной меланхолии как ремитирующем заболевании придерживались другие авторы [Kirn L., 1878; Shule G., 1880; Kraft-Ebing, 1890], считавшие, что квалификация светлых промежутков в качестве «*intervala lucida*» крайне условна и возможна лишь при поверхностном рассмотрении проблемы, поскольку ремиссии нико-

⁴Концепция ремиссии/выздоровления находит свое отражение в обозначении последующих эпизодов болезни: под обострением (*relaps*) принято подразумевать возврат проявлений расстройства в период ремиссии, тогда как рецидив (*recidens*) – это повторный приступ заболевания после этапа выздоровления.

гда не лишены минимальных колебаний аффективного фона. Сходным образом целый ряд исследователей начала XX века [Суханов С. А., 1910; Deny G., 1908; Pierre-Kahn, 1909] отрицают полностью свободные от болезненной симптоматики промежутки и при более легкой форме аффективного заболевания – циклотимии. Соответственно окончание каждого отдельного периода заболевания, по мнению этих авторов, знаменует собой лишь вступление в новую фазу болезни, характеризующуюся чередованием обострений и неполных (симптоматических) ремиссий.

Позицию, интегрирующую оба подхода, излагает в монографии, посвященной циклотимии, Ю. В. Каннабих (1914). Согласно представлениям автора, клиническая реальность такова, что при циклотимии наряду с перемежающимся течением, также наблюдается и ремиттирующее. И если в первом случае картина межфазных промежутков свободна от признаков циклотимических колебаний, выходящих за пределы нормы (синдромальные ремиссии), то во втором – *lucidainterval* – определяются вполне доказуемые (хотя и минимальные) колебания аффективного фона (симптоматические ремиссии). Сходных позиций относительно полиморфности исходов меланхолической фазы придерживается и Th. Ziehen (1897), выделявший наряду с выздоровлением – синдромальной ремиссией и неполное выздоровление – симптоматическую ремиссию.

Представления Ю. В. Каннабиха (1914) и Th. Ziehen (1897) относительно дихотомии межфазных промежутков при циклотимии подтверждаются данными некоторых современных исследований, содержащими сведения о частоте и соотношении синдромальных/симптоматических ремиссий и при рекуррентной депрессии. Так, синдромальные ремиссии обычно позиционируются как более редкий вариант, нежели симптоматические. Если частота синдромальных ремиссий варьирует в пределах 15-32,7%, то на долю симптоматических приходится 55,1-60,4% [Solomon D.A. et al., 2000; Broadaty H., Luscombe G., 2001; Vuorilehto M.S. et al., 2009]. Таким образом, соотношение синдромальные:

симптоматические, согласно доступным сведениям, колеблется в значительных пределах (1: 2 – 4) и требует соответствующего уточнения.

При этом применительно к соотношению выделяемых типов ремиссий, по современным данным, справедливо положение относительно вариабельности показателей в зависимости от длительности катамнеза. Так, согласно исследованию N. Kennedy et al. [2004] со временем (в течение двух лет) вероятность становления синдромальной ремиссии повышается, а затем (8-11 лет) остается на стабильном уровне. Авторы установили, что в выборке, включающей 61 пациента с актуальной большой депрессией, *в течение первого года* 25% катамнестических месяцев являются бессимптомными, 15% месяцев сопровождаются минимальными симптомами, 30% – отчетливыми резидуальными симптомами, 30% квалифицируются как соответствующие депрессии. *В течение второго года* соотношение значимо меняется в сторону увеличения доли асимптоматических периодов: 50% месяцев – бессимптомные месяцы, 17% – с минимальными симптомами, 19% – с резидуальными симптомами, 14% – депрессия. При этом в течение последующего катамнеза (от 2 до 8-11 лет) доленое распределение остается практически неизменным: 52–61% месяцев бессимптомные, 14–19% - с минимальными симптомами, 16–22% – с отчетливыми резидуальными симптомами, 8–13% - в депрессии.

С учетом представленных данных о возможном переходе симптоматических ремиссий в синдромальные, симптоматические ремиссии в целом ряде исследований концептуализируются как незавершённые по тем или иным причинам (чаще всего в связи с недостаточной/неэффективной терапией) полные/синдромальные ремиссии. В качестве основного условия достижения полной ремиссии (трансформации симптоматической ремиссии в синдромальную) в большинстве публикаций рассматривается рациональное, персонализированное (длительность курса, адекватные дозы и т.п.) лечение психотропными средствами, предполагающее поэтапную оптимизацию терапии, включая тактику замены тимоаналептика, комбинированной терапией двумя антидепрессантами

или присоединение («augmentation») препаратов других классов [Bauer M. et al., 2002; Nutt D. J. et al., 2010; Dupuy J. M. et al., 2011; Patkar A. A., Pae C. U., 2013]. Такому подходу соответствуют рекомендации большинства клиницистов, настаивающих на необходимости продолжения длительной стабилизирующей терапии с целью купирования любых остаточных проявлений болезни до момента достижения полной (чистой) ремиссии [Kennedy S., 2002]. Соответствующее положение зафиксировано в официальных руководствах, где предлагаются алгоритмы рационального стабилизирующего и противорецидивного лечения в период ремиссии [Городничев А. В., Костюкова Е. Г., Мосолов С. Н., 2009; Clinical Practice Guideline Number 5: Depression in Primary Care, 1993; American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder 2000; Canadian Psychiatric Association and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. Clinical guidelines for the treatment of depression, 2001; Zajecka J., 2003; Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression, 2004; Gureje O., Maj M. et al., 2008], направленное на снижение и устранение «всех симптомов депрессивного расстройства», а также рассматриваются «типичные ошибки» психофармакотерапии (преждевременное прекращение лечения, назначение препаратов в субоптимальных дозах и т.п.).

Однако, с другой стороны, приведенные выше данные N. Kennedy et al. [2004] об относительной стабильности соотношения симптоматических/синдромальных ремиссий при достаточной продолжительности катамнеза (несмотря на длительную поддерживающую терапию), позволяют предполагать, что различия между неполными (симптоматическими) и полными (синдромальными) ремиссиями при рекуррентной депрессии обусловлены не только (и не столько) эффектом проводимой терапии, сколько заложены в клинических закономерностях развития эндогенной аффективной болезни.

Попытки выходящей за рамки представленного выше формализованного подхода, подразумевающего дихотомию «симптоматические-синдромальные»

ремиссии, клинической (с учетом психопатологических характеристик) классификации ремиссий предпринимаются лишь в единичных публикациях.

Работой, в которой предпринимается попытка типологической дифференциации ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве, основанной на психопатологической характеристике преобладающей остаточной симптоматики, является диссертационное исследование К.В. Захаровой [2008]. В зависимости от превалирующих психопатологических проявлений автор выделяет наряду с «бессимптомной» (полной) также астенический, тревожный, гипотимный варианты симптоматических ремиссий. При этом К.В. Захарова [2008] ранжирует выделенные ремиссии в соответствии с их качеством и прогностической значимостью (вероятностью рецидива). В качестве благоприятной (с низкой вероятностью рецидива) рассматривается бессимптомная ремиссия, как наиболее неблагоприятная – гипотимная. Астеническая и тревожная ремиссии по данным автора занимают промежуточное положение.

Таким образом, К.В. Захарова [2008] подтверждает выдвигаемое рядом исследователей [Simon G. E., 2000; Judd L., Akiskal H. et al., 2002; Kelse J. E. 2004] положение, согласно которому полная (синдромальная) ремиссия является наиболее стойкой и прогностически благоприятной. В свою очередь неполная (симптоматическая) ремиссия рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, ассоциированный с высоким риском возникновения обострения/рецидива.

Риск рецидива в период симптоматической ремиссии согласно результатам целого ряда исследований [Dombrovski A.Y. et al., 2007; Dombrovski A. Y., Frank E. et al., 2008; Steunenberг B., 2010], прежде всего, определяется остаточными (резидуальными) симптомами⁵, представляющими собой сохраняющиеся

⁵ Наряду с резидуальными симптомами среди неблагоприятных прогностических факторов, определяющих вероятность завершения ремиссии, т.е. очередного обострения депрессии (рецидива), выделяется целый ряд параметров. Последние включают тяжесть и длительность инициального депрессивного эпизода [Lavori P.W. et al., 1994; Ramana R., Paykel E. S. et al., 1995], депрессию в анамнезе и число ранее перенесенных приступов [Maj M. et al., 1992; Solomon D. A. et al., 2000; Colman I. et al., 2011], отягощенный аффективной патологией семейный анамнез [Pettit J. W. et al., 2013], специфический копинговый (от англ. coping - совладание) или атрибутивный стиль [Abramson L. Y. et al., 1977; Golin, S. et al., 1991; ten Doesschate M. C. et al., 2010], курение [Colman I. et al., 2011], низкий уровень кортизола [Bockting C.L. et al., 2012].

после редукции манифестных проявлений аффективной фазы симптомокомплексы. Так, по данным L. L. Judd et al., (1998) риск рецидива у пациентов с резидуальными симптомами, персистирующими после медикаментозного лечения депрессии, в 3,5 раза выше по сравнению с больными, выздоравливающими без таких остаточных проявлений. При этом влияние резидуальных симптомов на риск рецидива оказывается выше, чем эффект трех депрессивных эпизодов в анамнезе⁶.

Несмотря на многочисленные современные исследования, посвященные резидуальным симптомам депрессии, проблемы их психопатологии практически не обсуждаются, а попытки типологической дифференциации с опорой на клиническую гетерогенность остаточных проявлений лимитированы. В большинстве публикаций резидуальные симптомы традиционно рассматриваются либо в целом [Faravelli C. et al., 1986; Frank E. et al., 1991; Judd L. L., et al., 1998; Thase M.E. et al., 1992; Paykel E.S. et al., 1995; van Londen L. et al., 1998; Bockting C.L. et al., 2006; Judd L.L. et al., 2000; Kanai T. et al., 2003], либо в соответствии с формализованной, основанной на применении психометрических шкал, группировкой симптомов в пределах различных кластеров/доменов [Karp J.F. et al., 2004; Dombrovski A.Y. et al., 2007; Dombrovski A. Y. et al., 2008; Steunenberg B. et al., 2010; Nierenberg A.A. et al., 2010; Iwaki S. et al., 2012; Hung Ch-I. et al., 2013]. Соответственно идентифицируют: 1 – аффективные (гипотимия, чувство вины, суицидальные мысли, апатия); 2 – диссомнические (ранняя, средняя, поздняя бессонница); 3 – тревожные (ажитация, соматическая и психическая тревога, ипохондрия); 4 – соматизированные, в т. ч. алгические; 5 – трофические (нарушения аппетита и изменения веса); 6 – астенические (слабость, утомляемость, анергия) кластеры.

⁶По сравнению с больными без резидуальных симптомов при их выявлении нарастает как вероятность (шанс) повторного обострения (в 1,2-3,6 раз [Judd L. L. et al., 1998; Dombrovski A. Y. et al., 2007]), так и частота рецидивов (52-76% против 9-25% [Thase M. E. et al., 1992; Paykel E. S. et al., 1995]). Кроме того, в единичных публикациях [Dombrovski A.Y. et al., 2007; Steunenberg B. et al., 2010] риск рецидива анализируется дифференцировано в отношении различных резидуальных симптомов: для аффективных или тревожных он повышается в 1,2 раза соответственно (отношение шансов – ОШ – 1,2; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,1–1,3); для инсомнии – в 1,26 раз (ОШ – 1,26; 95% ДИ – 0,98–1,64), для алгий – в 2,5 раза (ОШ – 2,5; 95% ДИ – 1,0–5,8).

Однако предпринимаемые попытки типологической дифференциации резидуальных симптомов включают не только их группировку в пределах собственно аффективных, соматических и когнитивных кластеров [Israel J.A., 2006; Israel J., 2010], но и выделение в соответствии с динамической характеристикой высоко *вариабельных* («симптоматические пики» или «вспышки») и *континуальных нарушений* [Frank E. et al., 1991; Karp J.F. et al., 2004].

Прежде чем обратиться к ограниченному набору данных относительно роли коморбидных патохарактерологических расстройств применительно к проблеме психопатологической структуры ремиссий, необходимо осветить некоторые предпосылки, лежащие в основе представлений о двух типах (*вариабельных, континуальных*) остаточных проявлений при аффективной патологии, а также имеющиеся сведения на счет их связи с конституцией.

Вероятно, одно из первых клинических описаний **первого типа** – *вариабельных* – резидуальных симптомов приводит в посвященной меланхолии монографии Erich Pohl [1852]. Автор упоминает больную, у которой после очередного двухлетнего эпизода депрессии, проявлявшейся подавленностью, тревогой, бессонницей, снижением аппетита, нетрудоспособностью, с наступлением «выздоровления» стали отмечаться кратковременные – не более двух дней – периодически повторяющиеся обострения симптоматики, сходной с проявлениями ранее перенесенных аффективных приступов.

Позднее основоположник концепции маниакально-депрессивного психоза Е. Краепелин [1921] также указывал, что между приступами МДП возможно возникновение непродолжительных «атак», однако не ограничивающихся только «вспышками» субдепрессии (определяющихся гипотимией, тревогой, замкнутостью), но включающих проявления гипомании (с оживленностью, предприимчивостью, болтливостью), длящихся в течение нескольких дней и редуцирующихся так же внезапно, как и возникли.

На кратковременные «атаки» аффективных расстройств у больных в межприступном периоде МДП обращали внимание и другие исследователи

начала XX века: Н. Head [1901], Е. Stransky [1911], W. Strohmayer [1914] – однако клиническая значимость таких «вспышек» редко становилась объектом целенаправленного изучения.

Исключительными в этом плане представляются публикации В. А. Муратова [1903], М. S. Gregory [1908, 1915], Н. А. Paskind [1929].

Клинический смысл «коротких» меланхолических (или маниакальных) состояний, разделенных длительными светлыми промежутками, при периодическом помешательстве обосновывает отечественный исследователь В. А. Муратов [1903]). В согласии с А. Ноше [1897], относившим подобные вспышки болезни к «легчайшей» форме периодического помешательства, автор квалифицирует их как «недоразвитые» abortивные⁷ приступы заболевания. В качестве иллюстрации В. А. Муратов приводит клиническое описание больной, у которой после нескольких достаточной продолжительности типичных униполярных депрессий аффективное расстройство больше не проявляет себя ничем, кроме однообразных ежемесячно повторяющихся приступов тоски длительностью не более нескольких дней. В практическом отношении автор указывает на необходимость осуществления дифференциальной диагностики неглубоких гипотимных состояний и преходящих циркулярных проявлений в период симптоматической ремиссии от симптоматики «психоневрозов» (неврастении, психастении, истерии), а также поднимает вопросы судебно-психиатрической экспертизы больных, совершивших противоправные действия в периоды таких микрообострений.

«Транзиторные атаки маниакально-депрессивного психоза» длительностью от нескольких часов до нескольких дней также описал М. S. Gregory [1908, 1915], будучи сотрудником госпиталя Бельведер в Нью-Йорке. По мнению автора, хотя они и относятся к «атипичным» проявлениям МДП, однако представляются достаточно частым феноменом. При этом М. S. Gregory показал,

⁷ Во французской психиатрической школе конца XIX века такие «субсиндромальные» формы заболевания, длительное время определяющиеся кратковременными неглубокими «вспышками» угнетения относятся к кругу «циркулярной неврастении» [Sollier P., 1893; Oddo C., 1894].

что эти «атаки», с одной стороны, подчиняются стереотипу собственно аффективного заболевания (развиваются вне связи с менструальным циклом), и с другой стороны – ассоциированы со случаями внезапных и неожиданных для окружающих суицидальных действий⁸, то есть, относятся к психопатологическим проявлениями эндогенного регистра. Кроме того, автор отметил, что такие приступы часто остаются незамеченными даже самими пациентами, относящими их не к проявлениям психического заболевания, а на счет какой-либо соматической патологии – «соматические атаки МДП».

Н. А. Paskind [1929], изучив 633 случая МДП, протекающего рекуррентными приступами депрессии, обнаружил в 13,9% наблюдений анамнестические указания на «вспышки» депрессии, продолжающиеся несколько часов/дней. Автор указал на тот факт, что такие периодическое возникновение указанных «депрессивных атак» может наблюдаться десятилетиями, прежде чем разовьется очередной развернутый приступ депрессии.

Позднее данные о возможности депрессивных «вспышек» в межприступный период аффективной патологии реализовались в концепции короткого (“brief”) депрессивного эпизода [Clayton P. J. et al., 1980; Montgomery S. A. et al., 1990; Angst J. et al., 1990]. При этом подчеркивается нозологическая и этиологическая принадлежность «депрессивных пиков» к униполярному полюсу аффективного спектра [Angst J., 1994], то есть, по мнению авторов, короткая депрессия не является самостоятельным расстройством, поскольку у одного и того же больного может чередоваться с эпизодами большой депрессии. По данным J. Angst [1990] со временем переход короткой депрессии в большую отмечается в 14% случаев, а обратная трансформация – в 25% наблюдений.

В качестве теоретического обоснования такого клинического феномена, как аффективные «атаки/вспышки» некоторые исследователи [Каннабих Ю. В., 1914; Коган Я. М., 1940; Angst J., 2005] привлекают положение о роли патохарактерологического фактора.

⁸На высокий суицидальный риск при подобных «вспышках» указывают и другие исследователи [Paskind H. A., 1929; Patrick H. T., 1929].

Так, Ю. В. Каннабих [1914] существование эпизодических резидуальных расстройств в периоды симптоматических ремиссий объясняет влиянием «наследственно-циклотимической конституции». Именно в отношении этих случаев автор говорит о менее благоприятном непрерывном течении аффективной болезни, «захватывающей пространство всей жизни» и сопровождающейся относительными (симптоматическими) ремиссиями. Напротив, «свободные промежутки», лишенные признаков циклотимических колебаний (синдромальные ремиссии), при аффективном заболевании, по мнению исследователя, наблюдаются у личностей, не обнаруживающих каких-либо черт, свойственных циклотимической конституции. (При этом автор не приводит характеристик патохарактерологической структуры, выступающей в качестве предрасположения и определяющей состояние в период синдромальной ремиссии в этих случаях).

Аналогичным образом Я. М. Коган [1940], рассматривает кратковременные приступы («микросимптомы») в качестве проявления болезненной структуры личности – «патологической подпочвы».

В свою очередь для обоснования природы «депрессивных вспышек» J. Angst [2005] выдвигает положение о персистирующей нестабильности регуляции аффекта. Последнюю автор также интерпретирует как преморбидное свойство личности (аффективную лабильность), в периоды ремиссий выступающее в качестве предрасполагающего к манифестации очередной депрессии фактора.

В качестве дополнительного обоснования связи «вспышек» с конституцией исследователи [Коган Я. М., 1940; Angst J. et al., 2005] привлекают сведения о реактивных механизмах их формирования. Хотя, согласно представлениям Я. М. Коган, такие легкие приступы в подавляющем большинстве случаев носят эндогенный характер, однако экзогенные (включая реактивные) факторы усиливают, а иногда провоцируют наступление таких состояний. Соответственно автор приходит к выводу, что характер этих реакций обусловлен, с одной стороны, конституциональным предрасположением, а с другой стороны – опреде-

ленную роль играет «проторенность путей, привычность эмоциональных механизмов реагирования».

Фактически представленная трактовка вариабельных резидуальных симптомов с учетом соотношений аффективного заболевания и РЛ соответствует «модели депрессивного спектра» [Kraepelin E., 1921; Kretschmer E., 1921; Akiskal H. 1988; 2000], согласно которой расстройство личности и депрессия представляют собой единый патологический процесс, при котором четкое разграничение конституциональной психопатологии и аффективного заболевания невозможно, поскольку имеет место континуальный переход от РЛ к депрессии. Однако, будучи валидной в отношении объяснения природы резидуальных симптомов при РЛ аффективного круга гипотеза спектра не дает обоснования происхождению резидуальных симптомов при РЛ других кластеров.

Переходя к обсуждению **второго типа** резидуальных симптомов при аффективной патологии (*континуальных*), необходимо сразу отметить их клиническую гетерогенность. Если в одних случаях речь идет о *протрагированных* («застывших») симптомах собственно аффективной фазы, то в других – о тех или иных *изменениях личности*, становящихся отчетливыми по миновании аффективного приступа.

Протрагированные («застывшие») симптомы собственно аффективной фазы большинство исследователей анализирует в рамках «депрессивных хвостов» [Авруцкий Г. Я., 1988; Hollon S. D. et al., 2002] при обратном развитии аффективного эпизода под действием психофармакотерапии и трактуют как признак резистентности к лечению.

Среди таких стойких резидуальных симптомов астения, тревога, сексуальная дисфункция, инсомния, соматизированные нарушения [Paykel E. S., 1998; Menza M. et al., 2004]

Не ограничиваясь психометрическими характеристиками подобных резидуальных симптомов некоторые авторы [Вовин Р. Я., Мазо Г. Э., Иванов М. В. 2003] выделяют ряд общих клинических особенностей остаточной депрессив-

ной симптоматики. Р. Я. Вовин и соавт. (2003) относят такую, сохраняющуюся (к концу 6-8 недельного курса терапии эндогенной депрессии с помощью СИОЗС в выборке 70 больных), симптоматику к проявлениям «меланхолического круга» по типу «депрессивного флера» в виде повышенной ранимости, неуверенности и тревожности с опасениями возвращения болезни.

В работах О. П. Вертоградовой [2011] и ее сотрудников [Вертоградова О.П., Петухов В.В., 2005; Вертоградова О. П., Диков С. Ю., 2011; Целищев О. В., 2011] паттерн обратного развития депрессивной симптоматики по типу ретенции резидуальных симптомов обозначается как «дисгармоничная редукция депрессивного синдрома» в результате психофармакотерапии. Такие резидуальные симптомы, прежде всего, анализируются на примере идеаторных расстройств⁹ – депрессивных идей в структуре рекуррентной и биполярной непсихотической депрессии, редукция которых отстает от обратного развития общей депрессивной симптоматики. Согласно полученным авторами результатам дисгармоничный тип редукции с фиксацией идеаторных резидуальных симптомов встречается в три раза чаще у нонреспондеров, чем у ответивших на терапию антидепрессантами (59,3% против 19,6%). Сохранение депрессивных идей во время симптоматической ремиссии, по мнению авторов, определяет прогноз общей курсовой психофармакотерапии и может говорить о формировании терапевтической резистентности. Анализ факторов (за исключением психофармакотерапии) способствующих ретенции такого рода резидуальных симптомов авторами не осуществляется.

При этом, согласно данным О. П. Вертоградовой и В. В. Петухова (2005), резидуальные симптомы при становлении симптоматической ремиссии в значительной степени определяются типом ведущего аффекта самой депрессивной

⁹Данные о персистировании идеаторных расстройств депрессивной природы у больных рекуррентной депрессией в периоды эутимии дополняются современными сведениями относительно широкого круга когнитивных нарушений, обнаруживаемых у них «в светлых промежутках» [McIntyre R.S. et al., 2014]. По данным крупного мета-анализа [Hasselbalch V. J. et al., 2011] больные депрессией по параметрам когнитивного функционирования значительно отличаются от здорового контроля. Выявляемые экспериментально-психологическим методом когнитивные нарушения включают снижение внимания и скорость обработки информации [Austin M. P. et al., 1992; 1999; Ilsley J. E., et al., 1995; Hammar Å. et al., 2003; 2010; Naismith S. et al., 2003], обучаемости, рабочей памяти, запоминания [Ilsley J. E. et al., 1995; Brebion G. et al., 1997], исполнительных функций [Langenecker et al., 2005; Bhardwaj A. et al., 2010; Hammar Å. et al., 2010].

фазы. Так, при тревожных депрессиях остаточные симптомы представлены «ипохондрической фиксацией» с повышенным вниманием к здоровью и тревожными опасениями возврата болезни и неуверенностью в себе. При апатии остаточная симптоматика представлена мотивационными нарушениями («деадаптацией» в сфере хобби и влечений, включая сексуальную дисфункцию). При тоскливой депрессии резидуальная симптоматика определяется периодически ситуационно обусловленными спадами настроения, соотносящимися, по мнению авторов, с личностными особенностями пациентов (ранимостью, сенситивностью). Такие дополняемые проявлениями астении и вегетативной дисфункции колебания настроения («заострение ситуационного реагирования» по В. Н. Краснову, 1987), сохраняющиеся по миновании основных проявлений депрессивной фазы, некоторыми авторами [Панюшкина Н. П., 1980; Краснов В. Н., 1987; Petrilowitsch N., 1970] обозначаются как «синдром недостаточности» при фармакотерапии депрессивных состояний.

В монографии Г. Э. Мазо и Н. Г. Незнанова «Терапевтически резистентные депрессии» [2012]

Приводятся результаты специально проведенного клинического исследования резидуальных симптомов, сохраняющихся при становлении симптоматических ремиссий не смотря на терапию ТЦА и СИОЗС аффективных эпизодов в рамках рекуррентного депрессивного расстройства у 121 пациента. В качестве таких резидуальных симптомов, выделяемых при клинической оценке динамики расстройства и становившихся основанием для смены терапии, авторами выделены: 1) заторможенность; 2) тревога; 3) обсессивно-фобические нарушения; 4) ипохондрические проявления; 5) деперсонализация. При этом резидуальные симптомы, обуславливающие недостаточность терапевтического эффекта, рассматриваются исследователями в качестве «коморбидных включений», однако их природа и возможная связь с конституцией не анализируется.

Исходя из приведенных представлений относительно неаффективных резидуальных симптомов, необходимо обратиться к концепции ремиссии при

МДП, сформулированной В. П. Протопоповым [1957] на основе исследований, проводившихся сотрудниками его клиники [Коган Я. М., 1940; Бирюкович П. В., 1979]. Так, Я. М. Коган [1940] относит к «микросимптомам» во время светлых промежутков маниакально-депрессивного психоза некоторые невротические нарушения: явления диспсихофобии (сознание собственной психической недостаточности, неуверенности, робости, нерешительности в связи с представлениями о перенесенном аффективном заболевании); ипохондрические феномены (по типу перепроверок – повторные многократные обращения к врачам с целью в очередной раз услышать о необоснованности жалоб); навязчивые явления (контрастные фобии, манифестирующие вслед за депрессией, персистирующие в периоды светлых промежутков и обостряющиеся во время очередных аффективных приступов). Исходя из клинических наблюдений автор приходит к выводу, что существование «микросимптомов» (в т.ч. рассмотренных выше эпизодических проявлений – «вспышек») свидетельствует о невозможности трактовать аффективные приступы исключительно как эпизодические состояния на фоне определенной конституции. Я. М. Коган [1940] высказывает предположение, что по миновании депрессии патологический процесс не затухает окончательно до нового приступа, а продолжает существовать в ослабленной форме, проявлением чего и являются различные резидуальные симптомы. При этом Я.М. Коган [1940] подчеркивает роль различных вариантов расстройств личности в становлении континуальных (как и переменных) резидуальных аффективных феноменов, однако не уточняет конкретные патохарактерологические особенности, а также оставляет за рамками обсуждения возможные механизмы интеракции аффективного заболевания и конституциональных аномалий.

В. П. Протопоповым [1957] и П. В. Бирюковичем [1979] клинические сведения о «микросимптомах» дополнены сравнительными данными относительно соматовегетативных проявлений, нейрофизиологических изменений и эндокринно-обменных сдвигов в периоды обострений и ремиссий МДП. На

этом основании выдвинута гипотеза о патогенетическом единстве экзацербаций и светлых промежутков аффективного заболевания как целостного процесса, при котором первоначально (в ремиссии) накапливаются патологические изменения, предуготовливающие обострение, а затем «как физиологическая мера защиты» развивается приступ, ликвидирующий эти изменения. Соответственно, по мнению исследователей, рецидив следует рассматривать в качестве реакции на процессы, протекающие в ремиссии.

Таким образом, протрагированные резидуальные симптомы, обусловленные ретенцией проявлений аффективной фазы, имеющие, по мнению некоторых авторов [Вертоградова О. П., Петухов В. В., 2005] отношение к таким неаффективного круга конституциональным чертам, как сенситивность, либо связанные с персистированием коморбидных расстройств [Коган Я. М. 1940; Мазо Г. Э., Незнанов Н. Г., 2012] могут трактоваться в рамках «*модели предиспозиции или уязвимости*» [Shimoda M., 1950; Clark L. A. et al., 1994; Enns M. W., Cox В. J., 1997; Gunderson J. G. et al., 1999]. Согласно последней, патохарактерологические дименсии выступают в качестве оказывающих патопластическое влияние на аффективную патологию факторов риска, способствующих хронификации депрессии, в т.ч. за счет «множественной коморбидности» с симптомокомплексами неаффективного круга.

Переходя к анализу данных литературы относительно *континуальных* резидуальных симптомов, представленных *изменениями личности*, необходимо отметить следующее. Представления о протекающей в виде депрессивных и/или маниакальных приступов аффективной патологии, согласно которым болезнь характеризуется существованием между обострениями светлых промежутков (интермиссий), определяющихся полным выздоровлением – *restitutio ad integrum* – вызывали возражения целого ряда исследователей.

Еще в период, предшествовавший широкому распространению концепции Е. Краепелин о маниакально-депрессивном психозе, некоторые авторы выделяли «дефектные» или «исходные» состояния в виде «вторичного слабо-

умия» при меланхолии и периодическом помешательстве [Ziehen Th., 1897; Чиж В. Ф., 1902; Муратов В. А., 1903]. Можно предположить, что такое положение было связано с отсутствием в то время представлений о переходных (шизоаффективных в современной трактовке) формах между фазно протекающими аффективными заболеваниями и рекуррентными или приступообразно-прогредиентными формами эндогенно-процессуальной патологии с аффективными нарушениями в структуре приступов. Однако с появлением концепции МДП сведения о неидентичных шизофреническим изменениях личности в результате перенесенных аффективных фаз лишь продолжали накапливаться. Так, Е. Stransky [1911] при изучении динамики маниакально-депрессивного психоза обнаружил у части больных континуальные резидуальные расстройства, персистирующие в межприступные периоды в виде «состояния своеобразной психической слабости, характеризующееся опустошением психики», отличающимся от шизофренического дефекта.

Е. Kraepelin [1921], хотя и закладывал в основу дихотомии эндогенных заболеваний «шизофрения – МДП» возвращение в случае последнего к предболезненному состоянию, также отмечал при значительной продолжительности заболевания и частых рецидивах появление у больных МДП в межприступный период устойчивых изменений личности. К последним автор относил проявления неловкости или стеснительности, застенчивости, повышенной рефлексии, малоинициативности и апатичности, повышенной потребности во сне, либо же напротив – раздражительности, неуживчивости, суевливости.

А.Г. Галачьян [1929], обсуждая проблему неблагоприятных исходов МДП, указывает на тот факт, что после 3-8 приступов болезни (в возрасте 37-39 лет) у обследованных больных отмечается картина изменений личности («отживания психики»), манифестирующих ослаблением инициативы, снижением энергии, активности, приводящих со временем к вялости, пассивности, «ослаблению внутренних импульсов», «понижению психического тонуса, потере пси-

хикой ее выразительности и яркости»¹⁰. Я.М. Коган [1940], также указывает на тот факт, что при неблагоприятном исходе МДП изменения личности наступают не сразу, а после серии приступов, каждый из которых оставляет после себя лишь «микросимптомы», усиливающиеся при нарастании числа аффективных эпизодов.

Трактовку патохарактерологических изменений вследствие перенесенной депрессии с психологических позиций приводит J. J. Lopez-Ibor [1968], постулируя внедрение «депрессивного стиля поведения» в структуру личности, что реализуется в новой социальной роли («психогенное застревание на меланхолических видах поведения»). При этом реадаптация в период ремиссии может происходить за счет реакции «бегства и отгораживания», при которой «устанавливается дистанция с миром», должная компенсировать снижение витального уровня, падение энергетического потенциала и общую астенизацию.

Фактически представленная трактовка патохарактерологических континуальных резидуальных симптомов, возникающих вследствие перенесенных аффективных фаз, соответствует модели «шрама» или «рубца» [Lauter V. H., 1968; Weitbrecht H. J., 1952; Akiskal H. S. et al, 1988; Kendler K. S. et al., 1993]. В соответствии с последней депрессия не сводима к отдельным симптоматическим эпизодам, поскольку по мере их редукции на первый план выходят резидуальные субклинические нарушения, являющиеся по сути своей проявлениями динамики личности – депрессивными развитиями (постдепрессивная личность по S. H. Kraines, [1967]).

Завершая обсуждение проблемы соотношения ремиссий при аффективной патологии и РЛ, приходится констатировать, что исследований, которые бы целенаправленно обращались к вопросу роли патохарактерологических расстройств при формировании различных видов ремиссий (симптоматических/синдромальных) при рекуррентной депрессии до сих пор не проводилось.

¹⁰ С целью нивелирования влияний других заболеваний, способных приводить к «дефекту», А. Г. Галачьян [1929] исключает из своей выборки больных с указаниями на шизоидию в семейном анамнезе или преморбиде, на травмы, инфекционные заболевания, церебральный атеросклероз.

Попытки определения значимости отдельных типов РЛ и/или патохарактерологических дименсий (черт) в отношении структуры и стабильности ремиссии при аффективной патологии крайне ограничены, хотя в некоторых публикациях и анализируются коморбидные расстройства личности в качестве независимого фактора, участвующего в манифестации аффективного эпизода, определяющего стереотип дальнейшего течения (включая ремиссии) и исхода рекуррентных депрессий, [Weissman M. M. et al., 1978; Zuckerman D. M. et al., 1980; Karp J. F. et al., 2004].

Роль РЛ как независимого предиктора рецидивов аффективной патологии установлена в некоторых катамнестических исследованиях, посвященных изучению влияния РЛ на вероятность повторных обострений большой депрессии [Alnaes R., Torgersen S., 1997; Ilardi S. S. et al., 1997; Hart A. B. et al., 2001; Cyranowski J. M. et al., 2004; Grilo C. M. et al., 2005]. Так, С. М. Grilo и соавт. [2005] в процессе проспективного наблюдения (выборка - 303 пациентов с исходным диагнозом «депрессивный эпизод») установили, что при выявлении РЛ не только инициальная депрессия характеризуется более затяжным течением, но и статистически значимо сокращается период ремиссии до очередного рецидива (58,7 нед, против 106,8 нед, у больных без РЛ).

В свою очередь сведения о влиянии отдельных *категорий РЛ* на риск рецидива противоречивы. Если по мнению одних исследователей [Hart A. B. et al., 2001], такой эффект обнаруживают только РЛ кластера В, то согласно сведениям других авторов наряду с пограничным РЛ аналогичные зависимости распространяется также на РЛ кластера С [Cyranowski J. M. et al., 2004; Vuorilehto M. S. et al., 2009], включая обсессивно-компульсивное [Ilardi S. S., 1997; Grilo C. M. et al., 2005] и зависимое [Alnaes R., Torgersen S., 1997].

Так, по данным проспективного (длительность наблюдения – 18 мес.) исследования А. В. Hart et al. [2001] среди 65 пациентов, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством и обследованных с помощью Международного опросника расстройств личности (International Personality Disorder

Examination – IPDE, ВОЗ, 1996), доля больных с рецидивом депрессии составила 65% при значениях IPDE выше среднего по выборке против 35% при показателях ниже среднего. Авторами убедительно продемонстрировано, что такое соотношение обусловлено влиянием РЛ кластера В, поскольку именно вклад этих РЛ в показатель IPDE ассоциирован с риском рецидива депрессии (hazard ratio), составившим 1,059, причем каждое повышение показателя шкалы на один балл за счет РЛ кластера В коррелирует с ростом на 5,9% риска рецидива депрессии.

В катамнестическом исследовании J.M. Cuganowsky et al. [2004], обследовавших 125 больных рекуррентной депрессией через 12 и 24 мес. после редукции депрессивного эпизода, показано, что у пациентов с коморбидными РЛ, по сравнению с группой без РЛ, обострения, (несмотря на поддерживающую психотерапию) наблюдаются существенно чаще (40,7% против 20,4%, $\chi^2_{1} = 7,24$; $p = 0,03$). Такой эффект обусловлен статистически значимым влиянием «симптомов» РЛ не только кластера В, но и кластера С ($\chi^2_{1} = 5,11$; $p = 0,03$ и $\chi^2_{1} = 4,54$; $p = 0,04$ соответственно). У этих пациентов депрессия дебютирует в более молодом возрасте, рецидивирует раньше (сокращается период между обострениями, как это продемонстрировано при анализе кривой выживаемости Каплана-Мейера), протекает с большим числом депрессивных эпизодов, сопровождается повышенной потребностью в поддерживающей терапии.

Сходные данные относительно значимости РЛ кластеров В и С получены S.S. Pardi et al. [1997] при катамнестическом наблюдении в течение 33-84 мес. 50 больных, госпитализированных по поводу депрессии. Длительность ремиссии при коморбидности с РЛ значительно ниже – сокращается в 7,4 раз и коррелирует с числом выявленных у пациента признаков, оцениваемых в качестве диагностических критериев РЛ. При добавлении каждого нового признака продолжительность ремиссии сокращается примерно на 8%. Соответственно, РЛ кластера В и С сопряжены со снижением длительности ремиссии на 29% и 16%.

Сведения относительно влияния РЛ кластеров В и С на рецидив депрессии, полученные в двух цитированных выше исследованиях, воспроизведены и уточнены в публикации С. М. Grilo et al. [2010]. В результате анализа прослеженной в течение 6 лет выборки (303 больных депрессией), установлено, что при коморбидном депрессии РЛ, действительно статистически значимо ($\chi^2_{21}=5,310$; $p<0,02$) сокращается длительность ремиссии. В этих условиях (по данным анализа выживаемости с применением регрессии Кокса) относительный риск рецидива депрессии составляет 1,5, т.е. шанс манифестации нового депрессивного эпизода повышается на 50% по сравнению с больными без РЛ. Установлено, что такое влияние РЛ обусловлено не только пограничным (кластер В), но и обсессивно-компульсивным (кластер С) РЛ, диагностированными по DSM-IV. Если при рекуррентной депрессии без РЛ медиана длительности для ремиссии составляет 106,8 нед, то при коморбидном пограничном РЛ этот показатель равен 48 нед, а при обсессивно-компульсивном РЛ – 58,1 нед. (Различия статистически достоверны только для этих РЛ при значениях $\chi^2_{21}=3,84$; $p<0,05$ и $\chi^2_{21}=4,54$; $p<0,05$ соответственно.)

В исследовании R. Alnaes и S.Torgersen [1997] показано, что в становлении депрессии наряду с РЛ кластера В важная роль принадлежит избегающему РЛ (кластер С). В результате катамнестического наблюдения (длительность 6 лет) 253 больных, случайным образом отобранных среди обратившихся за амбулаторной помощью в психиатрическую клинику г. Осло, были сформированы 4 группы: 1 – рецидивы депрессии (28 набл.); 2 – выздоровление (60 набл.); 3 – манифестации депрессии de novo (31 набл.); 4 – без депрессии (134 набл.). Авторами показано, что пограничное РЛ статистически значимо чаще ($\chi^2=3,86$, $df=1$; $p<0,05$.) встречается в группе рецидивов (28,6%) по сравнению с группой выздоровления (11,7%), а также в группе манифестации депрессии de novo (29,0%) по сравнению ($\chi^2=5,07$, $df = 1$, $p<0,05$.) с больными без депрессии (12,7%). В свою очередь избегающее РЛ также статистически значимо чаще ($\chi^2=4,32$, $df = 1$; $p <0,05$) наблюдается в группе манифестации депрессии de novo

(74,2%) по сравнению с группой без депрессии (53,7%), хотя влияния этого типа РЛ на риск собственно рецидива не зафиксировано.

В ряде публикаций в качестве предикторов, определяющих вероятность рецидива депрессии, рассматриваются не собственно РЛ различных кластеров (А, В, С) или отдельные категориальные типы РЛ, но различные патохарактерологические (преимущественно трактуемые с психологических позиций) *дименсии*, выявляемые в их структуре: невротизм, самоуважение/самооценка (self-esteem), самообладание (mastery), депрессивный копинговый стиль [Faravelli С. et al., 1986; Maier W. et al., 1992; Kendler K.S. et al., 1993; Berlanga С. et al., 1999; Ormel J. et al., 2004; Steunenberг В. et al., 2010].

Ограничением большинства исследований, посвященных анализу ассоциации отдельных патохарактерологических дименсий и депрессии, представляется отсутствие сопоставления личностных характеристик до депрессии и после окончания эпизода (т.е. в период ремиссии), следствием чего является невозможность ответить на вопрос, выступают ли обнаруживаемые черты в качестве проявлений преморбидной уязвимости (vulnerability) или же следствием перенесенной депрессии – оставленным ею «шрамом/рубцом» (scar). Во избежание указанного ограничения J. Ormel et al. [2004] строят дизайн популяционного исследования (4796 участников нидерландского проекта NEMESIS) таким образом, чтобы оценить параметры уязвимости в преморбиде, во время депрессии и в период последующей ремиссии. Эта задача решена путем выполнения трех последовательных «срезов» за двухлетний период катамнестического наблюдения изученной выборки. В качестве личностных маркеров уязвимости к депрессии (верифицированных в ранее проведенных исследованиях) рассматривались повышенный уровень невротизма, депрессивный стиль копинга, сниженные самоуважение/самооценка и самообладание. Авторами установлено, что параметры уязвимости выше в период депрессии по сравнению с периодами как до, так и после эпизода (статистически значимые различия сохранялись как для первого, так и для повторных эпизодов депрессии). При этом уязвимость в пре-

морбиде и ремиссиях у больных с единственным и рекуррентными эпизодами депрессии оказалась статистически значимо выше, чем у обследованных без депрессии. Однако при сравнении показателей уязвимости до и после рекуррентных депрессивных эпизодов по большинству параметров (высокий невротизм, сниженные самоуважение/самооценка и самообладание) статистически значимых различий не зарегистрировано. На этом основании авторы приходят к выводу о существовании преморбидной личностно обусловленной уязвимости к депрессии, сохраняющейся в прежнем виде и в периоды ремиссии. В то же время исследователи утверждают, что полученные данные указывают на тот факт, что для большинства показателей уязвимости концепция «рубца» не подтверждается. Исключением является депрессивный стиль копинга (его усугубление зарегистрировано лишь в подгруппе больных с затяжной депрессией длительностью более 6 мес.).

Результаты этого исследования, с одной стороны, подтверждающие для большинства факторов (кроме депрессивного стиля копинга) валидность модели уязвимости, с другой стороны, вступают в противоречие с основными теоретическими положениями модели «шрама». Это может служить одной из иллюстраций, демонстрирующей ограничения, накладываемые каждой из моделей, взятых по отдельности, на интерпретацию данных, осуществляемую обобщенно, т.е. без учета клинической дифференциации клинически гетерогенных ремиссий и психопатологически неоднородных резидуальных симптомов.

Таким образом, представляется адекватной разработка интегративной модели психопатологически неоднородных ремиссий (симптоматических/синдромальных) при рекуррентном депрессивном расстройстве, учитывающей коморбидные соотношения аффективных нарушений и гетерогенных патохарактерологических категорий/дименсий.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика материала исследования. Настоящее исследование выполнено в период с 2012 по 2015 гг. в отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБУ Научного центра психического здоровья РАМН (директор – академик РАМН А.С. Тиганов) и в Научно-образовательном клиническом центре «Психосоматическая медицина» (директор – акад. РАН А.Б. Смулевич) Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Росздрава (ректор – член-корреспондент РАН П.В. Глыбочко).

Дизайн настоящего исследования, посвященного изучению ремиссий при рекуррентной депрессии, предполагал параллельное формирование двух выборок – эпидемиологической (n=450) и клинической (n=186) из числа пациентов, проходивших лечение на двух клинических базах: в психотерапевтическом отделении университетской клинической больницы №3¹¹ клинического центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и в клинике ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН¹² (директор – акад. РАН А.С. Тиганов).

В соответствии с задачами настоящего исследования были сформулированы критерии включения в клиническую выборку (критерии включения в эпидемиологическую выборку и дизайн соответствующего фрагмента исследования, предполагающего определение эпидемиологических характеристик изучаемых состояний, приводятся в 3 главе диссертации – «Эпидемиология ремиссий».)

¹¹Главный врач – В.В. Панасюк, зав. отделением – к.м.н. М.В. Железнова.

¹²Главный врач – к.м.н. О.С. Румянцева, зав. отделением №1 – к.м.н. Д.В. Иконников, зав. отделением №2 – Л.В. Крайнева.

Критерии включения в клиническую выборку:

1. Диагноз рекуррентного депрессивного расстройства непсихотического уровня, согласно критериям МКБ-10 (F33.0, F33.1, F33.2, F33.4);
2. Не менее трех эпизодов униполярной депрессии непсихотического уровня (F33);
3. Длительность периода между депрессивными эпизодами (ремиссии) более 6 месяцев;
4. Возраст 30-65 лет;

Критерии невключения:

- хронические депрессии, протекающие без ремиссий, дистимия (F34.1);
- биполярное аффективное расстройство (F31), в том числе циклотимия (F34.0);

Критерии включения/невключения, используемые при формировании клинической выборки, нуждаются в пояснении.

В исследование включались только пациенты, страдающие рекуррентной униполярной депрессией, протекающей с четко очерченными фазами. Критерий, предполагающий включение больных, перенесших не менее трех депрессивных эпизодов, введен в связи с тем, что лишь в этом случае возможна надёжная дифференциация аффективных заболеваний на протекающие с симптоматическими и синдромальными ремиссиями – то есть, минимизируется вероятность ошибочного диагноза аффективного расстройства, характеризующегося трансформацией синдромальных ремиссий в симптоматические после повторных депрессивных эпизодов. При установлении срока (6 месяцев), необходимого для квалификации состояния как ремиссии, учитывались рекомендации международной согласительной группы по ремиссиям при аффективной патологии [Frank E. et al., 1991].

Уточнение нижней границы ожидаемого возрастного диапазона, достаточного для формирования того или иного типа ремиссии было обусловлено

закономерностями течения изучаемого аффективного заболевания. Во-первых, учтён средний возраст манифестации рекуррентной депрессии, который согласно данным эпидемиологических и катамнестических исследований варьирует от 29,4 до 33 [Judd L. J. et al., 1998; Kennedy N. et al., 2004]. Во-вторых, принят во внимание выше приведенный критерий минимального числа эпизодов депрессии¹³ (не менее трех), разделенных ремиссиями длительностью не менее 6 месяцев. Таким образом, за минимальный «порог» при включении в исследование был принят возраст 30 лет. Подтверждением правомерности использования этого критерия включения можно считать данные длительных катамнестических исследований [Mueller T. I. et al., 1999], согласно которым средний возраст больных, перенесших три депрессивных эпизода, составляет $37,7 \pm 14,7$ лет. В аспекте психопатологического анализа указанный возрастной порог позволяет с высокой степенью уверенности судить как о динамике аффективного заболевания, так и о сформировавшемся расстройстве личности. Значимость изучения фактора патохарактерологических девиаций или коморбидных депрессивных расстройств личности на клиническую картину формирующихся ремиссий в рамках рекуррентного депрессивного расстройства отмечена в многочисленных исследованиях, приведённых в обзоре литературы [Weissman M. M. et al., 1978; Zuckerman D. M. et al., 1980; Alnaes R., Torgersen S., 1997; Pardi S. S. Et al., 1997; Hart et al., 2001; Cyranowski J. M. et al., 2004; Karp J. F. Et al., 2004; Grilo C. M. et al., 2010].

Таким образом, клиническая выборка включает 186 больных (130 женщин 56 мужчин; средний возраст $45,8 \pm 15,3$ лет), страдающих рекуррентным депрессивным расстройством с верифицированными ремиссиями на момент обследования или в анамнезе. Состояние пациентов проанализировано как на момент первичного обследования, так и ретроспективно, что позволило осуществить типологическую дифференциацию ремиссий и выполнить их сравнительный анализ. Доля больных, находившихся на момент осмотра в депрессии

¹³Средняя продолжительность депрессивного эпизода, по данным многочисленных исследований составляет 3-5,5 месяцев [Angst J., 1986; Solomon D.A. et al., 1997; Spijker J. et al., 2002; Kanai T. et al., 2003].

– 67,2% (125 набл.), в состоянии ремиссии – 32,8% (61 набл.). Часть больных клинической выборки – 28% (52 набл.) – прослежена катamnестически в течение года. Это позволило оценить состояние в динамике – и в период депрессии, и в ремиссии, а также зафиксировать особенности становления ремиссии.

В соответствии с характеристиками межприступных периодов больные клинической выборки были распределены на две группы: первую составили пациенты с остаточной симптоматикой в периоды между эпизодами депрессии (симптоматические ремиссии – 141 набл.), вторую – пациенты, клиническая картина ремиссий которых была лишена проявлений аффективного заболевания (синдромальные ремиссии – 45 набл.)¹⁴.

Сравнительный анализ социо-демографических характеристик больных обеих групп клинической выборки представлен в Таблице 1.

Таблица 1. Социо-демографические характеристики клинической выборки (n=186).

Показатели	Всего, абс. (%)	Симптоматические ремиссии (n=141), абс. (%)	Синдромальные ремиссии (n=45), абс. (%)	p
Гендерное распределение				
Женщины	130 (69,9)	103 (74,0)	27 (60,0)	NS
Мужчины	56 (30,1)	38 (26,0)	18 (40,0)	NS
Возраст				
Средний возраст на момент обследования, лет	45,8 ± 15,3	48,1 ± 11,5	49,7 ± 11,3	NS
30-40	42 (22,6)	35 (24,8)	7 (15,6)	NS
41-50	58 (31,2)	47 (33,3)	11 (24,4)	NS
51-60	54 (29)	43 (30,5)	14 (31,1)	NS
старше 60	32 (17,2)	19 (13,5)	13 (28,9)	NS
Семейное положение				
в браке	111 (59,7)	81 (57,4)	30 (66,7)	NS
не состояли	17 (9,1)	13 (9,3)	4 (8,9)	NS
разведены	47 (25,3)	40 (28,4)	7 (15,6)	NS
Овдовели	11 (5,9)	7 (4,9)	4 (8,9)	NS
Образование				
Среднее	15 (8,1)	13 (9,3)	2 (4,4)	NS
среднее специальное	35 (18,8)	27 (19,1)	8 (17,9)	NS

¹⁴Клиническое обоснование такой дифференциации приводится в обзоре литературы – см. главу 1.

высшее	127 (68,3)	94 (66,7)	33 (73,3)	NS
ученая степень	9 (4,8)	7 (4,9)	2 (4,4)	NS
Профессиональный статус				
Работают	130 (69,9)	99 (70,2)	31 (68,9)	NS
пенсионеры	36 (19,3)	28 (19,9)	8 (17,8)	NS
не работают	20 (10,8)	14 (9,9)	6 (13,3)	NS
Особенности профессионального маршрута				
Повышение квалификации	44 (23,7)	40 (28,4)	4 (8,9)	p<0,05
Без изменений	98 (52,7)	57 (40,4)	41 (91,1)	p<0,05
Снижение квалификации	44 (23,7)	44 (31,2)	0 (0)	p<0,05

Преобладание женщин (1,7/1) в изученной выборке соответствует данным литературы о гендерном распределении при рекуррентной депрессии, согласно которым, отношение женщины/мужчины варьирует в пределах 1,5/ 1 - 2,7/1 [Prién R. F. et al., 1984; Mueller T. I. et al., 1999].

Возраст большинства – 76,9% (143 набл.) – обследованных пациентов относится к периоду высокой социальной активности, относительная сохранность которой, не смотря на наличие рецидивирующего психического заболевания, подтверждается показателями брачного, образовательного и профессионального статуса. Так, более половины – 62,4% (116 набл.) – пациентов изученной выборки на момент обследования состоят в браке, причем у большинства из них – 72,4% (84 набл.) – брак был единственным.

Большинство пациентов, получив среднее специальное и высшее образование, трудятся в сфере государственной службы или предпринимательской деятельности. В 12,4% (23 набл.) случаев пациенты получили второе высшее образование, 4,8% (9 набл.) удостоены ученой степени. Пациенты, отнесенные к категории «неработающих» – домохозяйки (6,4% – 12 набл.), либо лица утратившие трудоспособность в связи с соматическим заболеванием (4,3% - 8 набл.). Большая часть пациентов старше 55-60 лет, достигнув пенсионного возраста (20,4% – 38 набл.), продолжает работать. Таким образом, социодемографические показатели иллюстрируют репрезентативность клинической выборки в отношении рекуррентного депрессивного расстройства: преоблада-

ние женщин, период зрелости, сохранение благоприятного уровня социальной адаптации.

Сравнительный анализ групп больных с симптоматическими и синдромальными ремиссиями (см. табл. 1) продемонстрировал их сопоставимость по большинству социо-демографических параметров. Исключение – статистически значимые различия ($p < 0,05$), обнаруженные при анализе особенностей профессионального «маршрута». Группе пациентов с синдромальными ремиссиями свойственна неизменность профессионального стандарта (работа в одной и той же должности), зафиксированная в 91,1% наблюдений (в 8,9% случаев отмечался даже профессиональный рост, тогда как снижение не зарегистрировано ни в одном из наблюдений), что контрастирует с показателями устойчивости трудоспособности в группе симптоматических ремиссий. Последние оказались разнонаправлены – в относительно равных пропорциях отмечались как стабильность профессионального функционирования (40,4%), так и карьерный рост (28,4%), либо снижение (31,2%). Указанные различия, вероятно, обусловлены особенностями не только и не столько особенностями течения аффективного заболевания, сколько ролью коморбидных депрессии РЛ (преморбидного склада личности, траектории личности при аффективном заболевании).

Сравнительные данные, отражающие некоторые формализованные клинические параметры рекуррентной депрессии (возраст дебюта, длительность заболевания, продолжительность и число депрессивных фаз и периодов ремиссий, характер дебюта и формирования повторных депрессивных фаз) среди пациентов клинической выборки представлены в табл. 2.

Таблица 2. Распределение больных по возрасту и характеру дебюта аффективного заболевания, количеству перенесенных депрессивных фаз.

Показатели	Симптоматические ремиссии (n=141)	Синдромальные ремиссии (n=45)	p
Средний возраст начала заболевания, лет	31,9±14,8	32,1±10,1	NS
Средняя длительность заболевания, лет	13,5 ± 11,6	18,2±11,6	NS
Средняя продолжительность депрессивных эпизодов, мес.			
I депрессивного эпизода	8,4±4,7	7,3±6,5	NS
II депрессивного эпизода	7,1±3,2	5,9±3,1	NS
III депрессивного эпизода	8,4±2,8	4,7±3,8	NS
Средняя продолжительность ремиссий, лет			
I ремиссии	8,3±6,6	8,3±6,1	NS
II ремиссии	4,2±3,6	6,2±4,7	NS
III ремиссии	2,8±1,8	2,6±1,8	NS
Возраст дебюта аффективного заболевания, абс. (%)			
До 20	12 (8,5)	0 (0)	p<0,05
20-30	53 (37,6)	2 (4,4)	p<0,05
30-40	46 (32,6)	24 (53,3)	NS
Старше 40	30 (21,3)	19 (42,2)	NS
Количество перенесенных фаз, абс. (%)			
3	67 (47,5)	34 (75,6)	p<0,05
4-5	33 (24,2)	7 (15,1)	NS
Более 5	41 (30,5)	4 (4,4)	p<0,05
Дебют аффективного заболевания, абс. (%)			
Аутохтонный	27 (19,1)	3 (6,7)	NS
Психогенный	84 (59,6)	34 (75,6)	NS
Сомато-(нозо-) генный	30 (21,3)	8 (17,8)	NS
Механизм формирования 2-го депрессивного эпизода, абс. (%)			
Аутохтонный	64 (45,4)	8 (17,8)	p<0,05
Психогенный	51 (36,2)	30 (66,7)	p<0,05
Сомато-(нозо-) генный	26 (18,4)	7 (15,5)	NS
Механизм формирования 3-го депрессивного эпизода, абс. (%)			
Аутохтонный	74 (52,5)	15 (33,3)	p<0,05
Психогенный	39 (27,7)	23 (51,1)	p<0,05
Сомато-(нозо-) генный	28 (19,8)	7 (15,6)	NS

По клиническим характеристикам, как и по социодемографическим, выборка репрезентативна в отношении униполярного депрессивного расстройства: обследованы пациенты, страдающие дебютировавшим в возрасте от 18 до

47 лет, хроническим заболеванием с рецидивирующими депрессивными фазами.

Исследованные группы пациентов с симптоматическими и синдромальными ремиссиями оказались сопоставимы по некоторым формализованным клиническим параметрам: не установлено статистически значимых различий по таким характеристикам, как продолжительность фаз депрессии и ремиссии, число депрессивных эпизодов. В тоже время значимые различия обнаружены по некоторым другим показателям.

Так, например, в случае формирования симптоматических ремиссий по сравнению с синдромальными, аффективное заболевание дебютирует почти в пять раз чаще аутохтонно (57,1% vs 11,1%) и в возрастном промежутке до тридцати лет (в 85 наблюдениях – 60,2%). Показатель, отражающий преобладание пациентов, перенесших более 5 депрессивных фаз, в группе симптоматических ремиссий, соответствует данным литературы о возрастании риска рецидивирования при наличии персистирующей остаточной симптоматики на стадии ремиссии [Judd L. L. et al., 1997; Mueller T. I. et al., 1999; Broadaty H. et al., 2001; Kanai T., Takeshi H. et al., 2003; Fava G. et al., 2006; Israel J.A., 2006; Romera I. et al., 2013; Zimmerman M., et al., 2013]. Подробная характеристика клинической картины изученных ремиссий представлена в 4 главе диссертации – «Типологическая дифференциация ремиссий».

При сопоставлении групп исследования по параметру средней продолжительности ремиссий¹⁵ статистических различий между синдромальными и симптоматическими ремиссиями не обнаружено: средняя длительность проанализированных светлых промежутков значительно варьировала и находилась в пределах 2,6 – 8,3 лет. Эти показатели соотносятся со средними значениями,

¹⁵ Параметр продолжительности ремиссии представляется клинически значимым, поскольку обладает определенной прогностической ценностью. Построение математических моделей выживаемости свидетельствует о «насыщении» модели с течением времени: то есть, по мере увеличения длительности ремиссии вероятность повторения депрессии снижается [Mueller T. U. et al., 1999; Judd L. J. et al., 2000; Hart A. B. et al., 2001; Eaton W.W. et al., 2008].

приводимыми в литературе и также варьирующими в широком диапазоне – от 145 до 308 недель (2,8-5,9 лет) [Mueller T. U. et al., 1999; Judd L. J. et al., 2000].

Максимальная продолжительность ремиссий в обследованной выборке составила 12-15 лет и приходилась на группу синдромальных ремиссий. В некоторых публикациях также упоминается возможность многолетних ремиссий/интермиссий, длительностью до нескольких десятков лет. Так, Ю. Л. Нуллер и И. Н. Михаленко [1988], указывают на тот факт, что у ряда больных МДП возникающие после одной-двух депрессивных фаз «светлые промежутки», определяющиеся полной социально-трудовой адаптацией, могут продолжаться от 10 лет до 41 года. Соответственно, по мнению авторов, для суждения о длительности ремиссий непродолжительный катамнез (менее 5 лет) представляется явно недостаточным. Б. Г. Звагельский (1975) при анализе течения циркулярной депрессии в позднем возрасте также выделил группу больных, у которых вслед за эпизодом заболевания в юности следовали длительные интермиссии с полным восстановлением психического здоровья и без изменений личности длительностью от 31 до 38 лет, а первый рецидив возникал лишь в пресенильном периоде (45-64 года).

Частотный анализ коморбидности рекуррентной депрессии с расстройствами личности в соответствии с принадлежностью к верифицированным синдромальным и/или симптоматическим ремиссиям показал неравномерное доленое распределение конституциональных патохарактерологических девиаций среди пациентов двух групп клинической выборки (см. – Рисунок 1).

Так, в группе больных с симптоматическими ремиссиями обнаруживается накопление (54,6%) РЛ с преобладанием проявлений аффективного диатеза [Akiskal H. S., Akiskal K., 1992; Perugi G. et al. 2011], представленных в сопоставимых пропорциях: гипертимного (22,0%), циклоидного (19,9%) и пограничного РЛ (12,7%). В свою очередь на долю избегающего (тревожного) и гистрионного РЛ приходится по 22,7% набл.

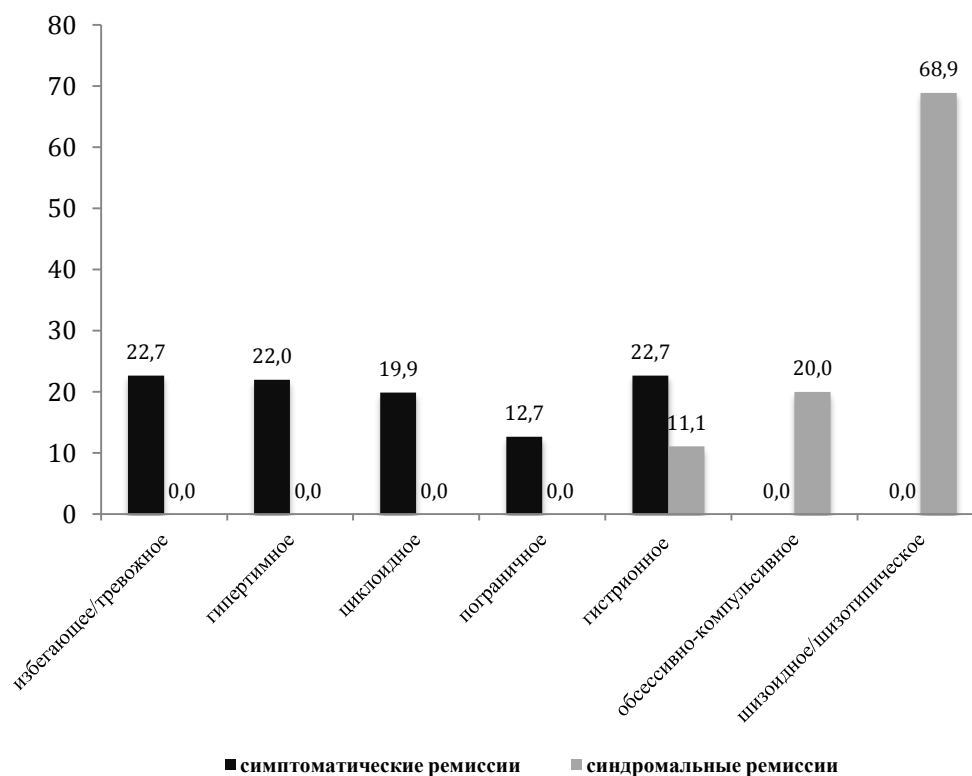


Рисунок 1. Частота (%) расстройств личности в клинической выборке в соответствии с принадлежностью к синдромальным и/или симптоматическим ремиссиям

В группе больных с синдромальными ремиссиями доминируют (68,9%) РЛ кластера А, относящиеся к экспансивному полюсу психопатий (гиперэргичных или стеничных по Б.В. Шостаковичу [1983; 2004]): экспансивные шизоиды и шизотипическое РЛ с чертами фершробен. (Анализ патохарактерологической структуры этих РЛ обсуждается в 4 главе диссертации – «Типологическая дифференциация ремиссий».) Также при верифицированных синдромальных ремиссиях обнаруживается высокий процент обсессивно-компульсивного (ананкастического) – 20,0% набл.

Патохарактерологические аномалии гистрионного круга представлены в обеих группах клинической выборки в сопоставимых пропорциях (22,7 и 11,1%). При этом следует отметить их гетерогенность: речь идет о преобладании личностных дименсий с преобладанием истеро-гипертимных черт в группе

симптоматических ремиссий либо истеро-шизоидных – в группе синдромальных ремиссий.

Обнаруженные при сравнении двух групп различия в частоте коморбидных соответствующим типам ремиссий РЛ могут рассматриваться в качестве дополнительного подтверждения правомерность не только выделения симптоматических/синдромальных ремиссий, но и обращения к анализу коморбидных соотношений аффективного заболевания и РЛ при построении типологической дифференциации ремиссий.

Методы исследования. Оценка психической патологии, патохарактерологических, а также непатологических личностных и поведенческих характеристик пациентов клинической выборки проводилась клиническим (психопатологическое обследование с обязательным привлечением объективных данных, полученных от родственников и из медицинской документации), и психометрическим методом. Клиническая оценка психического статуса проводилась в соответствии со стандартными критериями психопатологических синдромов по МКБ-10 [Московский центр ВОЗ, 2003], по DSM-IV-TR [2000] и DSM-5 [2013], на расширенных консилиумах с участием сотрудников отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБУ НЦПЗ и НИО «Психосоматическая медицина» НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова под руководством академика РАН А.Б. Смулевича.

Все больные подвергались всестороннему соматическому и неврологическому обследованию по общепринятой схеме с оценкой результатов физикальных, лабораторных и параклинических показателей (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, ЭЭГ, КТ, МРТ) с привлечением при необходимости специалистов-консультантов.

Формализованная оценка состояния на момент обследования проведена с помощью психометрических методик: «Шкала депрессии Гамильтона» (HDRS-17), «Шкала общего клинического впечатления» (CGI-S). Состояние

ремиссии, согласно международным критериям [Frank E. et al., 1991], констатировано в случае суммарного балла не более 7 по HDRS-17 и 1 балл по CGI-S.

Оценка конституционально-личностного предрасположения проводилась не только с использованием современных операциональных критериев РЛ по классификации Американской психиатрической ассоциации DSM-V, но и дублировалась оценкой с опорой на авторские критерии личностной патологии и соматоперцептивных акцентуаций по А.Б.Смулевичу [2013].

При статистическом анализе результатов исследования применены методы дескриптивной статистики: рассчитывались относительные и средние величины (среднее \pm стандартная ошибка). При сравнении показателей применялись непараметрические критерии. Для выявления значимости межгрупповых различий использовались непараметрический критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 , Z-тест для оценки различий долей. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 21.0.

Резюмируя приведенные в настоящей главе сведения, следует еще раз подчеркнуть, что клиническая выборка по проанализированным социодемографическим и некоторым формализованным клиническим показателям репрезентативна в отношении контингента больных рекуррентным депрессивным расстройством, что позволяет надеяться на высокую надежность полученных результатов, соответствующих поставленным цели и задачам исследования. Кроме того, частотные характеристики, полученные уже при предварительном анализе данных о коморбидности рекуррентной депрессии и РЛ, позволили выдвинуть предположение относительно того, что симптоматические и синдромальные ремиссии при аффективной патологии обладают аффинитетом к различным патохарактерологическим аномалиям.

На основании этого предположения, в последующих главах работы проводится анализ клинико-эпидемиологических характеристик и психопатологи-

ческой структуры ремиссий при рекуррентной депрессии, выполненный с учетом интеракций психопатологических и конституциональных дименсий.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РЕМИССИЙ

Данных, относящихся к целенаправленным *эпидемиологическим исследованиям* ремиссий при аффективной патологии, сфокусированных на формализованных характеристиках межфазных промежутков, а не только собственно депрессивных фаз, в доступной литературе обнаружить не удалось.

Соответственно в эпидемиологическом фрагменте настоящего исследования ремиссии при рекуррентном депрессивном расстройстве рассматриваются в качестве самостоятельного клинического образования, выступающего в виде этапа заболевания, рядоположенного аффективной фазе и характеризующегося собственной психопатологической структурой и динамикой¹⁶.

Предваряя изложение дизайна и результатов собственного эпидемиологического исследования, необходимо обратиться к данным литературы, исходя из которых можно получить представление о некоторых эпидемиологических характеристиках обсуждаемых состояний. Так, о распространенности ремиссий можно судить лишь предположительно, опираясь на косвенную информацию некоторых катamnестических исследований, сосредоточенных на анализе динамики и особенностей течения аффективной патологии.

В ряде публикаций представлены варьирующие в широких пределах показатели *распространенности* ремиссий. Так, поданным Thornicroft G., Sartorius N. [1993], Surtees P. G., Barkley C. [1994], Broadaty H. et al. [2001], Spijker J. A. N. Et al. [2002], Kennedy N., Abbot R., Paykel E. S. [2004], Rush A.J. et al. [2006], C. Mattisson et al. [2007], Eaton W. W. et al. [2008], Vuorilehto M. S. et al. [2009], I. Colman et al. [2011], у 35-84% больных, перенесших депрессивный эпизод, депрессия рецидивирует, т.е. заболевание протекает с чередованием аффективных фаз и ремиссий. В свою очередь на долю хронической депрессии, протекающей без ремиссий, приходится 2-25%, а единственный эпизод отмечается в 12-50% случаев.

¹⁶Аналогично подходу эпидемиологического исследования ремиссий при шизофрении [Смулевич А.Б., Андрущенко А.В. и соавт., 2007].

Максимальные значения в приведенном диапазоне показателей частоты ремитирующего течения депрессии содержатся в публикации Н. Broadaty и G. Luscombe [2001]. В результате катамнестического наблюдения в течение 25 лет за 49 больными с инициальным депрессивным эпизодом повторные обострения зарегистрированы в 84% случаев, что указывает на высокую распространенность ремиссий среди больных депрессией. (В свою очередь в 2% случаев отмечена хроническая депрессия; в 12% - единственный депрессивный эпизод; в 2% - смерть в результате суицида).

Соотносимые, однако не столь высокие показатели, приводят N. Kennedy и соавт. [2003] по результатам 11-летнего катамнестического исследования 70 больных с тяжёлой или умеренной депрессией. Если в 8% наблюдений отмечено хроническое (непрерывное) течение депрессивной патологии; в 25% наблюдений – полное «выздоровление» от инициальной депрессии (единственный эпизод), не позволяющее говорить о ремитирующем течении, то у 67% пациентов со временем регистрировался повторный эпизод, что соответствует частоте ремиссий депрессивной болезни.

Минимальные показатели частоты ремиссий (рекуррентного течения) приводятся в исследовании W.W. Eaton et al. [2008]. Авторы на основании 23-летнего катамнестического обследования 92 пациентов с впервые выявленной депрессией отмечают, что после купирования исходного эпизода в 35% случаев депрессия рецидивирует, соответствуя показателю распространенности ремиссий. (В остальных 15% случаев депрессия хронифицируется, а в 50% речь идет о единственном депрессивном эпизоде.)

Сопоставимые показатели приводятся и в исследованиях последних лет, выполненных на более крупных выборках. Так, поданным I. Colman et al. [2011], 585 пациентов, перенесших эпизод депрессии, при катамнестическом наблюдении в течение 6 лет распределились в две группы в зависимости от «траектории» аффективного заболевания: депрессия с рецидивирующим течением, позволяющая судить о распространенности ремиссий (55,3%), и депрес-

сия, которая разрешилась и больше не рецидивировала (44,7%). В качестве ограничения данного исследования может рассматриваться тот факт, что авторы не идентифицировали хроническую депрессию, объединив ее с рекуррентной. За счет такого подхода приводимый показатель частоты рекуррентной депрессии может быть несколько завышен, а соответственно реальное значение может оказаться ближе к приводимым выше W.W. Eaton et al. [2008] минимальным значениям.

Завершая обсуждение частотных показателей ремиссий при депрессивной патологии, следует обратить внимание на некоторые факторы, вероятно, влияющие на оценку эпидемиологических показателей и лежащие в основе представленных широких диапазонов приведенных значений.

С одной стороны, это может быть обусловлено расхождениями в толковании разными исследователями понятия «ремиссия». Например, W.W. Eaton et al. [2008] оценивают течение депрессии как хроническое во всех случаях, где не удавалось выделить промежуток времени за период катамнеза, не сопровождавшийся клинической депрессией, длительностью более 1 года – что расходится с общепринятым критерием минимальной длительности ремиссии в 6 месяцев.

С другой стороны, значимым методологическим фактором, влияющим на показатель распространенности ремиссий, по-видимому, является длительность катамнеза, поскольку со временем, например, возможно рецидивирование или хронификация депрессии, которая при небольшой продолжительности наблюдения, квалифицировалась бы как единичный эпизод. Так, по данным P. G. Surtees и C. Barkley [1994], если в первые два года рецидивы наблюдаются в 35% случаев, то на протяжении катамнеза длительностью 12 лет этот показатель достигает уже 60%.

Сходную закономерность подтверждают данные, полученные C. Mattisson et al. [2008] в одном из крупнейших проспективных исследований – «LundbyStudy». Авторы проследили течение и исход аффективного заболевания

у 344 больных с впервые манифестировавшей депрессией с 1947 по 1997 гг. (длительность катамнеза отдельных пациентов от 30 до 49 лет). Рецидивирующее течение заболевания, предполагающее чередование обострений и ремиссий, зарегистрировано в среднем в 40% случаев, а в зависимости от длительности катамнеза его частота варьировала от 17 до 76%.

Таким образом, о распространенности ремиссий и характере течения депрессии относительно достоверно можно судить либо при длительном катамнестическом наблюдении, либо при «глубоком» ретроспективном анализе динамики заболевания. Однако данные ретроспективных исследований, включающих соответствующие показатели, в доступной литературе крайне ограничены.

Непосредственной **задачей** эпидемиологического фрагмента исследования стало ретроспективное и на момент обследования (поперечное) определение клинико-эпидемиологических характеристик ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве (распространенности, длительности и пр.) и построение математической модели течения аффективного заболевания, направленной на прогнозирование ее динамики с учетом клинико-статистических закономерностей.

Критерии включения в эпидемиологическую выборку:

- аффективные расстройства, сопровождающиеся депрессивными нарушениями;
- прохождение лечения по поводу аффективного заболевания, сопровождающегося депрессией в условиях стационара в учреждениях психиатрического/психотерапевтического профиля;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения при формировании эпидемиологической выборки: шизофрения (F2), зависимость от психоактивных веществ (F1), органическое поражение ЦНС, деменция (F0).

Дизайн исследования предполагает поперечное и ретроспективное обследование контингента больных из числа обратившихся в период с 2002 по 2014 гг. за специализированной помощью в психиатрические стационары «пограничного» профиля (1 и 2 клинические отделения ФГБУ Научного центра психического здоровья РАН¹⁷ и психотерапевтическое отделение УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова¹⁸). Междисциплинарный подход в пределах настоящего фрагмента исследования реализован специалистами междисциплинарной рабочей группы, состоящей из психиатров, эпидемиологов, статистиков¹⁹

Для решения поставленных задач применялась разработанная авторским коллективом [Смулевич А.Б., Андриященко А.В., Бражников А.Ю., Романов Д.В., Захарова Н.В., Пушкарев Д.Ф.] электронная база данных, предполагающая анализ и регистрацию клинико-эпидемиологических параметров с использованием психопатологического, психометрического и статистического методов исследования. Система регистрации скомпилирована в формат *.mdb с эргономичным интерфейсом ввода данных в среде MS Access 2010, учитывает 987 параметров (переменных), включая оценку социодемографических показателей, психопатологических (в том числе – аффективных, неаффективных, личностных расстройств), соматических, поведенческих характеристик, а также данных психометрического обследования. Структура базы представляет собой комплекс из иерархически связанных форм, объединенных в 5 независимых модулей, предназначенных для заполнения врачом (см. Приложение).

Модуль 1 («Социодемография») включающий основные социодемографические параметры, используемые в клинических исследованиях (возраст, пол, семейное положение, профессиональный статус, образование, инвалидность и т.п.), объединяет данные относительно потребления медицинской по-

¹⁷Гл. врач – к.м.н. О.С. Румянцева, первое клиническое отделение (зав. – к.м.н. Д. В. Иконников), второе клиническое отделение (зав. – заслуженный врач РФ Л. В. Крайнева).

¹⁸ УКБ №3, гл.врач В. В. Панасюк зав.отд. к.м.н. М. В. Железнова.

¹⁹Герасимов А.Н. – к.ф.-м.н., заведующий кафедрой медицинской информатики и статистики ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Бражников А. Ю. – к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Брико Н.И. - д.м.н, проф., академик РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова.

мощи (соматической, психиатрической) в течение жизни, в том числе длительность амбулаторного/стационарного лечения на протяжении последнего года, и сведения о злоупотреблении психоактивными веществами, лекарственными средствами.

Модуль 2 («Состояние на момент обследования») предусматривает всестороннюю оценку психического и соматического статуса посредством клинического и психометрического методов (включая шкалы CGI, HDRS-17), а также степень социальной адаптации на момент обследования. Помимо психопатологической квалификации состояния фиксируются клинические характеристики аффективной патологии, с учетом 88 депрессивных или 9 гипоманиакальных симптомов, объединенных в унифицированное структурированное интервью.

Модуль 3 («Анамнез и течение заболевания») предполагающий формализованную регистрацию анамнестических сведений, включает развернутый клинический диагноз по МКБ-10 и данные о хронологии аффективной патологии. Модуль анамнеза предусматривает дифференциацию 7 различных периодов болезни, ранжируемых не только по полюсу аффекта, но и по степени тяжести депрессивной симптоматики и частоты микрообострений в ремиссии, и необходимых для построения математической модели течения аффективного заболевания. Описание «периодов» и методология обработки данных приводятся ниже.

Модуль 4 («Конституционально-личностное предрасположение»), охватывающий описание наследственно-конституционального предрасположения, предполагает также клиническую оценку личностной патологии с использованием критериев РЛ по классификации Американской психиатрической ассоциации DSM-5. Патохарактерологические черты – ведущие либо ассоциированные – регистрируются у всех обследованных пациентов, даже если диагностика расстройства личности невозможна (степень патологии не достигает уровня клинически завершенной психопатии). Регистрация с применением операциональных признаков дополняется оценкой личностных характеристик с опорой

на авторские критерии патологии личности и соматоперцептивных акцентуаций, разработанные акад. РАН А.Б. Смулевичем.

Модуль 5 («Идекс биполярности») включает шкалу в форме полуструктурированного интервью, предложенную G. Sachs [2004] для оценки принадлежности аффективной патологии к биполярному (БАР I, II) или униполярному спектру, переведенную на русский язык и адаптированную коллективом под руководством проф. С.Н. Мосолова [2009].

Выборка эпидемиологического исследования сформирована при участии экспертов-рейтеров²⁰, объединенных на функциональной основе в рабочую группу и осуществивших набор пациентов на клинических базах в учреждениях психиатрического профиля. На этапе формирования выборки по результатам клинической беседы и с учетом данных, полученных с помощью формализованных опросников, заполнялась регистрационная исследовательская карта, структурированная в соответствии с модулями рассмотренной выше исследовательской базы данных.

Особенностью набора материала был подход, при котором включались как больные, обратившиеся (впервые или повторно) в учреждения психиатрического/психотерапевтического профиля в период проведения исследования, так и пациенты, ранее проходившие лечение в соответствующих клиниках, и включенные в исследование в результате целенаправленного скрининга архивной медицинской документации 1 и 2-го отделений клиники НЦПЗ глубиной поиска до 10 лет (с 2004 года). В ходе скрининга 240 историй болезни были получены катамнестические сведения о 96 больных, состояние 63 из которых на момент обследования определялось ремиссией. Остальные 354 пациента рекрутированы в период их госпитализации по поводу актуального аффективного эпизода. Таким образом сформирована выборка, репрезентативная не только в отношении проявлений психической патологии на момент обострения, но и в период ремиссии. Психопатологический анализ состояния и анамнеза проведен

²⁰ Рейтеры эксперты: Власюк А.П., Горбунова А.А., Анисимова Л. Н., Смирнова К.В., Пушкарев Д.Ф.

на основании личного обследования реитерами с привлечением данных физикальных и лабораторных методов обследования, консультаций врачей соматического профиля, данных медицинской документации.

Наряду с определением клинико-эпидемиологических показателей ремиссий также решалась задача построения математической модели течения аффективного заболевания, направленной на прогнозирование ее динамики с учетом клинико-статистических закономерностей чередования аффективных фаз и ремиссий.

Методология математического моделирования предусматривала введение понятие «период» (см. выше – модуль «Анамнез»), под которым подразумевался интервал аффективного заболевания, длительностью от двух недель с обязательным условием неизменности психопатологической картины – не происходило возникновения/окончания депрессивного эпизода или существенного изменения качества ремиссии.

На этапе подготовки исследования выделено семь основных типов периодов аффективного заболевания (согласованных со стандартными психометрическими диагностическими критериями), что позволило проанализировать закономерности течения заболевания во времени:

1) Период «депрессия», или обострение заболевания, соответствующее клиническим критериям МКБ-10 для депрессивного эпизода и подтвержденное формализованной оценкой HDRS-17 (т.е., более 7 баллов – согласно критериям, предложенным международно согласительной группой [Frank E. et al., 1991]);

2) Период «субдепрессия», или подпороговое депрессивное состояние длительностью более 2-х недель, не удовлетворяющее по тяжести и/или по набору симптомов формальным диагностическим критериям депрессивного эпизода по МКБ-10;

3) Период «гипомания» - аффективное состояние, удовлетворяющее критериям гипомании по МКБ-10 при минимальной длительности не менее 2-х недель, подтвержденное формализованной оценкой согласно русскоязычной

версии шкалы HCL-32 в отношении настоящего периода или описанного экспертом и/или пациентом в рамках изучения катамнеза (не менее 14 баллов);

4) Период «смешанное аффективное состояние» - состояние, удовлетворяющее критериям и гипомании, и субдепрессии по МКБ-10 (при минимальной длительности не менее 2-х недель);

5) Период «полная ремиссия» - отсутствие значимых аффективных симптомов, подтверждаемое с помощью HDRS-17;

6) Период «ремиссия с редкими пиками», состояние которой определяется возникающими эпизодически в форме пиков («вспышек») аффективными симптомами, достигающими по тяжести и набору симптомов уровня клинически выраженной депрессии (критерии депрессивного эпизода МКБ-10), не превышающими по длительности 13 дней. При этом в промежутке между пиками аффективная симптоматика не достигает уровня выраженной депрессии, а промежутки между пиками составляет более 1 месяца;

7) Период «ремиссия с частыми пиками», состояние которой определяется аналогично ремиссии с редкими пиками с промежутками между «пиками» составляет от 2 недель до 1 месяца включительно.

В соответствии с представленной типологией периодов в настоящем исследовании вводится понятие «формальная ремиссия» для обозначения всех возможных состояний, не соответствующих психопатологически завершённой депрессии (период 1) - периодов 2-7. В технических целях был создан еще один период – восьмой – для регистрации «состояния, которое невозможно квалифицировать» с помощью существующих клинических критериев или характеристик выделенных периодов. Указанная типологическая периодизация представляется адаптированной для изучения ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве.

На этапе обработки и анализа полученной информации использовались методы дескриптивной и аналитической статистики, реализованные с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 21.0. Для оценки статистической значимо-

сти различий для показателя длительности периодов разного типа был использован критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок.

Результаты исследования

Обследованный с 1 сентября 2012 г. по 28 февраля 2014 г. контингент больных, составивших эпидемиологическую выборку, представлен 450 наблюдениями (314 женщин, 136 мужчин, в возрасте от 19 до 60 лет, средний возраст $45,4 \pm 13,3$ лет).

Формализованные характеристики клинической выборки, сформированной на базе анализируемой здесь эпидемиологической, приведены в главе 2 (характеристика материала). По социодемографическим параметрам (гендерное распределение, средний возраст, брачный, образовательный, профессиональный статус) эпидемиологическая выборка не обнаружила статистически значимых различий от клинической (таблица 3), что означает сохранение ее репрезентативности.

Таблица 3. Сравнительный анализ социо-демографических показателей эпидемиологической и клинической выборки в сопоставлении с данными переписи населения РФ (2010г.).

Показатели	Эпидемиологическая выборка (n=450), %	Клиническая выборка (n=186), %	Перепись населения РФ 2010, %	Значимость различий (эпидемиологическая vs клиническая), p
Женщины	69,8	69,9	53,8	NS
Мужчины	30,2	30,1	46,2	NS
Средний возраст на момент обследования, лет	$45,4 \pm 13,3$	$45,8 \pm 15,3$	$39,0 \pm 38,0$	NS
Семейное положение				
в браке	59,8	59,7	57,8	NS
не состояли	14,0	9,1	21,1	NS
разведены	19,9	25,3	9,5	NS

Овдовели	6,3	5,9	11,5	NS
Образование				
Среднее	10,4	11,8	34,6	NS
ср-специальное	22,4	19,9	36,8	NS
высшее	67,2	68,3	28,0	NS
Профессиональный статус				
Работают	61,9	69,9	64,1	NS
пенсионеры по возрасту	20,7	19,3	11,5	NS
не работают (в т.ч. учащиеся и безработные)	14,1	10,8	17,8	NS

Обращают на себя внимание относительно благоприятные социо-демографические характеристики, по целому ряду показателей сопоставимые с соответствующими данными, полученными в результате переписи населения РФ 2010 г. [Данные Росстата], а по некоторым параметрам (образовательный статус) превосходящие среднестатистические значения.

Так, процент состоящих в браке идентичен показателю в населении для жителей РФ в возрасте старше 16 лет (59,8 против 57,8%). Профессиональный статус пациентов эпидемиологической выборки практически не отличается от такового среди контингента жителей РФ в возрасте 15-64 лет. Различия долей учащихся, работающих и не работающих в трудоспособном возрасте статистически не значимы, а более высокий процент пенсионеров в выборке исследования (20,5% против 11,5%; $p < 0,05$), вероятно, обусловлен расхождением в показателе среднего возраста ($45,4 \pm 13,3$ против $39,0 \pm 38,0$ лет). При сопоставлении показателей образовательного статуса оказалось, что уровень полученного образования в эпидемиологической выборке значимо выше популяционного. Подавляющее большинство пациентов получили высшее образование (67,2%) по сравнению с 28,0% среди жителей РФ в возрасте 15 лет и старше. Такая тенденция вероятно обусловлена особенностями контингента больных, получающих лечение в условиях университетских клиник.

С целью установления показателей распространенности ремиссийнеоднородная по структуре аффективных нарушений эпидемиологическая выборка

была стратифицирована. В результате последовательно были исключены аффективные нарушения, связанные с тяжёлыми соматическими заболеваниями и органическим поражением ЦНС (F06); биполярное аффективное расстройство (F31); хроническая депрессия, протекающая без ремиссий; единичный депрессивный эпизод (F32) – см. рис. 2.



Рисунок 2. Схема стратификации эпидемиологической выборки (450 набл.).

На первом этапе стратификации исключен 31 пациент (6,9%) с соматогенной/нозогенной депрессией, обусловленной тяжелой онкологической/неврологической патологией. (Во всех наблюдениях речь идет о впервые возникшем депрессивном эпизоде без указаний на ремиссии в анамнезе.) В результате установлена распространенность в эпидемиологической выборке эндогенных аффективных заболеваний, составившая 93,1% (419 из 450 набл.).

На втором этапе стратификации из эпидемиологической выборки исключены 46 пациентов (10,2%) с диагностированным биполярным аффектив-

ным расстройством. (В этих наблюдениях речь идет о текущем депрессивном эпизоде у больных с клинически завершенными маниакальными/гипоманиакальными фазами в анамнезе.) При этом верифицирована распространенность униполярной депрессии, составившая 82,9% (373 из 450 набл.).

На третьем этапе стратификации из эпидемиологической выборки исключено 39 пациентов (8,6%) с хронической депрессией, протекающей без ремиссий или с межфазными интервалами менее 6 мес. Соответственно, распространенность в эпидемиологической выборке униполярной депрессии, протекающей с формированием ремиссий, составляет 74,3% (334 из 450 набл.). В свою очередь частота хронической депрессии среди больных с униполярной формой заболевания согласно результатам настоящего исследования составляет 10,5% (39 из 373 набл.), что приближается к середине диапазона приводимых в литературе значений – 2-15% [Broadaty H. et al., 2001; Eaton W. W. et al., 2008].

На четвертом этапе стратификации из эпидемиологической выборки исключены 63 пациента (14,0%), перенесшие единственный депрессивный эпизод, т.е. состояние которых определяется первой ремиссией после эпизода депрессии (F32). Такой подход позволяет избежать диагностической ошибки в связи с возможной сменой диагноза на БАР. По данным литературы [Akiskal H., 1999; Grunze et. al., 2002] частота трансформации заболевания в биполярную форму после первого эпизода депрессии варьирует от 10 до 50%. Кроме того, не поддается определению показатель длительности такой продолжающейся на момент обследования ремиссии, а также затруднена достоверная квалификация заболевания, как протекающего либо с симптоматической, либо синдромальной ремиссией (см. обоснование ниже).

На этом этапе сформирована «промежуточная» выборка больных рекуррентной депрессией (два и более депрессивных эпизода), распространенность которой в эпидемиологической выборке составила 60,2% (271 из 450 набл.). Полученный показатель находится в пределах приводимых в литературе значе-

ний – от 17 до 84% [Broadaty H. et al., 2001; Eaton W. W. et al., 2008; Mattisson C. et al., 2008].

На пятом этапе стратификации из эпидемиологической выборки исключены 85 пациентов (18,9%), перенесших лишь два депрессивных эпизода. Исключение этих больных из окончательного анализа распространенности ремиссий было обусловлено тем, что в задачи настоящего эпидемиологического исследования входило дифференцированное определение распространенности симптоматических и синдромальных ремиссий. После второго (как и после первого, см. выше) эпизода невозможна надёжная дифференциация аффективных заболеваний на протекающие с симптоматическими и синдромальными ремиссиями. Сохраняется высокая вероятность ошибочной квалификации синдромальной ремиссии у больных, заболевание которых характеризуется трансформацией синдромальных ремиссий в симптоматические после 3 и более эпизодов.

Таким образом, распространенность верифицированных ремиссий при униполярной депрессии (соответствующая частоте рекуррентной депрессии с тремя и более фазами) в эпидемиологической выборке, составила 41,3% (186²¹ из 450 набл.). При этом распространенность верифицированных симптоматических и синдромальных ремиссий в эпидемиологической выборке составила 31,3% и 10,0% соответственно (141 и 45 набл.). Полученное соотношение «симптоматические: синдромальные ремиссии» составляет 3 : 1. Указания на более низкую распространённость синдромальных ремиссий (в сопоставлении с симптоматическими) содержатся в целом ряде исследований [Захарова К.В., 2008; Fava G. A. et al., 1994; Nierenberg A. A. et al., 1999; Gastó C. et al., 2003; Israel J., 2010], однако показатели распространённости (10,0 против 18% соответственно) несколько превышают представленные в настоящем исследовании²².

²¹Эти наблюдения составили клиническую выборку настоящего исследования (см. главы 2, 4 и 5).

²²Более низкий по сравнению с данными литературы показатель распространенности синдромальных ремиссий в настоящем исследовании может быть обусловлен следующей особенностью методологии исследования. Как указано выше, в целях более надёжной верификации синдромальных ремиссий из их числа исключались больные, перенесшие менее 3 эпизодов депрессии. Таким образом, случаи синдромальных ремиссий после первого

Обоснованность подхода, предполагающего исключение из анализа больных с ремиссиями после первого и второго эпизодов депрессии, подтверждается собственными сравнительными данными о соотношении частоты симптоматических и синдромальных ремиссий после единственного депрессивного эпизода, двух эпизодов, трех и более эпизодов депрессии. Если после первого депрессивного эпизода (63 набл.), как и после второго (85 набл.), синдромальные ремиссии преобладали над симптоматическими (66,7-69,4% против 33,3-30,6%), то после трех эпизодов соотношение менялось на противоположное (24,2% против 75,8%) – см. рис. 3.

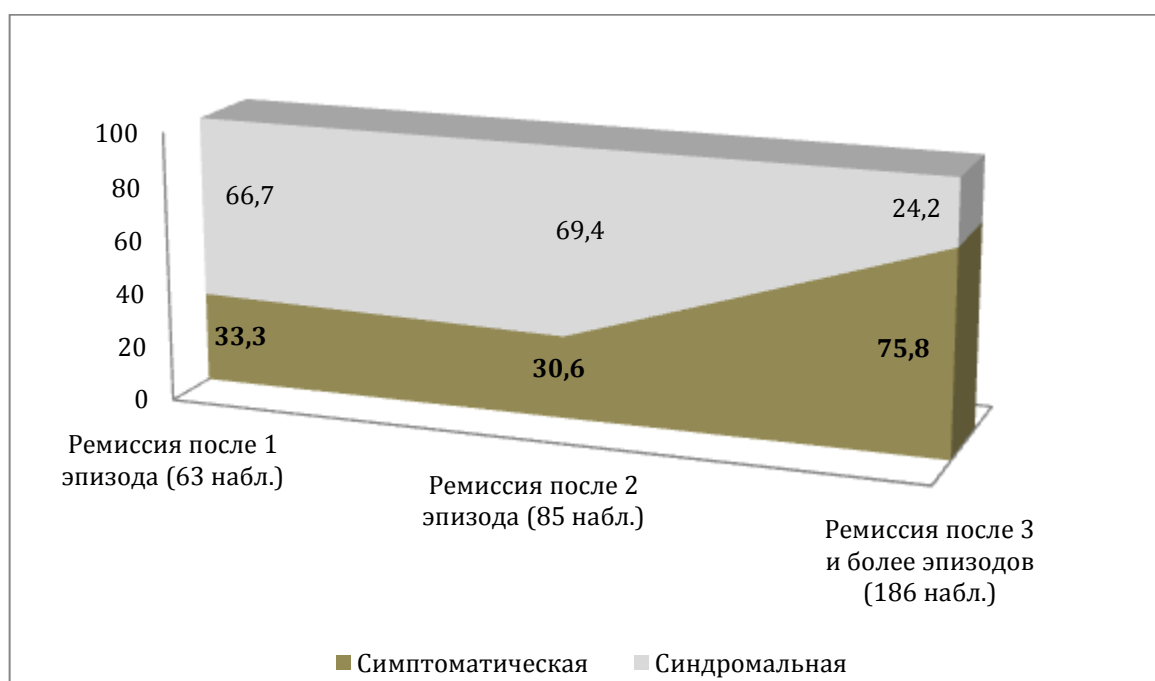


Рисунок 3. Долевое распределение симптоматических и синдромальных ремиссий среди больных в зависимости от числа перенесенных депрессивных эпизодов.

Теперь обратимся к обсуждению результатов анализа «периодов» (модуль «Анамнез и течение заболевания»), положенного в основу математического моделирования течения аффективного заболевания, направленного на про-

эпизода (встречающиеся намного чаще), трансформировавшихся после 2 или 3 эпизода в симптоматические, не вошли в показатель частоты синдромальных ремиссий.

гнозирование его динамики с учетом клинико-статистических закономерностей чередования аффективных фаз и ремиссий. Представлены данные о сводной группе пациентов (172 набл²³; 44 муж., 128 жен., средний возраст – 46,9±13,6 лет), составивших выборку математического моделирования, отобранных случайным образом среди больных общей эпидемиологической выборки.

В общей сложности у 172 больных зарегистрировано 759 завершенных периодов. Депрессии составляют 37,9% от общего числа периодов, соответственно на долю «формальных ремиссий» в общей сложности приходится 62,1% (n=471) (см. табл. 4). Среди периодов, определяющих «формальную ремиссию» чаще других отмечаются полная ремиссия - 22,7% (n=172) и субдепрессии – 14,0% (n=106). Другие типы периодов регистрируются реже: гипомания и ремиссия с редкими пиками – по 8,0% (n=61), ремиссия с частыми пиками – 5,3% (n=40). Смешанное аффективное состояние зафиксировано лишь для двух периодов (0,3%), что позволяет исключить его из сравнительного анализа с другими периодами.

Таблица 4. Распределение периодов по типам

Тип периода	Абс.	%
Депрессия	288	37,9
Субдепрессия	106	14,0
Гипомания	61	8,0
Смешанное состояние	2	0,3
Синдромальная (полная ремиссия)	172	22,7
Симптоматическая ремиссия с редкими пиками	61	8,0
Симптоматическая ремиссия с частыми пиками	40	5,3
Состояние невозможно квалифицировать	29	3,8
Всего	759	100

²³ Число отобранных наблюдений соответствует минимальному достаточному для процедур математического моделирования объему выборки, рассчитанному при планировании исследования.

Сразу следует отметить, что связей между возрастом и типом периода не выявлено (табл. 5).

Таблица 5. Соотношение возраста пациентов и типа периода.

Период	М, лет	Σ , лет	n
депрессия	40,28	15,03	1,096
субдепрессия	35,96	13,24	1,518
гипомания	42,12	15,49	2,696
смешанное состояние	42,50	26,16	18,500
полная ремиссия	38,89	15,58	1,453
ремиссия с редкими пиками	38,67	13,29	2,185
ремиссия с частыми пиками	32,46	12,41	3,204
невозможно квалифицировать	38,50	15,66	3,502
Всего	38,97	14,83	0,673

Построение математической модели подразумевает в первую очередь оценку ожидаемой длительности настоящей и будущих ремиссий. В настоящем фрагменте исследования проверялась собственная гипотеза о различной длительности выделенных периодов, описывающих ремиссию, и ее зависимости от типологических особенностей. Прежде чем обратиться к сравнительному анализу длительности периодов различных типов, отметим, что их средние арифметические значения распределены некомпактно и асимметрично, из-за чего медиана является более показательной характеристикой. Как видно из табл. 6, наименьшей длительностью обладают периоды депрессии (медиана - 4 мес.), среди периодов «формальной ремиссии» к ней приближаются гипомания и субдепрессия (4 и 6,5 мес. соответственно). При этом медианная длительность для синдромальных (полных) ремиссий значимо больше – 31,5 мес. Медианная длительность для симптоматических ремиссий с редкими пиками оказалась

максимальной – 46 мес. и значимо большей сравнительно с ремиссией с частыми пиками - 19 мес.

Таблица 6. Длительность периодов (мес.) по типам

Тип периода	Среднее	Стандартное отклонение	Медиана	Минимум	Максимум
Депрессия	6,5486	9,83404	4,0	1,00	130,00
Субдепрессия	19,3113	30,51319	6,5	1,00	194,00
Гипомания	12,6885	24,05240	4,0	1,00	112,00
Полная ремиссия	64,8372	72,57855	31,5	1,00	385,00
Ремиссия с редкими пиками	61,6393	61,64631	46,0	1,00	315,00
Ремиссия с частыми пиками	34,4500	55,62694	19,0	3,00	332,00
Состояние невозможно квалифицировать	78,9655	110,89876	41,0	1,00	436,00
Смешанное состояние	10,0000	12,72792	10,0	1,00	19,00
Итого	30,7075	54,88709	9,0	1,00	436,00

Полученные результаты наглядно представлены и на графике типа box-whisker plot рис. 4 в виде «коробчатой диаграммы», позволяющей анализировать распределения длительности периодов с учетом медиан, нижнего и верхнего квартилей, минимального и максимального значений длительности и выбросов (на рисунке не отображены единичные «выбросы» значений длительностью более 200 месяцев).

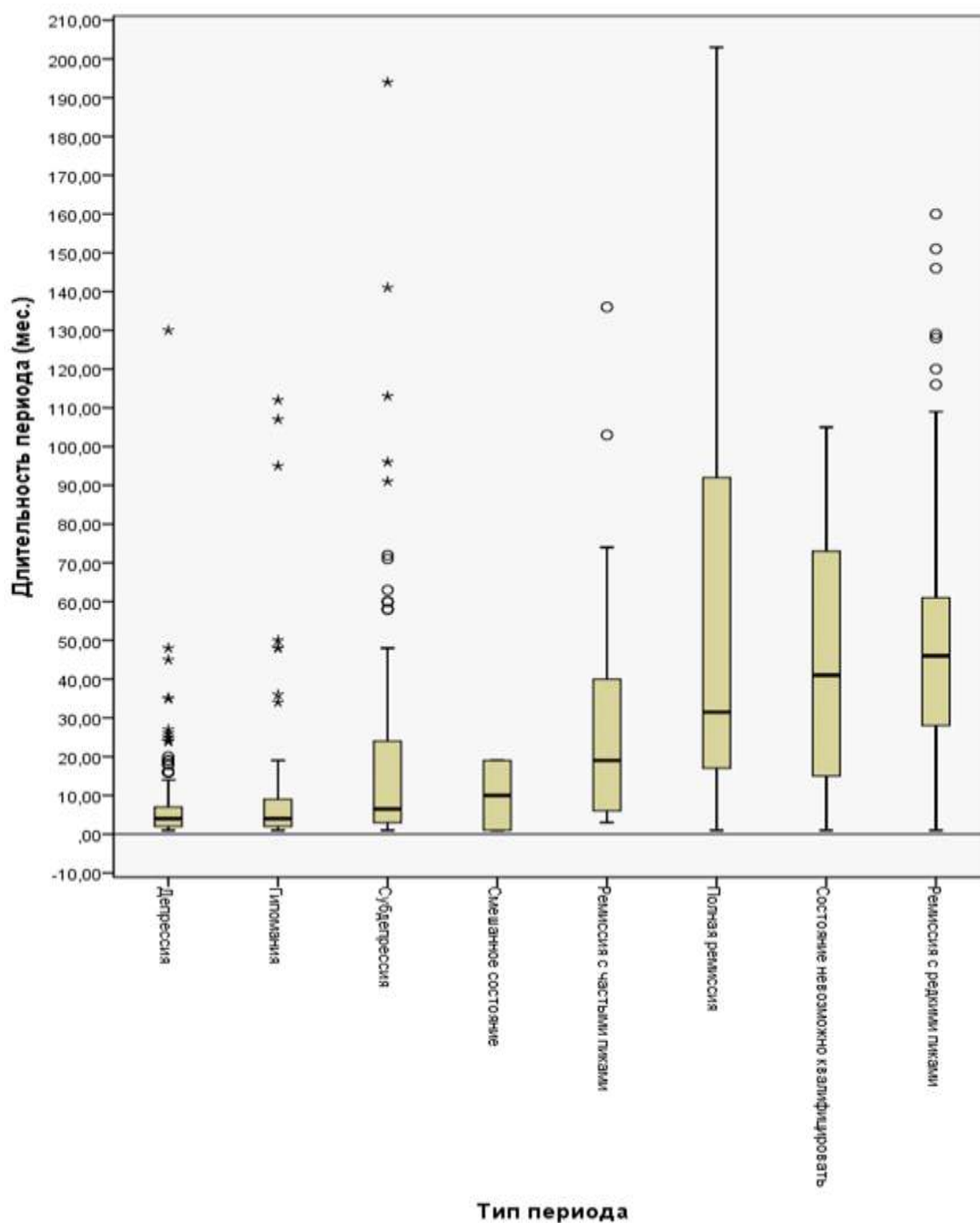


Рисунок 4. Диаграмма распределений длительности периодов в зависимости от их типов.

Проведенный статистический анализ достоверности выявленных тенденций (был использован критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок) позволил обнаружить статистически значимые различия. В первую очередь была отклонена нулевая гипотеза о равенстве длительности периодов разных ти-

пов ($p < 0,001$), т.е. подтверждена высокая статистическая значимость связи длительности ремиссии с периодами разных типов.

Таблица 7. Результаты попарных сравнений длительности периодов разных типов, обнаруживших статистически значимые различия

Пары сравнения	Статистика критерия	Стандартная ошибка	Стандартная статистика критерия	Значимость	Скорректированные значения
депрессия / полная ремиссия	-302,379	21,094	-14,335	,000	,000
депрессия / ремиссия с частыми пиками	-226,618	36,937	-6,135	,000	,000
депрессия / ремиссия с редкими пиками	-334,955	30,853	-10,856	,000	,000
гипомания / полная ремиссия	-280,686	32,621	-8,604	,000	,000
гипомания / ремиссия с частыми пиками	-204,925	44,536	-4,601	,000	,000
гипомания / ремиссия с редкими пиками	-313,262	39,637	-7,903	,000	,000
субдепрессия / полная ремиссия	-200,620	27,031	-7,422	,000	,000
субдепрессия / ремиссия с редкими пиками	-233,196	35,180	-6,629	,000	,000
депрессия / субдепрессия	-101,759	24,868	-4,092	,000	,001

При попарном сравнении длительностей периодов различного типа (табл. 7) статистически значимые различия ($p < 0,05$) были зарегистрированы при сопоставлении периодов «депрессии» и «гипомании» с «полными ремиссиями», «ремиссиями с частыми/редкими пиками»: клинически очерченные депрессии и гипомании оказались закономерно короче. В свою очередь, «полные ремиссии», «ремиссии с частыми пиками» и «ремиссии с редкими пиками» статистически значимых различий по длительности при сопоставлении друг с другом не обнаружили. Сходным образом статистически значимо не отличались между

собой по длительности периоды «депрессии» и «гипомании». При этом периоды «субдепрессии» обнаружили статистически значимые различия длительности ($p < 0,05$) как при сопоставлении с периодами «полной ремиссии» и «ремиссиями с редкими пиками», так и с периодами «депрессии»: по длительности занимали промежуточное положение.

Таким образом, согласно данным математического моделирования, наименее благоприятными среди «формальных ремиссий» в прогностическом плане представляются «субдепрессии». Последние, определяя состояние между клинически завершёнными депрессивными эпизодами (фактически отражая течение по типу «двойной депрессии»), статистически значимо отличаются по продолжительности от остальных типов ремиссий – синдромальных (полных) и симптоматических (неполных) с пиками. Протрагированная резидуальная аффективная симптоматика, свойственная периодам «субдепрессии», обсуждается в главе 4.

ГЛАВА 4. ТИПОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ РЕМИССИЙ

Современный подход к типологической дифференциации ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве, как это указано в обзоре литературы (глава 1), основывается на принципе дихотомии. Последний предусматривает разделение межфазных периодов заболевания на *симптоматические*, клиническую картину которых определяют остаточные расстройства на уровне подпороговых/пограничных резидуальных симптомов и *синдромальные*, лишённые симптоматики, характерной для обострения заболевания [Mueller T. I. et al., 1999; Judd L. L. 1998; Broadaty H. et al., 2001; Kanai T., Takeshi H. et al., 2003; Israel J. A., 2006; Fava G. A. et al., 2007; Romera I. et al., 2013; Zimmerman M. et al., 2013].

Однако клинические закономерности формирования резидуальных симптомов, на персистировании/редукции которых основана представленная дихотомия, не исследуется и не учитываются при типологической дифференциации ремиссий. Как правило, резидуальные феномены группируются в зависимости от их принадлежности к тем или иным доменам, выделяемым в психометрических шкалах: аффективным – гипотимия, чувство вины, суицидальные мысли, апатия; диссомническим – ранняя, средняя, поздняя бессонница; тревожным – анксиозность, соматическая и психическая тревога; соматизированным (ипохондрическим), в т.ч. алгическим; трофическим – нарушения аппетита и изменения веса; астеническим – слабость, утомляемость, анергия; а также когнитивным [Karp J. F. et al., 2004; Dombrovski A. Y. et al., 2007; Dombrovski A. Y. et al., 2008; Steunenbergh B. et al., 2010; Nierenberg A. A. et al., 2010; J. A. Israel, 2006, 2010; Iwaki S. et al., 2012; Hung Ch-I. et al., 2013]. Соответственно, «подпороговая» или «остаточная» симптоматика на стадии ремиссии рассматривается исследователями как неподвергшиеся полной редукции проявления депрессии. При этом возможность различного генеза этих феноменов и соучастия в их формировании иных – неаффективных – клинических категорий (например, па-

тохарактерологических дименсий) остается за рамками внимания исследователей.

В свою очередь, если формализованные данные о коморбидности униполярной рекуррентной депрессии и РЛ, как о сосуществовании двух относительно независимых клинических рядов, достаточно обширны, то данные о роли интеракций аффективного заболевания и патохарактерологических дименсий при формировании ремиссий ограничены. Так, с одной стороны, установлено влияние РЛ различных кластеров на риск развития депрессий [Weissman M. M. et al., 1978; Zuckerman D. M. et al., 1980; Alnæs R., Torgersen S., 1997; Hart A. B. et al., 2001; Mulder R. T., 2002; Clark L. A. et al., 2003; Karp J. F. et al., 2004; Candrian M. et al., 2008], рассчитан риск рецидивирования после перенесенных депрессивных эпизодов при РЛ различных кластеров [Cyranowski J. M. et al., 2004, Grilo C. M. et al., 2010; Steunenbergh B., et al., 2010], а также прогностическая ценность РЛ в аспекте длительности ремиссии [Cyranowski J. M. et al., 2004; Berlanga C. et al., 1999]. Однако, с другой стороны, вклад патохарактерологических преморбидных характеристик в становления того или иного типа ремиссии, а также в формирование различных резидуальных симптомов в рамках рекуррентного депрессивного расстройства остается малоизучен.

Исходя из приведенных соображений, при планировании настоящего исследования, сформулирована рабочая гипотеза, позволяющая объяснить психопатологическую неоднородность как ремиссий (симптоматических/синдромальных), так и резидуальных симптомов при рекуррентном депрессивном расстройстве с учетом коморбидных соотношений аффективного заболевания и гетерогенных патохарактерологических категорий/дименсий. В основе данной рабочей гипотезы положение о том, что симптоматические и синдромальные ремиссии не обязательно выступают в виде последовательных этапов связанного с проводимой психофармакотерапией обратного развития болезненного процесса или являются следствием его естественного затухания. Напротив, они представляют собой не рядоположенные состояния различ-

ного клинического геноза, обнаруживающие независимый стереотип формирования и дальнейшего развития. Согласно представленной рабочей гипотезе клиническая структура симптоматических и синдромальных ремиссий определяется коморбидными соотношениями двух психопатологических рядов: (1) аффективным заболеванием, манифестирующим в рамках психогенно/эндогенно обусловленной патологии с рекуррентным течением в форме униполярных депрессивных фаз; (2) выступающего в регистре конституциональной патологии ряда патохарактерологических дименсий.

Клинический материал настоящего исследования позволяет дополнить представленную в литературе дихотомическую дифференциацию ремиссий (симптоматические/синдромальные), основываясь на анализе их клинических характеристик, обусловленных интеракцией двух выделенных психопатологических рядов.

Симптоматические/неполные ремиссии (I группа – 141 набл.: 103 женщины, 38 мужчин; средний возраст $48,1 \pm 11,5$ лет) формируются, в соответствии с исходной гипотезой, при перекрытии рекуррентно протекающих аффективных фаз и РЛ с явлениями психопатологического диатеза.

В ряду конституциональных характерологических аномалий, обнаруживающих аффинитет к аффективным расстройствам, протекающим с симптоматическими ремиссиями, выделяются два типа РЛ.

К первому типу (54,6% - 77 набл.) относятся конституциональные аномалии аффективного круга (циклоидное, гипертимное, пограничное РЛ) с признаками аффективного/циклотимического диатеза [Akiskal H. S., Akiskal K., 1992; Perugi G., Fornano M., Akiskal H. S., 2011]. Последний характеризуется *аффективной лабильностью* [Kleist K., 1920; Ганнушкин П. Б., 1933], сопряженной с неустойчивостью аффективного фона, сопровождающейся склонностью к возникновению стёртых, протекающих на субклиническом уровне гипотимических эпизодов (подпороговые аффективные расстройства [Helmchen H., Linden M., 2000]).

Второй тип РЛ (45,4% - 64 набл.) объединяет характерологические аномалии, не относящиеся по категориальной классификации к «классическим» аффективным РЛ: личностные девиации преимущественно драматического (истерическое, нарциссическое РЛ) и тревожного кластеров (тревожно-мнительный характер по С. А. Суханову [1903])²⁴, но обнаруживающие тенденцию к ассоциации с аффективными расстройствами. Такая тенденция реализуется в рамках свойственной траектории развития этой группы РЛ реактивной (симптоматической) лабильности, в части случаев (24 набл.) – с транзиторными нарушениями по типу невротической/соматоформной вегетативной дисфункции с неустойчивостью аффективного и вегетативного фона.

При анализе клинической картины симптоматических ремиссий выделено два типа психопатологических феноменов, определяющих клиническую картину межфазных периодов: (I) **резидуальный циклотимический симптомокомплекс** [vonLeuter H., 1968], представленный проявлениями не подвергшихся полному обратному развитию манифестных аффективных фаз; (II) **«общие» симптомы**, сформировавшиеся в результате амальгамирования конституциональных и протрагированных аффективных расстройств.

Рассмотрим каждый из указанных типов остаточной симптоматики депрессивных расстройств на стадии симптоматической ремиссии подробнее.

Клиническую картину **резидуального циклотимического симптомокомплекса** определяют чаще всего (76,6% - 108 набл.) транзиторные (от нескольких дней до двух недель) «симптоматические пики» или «вспышки» – «symptompeaks» или «blips/flurries» [Frank E. et al., 1991; Karp J. F. et al., 2004; Segal Z. V. et al., 2010]. Картина таких «вспышек» повторяет структуру ранее перенесенных эпизодов депрессии и сопровождается манифестацией наиболее морбидных проявлений аффективной фазы (витальная тоска, суточный ритм, идеи вины, суицидальная идеация), что соответствует описаниям «кратковре-

²⁴Данные об аффинитете РЛ тревожного кластера к аффективным расстройствам представлены в целом ряде публикаций [Суханов С. А., 1903; Читлова В. В., 2013; Shimoda M., 1950; Tellenbach H., 1961; Sanderson W., Beck A., Keswani L., 1992; Fava M. et al., 1996; Karam E. G. et al., 2010].

менных» («brief») депрессивных эпизодов [Paskind H. A., 1929; Angst J., 1994; Ayuso-Mateos J. L. et al., 2010]. В части наблюдений (26,9%) клиника резидуального циклотимического симптомокомплекса представлена и более продолжительными (до двух-трех месяцев) субсиндромальными резидуальными симптомами, выступающими в качестве «депрессивного флера» [Вовин Р.Я. и соавт. 2003], наблюдающимися при обратном развитии клинически выраженного аффективного эпизода. Такая протрагированная («застывшая») симптоматика собственно аффективной фазы в этих случаях чаще всего исчерпывается апатией, ангедонией, нарушениями сна и пищевого поведения.

Психопатологические проявления симптоматической ремиссии с резидуальным циклотимическим симптомокомплексом у личности аффективного круга иллюстрирует приведенное ниже клиническое наблюдение.

Пациентка Ж. Т. Л. (48 лет).

Наследственность манифестными психозами не отягощена

Мать. Умерла в 67 лет от инсульта. Была домохозяйкой. По характеру эмоциональная, впечатлительная. Слыла жизнерадостной, неутомимой в домашних делах, организовывала семейные театральные постановки. Несмотря на неверность супруга, на развод не подавала. С 30 лет отмечались периоды подавленного настроения, спровоцированные скандалами в семье, однако к психиатрам не обращалась.

Отец. Умер в 72 года от инфаркта миокарда. По характеру активный, деятельный, энергичный, был постоянным членом всевозможных комиссий и комитетов. Слыл влюбчивым и ветренным, будучи неоднократно уличенным в неверности, находил способы примирения с супругой. На протяжении всей жизни выполнял утреннюю зарядку, обливался холодной водой, летом делал пробежки, зимой катался на лыжах.

Дочь 26 лет, домохозяйка. В возрасте 17-19 лет проходила реабилитационную программу от наркотической зависимости. Склонна к импульсивным поступ-

кам, резким перепадам настроения от отчаяния до эйфории. В тоже время несамостоятельная, неспособна принимать решения. Замужем, от брака двое детей 3 и 5 лет.

Сын 21 год. Студент ВУЗа. По характеру общительный, неунывающий, доброжелательный.

Анамнез больной. Родилась единственным ребенком в семье от нормально протекавшей беременности, срочных родов. В раннем развитии от сверстников не отставала, детские инфекции перенесла без осложнений.

С детского возраста легко адаптировалась, быстро сходилась с людьми. Посещала дошкольные учреждения, предпочитая шумные подвижные игры. Росла подвижной, физически крепкой, редко болела простудными заболеваниями. В средней школе принимала участие в областных соревнованиях в составе волейбольной команды. В подростковом возрасте совершала многокилометровые туристические походы в компании сверстников, легко справлялась с тяготами походной жизни, в случае необходимости могла не спать ночью, быстро восстанавливая силы.

По характеру на протяжении жизни оставалась уверенной в себе, оптимистичной, жизнерадостной, энергичной, в стойко приподнятом настроении; непринуждённо инициировала новые знакомства. Держась со всеми дружелюбно, быстро забывала обиды, зачастую первой шла на примирение. Будучи сердобольной, подбирала бродячих животных, лечила и прикармливала их, после чего пристраивала по знакомым. В кругу семьи была послушной и приветливой, помогала матери по хозяйству.

В школу пошла 7 лет, испытывала сложности при изучении точных наук, усваивая материал с помощью наглядных простых примеров. Училась преимущественно на «хорошо», на уроках была неусидчивой, легко отвлекаемой, однако грубых нарушений дисциплины не допускала. Свободное время проводила, занимаясь спортом, посещала концерты популярной музыки, танцы. После школы закончила торговый техникум, проработав несколько лет по специаль-

ности, организовала собственный бизнес, самостоятельно ездила за границу за товаром, возила тяжелые тюки, затем наладила поставки от производителей. Умела вести переговоры, заключать выгодные сделки. При этом сторонилась афер, при необходимости консультировалась у юристов.

С детского возраста послесубъективно значимых негативных событий отмечала непродолжительные периоды сниженного настроения (1-3 дня) с преобладанием тоски, тревоги, апатии с мыслями самоуничижительного характера, идеями самообвинения. При ссорах с родителями, близкими подругами, приятелями винила себя в конфликтных ситуациях, испытывала мимолетное чувство тоски – «сердце сжималось и холодело». Отмечала снижение аппетита, нарушения сна по типу ранней диссомнии. Периоды подавленности отличались нестойкостью – «забывала» о них после изменения ситуации.

Mensis с 13 лет, регулярные, установились сразу, болезненные, сопровождались незначительным снижением настроения в предменструальный период с раздражительностью, плаксивостью. На момент обследования (48 лет) цикл регулярный. Интерес к противоположному полу с 14 лет. В общении с молодыми людьми держалась непринужденно, с удовольствием принимала ухаживания.

В первый раз вышла замуж в 18 лет по любви, идеализировала избранника, «закрывала глаза» на его недостатки. В семье заняла лидирующую позицию, пыталась «отучить» мужа от пристрастия к алкоголю, искренне верила, что сможет его «перевоспитать». Громкие скандалы, провоцируемые супругом, воспринимала болезненно: в слезах не спала ночами, корила себя, сокрушалась о своей беспомощности. Спустя 2 года инициировала бракоразводный процесс, поводом для чего стало рукоприкладство мужа. После развода (20 лет) на протяжении трех месяцев оставалась плаксива, винила себя за «разрушение семьи», была мрачна, подавлена, уныла. При этом продолжала вести привычный образ жизни, справлялась с учебной нагрузкой, подрабатывала в магазине, сон и аппетит не нарушались. Состояние обошлось без лечения, сразу после того,

как познакомилась с женщиной, впоследствии ставшим вторым мужем. Во втором браке (более 25 лет) отношения равные. Будучи «главой семьи» планировала совместный досуг, поездки в отпуск, занималась оформлением билетов, путевок и т.д. Самостоятельно вела домашнее хозяйство, любила готовить, принимать гостей, при застольях нередко пела и танцевала.

Беременности и роды в 22 и 27 лет, без осложнений. В период беременности и после родов чувствовала «окрылённость», «пребывала в состоянии счастья» - радовалась ощущениям шевеления плода, с умилением покупала одежду, обустроивала детские комнаты, при этом «головой не теряла» (лишних трат не делала, ночной сон, аппетит не нарушались). Как во время беременности, так и в последующем продолжала вести торговлю, совмещая с деятельным участием в жизни детей - организовывала утренники и экскурсии в школе.

В период с 39 до 41 года все средства отдавала на дорогостоящее лечение и реабилитацию от наркотической зависимости дочери. В связи с долгами была вынуждена продать магазины и квартиру,. Несмотря на хроническую психотравмирующую ситуацию стойкого снижения настроения не отмечала, хотя после очередных «неприятностей» в течение 3-4 дней бывала подавленной, плаксивой. Как и прежде снижался аппетит, плохо спала, плакала по ночам, испытывала непродолжительное (несколько секунд-минут) чувство тоски за грудиной.

Впервые продолжительное снижение настроения в 41 год после смерти родителей, умерших с разницей в несколько месяцев. Трагическое известие о смерти матери перенесла стойко – хотя и испытывала чувство горя, утраты, самостоятельно организовала траурные мероприятия. После похорон и резкого ухудшения самочувствия отца (в связи со стенокардией и перенесенным инфарктом миокарда) дежурила у его постели, ухаживала до последней минуты. После его смерти решила все организационные вопросы, устраивала поминальные обеды. Через две недели после похорон отца почувствовала себя «опустошенной», одинокой, «смертельно усталой». Вина себя за то, что мало време-

ни проводила с пожилыми родителями, считала проявленную заботу об отце недостаточной. Постоянно припоминала в чем могла «провиниться» перед усопшими, моменты, когда огорчала их, ссорилась. Думала о том, что если раньше была «плохой дочерью» - редко навещала, не баловала, мало помогала, то с возрастом стала и «плохой матерью» - из-за оплошностей воспитания допустила употребление наркотиков дочерью, не смогла обеспечить «достойный уровень» образования сына. Появлялись мысли о бессмысленности собственной жизни. Снизилось настроение, появилась апатия, подавленность, отсутствие удовольствия от привычных занятий, болезненно воспринимала отсутствие эмоций. В течение дня оставалась безучастной к происходящему, была равнодушна к просьбам домочадцев, залеживалась в постели, ощущая слабость. Стала корить себя за «леность» нетрудоспособность. Перестала заниматься домашними делами, пренебрегала гигиеническими процедурами – по несколько дней не мыла голову, не чистила зубы. Малейшее усилие сопровождалось утомляемостью – со слов, даже помыв посуду после завтрака, испытывала потребность прилечь. Появилась *тоска* в виде тягостного ощущения за грудиной – как «камень на душе», усиливавшееся при воспоминаниях о родителях. Значительно *снизился аппетит*, за *три месяца* похудела на 7 кг. *Ночной сон* с ранними пробуждениями «в холодном поту», ознобе, без чувства отдыха. *Суточный ритм* с ухудшением самочувствия по утрам, до середины дня оставалась утомляемой, рассеянной, не могла принимать решения, во второй половине дня нарастала *тревога*, сопровождавшаяся неприятными ощущениями в теле, «внутренней дрожью», сердцебиением, слезливостью. Перед сном прокручивала в голове мысли неприятного, пессимистического содержания, преимущественно о собственной никчемности, ущербности и неполноценности.

Через три месяца от начала депрессии по совету знакомых обратилась к психиатру, амбулаторно принимала амитриптилин до 100 мг/сут, феназепам на ночь 1 мг. Состояние депрессии полностью купировалось спустя полгода.

Ремиссия длилась 2 года – с 42 до 45 лет. По характеру после перенесённой депрессии не менялась, продолжила работать, заниматься хозяйством, приглашала гостей, участвовала в организации свадьбы дочери, помогала в уходе за новорожденными внуками. В этот период, хотя и вернулась к привычному образу жизни (активное ведение бизнеса, домашнего хозяйства, общение с друзьями и родственниками, поездки в отпуск), сохранялась неустойчивость настроения. Как и прежде, испытывала чувство отчаяния и подавленности после неприятностей (убытки в бизнесе, неудачи в учебе сына, мелкие бытовые неурядицы). При этом помимо ситуационно обусловленных отметила появление и беспричинных периодов сниженного настроения длительностью до 1 недели вне зависимости от сезона. В такие периоды становилась апатичной, появлялась несвойственная утомляемость, раздражительность, тревожность. Нарушался сон по типу трудностей, испытывала чувство внутреннего беспокойства в отношении грядущего дня – ожидала *больших* неприятностей, того, что не справится с обычными делами. Состояния проходили без терапии, изредка прибегала к приёму снотворных препаратов. Проявлениями болезни подобные состояния не считала, про себя называла «вспышками переутомления после стрессов».

В 45 лет повторная депрессивная фаза, начавшаяся без видимой провокации. Нарастали апатия, утомляемость, тягостное ощущение беспредметной тоски за грудиной, сохранявшееся в течение нескольких часов. Нарушался сон по типу ранней и средней диссомнии, сонливостью в течение дня. Снижился аппетит, за два месяца похудела на 5 кг. Испытывала чувство недовольства собой, укоряла себя за «леность», за то, что не провожала мужа как обычно на работу, перестала готовить завтрак. Через силу пыталась заниматься домашними делами, но «всё валялось из рук». Во второй половине дня состояние несколько улучшалось, становилась активнее – выполняла простую работу по дому, справлялась о состоянии торговли в магазинах. Состояние обошлось на фоне амбулаторного лечения мелипрамином в дозе до 150 мг/сут. и тералидженом 5

мг/сут. Выздоровела в один день: проснулась с ощущением полного благополучия.

В период второй двухлетней ремиссии (с 45 до 47 лет) отмечался свойственный ранее приподнятый фон настроения, жизнерадостность, работоспособность с непродолжительными периодами (2-5 дней) апатии, утомляемости, бессонницы.

Последний на момент обследования клинически завершённый депрессивный эпизод в возрасте 47 лет, определявшийся клишированной тоскливо-апатичной симптоматикой, развился после известия о разводе дочери. Обратилась в клинику НЦПЗ РАМН в мае 2013 года и была госпитализирована. При поступлении жаловалась на подавленность, тоску, апатию, тревогу. Винаила себя за былые «проступки», за несчастливую судьбу дочери, за крах материального благополучия семьи. В течение дня была бездеятельна, плаксива, не испытывала прежней потребности в общении, тяготилась необходимостью разговаривать с близкими, в тоже время опасалась оставаться в одиночестве. Сон был нарушен по типу трудностей засыпания с неотвязными тревожными размышлениями. Аппетит был снижен. Хуже чувствовала себя по утрам, когда «наваливалась тоска как плита в груди».

В связи с депрессией получала лечение: инфузии с людиомилом до 150 мг + диазепам 20 мг № 15, парокситен до 60 мг/сут; кветиапин до 75 мг/сут.

Состояние обошлось в течение месяца. Полностью редуцировалась подавленность, стала активной, вернулась прежняя жизнерадостность.

После выписки в относительно стабильном состоянии находилась два месяца, во время которых организовала поездку с внуками на курорт. Чувствовала, что «полностью выздоровела», вернулась к доболезненному состоянию. Испытывала радость от занятий с детьми. Сон, аппетит не нарушались. В тот период прекратила прием антидепрессантов, и по возвращении домой отметила резкое снижение настроения с преобладанием тревоги и мыслей о несостоятельности. Субъективно ухудшение состояния связывала с необходимостью

ремонта и переезда в новую квартиру, покупку которой оформила в период ремиссии. Вернулись опасения о материальном неблагополучии, беспочвенные тревожные размышления о бытовых неурядицах в семье. Вновь обратилась в клинику НЦПЗ РАМН, была госпитализирована в сентябре 2013 года и впервые обследована в рамках настоящего исследования.

Неврологическое состояние. Зрачки равновеликие, фотореакция содружественная. Движения глазных яблок в полном объёме. Язык по средней линии. Мышечный тонус несколько снижен. Координационные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга устойчива. Тактильная и болевая чувствительность не нарушены. Сухожильные рефлексы симметричны, оживлены. Знаков очагового поражения ЦНС не выявлено. **Рентгенография шейного и поясничного отделов позвоночника.** Рентгенологические признаки шейного и поясничного остеохондроза. **Магнитнорезонансная томография головного мозга:** в веществе мозга больших полушарий, ствола и мозжечка очаговых и диффузных изменений не выявлено. Боковые и третий желудочки мозга симметричны, умеренно расширены. Субарахноидальные пространства борозд больших полушарий, а также полушарий мозжечка умеренно расширены. Гипофиз не изменен. Краниовертебральный переход не изменен. Заключение: внутренняя сообщающаяся и умеренная наружная гидроцефалия. **Электроэнцефалограмма:** признаки умеренной ирритации срединных структур мозга. Признаков пароксизмальной активности не зарегистрировано. **Заключение невролога:** Распространенный остеохондроз позвоночника (вне обострения). Признаков органического поражения ЦНС не выявлено.

Заключение офтальмолога: При исследовании глазного дна – диски зрительных нервов имеют четкие границы, сосуды сетчатки без патологии. Миопия слабой степени.

Соматическое состояние. Питание повышенное, вес 88 кг, рост 176 см. Кожа и видимые слизистые оболочки чистые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Ча-

стота сердечных сокращений – 76 уд/мин. Артериальное давление – 130/85 мм.рт. ст. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, желчный пузырь не пальпируется. Синдром поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез в норме.

Данные лабораторных и инструментальных исследований. Общий анализ крови: гемоглобин – 128 г/л, эритроциты – $4,7 \cdot 10^{12}$ на л, лейкоциты – $6 \cdot 10^9$ на л, сегментоядерные лейкоциты – 69%, палочкоядерные лейкоциты – 4%, лимфоциты – 31%, эозинофилы – 4%, базофилы – 0%, моноциты – 6%, СОЭ – 8 мм/час. Анализы на сифилис, ВИЧ/СПИД, HBS-антитела и антигены – отрицательные. Общий анализ мочи: удельный вес – 1018 г/л; белок, глюкоза, кетоновые тела, желчные пигменты, лейкоциты, бактерии отсутствуют. Биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, протеины, глюкоза, прямой/непрямой билирубин, холестерин, остаточный азот, мочевины – в пределах референсных значений.

Электрокардиография. Синусовый ритм, ЧСС – 83 уд/мин. Снижение реполяризации передне-перегородочной, верхушечной и заднедиафрагмальной областей левого желудочка.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Печень не увеличена, нормальной эхогенности, без очаговых изменений. Желчные протоки не расширены. Желчный пузырь несколько увеличен, стенки уплотнены. Конкременты в просвете желчного пузыря не визуализируются. Сосуды печени не расширены. Поджелудочная железа не увеличена, контуры ровные, ткань железы однородная, проток не расширен. Селезенка без очаговых и диффузных изменений. Почки расположены нормально, патологические образования не определяются.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Легочные поля прозрачные без очаговых и инфильтративных изменений. Корни не расширены, структура их сохранена. Диафрагма расположена на обычном уровне, с ровными контурами, синусы глубокие, свободные. Сердце не увеличено,

стенка аорты несколько уплотнена. Заключение: рентгенологических признаков пневмонии, туберкулеза, онкопатологии не обнаружено.

Заключение терапевта: Практически здорова.

Психическое состояние. Выглядит соответственно возрасту, волосы аккуратно острижены, декоративной косметикой не пользуется, одета в удобные джинсы, футболку, на ногах – мягкие туфли без каблуков. Охотно беседует, хотя и немногословна, мимика соответствует контексту беседы, адекватно реагирует на шутки. Нарушений мышления, мнестических функций не выявляет.

Уверяет, что состояние «гораздо легче», чем в предыдущую госпитализацию. Утверждает, что обращение в стационар обусловлено тревогой, подавленностью и плаксивостью, опасениями возврата «большой депрессии», хотя и отмечает, что тоска, апатия и снижение аппетита сохранялись на протяжении двух дней перед госпитализацией. Отмечает ухудшение состояния по утрам, когда с трудом просыпается без чувства отдыха, не испытывает привычного желания двигаться, «быстро включаться в дела», с некоторым улучшением во второй половине дня, когда снижается уровень тревоги, а перед сном мучается от тягостных тревожных неотвязных размышлений о собственной вине перед детьми.

Себя характеризует энергичной, добродушной, отзывчивой. Говорит, что на протяжении жизни «не смотря ни на что» оставалась активной, подвижной, полной сил. Уверяет, что не привыкла «сидеть без дела», наоборот – нравится «крутиться как белка в колесе». Круг интересов ограничен проблемами бизнеса и в большей степени – семьи, воспитания внуков, в чем принимает деятельное участие – водит их в бассейн, в студии раннего развития, ежедневно читает сказки, учит рисовать и т.д. Среди знакомых прослыла искусным кулинаром. Самостоятельно заготавливает на зиму овощи, ягоды, грибы.

На фоне лечения (мапротилин 100 мг + реланиум 10 мг в/в капельно №5, венлафаксин 225 мг/сут, кветиапин 25 мг на ночь, ламотриджин 50 мг/сут.) со-

стояние улучшилось через неделю, полностью нормализовалось настроение, редуцировалась тревога, восстановился сон.

Настояла на выписке через две недели с рекомендациями поддерживающей терапии: венлафаксин 150 мг/сут, и хлорпротиксен 30 мг на ночь, ламотриджин 50 мг/сут.

Катамнез через год (48 лет). На протяжении года регулярно консультировалась у психиатров, принимала поддерживающую терапию. Вернулась к привычной жизни, занялась обустройством новой квартиры, воспитанием внуков, торговлей в двух магазинах. Настроение оставалось ровным, хотя и обострённо реагировала на неурядицы: становилась подавлена и тревожна, испытывала непродолжительное чувство тоски – на несколько секунд «холодело на сердце» в случае неприятностей у дочери, экзаменов сына, при простудных заболеваниях внуков. За период катамнеза перенесла еще одну депрессивную «вспышку» с клишированной тоскливо-тревожной симптоматикой длительностью около недели, развившуюся без видимой провокации и обошедшую в течение 2 недель в амбулаторных условиях на фоне увеличения дозы венлафаксина до 150 мг/сут. Со слов мужа и дочери, за время болезни по характеру не менялась, оставалась неунывающей, жизнерадостной, отзывчивой, заботливой и как прежде – деятельной и активной. Нарастания замкнутости, чужаковости родственники не отмечали.

Клинический разбор.

На момент включения в исследование (48 лет) состояние определяется резидуальным циклотимическим симптомокомплексом (субсиндромальной депрессией – «депрессивным пиком» [Frank E. et al., 1991; Karp J. F. et al., 2004; Segal Z. V. et al., 2010]) в структуре симптоматической ремиссии при рекуррентном депрессивном расстройстве у больной гипертимного круга.

В пользу такой квалификации свидетельствуют несколько факторов. Во-первых, транзиторное (наиболее морбидные проявления – 2 суток, общая длительность – около недели, включая период лечения в стационаре) обострение

депрессии развилось в период ремиссии на фоне конституционной гипертимии вслед за очередным психогенным воздействием (переезд и ремонт в новой квартире), послужившим триггером «эпизода» эндогенного аффективного заболевания. Во-вторых, психопатологическая картина психического состояния на момент обследования в редуцированном виде повторяет клиническую картину ранее перенесенных депрессивных фаз: кратковременный (менее двух недель) депрессивный эпизод характеризуется тоскливо-апатическим аффектом с витальным комплексом (тоска, нарушение аппетита и сна, типичный суточный ритм), тревожными руминациями, депрессивными идеями вины, самоуничтожения, несостоятельности. Аналогичную «вспышку» (но на этот раз аутохтонную) больная перенесла в период последующего катамнестического наблюдения.

О нозологической квалификации аффективного заболевания как рекуррентного депрессивного расстройства свидетельствуют следующие аргументы: фазность динамики и стереотипность психопатологической картины обострений при отсутствии не только признаков прогрессивности, но и процессуальных изменений личности после трёх клинически завершённых депрессивных фазы (в 41, 45, и 47 лет, перемежённых ремиссиями с резидуальным циклотимическим синдромом). Манифестация аффективного заболевания (рекуррентного депрессивного расстройства) приходится на возраст 41 года и обусловлена психогенной провокацией (смерть родителей). Дебют клинически завершённой депрессивной фазы протекал по механизму аффективного резонанса [Смулевич А. Б., Смирнова К. В., 2013], свойственного пациентам с аффективными РЛ в преморбиде, с альтруистической направленностью кататимно заряженного депрессогенного триггера (искренняя привязанность к родителям). Однако по мере развертывания аффективная фаза приобретает свойства витальной депрессии (психогенно спровоцированной меланхолии – «*psychisch provozierten Melancholie*» [Lange J., 1928]). В пользу такой трактовки говорит характерная трансформация денотата депрессивного идеаторного комплекса [Смулевич А.

Б., Дубницкая Э.Б., 2010; Степанова Е.А., 2011; Андриющенко А.В., 2011]. Если инициальная симптоматика (первой и последующих фаз) соответствует проявлениям психогенных реакций (гипотимия ассоциирована с реакцией горя, либо ситуационной тревогой, определяющейся опасениями за благополучие разводящейся дочери), то в дальнейшем клиническая картина видоизменяется. Депрессивные руминации замещаются идеями вины, самоуничтожения, несостоятельности, малоценности, направленными как в прошлое, так и в будущее, сопровождаются пассивными суицидальными мыслями. Нарастание тяжести эндогенной депрессии знаменуется присоединением витальной тоски [Schneider К., 1928], инсомнии, снижения аппетита, становлением типичного циркадианного ритма с усилением депрессивной симптоматики в утренние часы [Краснов В.Н., 2009]. Косвенным свидетельством эндогенной природы гипотимии может считаться эффект от лечения большими дозами три- и тетрациклических антидепрессантов, в том числе инфузионно.

С целью анализа вклада патохарактерологических дименсий в структуру ремиссий с формированием резидуального циклотимического симптомокомплекса следует остановиться на наследственном отягощении и особенностях преморбидного склада больной.

Наследственность отягощена как по восходящей, так и по нисходящей линии. Мать и отец пациентки – личности гипертимного круга. У дочери и сына – признаки аффективной лабильности.

Квалификация патохарактерологической структуры преморбида пациентки в качестве гипертимного РЛ (аффективного круга) определяется такими дименсиями [Смулевич А.Б., 2012] как повышенная активность и продуктивность с неизменно приподнятым основным фоном настроения и «непробиваемым» оптимизмом, витальным ощущением благополучия. С детских лет больной свойственны энергичность и выносливость. В трудовой и семейной сфере проявляла себя как «энергичный практик» [Kretschmer E., 1922]. Отличаясь приземленностью интересов, рациональностью в быту при отсутствии склонности к

абстрактным размышлениям, мечтам и фантазиям, была предприимчивой и неутомимой в работе. Всегда находила выход из неприятностей, на которые реагировала кратковременными спадами настроения (см. ниже), оказываясь «на плаву».

Несмотря на внешнюю «стабильность гипертимии» (Schneider K., 1928; Волель Б. А. и соавт. 2011), динамика гипертимного РЛ демонстрирует признаки аффективного диатеза [Akiskal H. S., Akiskal K., 1992; Perugi G. et al. 2011]: уже на доболезненном этапе отмечаются субсиндромальные аффективные расстройства, формирующиеся по механизму аффективной лабильности [Kleist K., 1920]. Последние, с одной стороны, включают транзиторные депрессивные нарушения, возникающих под влиянием психотравмирующих ситуаций (скандалы и развод с мужем, реакции в связи с затяжной болезнью дочери, финансовые трудности). С другой стороны, ситуационно обусловленные и незначительные по выраженности состояния эмоционального подъёма (на фоне беременности, радостных событий) не выявляют признаков гипоманиакального возбуждения – нарушений в поведении, аутопсихической сфере, изменений витального тонуса и соответствуют патохарактерологическим чертам «высокоэргичного (гипертимного) темперамента»²⁵ [Doran C., 2008]. Таким образом, исключает циклотимию и БАР, что подтверждается и дальнейшей динамикой заболевания в виде рекуррентных депрессивных фаз.

В пользу квалификации аффективных расстройств на преморбидном этапе как проявлений реактивной лабильности свидетельствует обязательное наличие психогенных провокаций, предшествующих кратковременным периодам гипотимии/эйфории, их нестойкость (от 1-2 дня до 2 недель) и зависимость обратного развития от дезактуализации психогенного комплекса. В свою очередь, в пользу отнесения таких психогений к проявлениям психопатологического диатеза говорят некоторые особенности психопатологической структуры таких

²⁵С целью дифференциации проявлений конституциональной гипертимии и гипомании С. Doran [2008] предложил критерий «4 Р функциональности»: предсказуемость (Predictability), позитивность (Positivity), продуктивность (Productivity), навыки общения (People Skills).

субсиндромальных клинических образований: «включение» отдельных транзиторных симптомов, в дальнейшем обнаруживающихся в структуре клинически завершенных эндогенных депрессий. Прежде всего, речь идет о витальных (хотя и выступающих в редуцированном виде) проявлениях: мимолетные симптомы тоски (феноменологически отличные от конверсионных расстройств при отсутствии других истерических стигм), преходящие идеи вины, циркадианные нарушения. Следует подчеркнуть, что усиление реактивной лабильности (развитие депрессии в связи с переездом в новую квартиру, сокращение длительности ремиссии (1 ремиссия – 3 года, 2 ремиссия – менее двух лет) учащение и утяжеление клинически завершенных депрессивных фаз и «пиков») при неизменности преморбидно свойственной эмотивности, синтонности, жажды деятельности, стойкости привязанностей и увлечений укладывается в рамки динамики РЛ аффективного круга, коморбидного рекуррентной депрессии [Смулевич А.Б., 2013; Ганушкин П. Б., 1933; Akiskal H. S. et al., 1983].

Таким образом, ассоциация аффективных расстройств (рекуррентных депрессивных фаз) с патохарактерологическими особенностями у пациентки определяет закономерности становления и психопатологическую структуру симптоматических ремиссий, представляющих собой «клишированные» межфазные интервалы с редкими «депрессивными пиками» («кратковременные - brief - депрессии») на фоне конституционально обусловленной гипертимии.

Продолжая обсуждение симптоматических ремиссий, перейдем к анализу резидуальных **«общих» симптомов**, реализующихся в рамках коморбидных соотношений рекуррентной депрессии и РЛ второго типа, обнаруживающих аффинитет к аффективной патологии (тревожно-мнительные личности, истерическое и нарциссическое РЛ).

Клиническая характеристика «общих» симптомов в этих случаях определяется, с одной стороны, персонификацией манифестных аффективных

симптомокомплексов, когда депрессивные расстройства, по выражению Н. vonLauter (1968), «внедряются в структуру личности» (дистимия с явлениями пессимизма, уныния, безрадостности), а с другой – амплификацией конституционально свойственных невротических стигм и психопатологических комплексов (латентных, субсиндромальных), достигающих уровня синдромально завершённых клинических образований (тревожно-фобические расстройства с паническими атаками, соматоформные расстройства - явления соматизации с алгиями, органоневротическими и ипохондрическими расстройствами). Как указывает Н. vonLauter (1968), меланхолия может вызывать оживление скрытых невротических конфликтов; при этом в соответствии с представлением автора, актуализировавшийся во время эпизода депрессии невроз не всегда затухает вслед за редукцией аффективных расстройств и может принимать затяжное течение, приобретая характер резидуальных симптомов и определяя клиническую структуру симптоматической ремиссии. Схематическое изображение представленных механизмов формирования «общих симптомов» в зависимости от доминирования вклада депрессии (дистимия) или РЛ (ТФР, СФР) приведено на рисунке 5.

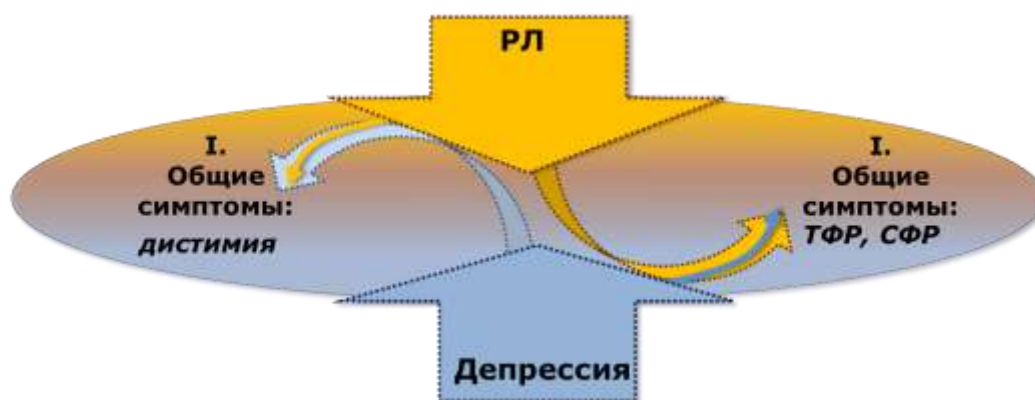


Рисунок 5. Симптоматические ремиссии: механизм формирования резидуальных симптомов (РЛ – расстройство личности; ТФР – тревожно-фобические расстройства; СФР – соматоформные расстройства).

Характеристика клинических проявлений симптоматической ремиссии с преобладанием «общих симптомов» при рекуррентном депрессивном расстройстве иллюстрирует следующее клиническое наблюдение.

Больной П. Е. И., 53 года (1961г.р.).

Отягощенность психическими расстройствами в роду отсутствует.

Мать из крестьян, по характеру робкая, стеснительная. Умерла в 63 года от повторного инсульта.

Отец (83 года), пенсионер. По характеру неунывающий, жизнерадостный, энергичный. Несмотря на возраст, ведет самостоятельно деревенское хозяйство.

Анамнез. Родился от нормально протекавшей беременности, физиологических родов в срок. В раннем развитии без особенностей, детские инфекционные заболевания перенес без осложнений. Рос физически крепким, но с детского возраста отмечалась непереносимость молочных продуктов – возникали кожные реакции по типу крапивницы. В последующем, не смотря на редукцию этих явлений в период пубертата, избегал употребления указанных продуктов.

До призыва в армию жил в деревне с родителями, слыл «домашним ребенком», помогал по хозяйству, был привязан к родственникам.

В школу пошел 7 лет, отличался прилежанием, учился в основном на «хорошо».

Будучи тревожным, чувствительным к негативным оценкам окружающих, при ответах у доски испытывал сердцебиение, дрожь рук и коленей, сухость во рту, повышенную потливость ладоней. Накануне контрольных работ, экзаменов не спал ночами – пытался зазубрить параграфы, написать шпаргалки, которыми никогда не пользовался из страха быть пойманным.

По характеру нерешительный, застенчивый. Круг общения ограничивался близкими родственниками. В коллективах предпочитал держаться среди младших по возрасту, избегал шумных игр и шалостей, пасовал перед бойкими сверстниками. После незначительных конфликтов по несколько дней мысленно

к ним возвращался, обдумывал обстоятельства произошедшего, размышляя как надо было себя вести, что ответить. В делах руководствовался идеей «быть не хуже других». С юности избегал вредностей (не злоупотреблял алкоголем, не курил).

Осуществил детскую мечту работать водителем, устроился шофером в МВД. В период службы (18-31 год) оставался исполнительным, ответственным, волновался перед ответственными выездами. Заранее проверял исправность автомобиля. Не тяготился строгой дисциплиной, напротив – считал работу по уставу единственно правильной.

В отношениях с противоположным полом отличался нерешительностью. Заранее тревожился перед свиданиями, старался обдумать, «отрепетировать», что скажет и сделает. Единожды женат на сверстнице, в которую был влюблен со школьной скамьи. В браке на «вторых ролях», при решении важных семейных вопросов сомневался, советовался с женой, предоставил ей возможность распоряжаться семейным бюджетом. Работал водителем по 10-12 часов в сутки, успевал при этом помогать по хозяйству, в уходе за двумя детьми, по утрам готовил им завтраки, «бегал на молочную кухню» и т.п. Близко к сердцу принимал любые семейные неурядицы, незначительные размолвки с женой, критику тещи, болезни детей, их неудачи в учебе. При такого рода неблагоприятных обстоятельствах на непродолжительное отмечал снижение настроения, тревогу с чувством напряжения в мышцах, ощущением сдавления головы, винил себя в произошедшем, появлялись мысли о собственной несостоятельности как мужа и отца, нарушался сон по типу трудностей засыпания. Тревога и подавленность обходились в течение недели.

В 31 год стал участником крупного ДТП. Во время следствия был тревожен, опасался возможной уголовной ответственности, нарушался сон, однако выраженной подавленности не испытывал. Несмотря на то, что был признан невиновным, состояние не улучшалось. Появились панические атаки, протекавшие с чувством нехватки воздуха, сердцебиением, ощущением проходящей

по телу «волны одновременно жара и холода». Поначалу приступы возникали только во время управления автомобилем, не чаще одного раза в неделю и длились несколько секунд. В последующем тревожные пароксизмы стали не только продолжительнее и чаще, но и возникали в общественном транспорте, на улице. Стал избегать поездок в метро, не мог самостоятельно передвигаться по городу, боялся, что состояние будет заметно окружающим. Необходимость выхода из дома казалась невыносимой. В процессе амбулаторного лечения на протяжении трех месяцев в психоневрологическом отделении интенсивность и частота панических атак снизились.

Однако, несмотря на снижение уровня тревоги, здоровым себя не чувствовал. Постепенно, исподволь, на протяжении полугода стойко снизилось настроение. Наросли апатия, подавленность, безрадостность, перестал испытывать удовольствие от любимых занятий, общения с детьми. Не чувствовал «свежести мыслей», голова казалась «тупой»: испытывал сложности концентрации внимания, рассеянность, забывчивость. Снизился аппетит, похудел. Появился отчетливый суточный ритм с небольшим улучшением самочувствия к вечеру. По утрам, без чувства отдыха после бессонной ночи, ощущал слабость, «внутренний озноб» с сердцебиением, выраженной тревогой по поводу здоровья. Был вынужден уволиться из МВД. В 32 года госпитализирован в клинику НЦПЗ.

Состояние на момент поступления определялось затяжной тревожно-апатической депрессией с паническими атаками и фобиями ипохондрического содержания. В статусе обращали на себя внимание угрюмость, мрачность, быстрая утомляемость. В беседу вступал неохотно, говорил односложно, глухим голосом без всякого интереса к беседе. Высказывал жалобы на страх потерять сознание в транспорте, на улице, состояния паники испытывал преимущественно по утрам. Был подавленным, тревожился за свое здоровье. Жаловался на «тупость» в голове, забывчивость и рассеянность, снижение аппетита. Наряду с этим появились явления психической анестезии: нет отклика на окружаю-

щее, чувства радости, не видит «красок жизни». Винил себя в совершенных ошибках, представлял собственное будущее в мрачных тонах. Любые мелкие неприятности в быту представлялись неразрешимыми проблемами, размышляя о них вечером не мог уснуть. Беспокоили головные боли в височно-затылочной области, стягивающие по типу «каска», возникавшие преимущественно во второй половине дня, на фоне усиления утомляемости.

На стационарном лечении находился 28 дней, получал сульпирид 200 мг/сут, имипрамин до 100 мг/сут, amitриптилин до 50 мг/сут, перициазин до 5 мг/сут. После курса терапии улучшилось настроение, полностью редуцировались апатия, астения, явления бесчувствия, восстановились сон и аппетит.

В период с 32 до 39 лет – ремиссия (7 лет). Вернулся к прежнему образу жизни: как и раньше, работал водителем, жил с женой и детьми, стремился к материальному благополучию, отпуска проводил в деревне. Однако совершенно здоровым себя уже не чувствовал. Со слов жены, стал «пессимистом». Будущее представлял в мрачных тонах, корил себя за «слабость характера». На работе никогда не жаловался на плохое самочувствие, стараясь не показать себя «слабовольным или беспомощным», а в кругу семьи бывал угрюмым, мрачным, унылым. При поездках в общественном транспорте периодически отмечал немотивированную тревогу, сопровождавшуюся сердцебиением, нехваткой воздуха, однако гораздо меньшей степени выраженности и продолжительности, чем прежде. Мог «перетерпеть» приступ, не прибегая к лекарствам. Кроме того, сохранялись головные боли, преимущественно в височно-затылочной области с ощущением сдавления извне. Боли беспокоили не чаще раза в месяц, длились по несколько часов, проходили после ночного сна. Зачастую, преодолевая головные боли, днем продолжал работать. В периоды повышения нагрузок нарушался ночной сон с трудностями засыпания, наряду с головными болями чувствовал «разбитость», общее недомогание, легкую тошноту. В голове всплывали безрадостные мысли о возможных неизлечимых заболеваниях, о том, что

станет «обузой» для семьи. В такие моменты также прибегал к приему феназепаму.

В 39 лет без видимой провокации вновь манифестировала депрессия тревожно-апатической симптоматикой, отчетливым типичным суточным ритмом, астенией и когнитивными нарушениями, возобновлением панических атак, не сопровождавшихся агорафобией, головными болями. С этого времени регулярно раз в два-три года пятикратно (в возрасте 39, 41, 44, 47 и 51 год) госпитализировался в клинику НЦПЗ РАМН с повторными клишированными эпизодами депрессии. Ремиссии между фазами длились в среднем около трех лет, протекали с проявлениями, аналогичными первой ремиссии (стертые панические атаки, головные боли и другие соматизированные телесные симптомы, устойчивое пессимистическое мировоззрение). С 44 лет принимал поддерживающую терапию антидепрессантами постоянно – венлафаксин (150-300 мг/сут).

Для обследования и консультации был приглашен в результате телефонного скрининга в состоянии ремиссии длительностью 2,5 года после 6 эпизода депрессии.

Неврологическое состояние. Жалобы на диффузные головные боли преимущественно в затылочной и височных областях, не сопровождающиеся тошнотой, возникающие во второй половине дня. Головокружений нет. Менингеальных знаков нет. Обоняние не нарушено. Зрачки симметричные, OD=OS, фотореакция живая, содружественная. Движения глазных яблок до наружных спаек. Корнеальные рефлексы сохранены. Язык по средней линии. Лицо симметричное. Тонус мышц конечностей сохранен, движения в полном объеме. Сухожильные рефлексы оживлены, симметричные. Дермографизм красный, нестойкий. Пальценосовую пробу выполняет без промахивания. В позе Ромберга устойчив. **Магниторезонансная томография головного мозга:** в веществе мозга больших полушарий, ствола и мозжечка очаговых и диффузных изменений не выявлено. Боковые желудочки мозга симметричны, не расширены. Суб-

арахноидальные пространства борозд больших полушарий, а также полушарий мозжечка не расширены. Гипофиз не изменен. Краниовертебральный переход не изменен. **Электроэнцефалограмма:** Признаков пароксизмальной активности не зарегистрировано. **Заключение невролога:** Признаков органического поражения ЦНС не выявлено. **Заключение офтальмолога:** глазное дно без изменений.

Соматическое состояние. Жалоб нет. Общее состояние удовлетворительное. Питание достаточное, вес 72 кг, рост 176 см. Кожа и видимые слизистые оболочки чистые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 16 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 76 уд/мин. Артериальное давление – 120/85 мм.рт. ст. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, желчный пузырь не пальпируется. Синдром поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез в норме. **Данные лабораторных и инструментальных исследований.** Общий анализ крови: гемоглобин – 128 г/л, эритроциты – $4,7 \cdot 10^{12}$ на л, лейкоциты – $6 \cdot 10^9$ на л, сегментоядерные лейкоциты – 69%, палочкоядерные лейкоциты – 4%, лимфоциты – 31%, эозинофилы – 4%, базофилы – 0%, моноциты – 6%, СОЭ – 8 мм/час. Анализы на сифилис, ВИЧ/СПИД, HBS-антитела и антигены – отрицательные. Общий анализ мочи: удельный вес – 1018 г/л; белок, глюкоза, кетоновые тела, желчные пигменты, лейкоциты, бактерии отсутствуют. Биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, протеины, глюкоза, прямой/непрямой билирубин, холестерин, остаточный азот, мочевины – в пределах референсных значений. **Электрокардиография.** Синусовый ритм, ЧСС 83 уд/мин. Электрическая ось сердца расположена горизонтально. **Заключение терапевта:** Хронический гастрит в стадии ремиссии.

Психическое состояние. Выглядит соответственно возрасту. Мимика живая, охотно беседует, жестикулирует, подробно, обстоятельно излагает анамнестические сведения. Жалоб на подавленность, тоску не высказывает, считает, что последнюю депрессию перенес два года назад. Состояние характеризует

как «обычное» для периода между обострениями. Сообщает, что не испытывая утомления, продолжает работать водителем (по 10-12 часов в сутки, вставая в 4.30-5.00, ложась около 21.30), справляется с домашними обязанностями. Признается, что несмотря на ровное настроение остается склонен к «пессимистическим мыслям». В негативном свете оценивает собственную жизнь, прожитые годы представляются мрачными и безрадостными – «все отравила болезнь». Корит себя за промахи, фиксируясь на допущенных ошибках. Жалуется на тревожность, неуверенность в себе, постоянное подспудное ощущение возможных неудач, промахов на работе. Корит себя за то, что «неспособен радоваться как все», называет себя «чужим на празднике жизни». В себе замечает только недостатки. В то же время признается, что не подает вида, скрывая от окружающих мысли негативного содержания.

Высказывает жалобы на головные боли диффузного характера, преимущественно в височно-затылочной области с ощущением давления на глазные яблоки, возникающие после психоэмоциональных нагрузок, преимущественно по вечерам. Жалуется на кратковременные эпизоды тревоги, когда без видимой причины отмечает нарастание волнения, сопровождающегося сердцебиением, одышкой, ощущением «волн жара», похолоданием и потливостью ладоней и ступней, покалыванием или онемением в конечностях. При этом говорит, что эпизоды тревоги не достигают тяжести прежних панических приступов.

Катамнез. На протяжении года после первичного обследования регулярно обращался за амбулаторной помощью, при этом продолжал работать на прежнем месте, без снижения работоспособности. Принимал поддерживающую терапию: анафранил до 150 мг/сут., сульпирид 150 мг/сут. с незначительным эффектом – настроение выравнивалось и улучшалось качество сна, снижалась тревога, редуцировались цефалгии в течение нескольких дней, однако сохранялся «пессимистический взгляд на жизнь», уныние.

Со слов жены, по характеру (за исключением появления не свойственного прежде «пессимизма») за годы болезни не менялся. В кругу семьи оставался

мягкосердечным, чутким, готовым к сопереживанию, внимательным мужем и заботливым отцом. Общался с родственниками, приятелями. При этом хотя и говорил, что не получает удовольствия от семейных праздников, встреч, застолий, в кругу близких «не подавал вида», чтобы быть «как все», «не выглядеть больным», мог даже «за компанию» принять немного спиртного.

Клинический разбор.

Состояние на момент обследования определяется симптоматической ремиссией с «общими» резидуальными симптомами (характерологическая дистимия, субсиндромальные тревожно-фобические и ипохондрические (соматоформные расстройства) у больного с рекуррентным депрессивным расстройством и тревожно-мнительным РЛ.

На первый план в клинической картине ремиссии у пациента выступают *протрагированные резидуальные расстройства* – характерологическая дистимия [Ганнушкин П. Б., 1933; Колюцкая Е. В., 1997], формирующаяся при амальгамировании РЛ психастенического круга с остаточными проявлениями перенесенных депрессивных фаз. В период ремиссии сохраняется в редуцированном виде свойственная аффективной фазе когнитивная триада депрессии [Beck A., 1967], тогда как наиболее морбидные симптомы подвергаются обратному развитию. Это находит отражение в становлении у пациента особого «пессимистического мировоззрения» [Панюшкина Н. П., Целибеев Б. А., 1974; Вишневский В. А., 1987] с негативной переоценкой прошлого, постоянным ожиданием неприятностей в будущем, заниженной самооценкой, унынием, безрадостностью.

Наряду с персистирующей характерологической дистимией в представленном клиническом наблюдении выявляются переменные (эпизодические) резидуальные расстройства – проявления ТФР и СФР. Тревожно-фобические расстройства в период ремиссии представлены субсиндромальными паническими атаками, не сопровождающимися агорафобией, а СФР – изолированными соматоформными нарушениями (преходящие цефалгии).

Аффективное заболевание (униполярная рекуррентная депрессия) дебютировало аутохтонно в 32-летнем возрасте после периода психогенно спровоцированного (судебное разбирательство) невротического – тревожно-фобического с паническими атаками – расстройства. На момент включения в исследование пациент перенёс 6 аутохтонных клишированных эндогенных депрессивных фаз с витальными нарушениями (инсомния, снижение аппетита, колебания веса, суточный ритм), а также экзацербациями тревожно-фобической (панические атаки) и соматоформной симптоматики.

В пользу квалификации расстройства в пределах патологии аффективного круга говорят следующие особенности клинической картины, позволяющие исключить эндогенно-процессуальное заболевание. Несмотря на остаточные проявления ТФР и СФР отсутствует избегающее и ипохондрическое поведение со стремлением «уклониться от событий обыденной жизни и видов деятельности (включая профессиональную)», как это может наблюдаться при неполных ремиссиях при шизофрении [Павлова Л. К., 2009]. У больного отсутствуют признаки редукции энергетического потенциала, нарастания аутизации или эволюционирующей шизоидии. Также пациент не обнаруживает расстройств мышления и эмоциональных изменений, характерных для шизофрении. Сохраняется высокий уровень семейной и профессиональной адаптации.

Особенностью настоящего клинического наблюдения является психогенно спровоцированный дебют заболевания в виде тревожно-фобического расстройства, предваряющего становление рекуррентной депрессии. Дальнейшая же динамика панического расстройства определяется экзацербациями в периоды, совпадающие с эпизодами депрессии, и снижением частоты/интенсивности анксиозных пароксизмов (приотсутствие полной редукции проявлений ТФР) в периоды ремиссии. Это соотносится с современными представлениями о закономерностях коморбидности панического расстройства и аффективной патологии [Ракитская Н. Ю., 2009; Овчинникова А. А. с соавт., 2011; Смулевич А. Б. с соавт. 2012, Читлова В. В. 2013; Горбунова А. А., Колюцкая Е. В., 2014]. Сопо-

ставимые с ТФР коморбидные соотношения в настоящем клиническом наблюдении демонстрирует и соматоформная симптоматика (цефалгии), также представленные в периоды ремиссии в виде ввариабельных (преходящих) общих симптомов.

В представленном наблюдении, речь идет о РЛ тревожного круга (тревожно-мнительный [Суханов С.А., 1905] или психастенический характер [Ганнушкин П. Б. 1907]). В пользу такой оценки говорит, прежде всего, свойственная больному с детства тревожность, нерешительность, робость, которые «определяют не только ход мыслей и поведение, но и препятствует интерперсональным контактам» [Смулевич А. Б. 2012]. В школьный период обнаруживаются элементы социофобии [Ястребов Д. В., 1999] с опасениями показать себя перед окружающими в невыгодном свете, а с возрастом – «тревога вперед». Склонность к сомнениям проявляется типичной для психастеника неуверенностью в себе – «больше сомневается в себе, чем в других» [Смулевич А. Б., 2012]. При этом больной обладает развитым чувством долга, не лишен обстоятельности, добросовестности, альтруистических побуждений, сочувствия, сострадания, что особенно ярко проявляется в семейной жизни, где он являет пример склонного к гиперопеке, «чрезмерно заботливого родителя». Со сверхценным комплексом «идеального семьянина» ассоциирована реактивная лабильность, проявляющаяся уязвимостью к ситуациям, связанным с семейными неурядицами, реализующаяся транзиторной «немеланхолической» гипотимией с тревожными и соматизированными нарушениями. Последние представляют собой конституционально свойственные невротические стигмы, амплифицирующиеся в периоды депрессивных фаз и персистирующие в структуре ремиссий в форме «общих симптомов».

Клиническая картина **синдромальных ремиссий** (II группа – 45 набл.) в отличие от симптоматических лишена резидуальных симптомов, как по типу «общих», так и в форме резидуального циклотимического симптомокомплекса.

Соответственно межприступный период определяется особенностями траектории РЛ, а именно – стабильностью патохарактерологической структуры.

В основе представлений о генезе синдромальных ремиссий (согласно выдвинутой в исследовании гипотезе) лежит положение об отсутствии коморбидных связей между проявлениями характерологических аномалий и депрессией.

Синдромальные ремиссии формируются у лиц с РЛ неаффективного круга, относящихся к экспансивному полюсу психопатий (гиперэргичных или стеничных по Б.В. Шостаковичу, [Шостакович Б. В., 1988; Шостакович Б. В., 2006]). По категориальным характеристикам они квалифицируются преимущественно в рамках РЛ кластера А (31 из 45 набл. –68,9%): экспансивные шизоиды и шизотипическое РЛ с чертами фершробен. Кроме того, наблюдались обсессивно-компульсивное (9 из 45 набл. – 20,0%) и истерическое (5 из 45 набл. – 11,1%) РЛ.

Квалификация конституциональных аномалий, наблюдающихся у больных с синдромальными ремиссиями, в рамках РЛ неаффективного круга требует некоторых уточнений. Такое определение большинством авторов, как правило, соотносится в первую очередь с категориальной характеристикой РЛ (РЛ драматического и тревожного кластера – В и С по DSM-IV соответственно). Однако в значительной части случаев (кластер А по DSM-IV) в структуре конституциональных аномалий выступают дименсии аффективного спектра. При этом их статика и динамика не соответствует параметрам аффективного диатеза. У таких больных, отнесённых к группе шизотипического РЛ, отмечается отчётливый гипертимический радикал. Однако гипертимия в этих случаях по своим психопатологическим характеристикам (диссоциированность аффекта, сохраняющего экспансивные и двигательные дименсии, но лишённого вместе с тем витальности и эмоционального сопровождения) относится к проявлениям «аффективной размерности» [Смулевич А. Б., 2012] психопатологического (шизофренического) диатеза [Циркин С. Ю., 1995; Rado S., 1953] – гипертимия у шизотипических личностей с чертами «фершробен». Проявления повышенно-

го аффекта в рассматриваемых случаях обнаруживают ригидность (стойкий монотонно приподнятый фон настроения с оттенком самодовольства, самоуверенности, «непробиваемого» оптимизма), лишены признаков динамики (аффективной и реактивной лабильности), свойственной РЛ с признаками аффективного диатеза, и соответственно при манифестации аффективного заболевания не перекрываются с симптомокомплексами депрессивных фаз, а напротив, по выражению E. Verbeck (1960) «несут защитные функции» в отношении манифестных проявлений эндогенной болезни²⁶.

При анализе патохарактерологических особенностей у больных II группы необходимо подчеркнуть, что весь спектр конституциональных аномалий, формирующих картину синдромальных ремиссий, объединяется общими чертами – облигатными личностными дименсиями, определяющими их квалификацию в пределах **РЛ с явлениями сегментарной деперсонализации** [Ladee G. A., 1966]. Последняя приобретает, в плане верификации выдвигаемой рабочей гипотезы, особое значение. Если в описаниях G. A. Ladee определение «сегментарная деперсонализация» соотносится с отчуждением проявлений соматической патологии, то применительно к нашей казуистике термин приобретает более широкое значение, распространяясь и на категорию психических расстройств. При этом речь идёт об отчуждении осознания витальных проявлений депрессии, клинически реализующемся затяжными диссоциативными реакциями, манифестирующими в связи с симптоматикой депрессивной фазы. Возникающее в структуре таких реакций изменение восприятия (вплоть до отщепления за пределы самосознания, исключаящего рефлексию) витальных чувств, относящихся к соматопсихической и аффективной сферам, сопровождается де-

²⁶Сведения о «проективной роли» РЛ кластера А в отношении депрессии содержатся также в публикациях некоторых современных исследователей. Так, S. S. Iardi et al. (1997) при катamnестическом наблюдении больных, госпитализированных по поводу депрессии коморбидной РЛ, обнаружил, что тогда как РЛ кластера В и С повышают вероятность последующего рецидива, то аномалии кластера А, напротив, ассоциированы с ростом вероятности пребывания в ремиссии. S. S. Iardi et al. признают, что не могут объяснить факт протективного эффекта РЛ кластера А в отношении рецидивов депрессии, однако предполагают, что выявленная закономерность, возможно, связана со свойственной аномалиям личности этого круга (шизоидному, шизотипическому, паранойальному) некоторой степенью социального отчуждения («social detachment»), обеспечивающего меньшую уязвимость к депрессогенным влияниям ситуаций [Greenberg et al., 1996].

легированием процесса интерпретации собственных болезненных проявлений (депрессивных симптомов) другим лицам – обычно близким родственникам [Whitmer G., 2001]. Подобный модус реагирования на аффективное заболевание определяет патологическое поведение в болезни [Pilowsky I., 1986] по типу гипнозогнозии с несвоевременным обращением за специализированной помощью и низкой приверженностью терапии.

Пациентам, наряду с отчуждением осознания витальных проявлений депрессии, обусловленным сегментарной деперсонализацией, свойственен субъективно ориентированный перфекционизм (с завышенными индивидуальными личностными стандартами). При этом, будучи трудоголиками с высокой активностью и профессиональной продуктивностью, чему в свою очередь способствует соматоперцептивная акцентуация [Lemke R., 1951] в форме соматотонии, они лишены невротизма. На протяжении жизни (как в преморбиде, так и в периоды синдромальных ремиссий) пациенты обнаруживают высокий уровень самообладания (интернальный локус контроля с ориентированностью на внутренние установки и склонность приписывать ответственность за результаты своей деятельности собственным способностям и усилиям), а также устойчивость по отношению к экзогенным стрессовым воздействиям (за исключением реакций на травмирующие события, относящиеся к ограниченной категории ключевых переживаний) и эндогенным сдвигам.

Иллюстрацией формирования синдромальных ремиссий в рамках рекуррентного депрессивного расстройства служит следующее клиническое наблюдение.

Г. Е. В. 1961 г.р., 52 года.

Наследственность отягощена аффективной патологией по линии отца. Известно, что дед в 27 лет несколько месяцев был подавлен, «ходил чернее тучи», внезапно для всех застрелился, не оставив предсмертной записки.

Отец – 74 года, по профессии архитектор. Среди знакомых слыл энергичным, деятельным, в то же время – замкнутым и отстраненным. Сокровен-

ным с близкими не делился. Большую часть времени проводил за городом, увлеченный живописью в жанре сюрреализма. Яркий сторонник здорового образа жизни, не признавая традиционной медицины, пользовался народными методами оздоровления и лечения. В одежде неряшлив, безразличен к комфорту в быту.

Мать – 70 лет, до пенсии работала учителем химии в школе. Отличалась строгостью, сдержанностью, свое мнение считала единственным верным, слыла непререкаемой и принципиальной, за что получила прозвище «железная леди».

Сестра – 45 лет, получив высшее педагогическое образование, работала в администрации города. По характеру амбициозная, целеустремленная, с обостренным чувством долга и справедливости. В общении с окружающими скрытная, скупая на эмоции. Дважды замужем, воспитывает троих детей, строго регламентируя распорядок дня, контролирует все их действия.

Анамнез. Родилась от нормально протекавшей беременности, срочных родов. В раннем развитии без особенностей, детские инфекции перенесла без осложнений. Детский сад не посещала, большую часть времени проводила с бабкой.

В школу пошла 7 лет, училась хорошо, окончила с отличием. Обнаруживала усидчивость и способность к длительной однообразной деятельности: часами просиживала над выполнением домашних заданий, переписывая всю тетрадь в случае помарок, каллиграфическим почерком вела конспекты лекций, обучаясь в институте. В раннем возрасте обнаружила страсть к рисованию – помимо занятий в художественной школе, заполняла орнаментами поля книг, расписывала стены на даче. В рисунках нередко передавала вымышленные фантастические миры.

По характеру на протяжении жизни оставалась замкнутой, словно «отгороженной» от окружающих, отчужденной даже в кругу семьи. В общении с родителями зачастую проявляла упрямство, и «оппозиционность» – многие поступки мотивированы желанием «сделать наперекор» родителям, считала, что

«сама знает, что для неё лучше». В коллективах адаптировалась легко, однако оставалась формально общительной. Поддерживая дружеские контакты с 1-2 одноклассницами, в последующем, например, меняя школу, общения с ними не продолжала. Со сверстниками держалась самоуверенно, при этом была выдержанной, не вступала в конфликты, строго придерживаясь конвенциональных норм поведения.

Отличалась неизменно приподнятым фоном настроения. Не реагировала на траурные события в семье, после похорон бабушки (15 лет), к которой в детстве выказывала привязанность, занялась обычными повседневными делами, без чувства утраты. Не умела найти слов сочувствия, поддержки для близких, не испытывала потребности в доверительных отношениях.

Будучи физически крепкой и выносливой, занималась плаванием и конным спортом. В подростковом возрасте большую часть свободного времени проводила на конюшне, с упоением не только ездил верхом, но и ухаживала за лошадьми, разговаривала с ними, называла их «своими лучшими друзьями». С раннего детства верила в потусторонние силы, порчу, сглазы, приметы. В разные периоды увлекалась эзотерикой, спиритизмом, каббалой, буддизмом, аюрведой, при этом регулярно посещая православную церковь, временами соблюдала посты, приходила к причастию.

Будучи талантливой художницей с неординарным мышлением, развитой фантазией, после окончания школы по стопам отца окончила архитектурный ВУЗ с отличием. На протяжении жизни была увлечена профессиональной деятельностью, которую неизменно предпочитала домашним заботам. Год проработав в архитектурном бюро, уволилась по собственной инициативе из прагматичных соображений – хотела работать в собственном режиме, общаться с заказчиками самостоятельно, быть независимой. С 29 лет занималась выполнением частных заказов (разрабатывала интерьеры, встраиваемую мебель). Над проектами без устали трудилась по 10-12 часов в сутки, скрупулезно перепроверя расчёты, следила за всеми этапами воплощения идеи, участвовала в покупке

материалов, фурнитуры. Быстро осваивала новые тенденции в сфере дизайна, регулярно проходила курсы и стажировки в различных студиях, выработав, однако, «авторский стиль» с элементами восточной культуры.

Mensis с 11 лет, цикл установился сразу. Менструации безболезненные, снижением настроения не сопровождались. Интерес к противоположному полу с подросткового возраста. В отношениях с молодыми людьми отличалась склонностью принимать «желаемое за действительное», недопонимала, не чувствовала тонкостей межличностных отношений. Впервые влюбилась в 18 лет в бывшего одноклассника. Узнав, что тот обездвижен в результате ДТП, на протяжении 5 лет продолжала роман с ним «по переписке», руководствуясь «чувством жалости и долга». По окончании института решила выйти за него замуж. Объявив о своем решении родителям и не получив их согласия, ушла из дома, заявив матери что «выйдет замуж за первого встречного назло всем». Получив предложение от случайного попутчика в такси, без раздумий и сомнений оформила брак. Не испытывая привязанности к супругу, основное время посвящала учебе и работе, оказалась неприспособленной к решению бытовых проблем.

Беременности и роды в 24 и 38 лет, протекали без изменения аффективного фона. Декретными отпусками не пользовалась, оставляя детей на попечение нянек, через несколько месяцев после родов приступала к работе, тревожностью за детей не отличалась.

Впервые изменения психического состояния в 27 лет, когда пережила смерть трёхлетнего ребенка от менингококковой инфекции. Получив трагическое известие, со слов, «потеряла сознание, очнулась под капельницей». От персонала больницы узнала, что несколько часов оставалась обездвиженной, не осознавала, где находилась, не воспринимала обращенную речь. В последующем на протяжении нескольких дней не верила в произошедшее, все казалось нереальным. Не было ни слез, ни эмоций. Во время похорон испытывала резкую слабость, отрешенность от окружающего: «не видела ничего вокруг», не могла сообразить, что и как делать. В течение года, возвращалась мысленно к

сыну, как будто тот жив («вспоминала», что пора делать очередную прививку, покупать новую одежду и т.д.). С безразличием отнеслась к тому, что через полгода после утраты от нее ушел муж, предложение о разводе восприняла равнодушно.

В 28 лет – спустя год после похорон, впервые ощутила стойкую подавленность, появилась тоска, как тягостное ощущение в груди, стала плаксивой, нарушился сон, снизился аппетит, испытывала постоянную тошноту. Похудела за 4 месяца на 15 кг. Во второй половине дня отмечала некоторое улучшение самочувствия. Прекратила работать, жила на иждивении родителей. Тяготилась апатией, снижением способности концентрировать внимание, рассеянностью и невозможностью сосредоточиться на работе. Тяготилась своим состоянием, утратой трудоспособности. Появлялись мысли о нежелании жить, обдумывала способы самоубийства. По настоянию родителей обследовалась в поликлинике.

В связи с выраженной слабостью и низкими показателями гемоглобина была госпитализирована в гематологическое отделение, откуда после консультации психиатра с диагнозом «депрессивное расстройство» переведена в психиатрический стационар. Терапию антидепрессантами переносила плохо. Депрессивная симптоматика редуцировалась только после 10 сеансов ЭСТ. Продолжительность аффективной фазы составила 8 мес.

Последующая ремиссия длилась 12 лет – с 28 до 40 лет. О перенесенной депрессии «словно забыла», повторных обострений не опасалась. Сразу отказалась от поддерживающей терапии. Вернулась к прежнему образу жизни. Отдавая все силы работе над проектами, не придавала значения быту, квартиру держала в беспорядке, питалась в кафе или заказывала готовую еду на дом. Заводила непродолжительные романы без глубокой привязанности, расставалась после нескольких месяцев встреч на холоду. В 38 лет родила дочь вне брака, к продолжению отношений с отцом ребенка не стремилась, не искала от него помощи, не привлекала к воспитанию, в тоже время не отказывалась от редких встреч.

В 40 лет перенесла повторную депрессию, развившуюся без видимой провокации, длительностью около 3 месяцев с клишированной тоскливо-апатической симптоматикой. Получала лечение мелипрамином до 200 мг в/в в дневном стационаре. После редукции депрессии так же быстро прекратила прием препаратов. Вторая ремиссия как и первая была длительной – 12 лет (с 40 до 52 лет).

Настоящее ухудшение около полугода (с 52 лет), когда постепенно снизилась трудоспособность. Вновь без видимой провокации возникли утомляемость, слабость, трудности сосредоточения, апатия, заторможенность. С большим трудом справлялась с работой. Постепенно присоединилось ощущение тоски в груди, нарушился сон, снизился аппетит. В связи с нарушением сна с трудностями засыпания, частыми ночными и ранними утренними пробуждениями, кошмарными сновидениями прибегала к приему 1 мг феназепама на ночь. Несмотря на это, хотя и перенесла в прошлом две депрессивные фазы, поначалу не соотносила своё состояние с прежними депрессиями, объясняя его неприятностями на работе, уменьшением объема заказов. Упрекала себя за «лень», профессиональную несостоятельность. Не смотря на то, что состояние постепенно ухудшалось, посещала дизайнерские курсы. Занятия были непродуктивны вследствие затруднений при усвоении нового материала, снижения способности к концентрации внимания, забывчивости. Лишь через три месяца обратилась за психиатрической помощью, была госпитализирована в клинику НЦПЗ РАМН.

Неврологическое состояние. Движения глазных яблок до наружных спаек, зрачковые реакции живые. Язык по средней линии. Парезов конечностей нет, тонус мышц сохранен. В позе Ромберга стоит неуверенно. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно. Глубокие рефлексy живые D=S, патологические знаки отсутствуют. Чувствительность сохранена. Дермографизм красный устойчивый. **Рентгенография шейного отдела позвоночника:** на рентгенограммах шейного отдела позвоночника определяются признаки выраженного

остеохондроза C₄/C₅, C₅/C₆, C₆/C₇ сегментов. **МРТ головного мозга:** очаговое и объемное поражение головного мозга не выявлено. Слабо выраженная внутренняя сообщающаяся гидроцефалия. **Заключение невропатолога:** Распространенный остеохондроз вне обострения.

Соматическое состояние: пониженного питания, кожа чистая, обычной окраски, нормальной влажности; слизистые не изменены; язык чистый. Лимфатические узлы, щитовидная железа пальпаторно не увеличены. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыханий – 18 в мин. Температура тела 36,7°C. Тоны сердца умеренно приглушены, ритмичные. ЧСС 65 уд/мин, АД 120/65 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Физиологические отправления в норме. **Данные лабораторных и инструментальных обследований:** Клинический анализ крови: Нв – 130 г/л, эритроциты – 4,26 млн/мл³, лейкоциты – 7,3 млн/мл³, тромбоциты 210 млн/мл³, СОЭ – 8. Биохимический анализ крови: билирубин – 6,0 мкм/л, холестерин 7,02 мкм/л, АСТ – 24,8, АЛТ – 20,2, остаточный азот – 1,4, мочевины – 3,01, общий белок – 74,6, альбумины – 38,53, глюкоза – 4,02. Общий анализ мочи: уд. вес – 1007, сахар, белок, ацетон, желчные пигменты – отсутствуют, лейкоциты – 2-3 в п/зр, эритроциты – неизмененные, 0-1 в п/зр, слизь, бактерии, соли – отсутствуют. **ЭКГ:** ритм синусовый. Электрическая ось сердца расположена нормально. **УЗИ органов брюшной полости:** в синусах обеих почек определяются единичные ЭХО(+) включения. **Заключение гинеколога:** менопауза в 51 год. Практически здорова. **Заключение окулиста:** жалобы на ухудшение зрения последние 3 года. Глазные щели OD=OS. Диск зрительного нерва розовый, границы четкие. Сосуды сетчатки – артерии, вены не изменены. Диагноз: гиперметропия слабой степени обоих глаз, начинающаяся катаракта. **Заключение терапевта:** Хронический цистит, ремиссия. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Дискинезия толстого кишечника.

Психическое состояние. В кабинет входит медленно, сидит в напряженной позе на краю стула, малоподвижна. Выглядит несколько старше своего возраста, одета в мешковатую одежду темных тонов. Косметикой не пользуется, волосы растрепаны. Мимика печально-скорбная, невыразительная. Моторно заторможена, выглядит растерянной, на вопросы отвечает после пауз, неуверенно.

Высказывает жалобы на трудности концентрации внимания, рассеянность, забывчивость, несостоятельность как в профессиональной деятельности, так и в быту. Упрекает себя за утрату «умственных способностей», бессилие, потерю прежней инициативности, активности, необходимость заставлять себя все делать через силу, «преодолевать лень». Жалуется, что все мысли только о собственном психическом неблагополучии, ставит себе в вину забывчивость («с трудом по утрам находит зубную щетку»). Говорит, что не может отделаться от мыслей о собственной никчемности, несостоятельности – «не добилась ничего: ни материального достатка, ни удачного замужества».

Жалуется на снижение настроения, «угнетённость», что объясняет «проблемами на работе, где не справляется». Ощущает тоску, тяжесть в грудной клетке, которую отмечает в утренние часы, и образно описывает как «черную пустоту в груди». Периодически испытывает немотивированную тревогу, ощущаемую в виде дрожи в надчревьё, а также напряжение в виде ощущения скованности мышц.

Сон нарушен по типу ранней, средней и поздней бессонницы. Аппетит снижен, похудела за месяц на 5 кг, не чувствует вкуса пищи – «всё как трава». По утрам без чувства отдыха. Отмечает некоторое улучшение состояния к вечеру. При расспросе высказывает нежелание «жить подобной жизнью» – «легче умереть и не мучиться». Однако осознает болезненный характер таких мыслей – конкретных планов относительно самоубийства не строит. При этом признается, что если бы сохранился «общий тонус», «если была бы в состоянии и дальше работать», то справилась бы с болезнью.

Определяет себя как человека невозмутимого, сдержанного, ничего не принимающего близко к сердцу. После перенесенных депрессий по характеру не изменилась – осталась оптимисткой, «продолжает мыслить позитивно» и поэтому «в целом жизнь протекает спокойно». Вне болезни энергична и деятельна, может спать по 5-6 часов и работать по 12 и более часов в сутки. Людей не избегает, просто не испытывает особой потребности в общении, не стремится вступить в контакт первой. Особой привязанности к родителям никогда не испытывала, прагматично пользовалась их связями, обращалась за помощью только в случае материальных затруднений. Основной смысл жизни – работа. В служебных делах предельно собрана, аккуратна, обстоятельна и педантична («должна быть лучшей»), при этом на бытовые проблемы времени уже не остается. Домашним хозяйством занимается в основном дочь-подросток, которой оставляет список дел на день, проверяя вечером их выполнение. С горечью сообщает, что в этой связи в последние годы отношения с дочерью серьезно испортились.

С упоением описывает юношеское увлечение лошадьми, приписывает им «сверхчеловеческие чувства, эмоции», уверена в «ментальной связи» со своими питомцами – якобы лошади чувствуют ее состояние даже на расстоянии. Признается, что с молодости имеет склонность к эзотерике, астрологии, хиромантии, обращалась к гадалкам, что в то же время сочетается с приверженностью к православной вере (регулярно посещает храмы, соблюдает посты). Верит в потусторонние силы, порчу, сглаз. После путешествия по Юго-Восточной Азии увлекалась буддизмом, аюрведой. По утрам выполняет разработанный самостоятельно комплекс упражнений с элементами йоги, придерживается вегетарианской диеты.

За время лечения(1 курс: флувоксамин 150 мг/сут, алимемазин 5 мг/сут. 2 курс: мапротилин 125 мг + сульпирид 100 мг в/в капельно № 15, мirtазапин 45 мг/сут) состояние улучшилось в течение четырех недель. Постепенно выровнялось настроение, редуцировались суицидальные тенденции, восстано-

лась физическая активность. Сама изменений в состоянии не замечала, просила знакомых наблюдать за ней. Некоторые жалобы предпочитала передавать через «посредника» приятеля-врача. Субъективно почувствовала себя «выздоровевшей», когда отметила восстановление способности концентрации внимания, смогла читать, запоминать прочитанное. Была выписана из стационара с рекомендацией поддерживающей терапии.

Катамнез через 6 месяцев. Приглашена по телефону, несколько раз откладывала визит, ссылаясь на занятость. За прошедшие полгода к психиатрам не обращалась, эпизодов сниженного настроения не отмечала. Вернулась к работе в привычном темпе. Сообщила, что прекратила принимать препараты спустя три месяца после выписки, так как почувствовала себя «полностью здоровой». Уверяла, что препараты «мешали жить нормальной жизнью», «уже и забыла, что была больна – словно это было с кем-то другим». Сообщила, что воспоминания о периоде госпитализации «стираются из памяти» - «уже невозможно представить, что такое тоска или апатия». Говорит, что полна сил, энергична, вернулся привычный оптимизм, легко концентрируется на творчестве не менее 8 часов в сутки. Со слов матери, по характеру не изменилась, вернулась к обычному состоянию – общается неохотно и формально, предпочитает работу общению с родными, отца навещает редко, по собственной инициативе не звонит.

Клинический разбор.

Динамика заболевания, определяющаяся чередованием периодически возникающих, ограниченных по времени, клинически завершенных депрессивных фаз (в 28, 40 лет и в 52 года), характеризующихся полной обратимостью со становлением длительных ремиссий (по 12 лет), указывают на принадлежность патологии к аффективному заболеванию (рекуррентная униполярная депрессия).

Состояние на момент госпитализации (52 года) определяется аутохтонно манифестировавшей тоскливо-апатической депрессией, относящейся к кругу

эндогенных. Об эндогенной природе страдания наряду с аутохтонным дебютом свидетельствуют нарушения аппетита и сна, суточный ритм с наиболее тягостным состоянием в утренние часы; ощущаемая в эпигастрии тоска («черная пустота в груди»). Витальные характеристики последней дополняются элементом «когнитивной тоски» [Beck A., 1976; Смулевич А. Б., Дубницкая Э. Б., 2009; Степанова Е. А., 2010], что сближает ее с характеристиками, перцептивных телесных фантазий, свойственных шизотипическому РЛ [Буренина Н. И., 1997]. На значительную тяжесть эндогенной депрессии также указывают пассивные суицидальные мысли.

Аффективный синдром обнаруживает ряд особенностей. Несмотря на значительную выраженность выявляемых при обследовании витальных аффективных проявлений депрессии, на первый план в психическом статусе выступают нарушения в когнитивной сфере (сложности концентрации внимания, рассеянность, снижение памяти), а также апатия и астения, ассоциированные с идеями малоценности, профессиональной несостоятельности, «никчемности», бесперспективности, что придает депрессии черты самоистязающей [Leonhard K., 1957]. В свою очередь собственно витальные проявления вербализуются больной лишь в период наибольшей остроты состояния.

Своеобразие симптомокомплекса, в структуре которого на передний план выходят когнитивные и астено-апатические расстройства, «маскирующие» витальную симптоматику, дополняется закономерностями становления текущего эпизода депрессии. Развитию клинически завершенного синдрома тоскливо-апатической депрессии предшествует период, когда на первый план выступают когнитивные и астено-апатические нарушения. На этом этапе в связи со свойственной структуре личности больной сегментарной деперсонализацией депрессия воспринимается как снижение активности и трудоспособности.

Указанные особенности становления третьей депрессии, прерывающей длительную (12 лет) синдромальную ремиссию²⁷, не представляется возмож-

²⁷Квалификация ремиссии как синдромальной (полной) определяется тем фактом, что ее структура лишена остаточных, резидуальных расстройств, свойственных ранее перенесенной депрессии («резидуальный цикло-

ным интерпретировать без учета обусловленного патохарактерологическими дименсиями паттерна реагирования на проявления аффективного заболевания.

Преморбидная структура личности пациентки (неизменная и на протяжении ремиссий)²⁸ может быть определена как шизотипическое РЛ. В пользу такой квалификации говорят характерные для этого круга РЛ облигатные черты-симптомы, образующие «симптоматологические ряды» [Смулевич А. Б., 2012] – «негативный, когнитивный, позитивный, аффективный».

«Негативные размерности» у пациентки исчерпывается проявлениями характерологического регистра, отличными от негативных изменений при эндогенно-процессуальной патологии. Хотя больная, сохраняя стабильность патохарактерологической структуры, не обнаруживает признаков дефекта, однако с раннего возраста ей свойственны замкнутость и эмоциональная отстраненность. Несмотря на формальную общительность, ведёт одинокий образ жизни. Отношения с окружающими несут черты отгороженности, эмоциональной индифферентности, что обнаруживается, прежде всего, в общении с родителями и дочерью. Пациентка отличается односторонностью деятельности с узкой направленностью интересов, ограниченных исключительно профессиональной деятельностью при пренебрежении семейными обязанностями и домашними заботами. Сверхценные увлечения больной (лошадьми, духовными практиками) также носят необычный, «странный» характер. При этом обращает на себя внимание сохранность психической активности при высоком уровне работоспособности и социальной адаптации, чему способствует «субъективно ориентированный перфекционизм» и трудоголизм с высокой профессиональной продуктивностью.

В плане патохарактерологических проявлений «когнитивной размерности» у больной обнаруживается не соответствующая культурному уровню

тимический симптомокомплекс»), а также дистимических, тревожно-фобических и соматоформных расстройств («общих симптомов»), что соответствует клинической картине интермиссии, т.е. «полному восстановлению добользенных психических свойств» [Пантелеева Г. П., 2005], определяющихся преморбидной патохарактерологической структурой.

²⁸ В ремиссиях нет признаков нарастания дефекта и патохарактерологических сдвигов после перенесенных аффективных фаз.

склонность к магическому мышлению (вера в «сглаз», порчу), фантазированию, отвлеченным абстрактным рассуждениям. В свою очередь проявления «аффективной размерности» представлены у больной стойкой гипертимией со стабильным, лишенным признаков реактивной/симптоматической лабильности, монотонно приподнятым аффектом, определяющим картину синдромальных ремиссий («гипертимные, стеничные чудаки» [Ильина Н. А., 2006; Kahn E. 1928]).

Облигатные черты-симптомы, образующие «симптоматологические ряды» шизотипического РЛ, в представленном наблюдении дополняются патохарактерологическими дименсиями, определяющими интеракции феноменов характерологического ряда и аффективного заболевания.

К последним относится феномен сегментарной деперсонализации [Ladee G.A., 1966], выходящей на передний план в период депрессии и обуславливающей отчуждение осознания витальных проявлений аффективной фазы. Формируется диссоциативная «антиипохондрическая» реакция на наиболее морбидные проявления депрессии. Несмотря на присутствие в статусе витальной тоски, суицидальной идеации, последние вытесняются «на периферию» сознания. Аналогичный паттерн восприятия депрессии сохраняется и в период ремиссии, что обнаруживается при катамнестическом обследовании в виде отчуждения аффективной болезни при становлении синдромальной ремиссии с быстрым отказом от поддерживающей терапии, уверенностью в возвращении к «полному здоровью» («забыла, что была больна»).

В качестве дополнительного подтверждения диссоциативной природы феномена отчуждения витальных проявлений аффективных фаз могут также выступать клиническая структура и динамика первой перенесенной больной депрессии. Пациентка перенесла в 27 лет тяжелую реактивно спровоцированную депрессию в связи со смертью ребенка, которая на первом этапе определялась массивной диссоциативной симптоматикой – ступор, дереализация, «флешбеки». Лишь год спустя (депрессия по типу реакции отставленного горя) на пе-

редний план вышла собственно аффективная симптоматика эндогенизированной депрессии.

Завершая обсуждение психопатологической структуры ремиссий при рекуррентной депрессии необходимо вернуться (в свете сформулированной выше рабочей гипотезы) к обсуждению предполагаемых механизмов формирования симптоматических и синдромальных ремиссий.

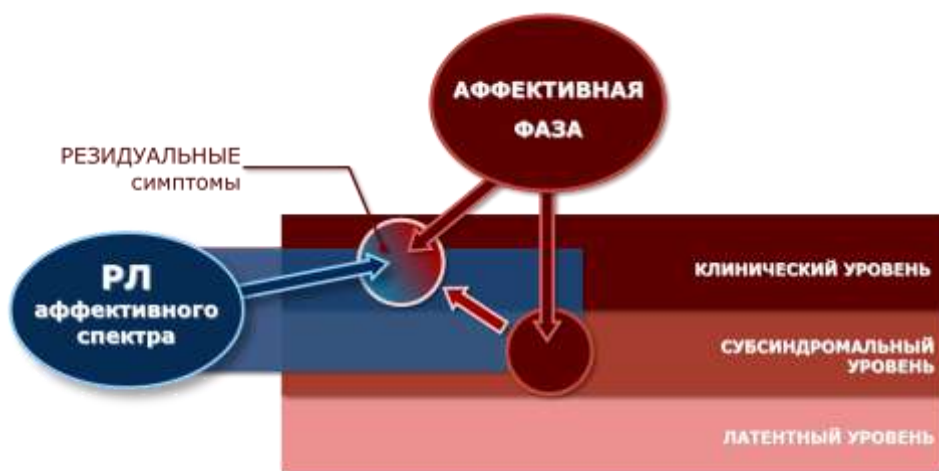


Рисунок 6. Механизм формирования симптоматической ремиссии при рекуррентном депрессивном расстройстве.

В основе становления симптоматических ремиссий, в соответствии с тестируемой моделью, лежит ассоциация между РЛ и депрессией, сопровождающаяся образованием «общих» симптомокомплексов. Амальгамирование манифестных психопатологических расстройств, выступающих в рамках аффективной фазы, и проявлений конституционально обусловленной, т.е. перманентно существующей психической патологией, чаще всего приводит к формированию протрагированных психопатологических образований, которые и определяются в рамках «общих» симптомов. Именно в связи с тенденцией к ретардации «общие» симптомы препятствуют полной редукции проявлений аффективной фазы и формируют таким образом «синдром отложенного выздоровления» («delayed recovery syndrome») [Fava G. et al., 2007], т.е. симптоматические ремиссии с ре-

тенцией проявлений депрессии на уровне субсиндромальных расстройств – см. Рисунок 6 .



Рисунок 7 . Механизм формирования синдромальной ремиссии при рекуррентном депрессивном расстройстве.

Механизм формирования синдромальных ремиссий взаимосвязан со структурой соотношений конституциональной патологии с явлениями сегментарной деперсонализации, гетерономной расстройством депрессивного круга, с манифестными депрессивными фазами. В этих случаях на первый план выступает не аффиinitет к аффективным симптомокомплексам (как это наблюдается при симптоматических ремиссиях), но «репульсия» (отталкивание)²⁹ рекуррентной депрессии и РЛ, что клинически реализуется алекситимией в отношении отчуждаемых проявлений меланхолии. Соответственно аффективные симптомокомплексы рекуррентного депрессивного расстройства, выступая изолированно (без образования общих симптомов), вне связи с перманентно существующей конституциональной патологией, подвержены редукции до латентного уровня, без ретенции резидуальных расстройств, что и соответствует картине синдромальных ремиссий – см. Рисунок 7 .

²⁹Repulsio (лат.) – отражение, отталкивание,

Таким образом, представленная типологическая дифференциация ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве, определяющаяся гетерогенными патогенетическими механизмами, обусловленными особенностями взаимодействия аффективного заболевания и РЛ, предполагает различные паттерны коморбидности, различный прогноз, а соответственно – необходимость дифференцированного подхода к терапии (см. главу 5).

ГЛАВА 5. ТЕРАПИЯ

В настоящее время представляется общепризнанным положение о необходимости терапии при рекуррентном депрессивном расстройстве в период ремиссии, как на этапе ее становления (стабилизирующая терапия), то есть, в период между положительным ответом на лечение и «выздоровлением», так и во время интермиссии – между депрессивными эпизодами (поддерживающая/противорецидивная терапия³⁰). Соответственно, основными целями лечения на стадии относительной стабилизации заболевания становятся [Nierenberg A. A., 2001; Domdrowski A. Y., et al., 2008] преодоление «остаточных симптомов» перенесенного обострения и предотвращение рецидивов большой депрессии за счет сохранения, продления и углубления ремиссии.

В этом плане наиболее актуальными и обсуждаемыми вопросами лечения в период ремиссии является проблема выбора адекватной терапевтической стратегии (психофармакотерапия/психотерапия, монотерапия/комбинированная терапия) и определения длительности лечения. Соответственно, остается открытым вопрос о клинических характеристиках аффективного заболевания в период ремиссии (природа и тяжесть резидуальных расстройств, психопатологическая структура ремиссии), которые можно рассматривать в качестве предикторов, определяющих выбор того или иного метода поддерживающего лечения, а также определения длительности терапии.

Рассмотрим данные доступной литературы относительно эффективности применяемых в период ремиссии методов терапевтического воздействия с учетом сведений о его длительности. В многочисленных исследованиях продемонстрирована эффективность использования с этой целью антидепрессантов – как трициклических (ТЦА), так и препаратов современных поколений, прежде всего, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина

³⁰Стратегия терапии на стадии ремиссии, по данным С. Н. Мосолова [1995] предусматривает несколько этапов: стабилизирующая /«долечивающая» и поддерживающая/профилактическая.

(СИОЗСН), норадреналинергических и специфических серотонинергических, мелатонинергических препаратов – см. Таблицы 8 и 9.

Таблица 8. Данные о результатах двойных слепых плацебо-контролируемых исследований риска рецидивирования при поддерживающей терапии трициклическими антидепрессантами (ТЦА) в период ремиссии.

Автор, год	Размер выборки (набл.)	Препараты	Длительность инициальной терапии (депрессивного эпизода)	Длительность поддерживающей терапии	Соотношение частоты рецидивов (АД vs плацебо)
Mindham R. H. et al., 1972, 1973	92	Амитриптилин/имипрамин vs плацебо	индивидуально	24 недели	22% vs 50%
Klerman G. L. et al., 1974	100	Амитриптилин vs плацебо	6 недель	32 недели	12% vs 30%
Coppen A. et al., 1978	32	Амитриптилин vs плацебо	6 недель	52 недели	0,0% vs 50%
Stein M. K. et al., 1980	17	Амитриптилин vs плацебо	8 недель	24 недели	28% vs 69%
Bialos D. et al., 1982	17	Амитриптилин vs плацебо	индивидуально	24 недели	0% vs 80%
Cook B. L. et al. 1986	15	ТЦА (натуралистическое) vs плацебо	1 год	32 недели	0% vs 33,3%

В таблицах 8 и 9 обобщены данные исследований, выполненных по сходной методологии. Последняя предусматривала купирование депрессивного эпизода (большой депрессии) и включение в дальнейшее исследование поддерживающей терапии респондеров с последующей рандомизацией пациентов, достигших ремиссии, на две подгруппы: продолжающих принимать психофармакотерапию или получающих плацебо. В качестве критерия эффективности поддерживающего лечения на стадии ремиссии используется показатель частоты обострений в группе активной терапии по сравнению с плацебо. Согласно полученным данным на фоне поддерживающей терапии как трициклическими ан-

тидепрессантами, так и препаратами современных генераций (СИОЗС, СИОЗСН, норадреналинергическими и специфическими серотонинергическими и мелатонинергическими препаратами) отмечается значимое снижение вероятности обострения. Так, при терапии ТЦА (амитриптилин, имипрамин) частота обострений варьирует от 0 до 28% по сравнению с плацебо, на котором показатель повышается до 33,3-80% (Таблица 8). При поддерживающей терапии современными антидепрессантами соответствующие показатели подвержены более значительному разбросу в зависимости от конкретного препарата: 8,5-45,9% против 19,5-71% на плацебо (Таблица 9), однако также демонстрируют предпочтительность проведения поддерживающей терапии тимоаналептиками по сравнению с отсутствием активного лечения

Таблица 9. Данные о результатах двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях риска рецидивирования при поддерживающей терапии антидепрессантами современных поколений (СИОЗС, СИОЗСН) в период ремиссии.

Автор, год	Размер выборки (набл.)	Препараты	Длительность инициальной терапии (депрессивного эпизода)	Длительность поддерживающей терапии	Соотношение частоты рецидивов
Gilaberte I. et al., 2001	140	Флуоксетин	32 недели	48 недель	20% vs 40%
Hochstrasser B. et al., 2001	269	Циталопрам	22 недели	48 недель	18,1% vs 41,5%
Klysner R. et al., 2002	121	Циталопрам	22 недели	48 недель	23,3% vs 67,2%
Rapaport M. H. et al., 2004	274	Эсциталопрам	8 недель	36 недель	26% vs 40%
Emslie G. J. et al., 2004	40	Флуоксетин	19 недель	32 недели	34% vs 60%
Kamijima K. et al., 2005	235	Сертралин	8 недель	16 недель	8,5% vs 19,5%
Kornstein S. G. et al., 2006	139	Эсциталопрам	16 недель	52 недели	30% vs 62%

McGrath P. J. et al., 2006	292	Флуоксетин	12 недель	52 недели	45,9% vs 72%
Reynolds C. F. et al., 2006	116	Пароксетин	Индивидуально	108 недель	36% vs 63%
Gorwood P. et al., 2007	305	Эсциталопрам	12 недель	24 недель	9% vs 33%
Emslie G. J. et al., 2008	102	Флуоксетин	12 недель	24 недели	42% vs 69,2%
Thase M. E. et al., 2001	185	Миртазапин	12 недель	40 недель	19,7% vs 43,8%
Montgomery S. A. et al., 2004	225	Венлафаксин	24 недели	52 недели	22% vs 55%
Perahia D.G. et al., 2006	278	Дулоксетин	12 недель	24 недели	17,4% vs 28,5%
Rickels K. et al., 2007	300	Десвенлафаксин	12 недель	24 недели	24% vs 42%
Goodwin G. M. et al., 2009	339	Агомелатин	10 недель	24 недели	21,3% vs 56,1%
Perahia D. G. et al., 2009	288	Дулоксетин	28-34 недели	24 недели	14,4% vs 33,1%

В плане *длительности терапии* во всех приведенных в Таблицах 8 и 9 исследованиях речь идет об относительно непродолжительном периоде катамнестического наблюдения. Для ТЦА – в основном 16-24 недели [Mindham R. H. et al., 1972, 1973; Stein M. K. et al., 1980; Bialos D. et al., 1982; Cook B. L. et al., 1986], за исключением публикаций Klerman G. L. et al. [1974] и Coppen A. et al. [1978], в которых поддерживающее лечение продолжалось 32 и 52 недели соответственно. Для большинства антидепрессантов современных поколений длительность поддерживающей терапии в значительном числе исследований также не превышала 16-24 недель, хотя в большинстве публикаций достигала 32-48 недель [Gilaberte I. et al., 2001; Hochstrasser B. J. et al., 2001; Klysner R. et al., 2002; Rapaport M. H. et al., 2004; Emslie G. J. et al., 2004; Thase M. E. et al., 2001; Montgomery S. A. et al., 2004] и лишь в отдельных работах – 52 и 108 недель [McGrath P. J. et al., 2006; Kornstein S. G. et al., 2006; Reynolds C. F. et al., 2006].

Сведения о длительных (более двух лет) исследованиях поддерживающей терапии антидепрессантами крайне ограничены. Так, в публикации, обобщающей данные продолжительного (трехлетнего – 156 недель) катамнестического исследования выборки, включавшей 128 больных, достигших в результате терапии ремиссии [Frank E., Kupfer D. J., Perel J. M., et al., 1990], указано, что среди пациентов, принимавших в период ремиссии плацебо рецидив развился в 78,3% случаев, тогда как в группе лекарственной терапии ТЦА (имипрамин) – только у 21,4%.

Длительным исследованием, в котором поддерживающая терапия современными тимоаналептиками продолжалась 2,5 года (130 недель), а выборка представлена значительным числом наблюдений (n=715), является проект PREVENT [Keller M. B. et al., 2007; Kocsis J. H. et al., 2007]. Исследование предполагало 10 недель открытой фазы сравнения эффективности флуоксетина и венлафаксина, после которой пациенты рандомизировались в группы поддерживающего лечения одним из антидепрессантов или плацебо. Авторами установлена сопоставимая противорецидивная эффективность тимоаналептиков (частота рецидивов – по 19%), каждый из которых статистически значимо превосходил плацебо.

Таким образом, большинство исследователей, будучи единодушны во мнении относительно целесообразности назначения поддерживающей психотерапии, не приходят к консенсусу, обсуждая проблемы её продолжительности. Если одни авторы [Kupfer D. F., et al., 1992] рекомендуют проводить поддерживающую терапию неопределенно длительное время (вплоть до пожизненной), однако практически отсутствуют данные контролируемых исследований, доказывающие целесообразность (пользу) столь долгосрочного (>3 лет) приема лекарственных средств.

Сопоставимая с психотерапией ситуация относительно эффективности противорецидивного лечения и его длительности наблюдается и в отношении *психотерапевтических методов*. Согласно данным катамнестиче-

ских исследований (как и в случае психофармакотерапии) при униполярной депрессии сохраняется высокий риск рецидивирования и после успешного психотерапевтического лечения аффективного эпизода: приблизительно у 50% больных рецидив развивается в течение последующих двух лет [Gortner et al., 1998; Shea et al., 1992; Hollon et al., 2005; Vittengl et al., 2007; Dobson et al., 2008;]. Так, даже при продолжении психотерапии (когнитивно-поведенческой) в режиме поддерживающего лечения после купирования депрессии, по данным мета-анализа Vittengl et al. [2007], обобщающего результаты 28 исследований, у 29% пациентов рецидив происходит в течение года, у 54% - в течение двух лет.

В свою очередь, по аналогии с лекарственными методами лечения, длительные катамнестические исследования психотерапии, продолжительностью более двух лет также немногочисленны. Результаты таких работ (11 исследований) обобщены в мета-анализе С. Steinert et al. [2014]. Средняя продолжительность психотерапии в проанализированных авторами публикациях – 4,4 года. При этом средняя частота рецидивирования на психотерапии составила 53,1%, и оказалась сопоставима с результатами более краткосрочных психотерапевтических исследований [Vittengl J. R. et al., 2007]. Такая динамика показателей позволяют высказать предположение о достижении со временем показателем частоты рецидивов «плато», когда вероятность нового обострения, по видимому, минимально зависит от фактора продолжающейся поддерживающей психотерапии. Однако клинический смысл такой статистической закономерности в доступных публикациях не анализируется.

Наконец, целый ряд исследований терапии ремиссий при рекуррентной депрессии включает сопоставление различных терапевтических подходов: антидепрессантов отдельных классов друг с другом, методов психотерапии между собой, сравнение противорецидивной эффективности психофармакотерапии и психотерапии.

При этом данные сравнения отдельных антидепрессантов достаточно противоречивы. Так, в одних исследованиях сообщается об их сходной эффек-

тивности. Например, в публикации S. F. Anton et al., [1994] при сравнении нефазодона и имипрамина с плацебо продемонстрировано превосходство обоих препаратов над плацебо при отсутствии статистически значимых различий между антидепрессантами (частота рецидивов к 52 неделе терапии – 9% vs 8% vs 25% соответственно). Сходные данные приводятся в процитированном выше исследовании PREVENT для венлафаксина и флуоксетина, превосходящих плацебо, но не обнаруживающих различий при сравнении друг с другом [Keller et al., 2007 a и b; Kocsis et al., 2007].

В ряде публикаций, напротив, обнаруживается некоторое преимущество противорецидивной активности одних средств над другими – чаще при сопоставлении ТЦА и препаратов современных генераций. Так, по данным Montgomery et al. [1998] при сравнении противорецидивной активности миртазапина и имипрамина с плацебо показана предпочтительность первого (частота обострений депрессии к 104 неделе терапии – 4,1% vs 11,6% vs 28,1% соответственно). Аналогичным образом в публикации Claghorn et al. (1993) продемонстрирована сходная тенденция при сопоставлении пароксетина, имипрамина и плацебо (частота рецидивов к 52 неделе – 8% vs 15% vs 25%). При этом, с чем может быть связана такая предпочтительность того или иного препарата в период ремиссии, как правило, не анализируется. Авторы ограничиваются указаниями относительно менее благоприятного профиля переносимости ТЦА, с чем связана более высокая частота преждевременного исключения больных из длительных терапевтических исследований [Claghorn J. L., Feighner J. P., 1993].

Завершая обсуждение данных литературы, посвященных в основном вопросам предпочтительности тех или иных методов терапии, прежде всего, в аспекте их противорецидивной активности и проблемы длительности лечения, необходимо отметить, что в подавляющем большинстве работ не анализируется проблема психопатологической структуры ремиссий и ее значимости в плане эффективности терапевтических воздействий.

Исключением в этом отношении может считаться публикация Z. V. Segal et al. [2010]. Исследователями предпринята попытка анализа обоснованности «тотальной», назначаемой всем пациентам вне зависимости от клинических характеристик ремиссии, длительной поддерживающей терапии при рекуррентной депрессии. Больные, перенесшие депрессию и достигшие ремиссии, были распределены исследователями в две группы – «стабильные» и «нестабильные» в зависимости от наличия/отсутствия в структуре ремиссии в течение 5 месяцев, предшествовавших рандомизации, «симптоматических пиков» – «symptomflurries» [Frank E. et al., 1991]. При «стабильной» ремиссии в течение всего указанного периода у больных сохранялся средний суммарный балл по шкале Гамильтона (HRSD) ≤ 7 , тогда как при «нестабильной», ремиттеры, хотя и достигали того же порогового значения (HRSD ≤ 7), однако отличались эпизодическими «подъемами» показателя (в пределах 8-14 баллов), который затем возвращался к подпороговому значению (≤ 7). В результате такой дифференциации выборка исследования оказалась разделена на две практически равные группы (49% - «стабильная» ремиссия: 51% - «нестабильная» ремиссия).

Авторами показано, что результаты активной противорецидивной терапии (антидепрессанты/психотерапия) больных рекуррентной депрессией зависят от психопатологических характеристик ремиссии. Согласно полученным Z.V. Segal et al. [2010] результатам при лечении больных, находящихся в «стабильной» (синдромальной) ремиссии, в течение 18 месяцев терапии риск рецидива не отличается от плацебо. В свою очередь при «нестабильных» (симптоматических) ремиссиях авторы, напротив, зарегистрировали статистически значимое снижение риска рецидива при проведении психофармакотерапии/психотерапии по сравнению с плацебо. Эти данные позволяют предполагать различную потребность в терапии при синдромальных и симптоматических ремиссиях, а соответственно, необходимость дифференцированного подхода к поддерживающему лечению, включая как выбор методики терапии, так и ее длительность.

Хотя в литературе и приводятся многочисленные данные о противорецидивной активности сочетанной психофармако- и психотерапии, крайне ограничены сведения *о длительном применении* в период ремиссий при рекуррентной депрессии *комбинированных методов психофармакотерапии*, предполагающих совместное назначение психотропных средств различных классов (антипсихотиков, транквилизаторов, нормотимиков).

Если при биполярном аффективном расстройстве число таких исследований значительно [Tohen M. et al., 2003; Geddes J. R., Miklowitz D. J., 2013; Suppes T. et al., 2013], то при униполярной депрессии речь идет о единичных публикациях [Захарова К. В., 2008; Мосолов С. Н., 1995].

В свете результатов клинической части настоящего исследования, свидетельствующих не только о психопатологической гетерогенности ремиссий (симптоматические/синдромальные) при рекуррентной депрессии, но и о различных механизмах формирования резидуальных симптомов (резидуальный циклотимический симптомокомплекс, общие симптомы), а также ограниченности данных литературы относительно продолжительности поддерживающей терапии и роли комбинированной психофармакотерапии, а также сведений о «симптомах-мишенях» при таком лечении, был разработан дизайн собственно терапевтического исследования. Последнее направлено на разработку **методов дифференцированной терапии** ремиссий при рекуррентной депрессии в зависимости от их клинической типологии (симптоматические/синдромальные) и психопатологии резидуальных симптомов (см. главу 3) с учетом стратегий психофармакотерапии (включая, комбинированное лечение), анализируемых за период максимально возможной продолжительности.

Дизайн терапевтического исследования. Учитывая задачу анализа длительной противорецидивной психофармакотерапии³¹, методика настоящего исследования предполагала сочетание ретроспективного и проспективного (катамнестического) дизайна. Соответственно исследование проводилось в три

³¹ Целенаправленный анализ психотерапевтических методик противорецидивной терапии не входит в задачи настоящего исследования.

этапа: (1) ретроспективный анализ поддерживающей психофармакотерапии, осуществлявшейся пациентам клинической выборки до включения в настоящее исследование; (2) проспективное (катамнестическое) натуралистическое исследование стратегий и методов поддерживающей психофармакотерапии симптоматических и синдромальных ремиссий; (3) проспективное интервенционное исследование эффективности в отношении инсомнических резидуальных симптомов современного мелатонинергического антидепрессанта;

Первый этап. Ретроспективный анализ поддерживающей/противорецидивной психофармакотерапии у пациентов клинической выборки (186 набл.) предполагал изучение доступной медицинской документации, содержащей данные относительно ранее рекомендовавшейся по завершении депрессивных эпизодов поддерживающей терапии, а также анамнестических сведений о реальном применении соответствующих терапевтических стратегий с занесением данных в специально разработанную регистрационную форму и модуль исследовательской базы данных (см. главу 2, материалы и методы).

Второй этап. Катамнестическое наблюдение на протяжении 6-18 месяцев (26-78 недель) 52 пациентов (43 женщины, 9 мужчин,) из числа больных, составивших клиническую выборку (27,9%). Следует отметить, что с учетом критериев включения в клиническую выборку (не менее 3 эпизодов депрессии в анамнезе), во всех случаях речь идет о больных, состояние которых на момент включения во второй этап исследования определялось очередным депрессивным эпизодом (как минимум, четвертым) с последующим формированием ремиссии в период катамнестического наблюдения. Такое наблюдение подразумевало регулярное (проводившееся с периодичностью один раз в три месяца), личное клиническое обследование пациентов, продолжавших поддерживающую терапию. Указанный подход позволил учесть особенности терапии на стадии стабилизации депрессивного расстройства с учетом динамики состояния. При этом клиническая оценка дополнялась данными психометрического обследования (шкала Гамильтона - HDRS-17), что позволило не только определить

частоту рецидивирования на поддерживающей терапии, но и проанализировать эффективность стабилизирующего лечения клинически гетерогенных резидуальных расстройств.

Третий этап. Анализ эффективности терапии современным мелатонинергическим антидепрессантом (агомелатин) резидуальной симптоматики на стадии симптоматической ремиссии в группе больных, отобранных из клинической выборки для участия в интервенционном исследовании ФОРУМ [Смулевич А.Б., Андриященко А.В. и соавт., 2014].

Методика на этом этапе предполагала назначение на первом визите агомелатина в стартовой терапевтической дозе 25 мг (1 таб.) однократно вечером. В случае недостаточного эффекта агомелатина допускалось увеличение дозы до максимальной терапевтической (50 мг – 2 таблетки). Мониторинг состояния на фоне лечения агомелатином осуществлялся в течение 3 месяцев (6 визитов – первичное обследование и через 1, 2, 3, 6 и 12 недель терапии).

Для оценки динамики состояния помимо личного психопатологического обследования использовались следующие психометрические инструменты:

- В качестве индикатора тяжести резидуальных расстройств использована 17-пунктовая шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale-17, HDRS-17).
- LSEQ (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire) – 10-пунктовый опросник-индикатор изменения качества сна и цикла «сон-бодрствование», позволяющий оценивать качество засыпания, ночного сна, пробуждения и состояния бодрствования с помощью визуально-аналоговых градуированных положительными и отрицательными числами линеек (от -10 до 10).

Результаты терапевтического исследования

Первый этап. В ходе ретроспективного анализа проводившейся пациентам клинической выборки (186 набл.) до включения в настоящее исследование терапии, осуществлявшейся в периоды ремиссий, были установлены основные

стратегии поддерживающего лечения в рутинной клинической практике. (Анализ детальных сведений о дозировках, длительности приема, а также конкретных препаратах здесь не приводятся в связи с ограниченностью объема работы.)

Данные о ретроспективно проанализированных методиках поддерживающей психофармакотерапии (см. Рисунок 1) представлены дифференцированно для первых трех ремиссий и отражают изменение частоты соответствующих стратегий во времени.

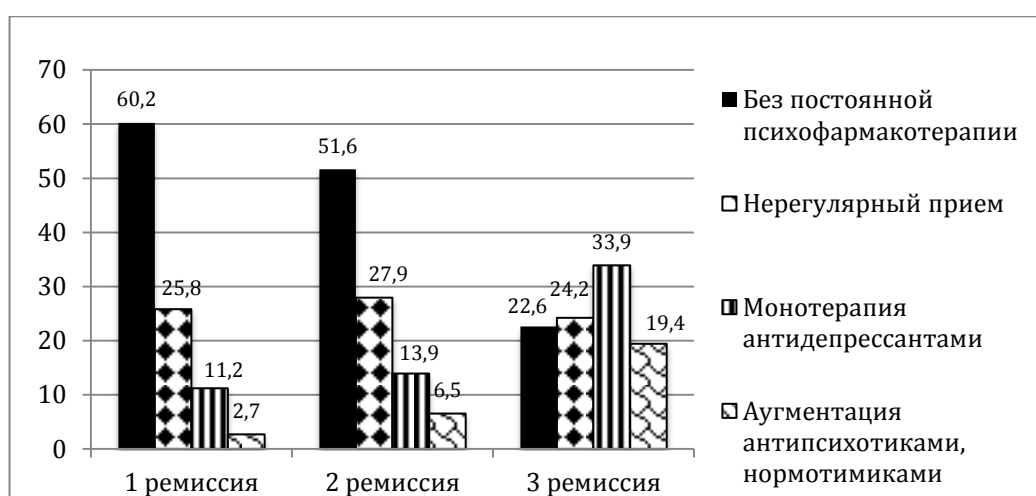


Рисунок 8. Долевое распределение (%) пациентов (n=186) в зависимости от стратегии поддерживающей психофармакотерапии в периоды 1-3 ремиссии

Данные, представленные на Рисунке 8, свидетельствуют о повышении потребности в поддерживающей/противорецидивной терапии при рекуррентном депрессивном расстройстве по мере рецидивирования заболевания. После третьего эпизода депрессии доля пациентов, не принимающих постоянно психофармакотерапию почти втрое меньше (22,6% против 60,2%; $p < 0,05$)³² по сравнению с первой ремиссией. Соответственно, закономерно возрастает доля больных, получающих противорецидивное лечение. Такая динамика коррели-

³² Максимальное значение этого показателя соотносится с данными С.Л. Воккингетал. [2008], согласно которым в ремиссии к постоянному приему антидепрессантов прибегает лишь 42% больных рекуррентной депрессией [Wocking C. L. et al., 2008].

рует у этой группы больных с тенденцией к трансформации ремиссий, поначалу (после первых эпизодов) квалифицируемых как синдромальные, в ремиссии с резидуальной симптоматикой – симптоматические.

Помимо трехкратного увеличения числа больных на монотерапии антидепрессантами, рекомендованными в качестве противорецидивных средства (11,2% против 33,9%; $p < 0,05$), выявлено значительное повышение потребности в интенсификации лечебных мероприятий с аугментацией атипичными антипсихотиками или нормотимиками – более чем в семь раз (2,7% против 19,4%; $p < 0,05$).

В то же время, относительно стабильной остается доля пациентов, прибегающих к нерегулярному (эпизодическому – продолжительностью 1-2 мес.) приему психофармакотерапии (25,8%, 27,9% и 24,2% соответственно; различия не достоверны) в отсутствие постоянного поддерживающего лечения. При сопоставлении указанного паттерна поддерживающей терапии с клинической характеристикой ремиссий установлено, что речь идет преимущественно о пациентах с симптоматическими ремиссиями, определяющимися редкими (не чаще раза в месяц – в среднем 2-3 раза в год) «пиками» по типу резидуального циклотимического симптомокомплекса. В связи с такими «короткими эпизодами депрессии» (в части случаев сезонными) пациенты прибегали к непродолжительному приему антидепрессантов, зачастую назначавшихся самостоятельно.

В свою очередь даже после третьего эпизода депрессии оставалась доля больных (22,6%), не принимающих психофармакотерапии на постоянной основе. Анализ клинической характеристики ремиссий у этих больных показал, что речь идет преимущественно о пациентах с длительными синдромальными ремиссиями, сохранявшими свои типологические характеристики и после третьего эпизода депрессии.

Таким образом, ретроспективный анализ рутинной психофармакотерапии на первом этапе исследования продемонстрировал не только связь ряда терапевтических стратегий с разработанной типологической дифференциацией, но

и значительную частоту комбинированной психофармакотерапии (19,4%), проводимой на регулярной основе уже к моменту третьей ремиссии.

Второй этап. Из 125 пациентов клинической выборки, состояние которых на момент первичного обследования соответствовало критериям депрессивного эпизода (учитывая критерии включения – четвертая-восьмая фазы), катamnестически обследованы 52 пациента (16 мужчин, 36 женщин, ср. возраст $45,7 \pm 9,7$ лет). Длительность катamnеза рассчитывалась от момента завершения актуального депрессивного эпизода и составила от 6 до 18 месяцев. Всем пациентам была рекомендована поддерживающая терапия, которая проводилась в соответствии с принципом натуралистического исследования и исходя из данных, полученных на первом этапе анализа особенностей терапии в ремиссии при рекуррентном депрессивном расстройстве. Коррекция лечения осуществлялась по показаниям в соответствии с динамикой состояния и предполагала как изменение доз антидепрессантов, так и аугментацию (присоединение антипсихотиков, нормотимиков, анксиолитиков). Из 52 наблюдений, прослеженных катamnестически, в 39 случаях ремиссия была квалифицирована как симптоматическая: в 20 наблюдениях (38,5%) клиническую структуру ремиссии определяли явления резидуального циклотимического симптомокомплекса, у 19 пациентов (36,5%) на первый план выступали «общие симптомы». В 13 наблюдениях (25,0%) психопатологическая структура ремиссии соответствовала синдромальной.

Анализ результатов поддерживающей/противорецидивной терапии пациентов (52 набл.) с длительностью катamnеза до полутора лет обнаружил сопоставимую частоту рецидивов депрессии: при симптоматической ремиссии с явлениями резидуального циклотимического симптомокомплекса доля больных с обострением аффективного заболевания в форме депрессивного эпизода за период катamnестического наблюдения составила 35,0% (7 набл.), при симптоматической ремиссии с общими симптомами – 31,6% (6 набл.), при синдромальной ремиссии – 30,8% (4 набл.). Различия долей между подгруппами не дости-

гали уровня статистически значимых. Полученные показатели частоты рецидивирования сопоставимы с данными большинства терапевтических исследований поддерживающей терапии при униполярной депрессии (см. Таблицы 1 и 2).

При анализе эффективности терапии в период ремиссии в отношении резидуальных симптомов при симптоматических ремиссиях обнаружена гетерогенность ответа на терапию, зафиксированная как клинически, так и с помощью формализованной методики – при анализе редукции остаточной симптоматики с помощью шкалы Гамильтона (HDRS-17). Доля ремиттеров (полная редукция резидуальных расстройств) при симптоматической ремиссии с явлениями резидуального циклотимического симптомокомплекса составила 75,0% (15 набл.), при симптоматической ремиссии с общими симптомами – 42,1% (8 набл.). Различия долей между подгруппами статистически значимы ($p < 0,05$).

С целью выявления оптимальных терапевтических стратегий, определявших противорецидивный эффект и способствовавших редукции резидуальных расстройств, был выполнен дифференцированный анализ психофармакотерапии среди больных, ответивших на терапию, в соответствующих подгруппах лечения. В таблице 10 представлены средние суточные дозы препаратов, применявшихся для терапии в период ремиссии, а на Рисунке 9 приведены показавшие эффективность в отношении резидуальных симптомов стратегии, представленные с учетом комбинированных методов лечения психотропными средствами различных классов.

Таблица 10. Средние суточные дозы (мг) препаратов поддерживающей/противорецидивной терапии в зависимости от психопатологической структуры ремиссии и психопатологической структуры резидуальных симптомов в группе больных, продемонстрировавших ответ на терапию.

Препарат	Симптоматическая ремиссия		Синдромальная ремиссия
	Резидуальный циклотимический симптомокомплекс	Общие симптомы	
Антидепрессанты			
Амитриптилин	25-75	-	12,5-25
Кломипрамин	25-37,5	-	12,5-25
Имипрамин	50	-	25
Мапротилин	25-75	-	25
Миртазапин	-	30	30
Миансерин	30	30	-
Флуоксетин	10-20	-	20
Циталопрам	20	-	20
Сертралин	50-100	150	50
Пароксетин	-	40	-
Флувоксамин	50-75	100-250	-
Венлафаксин	75	150-225	37,5-75
Дулоксетин	-	60	-
Агомелатин	25-50	25-50	25
Антипсихотические препараты			
Галоперидол	-	0,5-1,5	-
Хлопротиксен	-	15-50	15
Сульпирид	100	50-200	-
Кветиапин	50	100-200	50
Оланзапин	5	10	5
Рisperидон	-	0,25-2,0	1-2
Транквилизаторы/анксиолитики			
Альпрозалам	-	0,5-2	-
Гидроксизин	50	100	-
Феназепам	0,5	1	-
Нормотимики			
Карбамазепин	200	50	100
Ламотриджин	50	-	50

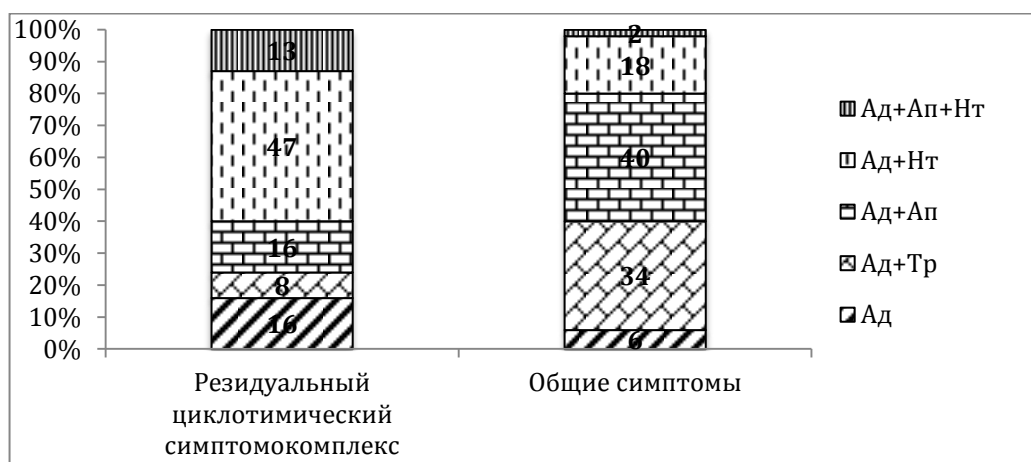


Рисунок 9. Распределение курсов психофармакотерапии, обнаруживших эффективность в отношении остаточных симптомов при симптоматических ремиссиях с резидуальным циклотимическим симптомокомплексом и общими симптомами (расчет по частоте курсов психофармакотерапии³³) Ад – монотерапия антидепрессантами; Ад+Ап – комбинированная терапия антидепрессантом и антипсихотиком; Ад+Нт – комбинированная терапия антидепрессантом и нормотимиком, Ад+Тр – комбинированная терапия антидепрессантом и транквилизатором, Ад+Ап+Нп – комбинированная терапия антидепрессантом, антипсихотиком и нормотимиком.

Обобщая данные, приведенные в Таблице 10 и на Рисунке 9, можно отметить гетерогенность терапевтических стратегий, обнаруживших эффективность в отношении резидуальных расстройств при симптоматических ремиссиях.

Купирования проявлений *резидуального циклотимического симптомокомплекса*, согласно полученным данным оказавшегося наиболее успешным (почти 2/3 больных – 75,0% - ответили на терапию), удалось достичь при применении средних и даже низких доз тимолептиков³⁴, относящихся как к последним поколениям антидепрессантов (СИОЗС, СИОЗСН), так и ТЦА. Антидепрессан-

³³В качестве единицы измерения использовался курс психофармакотерапии – период лечения длительностью не менее 2 недель, в течение которого терапевтическая схема не претерпевала изменений. Соответственно число терапевтических курсов превышает число отдельных клинических наблюдений в каждой подгруппе, а с учетом тенденции к комбинированной терапии (аугментации)

³⁴Такая тенденция может быть обусловлена тем фактом, что выраженность остаточных аффективных симптомокомплексов чаще всего не достигает уровня синдромально завершённых психопатологических образований (транзиторные депрессивные эпизоды длительностью от нескольких дней до двух недель – «симптоматические пики» или «вспышки»).

ты назначались как в режиме монотерапии (16% курсов), так и – преимущественно – в сочетании с нормотимиками (42% курсов), реже (16% курсов) – в комбинации с атипичными антипсихотиками (кветиапин, сульпирид, оланзапин). Психотерапевтическая терапия при резидуальном циклотимическом симптомокомплексе, учитывая природу и клинический механизм формирования этого типа остаточных расстройств, дополняется психотерапевтическими мероприятиями, показанными и при депрессии.

В качестве психотерапевтической, эффективной в отношении *«общих» симптомов*, редукция которых отмечалась менее, чем в половине случаев (45,0%) и представленных, с одной стороны, персонифицированными аффективными симптомокомплексами (характерогенная дистимия), а с другой – конституционально свойственными, но амплифицированными невротическими стигмами (ТФР, СФР), также оказались стратегии комбинированной терапии. Последние предполагали сочетание антидепрессантов последних поколений с транквилизаторами (34% курсов) и антипсихотиками (40% курсов) – как типичными (галоперидол, хлорпротиксен), так и атипичными (кветиапин, рисперидон, оланзапин, сульпирид). Как правило, препараты назначались в более высоких терапевтических дозах. Соответственно, стратегии психотерапевтической при преобладании в клинической картине ремиссий *«общих» симптомов*, должны учитывать устойчивость психопатологической симптоматики к воздействию психотропных средств. Психотерапевтическая при *«общих симптомах»*, учитывая их природу и клинический механизм формирования, дополняется психокоррекционными методиками, показанными при патохарактерологическими и невротическими расстройствами.

Таким образом, в свете полученных данных, постановка вопроса о полном, вслед за обратным развитием манифестных проявлений аффективной фазы, купировании остаточной симптоматики (т.е. достижение полной/синдромальной/ремиссии) как конечной цели психотерапевтической симптоматической ремиссии [Zajacka J. M., 2003] без учёта психопатологической

структуры резидуальных симптомов, представляется малореалистичной. При преобладании в клинической картине ремиссии резидуальных персонифицированных аффективных расстройств, проявлений конституциональной, достигающей уровня психопатологического диатеза личностной патологии, возможности медикаментозного воздействия ограничены. Основная задача психофармакотерапии в этих случаях – стабилизация резидуальных расстройств и предотвращение рецидивов.

Резюмируя результаты терапии *синдромальных ремиссий*, следует отметить следующее. Поскольку такие ремиссии лишены резидуальных расстройств, поддерживающая терапия направлена исключительно на предотвращение рецидивов. В ряде исследований подчеркивается целесообразность проведения такой терапии, учитывая тот факт, что даже в случае длительных (многолетних) синдромальных ремиссий вероятность рецидива сохраняется [Kupfer D.F. et al., 1992; Mueller T. I. et al., 1999]. Это положение подтверждается и данными настоящего исследования – частота рецидивов при синдромальной ремиссии несмотря на проводившуюся натуралистическую психофармакотерапию при катамнестическом наблюдении (30,8%) не обнаруживает статистически значимых отличий от соответствующих показателей для симптоматических ремиссий (31,6-35,0%).

Соответственно, роль медикаментозного воздействия **при синдромальных ремиссиях**, в сопоставлении с социальными и психокоррекционными мероприятиями, представляется не столь значимой, однако полностью не исключается (психофармакотерапия небольшими дозами нормотимиков, атипичных антипсихотиков, антидепрессантов). Психотерапевтические мероприятия, учитывая обнаруженные у больных синдромальными ремиссиями проявления сегментарной деперсонализации, алекситимии в отношении манифестных проявлений аффективных фаз с отчуждением витальных чувств, относящихся к соматопсихической и аффективной сферам, реализующееся патологическим поведением в болезни, должны сводиться к психообразовательным подходам,

нацеленным на коррекцию диссоциативного симптомокомплекса и своевременное обращение за специализированной помощью в случаях очередных рецидивов депрессии.

Третий этап (программа «ФОРУМ»). Группу больных, включенных в интервенционное исследование ФОРУМ, составили 24 пациента клинической выборки, находившихся в состоянии симптоматической ремиссии. В клинической картине на момент инициации терапии агомелатином у 18 пациентов на первый план выступали «общие симптомы», у 6 больных – проявления резидуального циклотимического симптомокомплекса. У всех пациентов отмечались проявления инсомнии (ранней и средней), объективизированные как с помощью шкалы Гамильтона, так и опросника LSEQ (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire). Непосредственной задачей третьего этапа терапевтического исследования было изучение эффективности современного мелатонинергического антидепрессанта в отношении резидуальных расстройств - прежде всего, проявлений инсомнии.

Динамика среднего суммарного балла по шкале Гамильтона приведена на Рисунке 10.

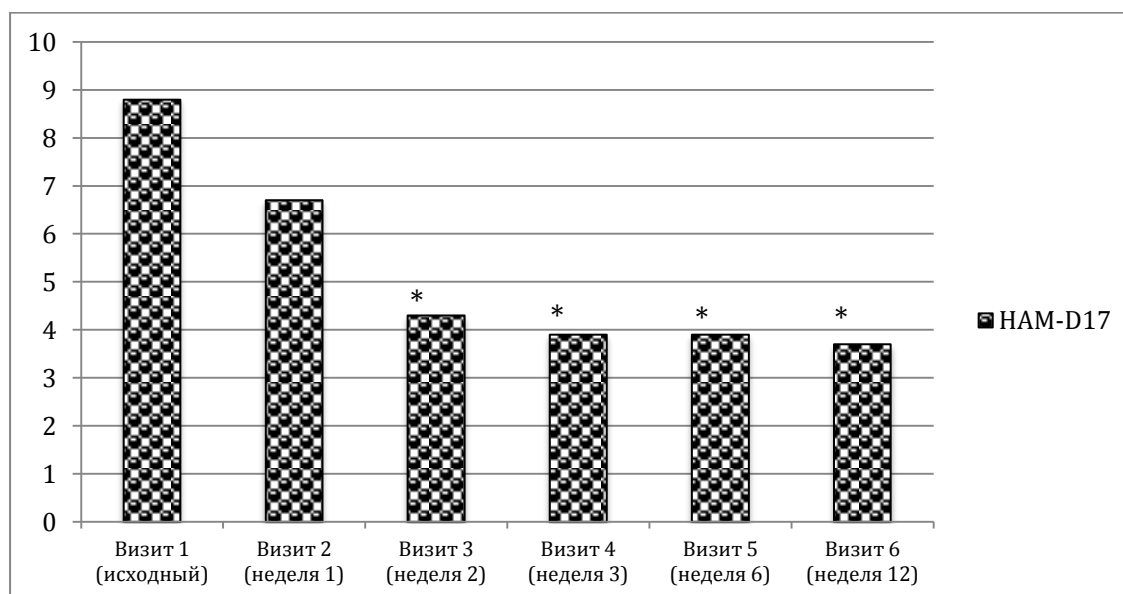


Рисунок 10. Динамика среднего суммарного балла по шкале Гамильтона при терапии резидуальных симптомов агомелатином (* $p < 0,05$).

Динамика среднего суммарного балла HDRS-17 по визитам характеризуется статистически значимым ($p < 0,05$) снижением по сравнению с исходным: с 8,8 баллов на начальном визите до 3,7 на завершающем визите. Статистически значимые ($p < 0,05$) различия по сравнению с исходным баллом фиксируются уже на 3 визите (2 неделя терапии). Анализ отдельных пунктов шкалы Гамильтона показал, что на начальном этапе лечения такое снижение в значительной степени происходит за счет индекса нарушений сна (субшкала инсомнии HDRS-17-D3 - пункты 4, 5, 6). Динамика этого индекса превышает скорость уменьшения показателей собственно гипотимии, что особенно очевидно в первые две недели и характеризует первичный ответ.

Данные относительно эффективности агомелатина в отношении инсомнии в структуре резидуальных расстройств, полученные с помощью шкалы Гамильтона, дополняются результатами анализа динамики показателей по шкале LSEQ. Последние также свидетельствуют о статистически значимом различии исходных и заключительных параметров в сторону нормализации цикла «сон-бодрствование». Положительная динамика среднего суммарного показателя по сравнению с исходным нулевым уровнем зафиксирована уже на втором визите – $32,4+31,5$ (мм), значительно улучшилась в первые 3 недели – $48,7+32,3$ мм ($p < 0,01$), V4 - $60,7+29,7$ мм ($p < 0,001$). Редукция циркадианных нарушений в сторону привычного соотношения сна и бодрствования и улучшение качества активности в течение дня продолжалась в последующие 9 недель: V5 – $67,8+26,9$ мм; V6 – $69,8+26,9$ мм.

Таким образом, агомелатин может рассматриваться в качестве эффективного средства терапии инсомнических расстройств, выступающих в виде резидуальных симптомов симптоматических ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве. Полученные данные позволяют предполагать идентичность симптомов-мишеней при аффективной патологии как в структуре клинически завершенной депрессии, так и на этапе относительной стабилизации патологического процесса, а как следствие – возможность осуществления преем-

ственной терапии собственно депрессивного эпизода и резидуальных расстройств в период ремиссии.

Завершая обсуждение данных терапевтического исследования, необходимо отметить некоторые его ограничения. Последние, прежде всего, связаны с относительно небольшим числом клинических наблюдений, прослеженных катamnестически на втором этапе исследования (n=52; 27,9% больных клинической выборки), а также включенных в программу «ФОРУМ» (n=24; 12,9%), что не исключает систематической ошибки, ассоциированной с отбором (selection-bias).

В свою очередь нельзя не отметить преимущество настоящего исследования, носящего комплексный характер. Анализ психофармакотерапии осуществлен как ретроспективно, так и проспективно, что позволило оценить лечение за продолжительный период времени – средняя длительность с учетом глубины ретроспективного анализа и катamnестического наблюдения составила 16,5 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность клинико-эпидемиологического изучения ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве обусловлена отсутствием на современном этапе целенаправленных эпидемиологических исследований указанных состояний, а соответственно неопределенностью их формализованных характеристик. Современные исследования психопатологической структуры ремиссий при обсуждаемой патологии, как правило, ограничиваются характеристикой остаточных (резидуальных) симптомов, анализ которых основывается на признаках стандартизованных психометрических шкал. Как следствие такого подхода, при типологической дифференциации ремиссий преимущественно учитывается лишь критерий выявления/отсутствия таких симптомов. Лишь в единичных публикациях [Звагельский Б. Г., 1975; Захарова К. В., 2008; Dombrovski A.Y. et al., 2007] детально анализируется психопатологическая характеристика остаточных расстройств. Однако механизмы формирования гетерогенных субсиндромальных феноменов на стадии ремиссии остаются мало изученными. Так, не принимается во внимание вклад фактора конституциональных патохарактерологических девиаций в психопатологическую структуру ремиссий (в противоположность многочисленным исследованиям роли РЛ как предиктора развития депрессивных эпизодов). Кроме того, сохраняет высокую актуальность проблема терапии рекуррентного депрессивного расстройства на стадии ремиссии. Общепринятые рекомендации к профилактическому/противорецидивному лечению в период ремиссии, предполагающие обязательность перехода симптоматической ремиссии в синдромальную в результате воздействия терапии [Городничев А. В., Костюкова Е. Г., Мосолов С.Н., 2009; Kupfer D. J., 1991; Weihs K. L. et al., 2002; Thase M. E. et al., 2002] нуждаются в уточнении.

Соответственно, **целью** настоящего исследования стал клинико-эпидемиологический и психопатологический анализ ремиссий при рекуррентной депрессии с определением их формализованных параметров и клинической

структуры при учете коморбидных соотношений с расстройствами личности, направленный на построение типологической дифференциации и оптимизацию методов терапии.

Задачи:

1. Определение клинико-эпидемиологических характеристик верифицированных ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве с построением математической модели «рецидив-ремиссия»;
2. Клиническая оценка психопатологической структуры ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве;
3. Анализ вклада в формирование ремиссий расстройств личности (патохарактерологических дименсий), коморбидных рекуррентной депрессии.
4. Построение типологической дифференциации ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве с учетом коморбидных соотношений аффективных и патохарактерологических расстройств;
5. Разработка дифференцированных лечебно-реабилитационных стратегий в период ремиссии при рекуррентном депрессивном расстройстве.

Дизайн исследования, направленного на решение поставленных задач, предусматривал формирование нескольких выборок (эпидемиологическая, выборка математического моделирования, клиническая, терапевтическая выборка) из числа пациентов, обследованных на двух клинических базах: в отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (зав. отд. академик РАН А. Б. Смулевич) ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН (директор – академик РАН А.С. Тиганов) и в Научно-образовательном клиническом центре «Психосоматическая медицина» (директор – акад. РАН А.Б. Смулевич) Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Росздрава (ректор – член-корреспондент РАН П.В. Глыбочко). Осуществлялось обследование пациентов как в состоянии ремиссии (пригла-

шенных для участия в ходе целенаправленного скрининга архивной документации с глубиной ретроспекции 10 лет), так и на момент рецидива аффективного заболевания, по поводу которых получали лечение на одной из указанных клинических баз. С целью уточнения показателей распространённости верифицированных ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве проведено масштабное анкетирование с применением специально разработанной модульной системы учета больных с аффективной патологией.

Эпидемиологическую выборку составили 450 набл. (314 женщин, 136 мужчин, средний возраст $45,4 \pm 13,3$ лет); выборку математического моделирования – 172 набл. (44 муж., 128 жен., средний возраст – $46,9 \pm 13,6$ лет), случайным образом отобранных среди больных эпидемиологической выборки;

Критерии включения в эпидемиологическую выборку: 1) аффективные расстройства, сопровождающиеся депрессивными нарушениями; 2) лечение (на момент обследования или в прошлом) по поводу аффективного заболевания, сопровождающегося депрессией в условиях стационара в учреждениях психиатрического/психотерапевтического профиля; 3) информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии невключения* при формировании эпидемиологической выборки: шизофрения (F2), зависимость от психоактивных веществ (F1), органическое поражение ЦНС, деменция (F0).

Путем последовательной стратификации с применением дифференцированных критериев включения/невключения из эпидемиологической сформирована клиническая выборка – 186 набл.

Критерии включения в клиническую выборку: 1) диагноз рекуррентного депрессивного расстройства непсихотического уровня, согласно критериям МКБ-10 (F33.0, F33.1, F33.2, F33.4); 2) не менее трех эпизодов униполярной депрессии непсихотического уровня (F33); 3) длительность периода между депрессивными эпизодами (ремиссии) более 6 месяцев; 4) возраст 30-65 лет. *Критерии невключения в клиническую выборку:* 1) хронические депрессии, протекающие без

ремиссий, дистимия (F34.1); 2) биполярное аффективное расстройство (F31), в том числе циклотимия (F34.0).

Оценка психической патологии, патохарактерологических³⁵, а также непатологических личностных и поведенческих характеристик пациентов клинической выборки проводилась клиническим (психопатологическое обследование с обязательным привлечением объективных данных, полученных от родственников и из медицинской документации), и психометрическим методом³⁶. Клиническая оценка психического статуса осуществлялась в соответствии со стандартными критериями психопатологических синдромов по МКБ-10 [Московский центр ВОЗ, 2003], по DSM-IV-TR [2000] и DSM-5 [2013], на расширенных консилиумах с участием сотрудников отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБУ НЦПЗ и НИО «Психосоматическая медицина» НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова под руководством академика РАН А.Б. Смулевича.

Все больные клинической выборки подвергались всестороннему соматическому и неврологическому обследованию по общепринятой схеме с оценкой результатов физикальных, лабораторных и параклинических показателей (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, ЭЭГ, КТ, МРТ) с привлечением при необходимости специалистов-консультантов.

Методология терапевтического фрагмента исследования предполагала сочетание ретроспективного и проспективного (катамнестического) дизайна. Соответственно, исследование терапии на стадии ремиссии при рекуррентном депрессивном расстройстве проводилось в три этапа: (1) ретроспективный анализ поддерживающей психофармакотерапии, осуществлявшейся пациентам

³⁵Оценка конституционально-личностного предрасположения проводилась не только с использованием современных операциональных критериев РЛ по классификации Американской психиатрической ассоциации DSM-5, но и дублировалась оценкой с опорой на авторские критерии личностной патологии и соматоперцептивных акцентуаций по А.Б.Смулевичу [2013].

³⁶Формализованная оценка состояния на момент обследования проведена с помощью психометрических методик: «Шкала депрессии Гамильтона» (HDRS-17), «Шкала общего клинического впечатления» (CGI-S). Состояние ремиссии, согласно международным критериям [Frank E. et al., 1991], констатировано в случае суммарного балла не более 7 по HDRS-17 и 1 балл по CGI-S.

клинической выборки до включения в настоящее исследование; (2) проспективное (катамнестическое) натуралистическое исследование стратегий и методов поддерживающей психофармакотерапии симптоматических и синдромальных ремиссий части больных клинической выборки (52 набл.) – собственно терапевтическая выборка; (3) проспективное интервенционное исследование эффективности в отношении инсомнических резидуальных симптомов современного мелатонинергического антидепрессанта (24 набл.).

Для комплексного решения поставленных задач применялась разработанная авторским коллективом (Смулевич А. Б., Андрющенко А. В., Бражников А. Ю., Романов Д. В., Захарова Н. В., Пушкарев Д. Ф.) электронная база данных, предполагающая анализ и регистрацию изучаемых параметров. Система регистрации данных скомпилирована в формате *.mdb с эргономичным интерфейсом в среде MS Access 2010 и учитывает 987 параметров (переменных), включая оценку социодемографических показателей, психопатологических, соматических, поведенческих характеристик, а также данных психометрического обследования. Структура базы представляет собой комплекс из иерархически связанных форм, объединенных в 5 независимых модулей, предназначенных для заполнения врачом: модуль 1 (социодемография), модуль 2 (психическое состояние на момент обследования), модуль 3 (анамнез), модуль 4 (конституционально-личностное предрасположение), модуль 5 (индекс биполярности).

На этапе обработки и анализа полученной информации использовались методы дескриптивной и аналитической статистики (критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 , Z-тест), реализованные с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 21.0. Для оценки статистической значимости различий в выборке математического моделирования использован критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок.

Результаты исследования

В результате анализа эпидемиологической выборки исследования (450 набл.) установлена распространенность верифицированных ремиссий при униполярной депрессии (соответствующая частоте рекуррентной депрессии с тремя и более фазами), которая составила 41,3% (186 из 450 набл.). При этом распространенность верифицированных симптоматических и синдромальных ремиссий составила 31,3% и 10,0% соответственно (141 и 45 набл.). Таким образом, соотношение симптоматические: синдромальные ремиссии на отдаленных стадиях аффективного заболевания, протекающего по типу униполярной рекуррентной депрессии, составляет 3 : 1.

Математическое моделирование в соответствующей выборке исследования (172 набл.) при учете 759 завершенных «периодов» заболевания показало, что наименьшей продолжительностьюобладают «периоды депрессии» (медиана – 4 мес.), а среди периодов «формальной ремиссии» -субдепрессии (6,5 мес). При этом медианная длительность для синдромальных (полных) ремиссий и симптоматических ремиссий с редкими пиками статистически значимо больше – 31,5 мес. И 46 мес. соответственно. При построении прогностической модели «рецидив-ремиссия» с учетом гетерогенности отдельных периодов аффективного заболевания, протекающего с соучастием депрессивных расстройств наименее прогностически благоприятными среди «формальных ремиссий» оказались «субдепрессии». Последние, определяя состояние между клинически завершенными депрессивными эпизодами (фактически отражая течение по типу «двойной депрессии»), статистически значимо отличаются по продолжительности от остальных типов ремиссий – синдромальных (полных) и симптоматических (неполных) с пиками, т.е. могут рассматриваться как наиболее значимыми в отношении риска рецидива депрессии.

Результаты анализа клинической структуры ремиссий в клинической выборке (186 набл.) с учетом вклада в их формирование патохарактерологических дименсий позволили верифицировать их психопатологические характеристики и дополнить представленную в литературе дихотомическую дифферен-

циацию ремиссий (симптоматические/синдромальные). Согласно выдвинутой на этапе планирования исследования рабочей гипотезе различия между симптоматическими и синдромальными ремиссиями при рекуррентной депрессии обусловлены не только (и не столько) эффектом проводимой терапии, сколько заложены в клинических закономерностях развития эндогенной аффективной болезни. То есть, симптоматические и синдромальные ремиссии концептуализируются как состояния различного клинического генеза, обнаруживающие независимый стереотип формирования и дальнейшего развития, а не последовательные этапы связанного с введением психотропных средств (или естественного процесса) затухания болезненного процесса. Соответственно, типологическая дифференциация симптоматических и синдромальных ремиссий, а также их клинический и социальный прогноз, определяются (наряду с другими факторами) структурой коморбидных соотношений двух психопатологических рядов: конституциональной патологии и эндогенной патологии с рекуррентным течением депрессивных фаз. Симптоматические и синдромальные ремиссии формируются на различной конституциональной почве, что определяет либо аффинитет к аффективным симптомокомплексам, либо алекситимию в отношении депрессии соответственно.

Симптоматические/неполные ремиссии (I группа – 141 набл.: 103 женщины, 38 мужчин; средний возраст $48,1 \pm 11,5$ лет) клинически гетерогенны и формируются, в соответствии с исходной гипотезой, при перекрытии рекуррентного депрессивного расстройства и РЛ с явлениями аффективного диатеза.

В ряду конституциональных характерологических аномалий, обнаруживающих аффинитет к аффективным расстройствам, протекающим с симптоматическими ремиссиями, выделяются два типа РЛ.

К первому типу (54,6% - 77 набл.) относятся конституциональные аномалии аффективного круга (циклоидное, гипертимное, пограничное РЛ) с признаками аффективного/циклотимического диатеза [Akiskal H. S., Akiskal K., 1992;

Perugi G., Fornano M., Akiskal H. S., 2011]. Последний характеризуется *аффективной лабильностью* [Kleist K., 1920; Ганнушкин П. Б., 1933], сопряженной с неустойчивостью аффективного фона, сопровождающимися склонностью к возникновению стёртых, протекающих на субклиническом уровне гипотимических эпизодов (подпороговые аффективные расстройства [Helmchen H., Linden M., 2000]).

Второй тип РЛ (45,4% - 64 набл.) объединяет характерологические аномалии, не относящиеся по категориальной классификации к «классическим» аффективным РЛ: личностные девиации преимущественно драматического (истерическое, нарциссическое РЛ) и тревожного кластеров (тревожно-мнительный характер по С. А. Суханову [1903])³⁷, но обнаруживающие тенденцию к ассоциации с аффективными расстройствами. Такая тенденция реализуется в рамках свойственной траектории развития этой группы РЛ реактивной (симптоматической) лабильности, в части случаев (24 набл.) – с транзиторными нарушениями по типу невротической/соматоформной вегетативной дисфункции с неустойчивостью аффективного и вегетативного фона.

При анализе клинической картины симптоматических ремиссий выделено два типа психопатологических феноменов, определяющих клиническую картину межфазных периодов: (I) **резидуальный циклотимический симптомокомплекс** [von Leuter H., 1968], представленный проявлениями не подвергшихся полному обратному развитию манифестных аффективных фаз; (II) **«общие» симптомы**, сформировавшиеся в результате амальгамирования конституциональных и протрагированных аффективных расстройств.

Клиническую картину **резидуального циклотимического симптомокомплекса** определяют чаще всего (76,6% - 108 набл.) транзиторные (от нескольких дней до двух недель) «симптоматические пики» или «вспышки» – «symptompeaks» или «blips/flurries» [Frank E. et al., 1991; Karp J. F. et al., 2004;

³⁷Данные об аффинитете РЛ тревожного кластера к аффективным расстройствам представлены в целом ряде публикаций [Суханов С. А., 1903; Читлова В. В., 2013; Shimoda M., 1950; Tellenbach H., 1961; Sanderson W., Beck A., Keswani L., 1992; Fava M. et al., 1996; Karam E. G. et al., 2010].

Segal Z. V. et al., 2010]. Картина таких «вспышек» повторяет структуру ранее перенесенных эпизодов депрессии и сопровождается манифестацией наиболее морбидных проявлений аффективной фазы (витальная тоска, суточный ритм, идеи вины, суицидальная идеация), что соответствует описаниям «кратковременных» («brief») депрессивных эпизодов [Paskind H. A., 1929; Angst J., 1994; Ayuso-Mateos J. L. et al., 2010]. В части наблюдений (26,9%) клиника резидуального циклотимического симптомокомплекса представлена и более продолжительными (до двух-трех месяцев) субсиндромальными резидуальными симптомами, выступающими в качестве «депрессивного флера» [Вовин Р.Я. и соавт. 2003], наблюдающимися при обратном развитии клинически выраженного аффективного эпизода. Такая протрагированная («застывшая») симптоматика собственно аффективной фазы в этих случаях чаще всего исчерпывается апатией, ангедонией, нарушениями сна и пищевого поведения.

Клиническая картина резидуальных **«общих» симптомов**, реализующихся в рамках коморбидных соотношений рекуррентной депрессии и РЛ второго типа, обнаруживающих аффиinitет к аффективной патологии (тревожно-мнительные личности, истерическое и нарциссическое РЛ), в свою очередь определяется клиническими феноменами двух рядов в зависимости от доминирования вклада проявлений депрессии либо патохарактерологических дименсий.

С одной стороны, речь идет о персонификации манифестных аффективных симптомокомплексов, когда депрессивные расстройства, по выражению Н. vonLauter x1968ъ, «внедряются в структуру личности» (дистимия с явлениями пессимизма, уныния, безрадостности). С другой – об амплификации конституционально свойственных невротических стигм и психопатологических комплексов (латентных, субсиндромальных), достигающих уровня синдромально завершённых клинических образований (тревожно-фобические расстройства с паническими атаками, соматоформные расстройства – явления соматизации с алгиями, органоневротическими и ипохондрическими расстройствами). Как

указывает Н. Von Lauter [1968], меланхолия может вызывать оживление скрытых невротических конфликтов; при этом актуализировавшийся во время эпизода депрессии невроз не всегда затухает вслед за редукцией аффективных расстройств и может принимать затяжное течение, приобретая характер резидуальных симптомов и определяя клиническую структуру симптоматической ремиссии.

Клиническая структура **синдромальных ремиссий** (II группа – 45 набл.) в отличие от симптоматических лишена резидуальных симптомов, как в форме резидуального циклотимического симптомокомплекса, так и по типу «общих» симптомов. Соответственно межприступный период определяется особенностями траектории РЛ, а именно – стабильностью патохарактерологической структуры.

В основе представлений о генезе синдромальных ремиссий (согласно выдвинутой в исследовании гипотезе) лежит положение об отсутствии коморбидных связей между проявлениями характерологических аномалий и депрессией.

Синдромальные ремиссии формируются у лиц с РЛ неаффективного круга, относящихся к экспансивному полюсу психопатий (гиперэргичных или стеничных по Б.В. Шостаковичу, [1988; 2006]). По категориальным характеристикам они квалифицируются преимущественно в рамках РЛ кластера А (31 из 45 набл. – 68,9%): экспансивные шизоиды и шизотипическое РЛ с чертами фершробен. Кроме того, наблюдались обсессивно-компульсивное (9 из 45 набл. – 20,0%) и истерическое (5 из 45 набл. – 11,1%) РЛ. Хотя квалификация РЛ неаффективного круга соотносится в литературе в первую очередь с категориальной характеристикой РЛ драматического и тревожного кластера (В и С по DSM-IV соответственно), однако в значительной части случаев (кластер А по DSM-IV) в структуре конституциональных аномалий выступают дименсии аффективного спектра. При этом их статика и динамика не соответствует параметрам аффективного диатеза. У таких больных отмечается отчётливый гипертимический радикал. Однако гипертимия в этих случаях по своим психопатологическим ха-

рактикам (диссоциированность аффекта, сохраняющего экспансивные и двигательные измерения, но лишённого вместе с тем витальности и эмоционального сопровождения) относится к проявлениям «аффективной размерности» [Смулевич А. Б., 2012] психопатологического (шизофренического) диатеза [Циркин С. Ю., 1995; Rado S., 1953] – гипертимия у шизотипических личностей с чертами «фершробен». Проявления повышенного аффекта в рассматриваемых случаях обнаруживают ригидность (стойкий монотонно приподнятый фон настроения с оттенком самодовольства, самоуверенности, «непробиваемого» оптимизма), лишены признаков динамики (аффективной и реактивной лабильности), свойственной РЛ с признаками аффективного диатеза, и соответственно при манифестации аффективного заболевания не перекрываются с симптомокомплексами депрессивных фаз, а напротив, по выражению E. Verbeck [1960] «несут защитные функции» в отношении манифестных проявлений эндогенной болезни³⁸.

Патохарактерологическая структура у больных II группы в период ремиссий (учитывая весь спектр указанных конституциональных аномалий, формирующих картину синдромальных ремиссий) объединяется общими чертами – облигатными личностными измерениями, определяющими их объединение в пределах РЛ с явлениями **сегментарной деперсонализации** [Ladee G. A., 1966]. Последняя приобретает, в плане верификации выдвигаемой рабочей гипотезы, особое значение. Если в описаниях G. A. Ladee определение «сегментарная деперсонализация» соотносится с отчуждением проявлений соматической патологии, то применительно к нашей казуистике термин приобретает более широкое значение, распространяясь и на категорию психических рас-

³⁸Сведения о «протективной роли» РЛ кластера А в отношении депрессии содержатся также в публикациях некоторых современных исследователей. Так, S.S. Pardi et al. (1997) при катamnестическом наблюдении больных, госпитализированных по поводу депрессии коморбидной РЛ, обнаружил, что тогда как РЛ кластера В и С повышают вероятность последующего рецидива, то аномалии кластера А, напротив, ассоциированы с ростом вероятности пребывания в ремиссии. S.S. Pardi et al. признают, что не могут объяснить факт протективного эффекта РЛ кластера А в отношении рецидивов депрессии, однако предполагают, что выявленная закономерность, возможно, связана со свойственной аномалиям личности этого круга (шизоидному, шизотипическому, паранойальному) некоторой степенью социального отчуждения («social detachment»), обеспечивающего меньшую уязвимость к депрессогенным влияниям ситуаций [Greenberg et al., 1996].

стройств. При этом речь идёт об отчуждении осознания витальных проявлений депрессии, клинически реализующемся затяжными диссоциативными реакциями, манифестирующими в связи с симптоматикой депрессивной фазы. Возникающее в структуре таких реакций изменение восприятия (вплоть до отщепления за пределы самосознания, исключаящего рефлекссию) витальных чувств, относящихся к соматопсихической и аффективной сферам, сопровождается делегированием процесса интерпретации собственных болезненных проявлений (депрессивных симптомов) другим лицам – обычно близким родственникам [Whitmer G., 2001]. Подобный модус реагирования на аффективное заболевание определяет патологическое поведение в болезни [Pilowsky I., 1986] по типу гипнозогнозии с несвоевременным обращением за специализированной помощью и низкой приверженностью терапии.

Пациентам, наряду с отчуждением осознания витальных проявлений депрессии, обусловленным сегментарной деперсонализацией, свойственен субъективно ориентированный перфекционизм (с завышенными индивидуальными личностными стандартами). При этом, будучи трудоголиками с высокой активностью и профессиональной продуктивностью, чему в свою очередь способствует соматоперцептивная акцентуация [Lemke R., 1951] в форме соматотонии, они лишены невротизма. На протяжении жизни (как в преморбиде, так и в периоды синдромальных ремиссий) пациенты обнаруживают высокий уровень самообладания (интернальный локус контроля с ориентированностью на внутренние установки и склонность приписывать ответственность за результаты своей деятельности собственным способностям и усилиям), а также устойчивость по отношению к экзогенным стрессовым воздействиям (за исключением реакций на травмирующие события, относящиеся к ограниченной категории ключевых переживаний) и эндогенным сдвигам.

Резюмируя данные о психопатологической неоднородности ремиссий при рекуррентной депрессии с учетом роли патохарактерологических дименсий,

сформулированы теоретические положения о механизмах формирования симптоматических и синдромальных ремиссий.

В основе становления симптоматических ремиссий, в соответствии с тестируемой гипотезой, лежит ассоциация между РЛ и депрессией, сопровождающаяся образованием «общих» симптомокомплексов. Амальгамирование манифестных психопатологических расстройств, выступающих в рамках аффективной фазы, и проявлений конституционально обусловленной, т.е. перманентно существующей психической патологии, чаще всего приводит к формированию протрагированных психопатологических образований, которые и определяются в рамках «резидуального циклотимического симптомокомплекса» и «общих» симптомов. Именно в связи с тенденцией к ретардации «общие» симптомы препятствуют полной редукции проявлений аффективной фазы и формируют таким образом «синдром отложенного выздоровления» («delayed recovery syndrome») [Fava G. et al., 2007], т.е. симптоматические ремиссии с ретенцией проявлений депрессии на уровне субсиндромальных расстройств.

Механизм формирования синдромальных ремиссий взаимосвязан со структурой соотношений конституциональной патологии с явлениями сегментарной деперсонализации, гетерономной расстройств депрессивного круга, с манифестными депрессивными фазами. В этих случаях на первый план выступает не аффинитет к аффективным симптомокомплексам (как это наблюдается при симптоматических ремиссиях), но алекситимия в отношении проявлений меланхолии. Соответственно аффективные симптомокомплексы рекуррентного расстройства, выступая изолированно (без образования общих симптомов), вне связи с перманентно существующей конституциональной патологией, подвержены редукции до латентного уровня, без ретенции резидуальных расстройств, что и соответствует картине синдромальных ремиссий

Таким образом, представленная типологическая дифференциация ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве, определяющаяся гетерогенными патогенетическими механизмами, обусловленными особенностями взаи-

модействия аффективного заболевания и РЛ, предполагает различные паттерны коморбидности, различный прогноз, а соответственно – необходимость дифференцированного подхода к терапии (см. ниже).

Разработка **методов дифференцированной терапии** ремиссий при рекуррентной депрессии в зависимости от представленной клинической типологии (симптоматические/синдромальные) и психопатологии резидуальных симптомов осуществлялась в специально организованном трехэтапном терапевтического исследования.

На первом этапе ретроспективный анализ стратегий рутинной поддерживающей/противорецидивной психофармакотерапии у пациентов клинической выборки (186 набл.), проведенный дифференцированно для первых трех ремиссий, продемонстрировал закономерности трансформации подходов к лечению во времени. Так, закономерно возрастает доля больных, получающих регулярное противорецидивное лечение (от 13,9% в 1 ремиссию до 53,3% в 3 ремиссию; $p < 0,05$); втрое возрастает число больных на поддерживающей монотерапии антидепрессантами (11,2% против 33,9%; $p < 0,05$), многократно повышается потребность в аугментации атипичными антипсихотиками или нормотимиками (2,7% против 19,4%; $p < 0,05$). Такая динамика коррелирует с тенденцией к трансформации ремиссий, поначалу (после первых эпизодов) квалифицируемых как синдромальные, в ремиссии с резидуальной симптоматикой – симптоматические. Относительно стабильной остается доля пациентов, прибегающих к нерегулярному (эпизодическому) приему психофармакотерапии (25,8%, 27,9% и 24,2% в 1,2,3 ремиссии соответственно) в отсутствие постоянного поддерживающего лечения. Речь идет преимущественно о больных с симптоматическими ремиссиями, определяющимися редкими (не чаще раза в месяц – в среднем 2-3 раза в год) «пиками» по типу резидуального циклотимического симптомокомплекса. Однако даже после третьего эпизода депрессии оставалась доля больных (22,6%), не получавших психофармакотерапии на постоянной

основе (пациенты с длительными синдромальными ремиссиями, сохранявшими свои типологические характеристики и после третьего эпизода депрессии).

Второй этап терапевтического исследования, включавший катамнестическое наблюдение (до 1,5 лет) за 52 пациентами из числа больных клинической выборки (27,9%), состояние которых на момент первичного обследования соответствовало критериям депрессивного эпизода, обнаружена гетерогенность ответа на терапию, зафиксированная как клинически, так и с помощью формализованной методики – при анализе редукции остаточной симптоматики с помощью шкалы Гамильтона (HDRS-17). Доля ремиттеров (полная редукция резидуальных расстройств) при симптоматической ремиссии с явлениями резидуального циклотимического симптомокомплекса составила 75,0% (15 набл.), при симптоматической ремиссии с общими симптомами – 42,1% (8 набл.). Различия долей между подгруппами статистически значимы ($p < 0,05$).

Купирования проявлений *резидуального циклотимического симптомокомплекса*, согласно полученным данным оказавшегося наиболее успешным (почти 2/3 больных – 75,0% - ответили на терапию), удалось достичь при применении средних и даже низких доз тимолептиков, относящихся как к последним поколениям антидепрессантов (СИОЗС, СИОЗСН), так и ТЦА. Антидепрессанты назначались как в режиме монотерапии (16% курсов), так и – преимущественно – в сочетании с нормотимиками (42% курсов), реже (16% курсов) – в комбинации с атипичными антипсихотиками (кветиапин, сульпирид, оланзапин).

В качестве психофармакотерапии, эффективной в отношении *«общих» симптомов*, редукция которых отмечалась менее, чем в половине случаев (45,0%) и представленных, с одной стороны, персонифицированными аффективными симптомокомплексами (характерогенная дистимия), а с другой – конституционально свойственными, но амплифицированными невротическими стигмами (ТФР, СФР), также оказались стратегии комбинированной терапии. Последние предполагали сочетание антидепрессантов последних поколений с

транквилизаторами (34% курсов) и антипсихотиками (40% курсов) – как типичными (галоперидол, хлорпротиксен), так и атипичными (кветиапин, рисперидон, оланзапин, сульпирид). Как правило, препараты назначались в более высоких терапевтических дозах. Соответственно, стратегии психофармакотерапии при преобладании в клинической картине ремиссий «общих» симптомов, должны учитывать устойчивость психопатологической симптоматики к воздействию психотропных средств.

В свете полученных данных, постановка вопроса о полном, вслед за обратным развитием манифестных проявлений аффективной фазы, купировании остаточной симптоматики (т.е. достижение полной/синдромальной/ремиссии) как конечной цели психофармакотерапии симптоматической ремиссии [Zajacka J. M., 2003] без учёта психопатологической структуры резидуальных симптомов, представляется малореалистичной. При преобладании в клинической картине ремиссии резидуальных персонифицированных аффективных расстройств, проявлений конституциональной, достигающей уровня психопатологического диатеза личностной патологии, возможности медикаментозного воздействия ограничены. Основная задача психофармакотерапии в этих случаях – стабилизация резидуальных расстройств и предотвращение рецидивов.

Согласно результатам терапии *синдромальных ремиссий*, лишенных резидуальных расстройств, поддерживающая терапия должна быть направлена исключительно на предотвращение рецидивов при появлении их продромальных симптомов, поскольку частота рецидивов при синдромальной ремиссии несмотря на проводившуюся натуралистическую психофармакотерапию при катамнестическом наблюдении (30,8%) не обнаруживает статистически значимых отличий от соответствующих показателей для симптоматических ремиссий (31,6-35,0%).

Соответственно, роль медикаментозного воздействия **при синдромальных ремиссиях**, в сопоставлении с социальными и психокоррекционными мероприятиями, представляется минимальной, однако полностью не исключается.

Психотерапевтические мероприятия, учитывая обнаруженные у больных синдромальными ремиссиями проявления сегментарной деперсонализации, алекситимии в отношении манифестных проявлений аффективных фаз с отчуждением витальных чувств, относящихся к соматопсихической и аффективной сферам, реализующееся патологическим поведением в болезни, должны сводиться к психообразовательным подходам, нацеленным на коррекцию диссоциативного симптомокомплекса и своевременное обращение за специализированной помощью в случаях очередных рецидивов депрессии.

Третий этап, предполагавший анализ эффективности терапии современным мелатонинергическим антидепрессантом (агомелатин) резидуальной симптоматики на стадии симптоматической ремиссии в группе больных (24 набл.), отобранных из клинической выборки, продемонстрировал, что агомелатин может рассматриваться в качестве эффективного средства терапии инсомнических расстройств, выступающих в виде резидуальных симптомов симптоматических ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве.

Данные относительно эффективности агомелатина в отношении инсомнии в структуре резидуальных расстройств, полученные с помощью шкалы Гамильтона и LSEQ свидетельствуют о статистически значимом различии исходных и заключительных параметров в сторону нормализации цикла «сон-бодрствование».

Динамика среднего суммарного балла HDRS-17 по визитам характеризуется статистически значимым ($p < 0,05$) снижением по сравнению с исходным: с 8,8 баллов на начальном визите до 3,7 на завершающем визите. Статистически значимые ($p < 0,05$) различия по сравнению с исходным баллом фиксируются уже на 3 визите (2 неделя терапии). Анализ отдельных пунктов шкалы Гамильтона показал, что на начальном этапе лечения такое снижение в значительной степени происходит за счет индекса нарушений сна (субшкала инсомнии HDRS-17 - пункты 4, 5, 6). Динамика этого индекса превышает скорость

уменьшения показателей собственно гипотимии, что особенно очевидно в первые две недели и характеризует первичный ответ.

Положительная динамика среднего суммарного показателя по сравнению с исходным нулевым уровнем по шкале LSEQ также зафиксирована уже на втором визите: $32,4+31,5$ (мм), значительно улучшилась в первые 3 недели – $48,7+32,3$ мм ($p<0,01$), V4 - $60,7+29,7$ мм ($p<0,001$).

Полученные на 3 этапе терапевтического исследования данные позволяют предполагать идентичность симптомов-мишеней при аффективной патологии как в структуре клинически завершенной депрессии, так и на этапе относительной стабилизации патологического процесса, а как следствие – возможность осуществления преемственной психофармакотерапии в период ремиссии, как естественного, последующего за купированием депрессивного эпизода, этапа лечения аффективной болезни.

ВЫВОДЫ

Исследование репрезентативных выборок – эпидемиологической (450 набл.), представленной пациентами психиатрической сети с аффективными заболеваниями; выборки «математического моделирования» (172 набл.), сформированной на основе эпидемиологической выборки; клинической (186 набл.), включающей больных с верифицированными ремиссиями; и терапевтической выборки (52 набл.), позволило сформулировать следующие выводы:

1. Ремиссии, формирующиеся при рекуррентном депрессивном расстройстве характеризуются (по данным эпидемиологического исследования) значительной распространенностью (41,3% - 186 из 450 набл.) при доминировании в их составе симптоматических (31,3% - 141 набл.) над синдромальными (10,0% - 45 набл.), в соотношении 3 : 1.

2. Ремиссии (симптоматические/синдромальные), в формировании которых соучаствуют проявления как рекуррентной униполярной депрессии, так и конституционально обусловленных аномалий, по механизмам коморбидности аффективных и патохарактерологических расстройств гетерогенны.

2.1. При симптоматических ремиссиях, клиническая картина которых представлена резидуальными, включающими амальгамированные аффективные и патохарактерологические расстройства, симптомами, коморбидные соотношения определяются аффинитетом проявлений депрессии и конституционально обусловленного аффективного (циклотимического) диатеза либо реактивной лабильности.

2.2. При синдромальных ремиссиях, клиническая картина которых определяется патохарактерологическими расстройствами, коморбидные соотношения реализуются «репульсией» (отталкиванием) проявлений депрессии и РЛ с явлениями сегментарной деперсонализации.

3. Симптоматические ремиссии, клиническая картина которых полиморфна и определяется остаточными циклотимическими «дистимическими» и патохарактерологическими симптомокомплексами (ТФР, СФР) клинически не-

однородны и в зависимости от динамических показателей резидуальных симптомов подразделяются на ремиссии с протрагированной дистимией и ремиссии с редкими/частыми депрессивными «вспышками/пиками».

4. Симптоматические и синдромальные ремиссии при рекуррентной депрессии обладают различной прогностической значимостью.

4.1. Симптоматические ремиссии с протрагированной дистимией (по типу «субдепрессии»), прогностически наименее благоприятны в отношении риска рецидива, будучи статистически значимо короче синдромальных и симптоматических ремиссий со «вспышками/пиками».

4.2. Синдромальные ремиссии и симптоматические ремиссии с редкими «вспышками/пиками» прогностически наиболее благоприятны в отношении риска рецидива, обнаруживая максимальную продолжительность.

4.3. Симптоматические ремиссии с частыми «вспышками/пиками» в прогностическом плане занимают промежуточное положение между симптоматическими ремиссиями с протрагированными резидуальными симптомами и синдромальными/симптоматическими ремиссиями с редкими «вспышками/пиками».

5. Эффективность терапевтических вмешательств обнаруживает зависимость от типологической принадлежности ремиссии, природы резидуальных симптомов и вклада коморбидных патохарактерологических дименсий, что определяет необходимость дифференцированного комбинированного подхода – сочетания психофармакотерапии и психокоррекции.

5.1. При симптоматических ремиссиях с картиной резидуального циклотимического симптомокомплекса лечение наиболее успешно: ответ на терапию составляет 75,0% и достигается при применении средних/низких доз тимолептиков и нормотимиков в сочетании с психокоррекционными методиками, показанными при депрессии.

5.2 При симптоматических ремиссиях с резидуальными симптомами типа характерогенной дистимии и ТФР/СФР терапия менее успешна (ответ – 45,0%),

что требует интенсивной психофармакотерапии (антидепрессанты последних поколений и транквилизаторы или антипсихотики в высоких терапевтических дозах) в сочетании с психокоррекционными методиками, показанными при патохарактерологических и невротических расстройствах.

5.3. При синдромальных ремиссиях цель медикаментозного воздействия – предотвращение рецидивов за счет комбинированной психофармакотерапии небольшими дозами нормотимиков, атипичных антипсихотиков, антидепрессантов в сочетании с психокоррекционными методиками, направленными на патохарактерологические измерения РЛ с явлениями сегментарной деперсонализации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты настоящего исследования позволяют считать целесообразной терапевтическую поддержку и наблюдение у специалистов пациентов с различными типами ремиссий при рекуррентном депрессивным расстройством на стадии ремиссии. Данные, полученные в результате катамнестического наблюдения, подтверждают сведения литературы о сохранении риска рецидивирования развернутых депрессивных эпизодов как при персистировании субсиндромальных аффективных и неаффективных феноменов (симптоматические ремиссии), так и в случаях полной редукции явлений аффективного заболевания (синдромальные ремиссии). Следует подчеркнуть, что степень риска (частота) рецидивирования оказалась сопоставима среди пациентов с резидуальным циклотимическим синдромокомплексом, общими симптомами и синдромальными ремиссиями и составила 35,0%, 31,6% и 30,8% соответственно.

Дифференцированный подход к назначению психофармакотерапии необходимо осуществлять с учетом психопатологической структуры состояния ремиссии и эффективности гетерогенных схем лечения. При преобладании в клинической картине ремиссии резидуальных персонифицированных аффективных расстройств, проявлений конституциональной, достигающей уровня психопатологического диатеза личностной патологии, возможности медикаментозного воздействия ограничены. Основная задача психофармакотерапии в этих случаях – стабилизация резидуальных расстройств и предотвращение рецидивов.

1. Терапия резидуального циклотимического симптомокомплекса, наиболее курабельного в отношении проявлений субсиндромальных аффективных расстройств, предусматривает назначение средних и низких доз современных антидепрессантов, доказавших малую токсичность (СИОЗС, СИОЗСН) в режиме монотерапии или в сочетании с нормотимиками и/или антипсихотиками последних генераций в субоптимальных дозах.

2. Стратегии психофармакотерапии при преобладании в клинической картине ремиссий «общих» симптомов, должны учитывать устойчивость психопатологической симптоматики к воздействию психотропных средств, обусловленную коморбидностью персонифицированных аффективных симптомокомплексов депрессивного расстройства (характерогенная дистимия) и конституционально обусловленных невротических феноменов (ТФР, СФР). Оправдано назначение антидепрессантов в среднетерапевтических дозах в сочетании с курсами транквилизаторов и/или антипсихотиками – как атипичными, так и конвенциональными.

3. Роль медикаментозного воздействия **при синдромальных ремиссиях** в сопоставлении с социальными и психокоррекционными мероприятиями представляется минимальной. Психотерапевтические тактики, учитывая обнаруженные у больных синдромальными ремиссиями проявления сегментарной деперсонализации, алекситимии в отношении манифестных проявлений аффективных фаз с отчуждением витальных чувств, относящихся к соматопсихической и аффективной сферам, реализующиеся патологическим поведением в болезни, должны сводиться к психообразовательным подходам, нацеленным на коррекцию диссоциативного симптомокомплекса и своевременное обращение за специализированной помощью в случаях очередных рецидивов депрессии.

Приоритетными в **перспективе дальнейшей разработки темы** могут стать детальные исследования патоморфоза конституциональных патохарактерологических факторов при депрессивных расстройствах по миновании манифестных проявлений аффективной фазы. Возможно построение расширенной типологии с учетом возможности различного генеза и отдельных дименсий гетерогенной остаточной симптоматики. Актуальной представляется также детальная разработка проблемы терапевтической тактики при явлениях сегментарной деперсонализации и алекситимии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авруцкий, Г. Я., Недува, А.А. Лечение психически больных / Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува // М.: «Медицина», 1988 — 528 с.
2. Андрищенко, А. В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общей сети / А. В. Андрищенко // Дисс... д.м.н. – 2011. – М. – 363 с.
3. Башина, В.М. Катамнез больных ранней детской шизофренией (ее неблагоприятного варианта). Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1986. - № 86 (10). – с. 1528 - 1533.
4. Бирюкович, П. В., Циркулярная депрессия / П. В. Бирюкович, В. Н. Синицкий, Л. С. Ушеренко // Киев. Наукова думка. 1979. – 324 с.
5. Буренина, Н. И. Некоторые аспекты психопатологии телесных фантазий, формирующихся в рамках расстройств истерического круга / Н. И. Буренина // Социальная и клиническая психиатрия. – 1997. – Т. 7. - № 1. – с. 19 – 24.
6. Вертоградова, О.П. Затяжные депрессии (закономерности формирования, прогноз, терапия) / О. П. Вертоградова, В. В. Петухов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – №4 (15). – с. 18 – 23.
7. Вертоградова, О. П., Диков, С. Ю. Соматовегетативные нарушения при разных типах депрессии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2011.-N 7.- с. 18-24.
8. Вишневский, В. А. Клинические особенности депрессивного развития личности / В. А. Вишневский // Журн. невропат. и психиатр, им. С.С. Корсакова. 1988. – №12. – с. 73-78.
9. Вовин, В. Я. Шизофренический дефект (диагностика, патогенез, лечение) / В. Я. Вовин // С.-Петербург: Психоневрологический институт им. В.П. Бехтерева 1991. – 171с.
10. Вовин, Р. Я. Особенности терапевтической динамики у больных эндогенной депрессией при лечении се-ротонинергическими антидепрессантами

- ми/ Р. Я. Вовин, Г. Э. Мазо, М. В. Иванов // Социальная и клиническая психиатрия. - 2003. - Т. 13, № 1. - с. 87-92.
11. Волель, Б. А. Типология гипертимного расстройства личности (аспекты прогноза) / Б. А. Волель, Д. Ф. Пушкарёв, И. О. Нефедьева // Психиатрия. – 2011. - №1. – с. 14 – 21.
 12. Галачмян, А. Г. О неблагоприятном исходе при маниакально-депрессивном психозе / А. Г. Галачмян // Труды психиатрической клиники (Девичье поле). М. – 1929. – В. 3. – с. 240-259.
 13. Ганнушкин, П. Б. К учению о меланхолии / П. Б. Ганнушкин, С. А. Суханов / журнал невропатологии и психиатрии. – 1902. - №6. – с. 1170-1187.
 14. Городничев, А. В. Достижение ремиссии как основная цель длительной терапии рекуррентного депрессивного расстройства (анализ данных литературы и результатов оригинального сравнительного рандомизированного исследования антидепрессантов разных поколений) / Е. Г. Костюкова, С. Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2009. – №1. – с. 5-10.
 15. Жариков Н. М. Клиника ремиссий шизофрении в отдаленном периоде заболевания: Дис. ... д-ра мед.наук. М. – 1961. – 398 с.
 16. Захарова К. В. Качество и стойкость ремиссии при применении фармако-терапии у больных с депрессивными расстройствами. Дисс...кан.мед.наук., М.- 2008. – 142 с.
 17. Захарова К. В. Качество и стойкость ремиссии при применении фармако-терапии у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами / Захарова К. В.// Российский психиатрический журнал. – 2008 – №1. – с. 53-58.
 18. Звагельский, Б. Г. Особенности клиники и течения циркулярной депрессии в различные периоды возраста обратного развития / Звагельский Б. Г. // автореф... канд. мед.наук. Москва. – 1975. – 29 с.
 19. Звагельский, Б. Г. . Возраст начала циркулярной депрессии и клинические

- особенности ремиссии / Звагельский Б. Г. // Вопросы клиники, терапии и социальной реабилитации психически больных. Тезисы докладов научно-практической конференции 24-25 ноября 1973. – Москва. – 1973. – с. 34 – 35.
20. Зеневич, Г. В. Ремиссии при шизофрении / Зеневич Г. В. Л. – 1964.
21. Ильина Н. А., Павлова Л. К. *Verschrobenheit* при расстройствах шизофренического спектра / Ильина Н. А., Павлова Л. К. // В сб.: Итоговая научно-практическая конференция психиатров и наркологов Южного федерального округа с международным и всероссийским участием. – Ростов-на-Дону. 21-23 июня. – 2006.– с. 585 – 588.
22. Ильина Н.А., Захарова Н.В. Длительные ремиссии дискинетического типа при приступообразной шизофрении / Ильина Н. А., Захарова Н. В. // Ж. невропат.и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – 110. - № 12. – с. 13-19.
23. Каннабих, Ю. В. Циклотимия, ее симптоматология и течение. М. - 1914. – 418 с.
24. Коган, Я. М. О микросимптомах во время светлых промежутков маниакально-депрессивного психоза. Сборник невропсихиатрических работ, посвященный юбилею Р. Я. Голант. Москва. – с. 151-164.
25. Колюцкая, Е. В. Дистимические депрессии (психопатология, типологическая дифференциация, терапия) / Е. В. Колюцкая // Дисс.... к.м.н. – М. – 1993.
26. Колюцкая, Е. В., Горбунова А. А. Паническое расстройство и аффективная патология (аспекты коморбидности) / Е. В. Колюцкая, А. А. Горбунова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. - №10. – С. 9 – 13.
27. Коцюбинский, А. П. и соавт. Шизофрения: уязвимость – диатез - стресс-заболевание. Ст-Петербург 2004; 336
28. Краснов, В. Н. Клинико-патогенетические закономерности динамики

циркулярных депрессий: Дисс. ... докт. мед.наук. М., 1987. 278 с.

29. Краснов, В. Н. Аффективные расстройства. Психиатрия. Национальное руководство. М., 2009. С. 490–512.
30. Краснов, В. Н. Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2011. 431 с.
31. Мазо Г. Э., Незнанов Н. Г., Терапевтически резистентные депрессии/ Г. Э.Мазо, Н. Г. Незнанов// С-Пб. – 2012. – 448 с.
32. Мелехов, Д. Е. Условия компенсации некоторых проявлений дефекта у больных шизофренией. Вопросы клинической психиатрии. Труды I-го МОЛГМИ им. И.М. Сеченова. М 1964; 34: 150—161
33. Морозов, В. М., Тарасов, Ю.К. Некоторые типы спонтанных ремиссий при шизофрени. Журн. Невропат и психиатр им. С.С. Корсакова, 1951; 20:4:44-47
34. Морозова, В. П. Клинико-эпидемиологическая характеристика эндогенных психозов, протекающих с депрессивными приступами / В. П. Морозова // Ж. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1983. – № 5. – с. 570 – 577
35. Морозова, В. П. К вопросу об истинной распространённости монополярных периодических депрессий в населении / В. П. Морозова // Ж. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1982. - №9. – с. 99 – 105.
36. Мосолов, С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С. Н. Мосолов // МИА. С.-Пб, 1995. 568 с.
37. Мосолов, С. Н. Клиника и терапия биполярной депрессии / С. Н. Мосолов С. Н., Е. Г. Костюкова, А. В. Ушкалова. — М.: АМА-ПРЕСС. – 2009. – 48 с.
38. Муратов, В. А. Периодическое помешательство в клиническом, судебно-медицинском и патологоанатомическом отношениях (из курса клинических лекций) / В. А. Муратов // Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1903. – 4. – С. 902 – 940.

39. Муратов, В. А. Периодическое помешательство в клиническом, судебно-медицинском и патологоанатомическом отношениях (из курса клинических лекций) / В. А. Муратов // Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1903. – 5. – 1114 – 1131.
40. Нуллер, Ю. Л., Михаленко И. Н., Аффективные психозы, 1988
41. Павлова Л.К. «Ипохондрические ремиссии при шизофрении (клиника, типологическая дифференциация, терапия). Автореф... канд.мед. наук. М. – 2008. –
42. Паничева, Е. В. Сравнительная клинко-эпидемиологическая характеристика аффективных психозов и периодической шизофрении / Е. В. Паничева // Ж. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1975. – т. 75. - № 4. – с. 550 – 558.
43. Пантелеева Г. П. Лекарственная профилактика рецидивов эндогенных психозов / Г. П. Пантелеева, Л. И. Абрамова, Г. И. Копейко, Н. Е. Кравченко, В. А. Раюшкин // Социальная и клиническая психиатрия. – 1992. - №3. – с. 65 – 71.
44. Пантелеева, Г. П. О классификации в психиатрии. Систематика эндогенных психических заболеваний / Г. П. Пантелеева // Психиатрия. – 2005. – №3. – с. 10 – 19.
45. Панюшкина, Н. П. Хронические депрессивные состояния (клиника, лечение, реабилитация). Автореф. к.м.н. Москва.- 1980.- 25 с.
46. Протопопов, В. П. Проблема маниакально-депрессивного психоза / В. П. Протопопов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1957. – т. 57. – вып. 11.
47. Ракитская Н. Ю. Паническое расстройство, ассоциированное с депрессивными нарушениями (клинико-динамический, клинико-прогностический и реабилитационный аспекты) / Н. Ю. Ракитская // Дисс...к.м.н. – Томск. – 2009. – 181 с.
48. Смулевич, А. Б. Проблема ремиссий при шизофрении: клинко-

- эпидемиологическое исследование // А. Б. Смулевич, А. В. Андрющенко, Д. А. Бескова // Ж. Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – 5. – С. 5-14.
49. Смулевич, А. Б. Дубницкая Э. Б. Депрессия – актуальные проблемы систематики / А. Б. Смулевич, Э. Б. Дубницкая // Кардиология. - 2012. - № 112. – с. 11-20.
50. Смулевич, А. Б., Дубницкая Э. Б. Транснозологическая ритмологическая модель депрессий (к проблеме классификации аффективных расстройств) / А. Б. Смулевич, Э. Б. Дубницкая // Ж. Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. – 2013. № 5. – с. 4 – 11.
51. Смулевич, А. Б., Смирнова К. В. О клинической дифференциации психогенных депрессий / Ж. Психиатрия. – 2013. - №1.
52. Смулевич А. Б. Тревожная депрессия: проблема типологии и конституционального предрасположения / А. Б. Смулевич, Э. Б. Дубницкая, В. В. Читлова // Ж. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – №1. – с. 56 – 68.
53. Смулевич, А. Б. Ремиссии при аффективных заболеваниях: эпидемиология, психопатология, клинический и социальный прогноз, вторичная профилактика / А. Б. Смулевич, А. В. Андрющенко, Д. В. Романов, Н. В. Захарова // Ж. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. - №3. – с. 4 – 13.
54. Смулевич, А. Б. Эффективность и безопасность применения Вальдоксана (агомелатина) при лечении депрессий в междисциплинарных отделениях общемедицинской сети (наблюдательная программа ФОРУМ) / А. Б. Смулевич, А. В. Андрющенко, А. Ю. Бражников, Н. В. Захарова, Д. В. Романов, М. А. Самушия, Я. К. Галецкайте, Б. А. Волель // Психические расстройства в общей медицине. – 2014. – № 2. – с. 24 – 40.
55. Суханов, С.А. Циклотимия и психастения и их отношение к неврастении. Русский врач. – 1903. – №3. – 79-81.

56. Тиганов, А.С. Клиническая психопатология; под общ, ред А.С. Тиганова. – М. : Медицина, 1999.
57. Целищев, О. В. Вертоградова О. П. Варианты терапевтической динамики депрессивных идей при применении различных схем тимоаналептической терапии у больных рекуррентной депрессией // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10. - №2. – С. 313-317.
58. Циркин, С. Ю. Концептуальная диагностика функциональных расстройств при шизофрении: диатез и шизофрения / С. Ю. Циркин // Социальная и клиническая психиатрия. – 1995. – № 2. – С. 114 – 118.
59. Чиж, В. Ф. Учебник психиатрии / В. Ф. Чиж // Юрьев. Типография К. Маттисена. – 1902. – с. 357 – 428.
60. Шостакович, Б. В. О классификации психопатий / Б. В. Шостакович // Ж. Невропат.и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1988. – № 88 (11). – Р. 1675 – 1684.
61. Шостакович, Б. В. Расстройства личности (психопатии) в судебно-психиатрической практике. – М., 2006; 172 с.
62. Эрлицкий, А. Ф. Клиническія лекціи по душевным болезням / А. Ф. Эрлицкий // С.-Петербург. Издание Н. П. Петрова. – 1896. – с. 189 – 201.
63. Ястребов, Д. В. Протекающая с сенситивными идеями отношения социальная фобия при эндогенных заболеваниях / Д. В. Ястребов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1999. – № 12. – с. 24-29.
64. Abramson, L. Y. A paradox in depression: Uncontrollability and selfblame / Н. А. Sackeim // Psychological Bulletin. – 1977. – №84. – Р. 838 – 851.
65. Akiskal, H. Cyclothymic, hyperthymic, and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders / К. Akiskal // American Psychiatric Press Review of Psychiatry. – 1992. – №11. – Р. 43–62..
66. Akiskal, H. Dysthymia, cyclothymia and related chronic subthreshold mood disorders / M.G. Gelder, J.J. Lopez-Ibor, N.C.A ndreasen N (eds) // The New

- Oxford textbook of psychiatry. – Oxford University Press: London. – 2000. – P. 736 – 749.
67. Akiskal, H.S. Personality as a mediating variable in the pathogenesis of mood disorders: Implications for theory, research and prevention / H. S. Akiskal // Depressive illness: Prediction of course and outcome. – 1988. – P. 113 – 146.
 68. Alnaes, R. Personality and personality disorders predict development and relapses of major depression / S. Torgersen // Acta Psychiatr. Scand. – 1997. – № 95 (4). – P. 336 – 42.
 69. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, 2000
 70. American Psychiatric Association (2010) (Eds: Gelenberg, AJ, Freeman, MP, Markowitz, JC, Rosenbaum, JF, Thase, ME, Trivedi, MH, Van Rhoads, RS). Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, 3rd Edition
 71. Angst, J. Depressive Syndrome in einer Kohorte junger Erwachsener im Längsschnitt / J. Angst, A. Dobler-Mikola // In: Olbrich RG (ed) Prospektive Verlaufsforschung in der Psychiatrie. Springer, Berlin Heidelberg New York. –1988. – pp. 67-81
 72. Angst, J. Recurrent brief depression as an indicator of severe mood disorders / L. Pezawas, S. Kasper // International Rev. Psychiatry. – 2005. – № 17 (1). – P. 63 – 70.
 73. Angst, J. The course of affective disorders / J. Angst // Psychopathology. – 1986. – № 19 (2). – 47 – 52.
 74. Angst, J. Recurrent brief depression: a new subtype of affective disorder / K. Merikangas, P. Scheidegger, W. J. Wicki // Affect. Disord. – 1990. – № 19(2). – P. 87 – 98.
 75. Angst, J. The history and concept of recurrent brief depression / J. Angst // Eur. Arch. Psychiatry Clin Neurosci. – 1994. – № 244 (4). – P. 171 – 173.

76. Anton, S. F. Long-term treatment of depression with nefazodone / D.S. Robinson, D.L. Roberts et al. // *Psychopharmacology Bulletin*. – 1994. – № 30 (2). – P. 165 – 169.
77. Austin, M. P. Cognitive function in major depression / Ross M., Murray C., O'Carroll R.E., Embeier K. P., Goodwin G.M. // *J. Affect. Disord.* 1992 May; 25(1): pp. 21-9.
78. Austin, M. P. Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? / P. Mitchell, K. Wilhelm, G. Parker, I. Hickie, H. Brodaty, J. Chan, K. Eyers, M. Milic, Hadzi-Pavlovic D. // *Psychol Med.* – 1999. – № 29 (1). – P. 73 – 85.
79. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression, 2004
80. Baillarger, J. Bipolar disorder. 1854 // *Vertex*. –2001. - №12(43). – p. 64-69.
81. Baldessarini, R. J. Illness Risk Following Rapid Versus Gradual Discontinuation of Antidepressants // *American Journal of Psychiatry*. – 2010. – №167. – P. 934 – 941
82. Bauer, M. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions / P.C. Whybrow, J. Angst, M. Versiani, H.J. Möller // *World J Biol Psychiatry*. – 2002.– № 3(2). – P.69– 86.
83. Beck, A. T. Cognitive models of depression / A. T. Beck // *Cogn Psychother.* – 1987. –Vol. 1. – pp. 5-37.
84. Berlanga, C., Heinze, G., Torres, M., Apiquian, R., Cabellero, A., 1999. Personality and clinical predictors of recurrence in depression. *Psychiatric Services* 50 (3), 376–380.
85. Bhardwaj, A. Cognitive deficits in euthymic patients with recurrent depression /

- A. Bhardwaj, P. Wilkinson, C. Sharma, C. Srivastata, M. Sharma // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2010. – № 198 (7). – P.513 – 515.
86. Bialos, D. Recurrence of depression after discontinuation of long-term amitriptyline treatment / E. Giller, P. Jatlow et al. // *American Journal of Psychiatry.* – 1982. – №139 (3). – P. 325 – 329.
87. Bockting, C. L. Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression / DELTA study group: M. C. ten Doesschate, J. Spijker, P. Spinhoven, M. W. Koeter, A. H. Schene // *Psychother. Psychosom.* – 2008. – № 77(1). – P. 17-26.
88. Bockting, C. L. Depression Evaluation Longitudinal Therapy Assessment Study Group. Prediction of recurrent depression and the influence of consecutive episodes on vulnerability for depression: a 2-year prospective study // P. Spinhoven, M. W. Koeter, L. F. Wouters, A. H. Schene // *J. Clin. Psychiatry.* – 2006. – № 67(5). – P. 747 – 755.
89. Bockting, C. L. Lower cortisol levels predict recurrence in remitted patients with recurrent depression: a 5,5 year prospective study / A. Lok, I. Visser, J. Assies, M. W. Koeter, A. H. Schene – DELTA study group // *Psychiatry Res.* – 2012. – № 30 (200). – P.281 – 287.
90. Bolland, R. J. The Course of Depression Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress / K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle, C. Nemeroff // *American College of Neuropsychopharmacology.* – 2002. –Chapter 69. – P. 1009 – 1015.
91. Brebion, G. Discrimination and response bias in memory: effects of depression severity and psychomotor retardation // M. J. Smith, D. Widlocher // *Psychiatry Res.* – 1997. – № 70 (2). – P. 95 – 103.
92. Broadaty, H. 25-year longitudinal, comparison study of the outcome of depression/ G. Luscombe, C. Peisah, K. Anstey and G. Andrews // *Psychological Medicine.* – 2001. – № 31. – P. 1347 – 1359.
93. Canadian Psychiatric Association and Canadian Network for Mood and Anxiety

Treatments. Clinical guidelines for the treatment of depressive, 2001.

94. Claghorn, J. L. A double-blind comparison of paroxetine with imipramine in the long-term treatment of depression / J.P. Feighner // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1993. – №13 (6 Suppl 2). – P. 23 – 27.
95. Clark, L. A. Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. / D. Watson, S. Mineka // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1994. – № 103(1). – P. 103 – 116
96. Clayton, P. J. Mood disorder in women professionals. / S. Marten, M. A. Davis, E. Wochnik // *J. Affect. Disord.* – 1980. – № 2. – P. 37 – 46.
97. Clinical Practice Guideline Number 5: Depression in Primary Care, 1993
98. Colman, I. Predictors of long-term prognosis of depression / K. Naicker, Y. Zeng et al. // *CMAJ*. – 2011. – № 183. – P. 1969 – 1976.
99. Cook, B. L. Unipolar depression in the elderly. Reoccurrence on discontinuation of tricyclic antidepressants / P. M. Helms, R. E. Smith, M. Tsai // *Journal of Affective Disorders*. – 1986. – №10 (2). – P. 91 – 94.
100. Coppen, A. Continuation therapy with amitriptyline in depression / K. Ghose, S. Montgomery et al. // *British Journal of Psychiatry*. – 1978. – № 133. – P. 28 – 33.
101. Cyranowski, J. M. Personality pathology and outcome in recurrently depressed women over 2 years of maintenance interpersonal psychotherapy / et al. // *Psychological Medicine*. – 2004. – № 34 (04). – P. 659 – 669.
102. Delaye, J.B. Etude sur la folie à formes alternantes / J. B. Delaye// *J. Méd. Toulouse* 1860. – 1–36.
103. Deny, G. La cyclothymie // G. Deny // *La Semaine médicale*. – 1908. – 15 p.
104. Dobson, K. S. Randomized Trial of Behavioral Activation, Cognitive Therapy, and Antidepressant Medication in the Prevention Relapse and Recurrence in Major Depression. // Hollon, S. D., Dimidjian, S., Schmalings, K. B., Kohlenberg, R. J., Gallop, R. // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. - 2008.- № 76. – pp. 468-477.

105. Dombrovski, A. Y. Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression // A. Y. Dombrovski, B. H. Mulsant, P. R. Houck, S. Mazumdar, E. J. Lenze, C. Andreescu, J. M. Cyranowski, C. F. Reynolds III, M.D.1 // *J. Affect. Disord.* – 2007. – № 103(1-3). – P. 77 – 82.
106. Dombrovski, A. Y. Which symptoms predict recurrence of depression in women treated with maintenance interpersonal psychotherapy? / J. M. Cyranowski, B. H. Mulsant, P. R. Houck, D. J. Buysse, C. Andreescu, M. E. Thase, A. G. Mallinger, E. Frank, // *Depress Anxiety.* – 2008. – № 25(12). – P. 1060 – 1066.
107. Dupuy, J.M. A critical review of pharmacotherapy for major depressive disorder / M. J. Ostacher, J. Huffman, R. H. Perlis, A. A. Nierenberg // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2011. – № 14(10). – P. 1417 – 1431.
108. Eaton, W.W. Population-Based Study of First Onset and Chronicity in Major Depressive Disorder /H. Shao, G. Nestadt et al. // *Archives of General Psychiatry.* – 2008. – № 65(5). – P. 513 – 520.
109. Emmelkamp P. M. G., A. Benner, A. Kuipers, A. Kuipers, G. A. Feiertag, H. C. Koster Comparison Of Brief Dynamic And Cognitive-behavioural therapies in avoidant personality disorder. *British Journal Of Psychiatry.* – 2006. - №189. – 60-64.
110. Emslie, G. J. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: A randomized placebo-controlled multisite trial / D. Ventura, A. Korotzer, S. Tourkodimitris // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* – 2009. – № 48 (7). – P. 721 – 729.
111. Emslie, G. J. Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: A double-blind, placebo-controlled study / J. H. Heiligenstein, S. L. Hoog et al. // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* – 2004. – № 43 (11). – P. 1397 – 1405.
112. Enns, M. W. Personality dimensions and depression: review and commentary / B. J. Cox // *Can. J. Psychiatry.* – 1997. – № 42 (3). – P. 274 – 284.

113. Ezquiaga, E. Factors associated with outcome in majordepression: a 6-month prospective study / A. Garcia, F. Bravo, T. Pallares // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. – 1998. – № 33. – P. 552 – 557.
114. Falret, J. Memoire sur la folie circulaire // Bulletin de la Academie Imperiale de Medicin (Paris). – 1854. - №19. – C. 382–400.
115. Faravelli, C. Depressive relapses and incomplete recovery from index episode / A. Ambonetti, S. Pallanti, A. Pazzagli // American Journal of Psychiatry. – 1986. – № 143. – P. 888 – 891.
116. Fava, G. A. Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder / S. Grandi, M. Zielezny, R. Canestrari, M.A. Morphy // Am. J. Psychiatry. – 1994. – №151. – P. 1295 – 1299.
117. Fava, G. A. Psychosocial determinants of recovery in depression / G. A. Fava // Dialogues Clin. Neurosci. – 2008. – № 10(4). – P. 461– 472.
118. Fava, G. A. The concept of recovery in major depression / Ch. Ruini, C. Belaise // Psychological Medicine. – 2007. – №37. – P. 307 – 317.
119. Frank, E. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression / D. J. Kupfer, J. M. Perel et al. // Archives of General Psychiatry. –1990. – № 47. – P. 1093 – 1099.
120. Frank, E. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence / R. F. Prien, R. B. Jarrett, M. B. Keller, D. J. Kupfer, P. W. Lavori, A.J. Rush, M. M. Weissman // Archives of General Psychiatry. – 1991. – № 48. – P. 851 – 855.
121. Gastó, C. Residual symptoms in elderly major depression remitters / V. Navarro, R. Catalán, M.J. Portella, T. Marcos // Acta Psychiatr. Scand. – 2003. – № 108. – P. 15 – 19.
122. Geddes, J. R. Treatment of bipolar disorder / Miklowitz D. J. // Lancet. – 2013. – № 11 – 381 (9878). – P. 1672 – 1682.
123. Gilaberte, I. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: A double-

- blind study / A. L. Montejo, J. de la Gandara et al. // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2001. – № 21(4). – P. 417 – 424.
124. Golin, S. The causality of causal attributions in depression: A cross-lagged panel correlational analysis / P. D. Sweeney, D. E. Shaffer // *Journal of Abnormal Psychology*. – 1981. – № 90. – P. 14 – 22.
125. Goodwin, G. M. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial / R. Emsley, S. Rembry et al. // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2009. – № 70 (8). – P. 1128 – 1137.
126. Gortner, E.T. Cognitive– behavioral treatment for depression: Relapse prevention / J. K. Gollan, K. Dobson, N.S. Jacobson // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 1998. – 66. – pp. 377–384.
127. Gorwood, P. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder / E. Weiller, O. Lemming, C. Katona // *American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2007. – №15 (7). – P. 581 – 593.
128. Gorwood, P. Treatment response in major depression: effects of personality dysfunction and prior depression / F. Rouillon, C. Even, B. Falissard, E. Corruble, P. Moran // *The British Journal of Psychiatry*. – 2010. – № 196. – P. 139 – 142.
129. Gregory, M. S. *Annual Report of Bellevue and Allied Hospitals*. New York. – 1908
130. Gregory, M. S. Transient attacks of manic-depressive insanity / M. S. Gregory // *Medical Record*. – 1915. – № 88. – P. 1040 – 1044.
131. Grilo, C. M. Two-Year Prospective Naturalistic Study of Remission From Major Depressive Disorder as a Function of Personality Disorder Comorbidity / C. M. Grilo, Ch. A. Sanislow, M. T. Shea, A. E. Skodol, R. L. Stout, J. G. Gunderson, Sh. Yen, D. S. Bender et al. // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2005. – № 73(1). – P. 78 – 85.
132. Grunze et al. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry Guidelines*

- for Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part I: Treatment of Bipolar Depression // *World J. Biol. Psychiatry*. - (2002) 3, 115-124.
133. Gunderson, J. G. Personality and vulnerability to affective disorders / J. Treibwasser, K. A. Phillips, C. N. Begin – In: Cloninger C. R. editor. *Personality and psychopathology*. Washington (DC): American Psychiatric Association Press. – 1999. – P. 3–32
134. Gureje O., Maj M. et al., Образовательная программа по депрессивным расстройствам (редакция 2008 г.), ВОЗ (перевод под ред. В.Н. Краснова) М. – 2010. – 119 с.
135. Hammar, Å. Automatic and effortful information processing in unipolar major depression / Å. Hammar // *Scand. J. Psychol.* – 2003. – № 44. P. 409 – 413.
136. Hammar, Å. Cognitive Functioning in Major Depression – A Summary / G. Årdal // *Front. Hum. Neurosci.* – 2009. – № 3 (26). – P. 1 – 7.
137. Hart, A. B. Predicting Recurrence of Major Depressive Disorder in Young Adults: A Prospective Study / W. E. Craighead, L. W. Craighead // *Journal of Abnormal Psychology*. – 2001. – Vol. 110. – № 4. – P. 633 – 643.
138. Hasselbalch, B. J. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review / U. Knorr, L.V. Kessing // *J. Affect. Disord.* – 2011. – № 134 (1-3). – P. 20 – 31.
139. Head, H. Certain mental changes that accompany visceral disease / H. Head // *The Goulstonian Lectures for 1901*. – *Brain*. – 1901. – vol. 24. – pp. 345-429.
140. Hoche A. Über die leichteren Formen des periodischen Irreseins. Carl Meinhold, Halle/Saale. – 1897. – P. 9.
141. Hochstrasser, B. Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: Placebo-controlled study of maintenance therapy / P.M. Isaksen, H. Koponen et al. // *British Journal of Psychiatry*. – 2001. – № 178. – P. 304 – 310.
142. Hollon, S.D. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications

- inmoderate to severe depression // R. J. DeRubeis, R. C. Shelton, J. D. Amsterdam, R. M. Salomon, J. P. O'Reardon, M. L. Lovett, P. R. Young, K. L. Haman, B. B. Freeman, R. Gallop // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. – № 62. – P. 417 – 427.
143. Hollon, S. D. Treatment and Prevention of Depression / M. E. Thase, J. C. Markowitz // *J. of American Psychological Society*. – 2002. – Vol. 3. – P. 2 – 77.
144. Hung, Ch-I. Residual Symptoms Related to Physical and Panic Symptoms at Baseline Predict Remission of Depression at Follow-Up / Ch.-Y. Liu, Sh.-J. Wang, Ch.-H. Yang // *Psychopathology*. Published online: 2013. – May 3. – P. 1 – 6. – DOI: 10.1159/000348583
145. Ilardi, S. S. Modeling Relapse in Unipolar Depression: The Effects of Dysfunctional Cognitions and Personality Disorders / W. E. Craighead, D. D. Evans // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 1997. – Vol. 65. – № 3. – P. 381 – 391.
146. Ilardi, S. S. Modeling Relapse in Unipolar Depression: The Effects of Dysfunctional Cognitions and Personality Disorders / W. E. Craighead, D. D. Evans // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 1997. – № 65 (3). – P. 381 – 391.
147. Ilsley, J. E. An analysis of memory dysfunction in major depression / A. P. R. Moffoot, R. E. O'Carroll // *Journal of Affective Disorders*. – 1995. – № 35. – P. 1–9.
148. International Personality Disorder Examination – IPDE, BO3, 1996
149. Israel, J. The Impact of Residual Symptoms in Major Depression. / J. Israel // *Pharmaceuticals*. – 2010. – № 3. – P. 2426 – 2440.
150. Israel, J.A. Remission in depression: definition and initial treatment approaches / *J. Psychopharmacol.* – 2006. – № 20. – P. 5 – 10.
151. Iwaki, Sh. Treatment-resistant residual insomnia in patients with recurrent major depressive episodes / Sh. Iwaki // *Sleep and Biological Rhythms*. – 2012. – № 10. – P. 202 – 211.

152. Judd, L.L. Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder / H. S. Akiskal, P. J. Zeller, M. Paulus, A. C. Leon, J. D. Maser, et al. // *Archives of General Psychiatry*. – 2000. – № 57. – P. 375–380.
153. Judd, L. L. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse // H. S. Akiskal, J. D. Maser, P. J. Zeller, J. Endicott, W. Coryell, M. P. Paulus et al. // *J Affect Disord*. – 1998. – №50. – P. 97–108.
154. Judd, L. L. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness. / M. J. Paulus, P. J. Schettler, H.S. Akiskal, J. Endicott, A.C. Leon, J. D. Maser, T. Mueller, D. A. Solomon, M. B. Keller // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – №157 (9). – P. 1501 – 1504.
155. Judd, L. L. A Prospective 12-Year Study of Subsyndromal and Syndromal Depressive Symptoms in Unipolar Major Depressive Disorders / H. S. Akiskal, J. D. Maser, P. J. Zeller, J. Endicott, W. Coryell, M.P. Paulus, Kunovac J.L., Leon A.C., Mueller T.I. et al // *Archives of General Psychiatry*. – 1998. – №55 (8). – P. 694 – 700.
156. Kahn, E. Die psychopathischen Persönlichkeiten / E. Kahn // In: Bumke O (Hrsg) *Handbuch der Geisteskrankheiten*. Springer. – Berlin. – 1928. – pp. 227–487.
157. Kamijima, K. A placebo-controlled, randomized withdrawal study of sertraline for major depressive disorder in Japan / T. Burt, G. Cohen, et al. // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2006. – № 21 (1). – P. 1 – 9.
158. Kanai, T. Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors / Takeshi H. et al. // *Psychological Medicine*. – 2003. – № 33 (05). – P. 839 – 845.
159. Kanai, T. Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors / Takeshi H. et al. // *Psychological Medicine*. – 2003. – № 33 (05). – P. 839 – 845.
160. Karp, J. F. Relationship of Variability in Residual Symptoms with Recurrence of

- Major Depressive Disorder During Maintenance Treatment / D. J. Buysse, P. R. Houck et al. // *American Journal of Psychiatry*. – 2004. – № 161. – P. 1877 – 1888.
161. Keller, M. B. The prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study: Outcomes from the 2-year and combined maintenance phases / M.H. Trivedi, M.E. Thase et al. *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2007. – № 68 (8). – P. 1246 – 1256.
162. Keller, M. B. The prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study: Outcomes from the acute and continuation phases / M.H. Trivedi, M.E. Thase et al. *Biological Psychiatry*. – 2007. – № 62 (12). – P. 1371 – 1379.
163. Kendler, K. S. A longitudinal twin study of personality and major depression in women / M. C. Neale, R. C. Kessler, A. C. Heath, L. J. Eaves // *Archives of General Psychiatry*. – 1993. – № 50. – P. 853 – 862.
164. Kennedy, N. Longitudinal syndromal and sub-syndromal symptoms after severe depression: 10-year follow-up study / R. Abbot, E. S. Paykel // *British Journal of Psychiatry*. – 2004. – № 184. – P. 330 – 336.
165. Kennedy, S. Full remission: a return to normal functioning / S. Kennedy // *J. Psychiatry Neurosci*. – 2002. – № 27(4). – P. 233 – 234.
166. Kirn, L. Die periodischen psychozen. Eine klinische Abhandlung / L. Kirn // Stuttgart. – 1878. – 114.
167. Klerman, G. L. Treatment of depression by drugs and psychotherapy / A. Dimascio, M. Weissman et al. // *American Journal of Psychiatry*. – 1974. – № 131(2). – P. 186 – 191.
168. Klysner, R. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: Placebo-controlled study of maintenance therapy / J. Bent-Hansen, H.L. Hansen et al. // *British Journal of Psychiatry*. – 2002. – №181. – P. 29 – 35.
169. Kocsis, J. H. Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER

- in a 1-year maintenance phase from the PREVENT Study / M.E. Thase, M.H. Trivedi et al. // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2007. – № 68 (7). – P. 1014 – 1023.
170. Kornstein, S. G. Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: A randomized, placebo-controlled trial / A. Bose, D. Li et al. // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2006. – № 67(11). – P. 1767 – 1775.
171. Краепелин, Е. Manic-depressive insanity and paranoia / Е.Краепелин // *Edinburg*. – 1921. – P. 149 – 150.
172. Kraft-Ebing К., *Psychiatrie* / К. Крафт-Эбинг; Перев. А. Черемшанский – 2-е изд., – С-Пб.: тип. Стасюлевича, - 1890. – 921 с.
173. Kraines, S. H. Therapy of the chronic depressions / S. Kraines // *Dis. Nerv. Syst*. – 1967. – №28 (9). – P. 577 – 584.
174. Kretschmer E. *Körperbau und Charakter*. Berlin. 1921.
175. Kupfer, D. J. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression / E. Frank, J. M. Perel et al. // *Archives of General Psychiatry*. – 1992. – № 49 (10). – P. 769 – 773.
176. Ladee, G. A. *Hypochondrische Syndromes*. Amsterdam-London-NY. – 1966.
177. Lam, R. W. Full Remission in Depression: Focus on Metaanalyses / S. H. Kennedy // *Can. J. Psychiatry*. – 2004. – № 49 (11). – P. 17 – 26.
178. von Leuter, H. Phasen uber dauern der Persönlichkeits wandel und persistierende Symptome bei der endogenen Depression / H. von Leuter // *Das Depressive Syndrome*. Uerban& Schwarzenberg. 1968. – pp. 127 – 152.
179. Lavori, P.W. Reccurence after recovery in unipolar major depressive disorder: An observational follow-up study of clinical predictors and somatic treatment as a mediating factor / M.B. Keller et al. // *International Journal of Methods in Psychological research*. – 1994. – P. 211 – 229.
180. Lemke, R. *Neurologie und Psychiatry* / R. Lemke // *Grundlinien fur Studium und Praxix*. Leipzig 1960
181. Leonhard K. *Aufteilung der endogenen Psychosen*. – Berlin, 1957.

182. Lopez-Ibor, J. J. Depressive Äquivalente. Das depressive Syndrom / J. J. Lopez-Ibor // – Berlin. – 1968. – p. p. 127-132.
183. Maj, M. Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study / F. Veltro, S. Pirozzi, S. Lobracc, L. Magliano // American Journal of Psychiatry. – 1992. – № 149. – P. 795 – 800.
184. Mattisson, C. The long-term course of depressive disorders in the Lundby Study / M. Bogren, V. Horstmann, P. Munk-Jorgensen, P. Nettelbladt // Psychological Medicine. – 2007. – № 37 (6). – P. 883 – 891.
185. McGrath, P. J. Predictors of relapse in a prospective study of fluoxetine treatment of major depression / J. W. Stewart, F. M. Quitkin et al. // American Journal of Psychiatry. – 2006. – № 163(9). – P. 1542 – 1548.
186. McIntyre, R. S. Cognition in Major Depressive Disorder / D. S. Cha, J. K. Soczynska // Oxford psychiatry library. 2014
187. McIntyre, R. S. Measurable outcomes in psychiatric disorders: remission as a marker of wellness / A. Fallu, J. Z. Konarski // Clin. Ther. – 2006. – № 28 (11). – P. 1882 – 1891.
188. Menza, M. Residual symptoms in depression: can treatment be symptom-specific? / H. Marin, R. S. Opper // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – № 64 (5). – P. 516 – 523.
189. Mindham, R. H. An evaluation of continuation therapy with tricyclic antidepressants in depressive illness / C. Howland, M. Shepherd // Psychological Medicine. – 1973. – № 3 (1). – P. 5 – 17.
190. Mindham, R. H. Continuation therapy with tricyclic antidepressants in depressive illness / C. Howland, M. Shepherd // The Lancet. – 1972. – №2 (7782). – P. 854 – 855.
191. Montgomery, S. A. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: A randomized, doubleblind, placebo-controlled discontinuation study / S. H. Kennedy, G. D. Burrows et al. // International Clinical Psychopharmacology. – 2004. – № 19

- (5). – P. 271 – 380.
192. Montgomery, S. A. Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: A doubleblind placebo-controlled study / P.E. Reimitz, M. Zivkov // *International Clinical Psychopharmacology*. – 1998. – № 13 (2). – P. 63 –73.
193. Montgomery, S. A. The duration, nature and recurrence rate of brief depressions / D. Montgomery, D. Baldwin, M. Green // *Prog. Neuro Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 1990. – №14. – P. 729 – 735.
194. Mueller, T. I. Recurrence After Recovery From Major Depressive Disorder During 15 Years of Observational Follow-Up // A. C. Leon, M. B. Keller, D. A. Solomon, et al. // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – № 156. – P. 1000 – 1006.
195. Naismith, S. Neuropsychological Performance in Patients With Depression is Associated With Clinical, Etiological and Genetic Risk Factors / I. Hickie, K. Turner, C. Little, V. Winter, P. Ward, K. Wilhelm, P. Mitchell, G. Parker // *Neuropsychology, Development and Cognition. Section A: Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. – 2003. – № 25 (6). – P. 866 – 877.
196. Nierenberg, A. A. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: A focus on treatment-resistant depression / L. M. DeCecco // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2001. – №62 [Suppl 16]. – P. 5–9.
197. Nierenberg, A. A. Prevention of Relapse and Recurrence in Depression: The Role of Long-Term Pharmacotherapy and Psychotherapy / T. J. Petersen, J. E. Alpert // *J Clin Psychiatry* – 2003. №64 [suppl 15]. – P. 13–17.
198. Nierenberg, A. A. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report / M. M. Husain, M. H. Trivedi, M. Fava, D. Warden, S. R. Wisniewski, S. Miyahara, A. J. Rush // *Psychological Medicine*. – 2010. – № 40 (01). – P. 41 – 50.

199. Nierenberg, A.A. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine / B. R. Keefe, V. C. Leslie, J. E. Alpert, J. A. Pava, J. J. Worthington, J. F. Rosenbaum, M. J. Fava // *Clin. Psychiatry.* – 1999. – № 60. – P. 221 – 225.
200. Nutt, D. J. International consensus statement on major depressive disorder / J. R. Davidson, A. J. Gelenberg, T. Higuchi, S. Kanba, O. Karamustafalioglu, G. I. Papakostas, K. Sakamoto, T. Terao, M. Zhang // *J. Clin. Psychiatry.* – 2010. – № 717 – P. 1 – 87
201. Oddo, C. Neurasthenie circulaire a forme alternante qoutidiende. *Revue de med.* – 1894. – № 19. – P. 409 – 411.
202. Opdyke, K. S. Effect of continuation treatment on residuals symptoms in late-life depression: how well is “well”? / C. F. Reynolds, E. Frank, et al. // *Depress. Anxiety.* – 1996/97. – № 4. – P. 312 – 319.
203. Ormel, J. Vulnerability befor, during and after a major depressive episode / A. Oldehinkel, W. Vollebergh // *Archives of General Psychiatry.* – 2004. – № 61. – P. 990 – 996.
204. Paskind, H. A. Brief Attacks of Manic-Depressive Depression / H. A. Paskind // *Arch. of Neur. and Psychiat.* – 1929. – № 22 (1). – P. 123 – 134.
205. Patkar, A. A. Atypical antipsychotic augmentation strategies in the context of guideline-based care for the treatment of major depressive disorder / C. U. Pae // *CNS Drugs.* – 2013. – № 27. – P. 29 – 37.
206. Patrick, H.T. Brief attacks of manic-depressive depression / H. T. Patrick // *Arch. Neurol. Psychiatry (Chicago).* – 1929. – № 22. – P. 133 – 134.
207. Paykel, E. S. Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy/ J. Scott, J. D. Teasdale et al. // *Archives of General Psychiatry.* – 1999. – № 56. – P. 829 – 35.
208. Paykel, E. S. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression / R. Ramana, Z. Cooper, H. Hayhurst, J. Kerr, A. Barocka // *Psychological Medicine.* – 1995. – № 25. – P. 1171 – 1180.

209. Perahia, D. G. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: A placebo- and paroxetine controlled trial / F. Wang, C. H. Mallinckrodt et al. // *European Psychiatry*. – 2006a. – № 21(6). – P. 367 – 378.
210. Perahia, D. G. Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: A randomized, double-blind, placebocontrolled trial / G. Maina, M.E. Thase et al. // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2009. – № 70 (5). – P. 706 –716.
211. Perugi, G. Are atypical depression, borderline personality disorder and bipolar II disorder overlapping manifestations of common cyclothymic diathesis? / M. Fornano, H.S.Akiskal // *World Psychiatry*. – 2011. – №10. – P. 45 – 51.
212. Petrilovitsch, N. Синдром недостаточности при фармакотерапии депрессивных состояний / N. Petrilovitsch // *Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. Доклады, представленные на симпозиуме 10-12 сентября 1970г. – Москва-Базель. – 1970. – с. 137 – 143.*
213. Pettit, J. W. Is Liability to Recurrent Major Depressive Disorder Present Before First Episode Onset in Adolescence or Acquired After the Initial Episode? / J. W. Pettit et al. // *Journal of Abnormal Psychology*. – 2013. – Vol. 122. – № 2. – pp. 353 – 358.
214. Pezawas, L. Recurrent brief depression – past and future / L. Pazawas, J. Angst, A. Gamma, V. Ajdacic, D. Eich, W. Rossel / *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2003. – 27. – pp. 75 – 83.
215. Pierre-Kahn, Dr. *La Cyclothymie. De la Constitution cyclothymique et de ses manifestations dépression et excitation intermittentes de Pierre-Kahn. Préface de M. G. Deny* // *Steinheil*. – 1909. – 252 P.
216. Pilowsky, I. Abnormal illness behavior (dysnosognosia) / I. Pilowsky // *Psychother. Psychosom*. – 1986. - № 46 (1-2). – pp. 76 – 84.
217. Pintor L., Torres X., Navarro V., Matrai S., Gastò C. Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4 year follow-up? *J. Affect. Disord.* 2004; 82:291-296.
218. Pohl E., *Die Melancholie nach dem neuesten Standpunkte der Physiologie und*

- auf Grundlageklinischer Beobachtungen / E. Pohl // Verlag J. G. Calve'schen Buchhandlung, Prag :Calve. – 1852. – XII. – 190 P.
219. Rado, S. Dynamics and classification of disturbances of behavioral / S. Rado // New York: Grune & Stratton– 1953.
220. Ramana, R. Remission and relapse in major depression:a two-year prospective follow-up study / E. S. Paykel et al. // Psychological Medicine. – 1995. – № 25. – P. 1161 – 1170.
221. Rapaport, M. H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes / A. Bose, H. Zheng // Journal of Clinical Psychiatry. – 2004. – № 65(1). – P. 44 – 49.
222. Reynolds, C. F. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: A randomized controlled trial in patients older than 59 years / E. Frank, J. M. Perel et al. // Journal of the American Medical Association. – 1999. – № 281(1). – P. 39 – 45.
223. Rickels, K. A multicenter, randomized, double-blind, placebo- ontrolled, parallel-group study of desvenlafaxine succinate for prevention of depressive relapse in adult outpatients with major depressive disorder / S.A. Montgomery, J.D. Guelfi, et al. // Presented at the 160th Annual Meeting of the American Psychiatric Association // 2007. – San Diego, California.
224. Romera, I. Residual symptoms and functioning indepression, does the type of residual symptommatter? A post-hoc analysis / V. Pérez, A. Ciudad, L. Caballero, M. Roca, P. Polavieja, I. Gilaberte // BMC Psychiatry. – 2013. – P. 13 – 51.
225. Rush, A. J. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report // M. H Trivedi, S. R. Wisniewski et al. // American Journal of Psychiatry. – 2006. – № 163. – P. 1905.
226. Ryff, C.D. Psychological well-being: Meaning, measurement, and implications for psychotherapy research / B. Singer // Psychotherapy and Psychosomatics.

- 1996. – № 65. – P. 14 – 23.
227. Sachs, G. Managing bipolar affective disorder // G. Sachs / London, Science Press, 2004; 146.
228. Schneider, K. Die Psychopathischen Persönlichkeiten. 2, wesentlich veränd. – Aufl., Leipzig und Wien, 1928. – IX. – 87. – p. 4.
229. Segal, Z. V., Antidepressant monotherapy versus sequential pharmacotherapy and mindfulness-based cognitive therapy, or placebo, for relapse prophylaxis in recurrent depression/ Bieling P., Young T., et al. // Arch Gen Psychiatry. – 2010. – 67(12). – pp. 1258-1264.
230. Shea, M.T. Course of depressive symptoms over follow-up. Findings from the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program / I.Elkin, S.D.Imber, S.M.Sotsky, J.T.Watkins, J.F.Collins, P.A.Pilkonis, E.Beckham, et al. // Archives of General Psychiatry.– 1992. – № 49. – 782 – 787.
231. Shelton, R. C. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder / G. I. Papakostas // Acta Psychiatr Scand. – 2008. – №117. – P. 253–25.
232. Shimoda, M. Über das manisch-depressive Irresein / M.Shimoda // Med Zischr Yonago. – 1950. – № 2. – P. 1 – 2.
233. Schule, G. РУКОВОДСТВО К ДУШЕВНЫМ БОЛЕЗНЯМ. — Харьков, 1880.— 303 с.
234. Simon, G. E. Long-term prognosis of depression in primary care/ G. E. Simon // Bull. World Health Organ. – 2000. – № 78. – P. 439 – 445.
235. Sollier, P. Sur une forme circulaire de la neurasthenie / P. Sollier // Revue de medicine. – 1893. – P. 1009.
236. Solomon, D. A. Multiple recurrences of major depressive disorder / M. B. Keller, A. C. Leon, T. I. Mueller, P. W. Lavori, M. T. Shea // American Journal of Psychiatry. – 2000. – № 157. – P. 229 – 233.
237. Spijker, J. A. N. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and

- Incidence Study (NEMESIS) / R. O. N. de Graaf, R. V. Bijl, A. T. F. Beekman, J. Ormel, W. A. Nolen // *British Journal of Psychiatry*. – 2002. – № 181(3). – P. 208 – 213.
238. Stein, M. K. Maintenance therapy with amitriptyline: A controlled trial / K. Rickels, C. C. Weise // *American Journal of Psychiatry* – 1980. – №137 (3). – P. 370 – 371.
239. Steinert C. Relapse rates after psychotherapy for depression - stable long-term effects? A meta-analysis / C. Steinert, M. Hoffman, J. Kruse, F. Leichering // *J. Affective Disorders*. – 2014. – 15 (168). – pp. 107 – 118
240. Stepanova E. A., Andryuschenko A. V., Albantova K. A. Psychosomatic (rhythmological) model of depression in cardiology. // *Traditions and Innovations in Psychiatry. WPA Regional Meeting Materials*. - June 10–12, St Petersburg, Russia, 2010.– C. 512.
241. Steunenbergh, B. Personality predicts recurrence of late-life depression // A.T.F. Beekman, D.J.H. Deeg, J.F.M. Kerkhof // *Journal of Affective Disorders*. – 2010. – № 123. – P. 164– 172.
242. Stransky, E. Das manisch-depressive Irresein. // E. Stransky / Leipzig und Wien: F. Deuticke, / *Handbuch d. Psychiatr Spez.* – Teil, 6. Abt. Leipzig, Wien. – 1911. – 272 p.
243. Strohmayer, W.: Manisch-depressive Irresein // Wiesbaden, Bergman, 1914. S. 1-69
244. Suppes, T. Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar I disorder: analysis of two large randomized, placebo-controlled trials / E. Vieta, U. Gustafsson, B. Ekholm // *DepressAnxiety*. – 2013. - № 30 (11). – P. 1089 – 1098.
245. Surtees, P. G. Future imperfect: the long-term outcome of depression / C. Barkley // *British Journal of Psychiatry*. – 1994. – № 164. – P. 327 – 341.
246. ten Doesschate, M. C. Prediction of recurrence in recurrent depression: a 5,5-year prospective study / C. L. Bockting, M.W. Koeter, A.N. Schene, DELTA

- Study // *J. Clin. Psychiatry*. – 2010. – № 71 (8). – P. 984 – 991.
247. Thase, M. E. Long-term nature of depression / M. E. Thase // *J Clin Psychiatry*. – 1999. – 60 (suppl 14). – P. 3–9; discussion 31–35.
248. Thase, M. E. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: A placebo-controlled double blind trial of recently remitted high-risk patients / A. A. Nierenberg, M. B. Keller et al. // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2001. – № 62 (10). – P. 782 – 788.
249. Thase, M.E. Relapse after cognitive behavior therapy of depression / A.D. Simmons, J. McGeary, J.F. Cabalane, C. Hughes, T. Harden, E. Friedman // *American Journal of Psychiatry*. – 1992. – № 149. – P. 1046 – 1052.
250. Thornicroft, G. The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the Assessment of Depressive Disorders / N. Sartorius // *Psychological Medicine*. – 1993. – № 23. – P. 1023 – 1032.
251. Tohen, M. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression / E. Vieta, J. Calabrese et al. / *Archives of General Psychiatry*. – 2003. – № 60. – P. 1079 – 1088.
252. van Londen, L. Three- to 5-year prospective follow-up of outcome in major depression / R. P. Molenaar, J. G. Goekoop, A. H. Zwinderman, H.G. Rooijmans // *Psychological Medicine*. – 1998. – № 28(3). – P. 731 – 735.
253. Verbeck, E. La psychopathie / E. Verbeck // *Psychiat. Neurolog. Basel*. – 1960. – №3 (139). – pp. 140 -178.
254. Vittengl, J. R. Clarac L. A., Jarrett R. B. Continuation-Phase Cognitive Therapy's Effects on Remission and Recovery from Depression / J. R. Vittengl, L. A. Clarac, R. B. Jarrett // *J Consult Clin Psychol*. – 2009. – 77(2). – pp. 367–371.
255. Vuorilehto, M. S. Course and outcome of depressive disorders in primary care: a prospective 18-month study / T. K. Melartin, E. T. Isometsä // *Psychological Medicine*. – 2009. – № 39. – P. 1697 – 1707
256. Weihs K.L. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively de-

- creases the risk for relapse of depression / T. L. Hosler, S.R. Batey, J. A. Ascher, C. Bolden-Watson et al. // *Biol. Psychiatry*. – 2002. – 1. – 51 (9). – pp. 753 – 761.
257. Weissman, M. M. Personality and the Prediction of Long-Term Outcome of Depression // B. A. Prusoff, G. L. Klerman // *American Journal of Psychiatry*. – 1978. – № 135 (7). – P. 797 – 800
258. Whitmer G. On the nature of dissociation / G. Whitmer // *Psychoanal.Q.* – 2001. – № 70 (4). – pp. 807- 837.
259. Weitbrecht, H. J. Zur Typologie depressiver Psychosen / H. J. Weitbrecht // *Forsch. Neurol. Psychiat.* – 1952. – № 2077 – P. 247.
260. Zajecka, J. Treating Depression to Remission / J. Zajecka // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003. – № 64 [suppl15]. – P. 7 – 12.
261. Zien Th. Руководство к психиатрии для врачей и студентов. С-Пб. - 1897.- с. 334-344.
262. Zimmerman, M. How should residual symptoms be defined in depressed patients who have remitted? / J. Martinez, N. Attiullah, M. Friedman, C. Toba, D. A. Boerescu // *Comprehensive Psychiatry*. – 2013. – № 54. – P. 91– 96.
263. Zuckerman, D. M. Personality as a predictor of psychotherapy and pharmacotherapy outcome for depressed outpatients / B. A. Prusoff, M. M. Weissman, N. S. Padian // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 1980. – № 48(6). – P. 730 – 735

ПРИЛОЖЕНИЯ

В приложениях представлены фото (PrintScreen) электронной базы данных, скомпилированной в формат *.mdb с эргономичным интерфейсом ввода данных в среде MS Access 2010, учитывающей 987 параметров (переменных), включая оценку социодемографических показателей, психопатологических (в том числе –аффективных, неаффективных, личностных расстройств), соматических, поведенческих характеристик, а также данных психометрического обследования..

Приложение А – модуль 1 «Социодемография»

Приложение Б – модуль 2 «Состояние на момент обследования»

Приложение В – модуль 3 «Анамнез»

Приложение Г – модуль 4 «Конституционально-личностное предрасположение»

Приложение Д – модуль 5 «Индекс биполярности».

Приложение А.

Module_1

Модуль 1 "Социодемография"

Введенные ID: 0253, 0254, 0255, 0256, 0257, 0258, 0259, 0260, 0261

ID: Центр:

Дата визита: Данные исходного документа (история болезней, амб.карты и т.п.):

ФИО:

Дата рождения: Год рождения (только если нет точной даты рождения):

Возраст: Пол: Мужской Женский

Демографические данные

Семейный статус:

- Никогда не был(а) женат/замужем
- Женат/замужем, официально
- Женат/замужем, гражданский брак
- Разведен(а), живет вместе
- Разведен(а), живет отдельно
- Вдовец, вдова

Дети:

- Детей нет
- 1 ребенок
- 2 и более детей

Образование:

- Неполное среднее
- Среднее
- Среднее специальное
- Высшее, одно
- Высшее, два и более
- Ученая степень

Социально-трудовой статус:

- Учащийся
- Рабочий
- Человек творческого или научного труда
- Служащий фирм, менеджеры
- Гос. служащий
- Предприниматель
- Руководитель
- Безработный (допенсионного возраста)
- Пенсионер

Диагноз психического расстройства:

Диагноз соматического заболевания:

Число дней лечения амбулаторно или стационарно в течение последних 12 месяцев:

- Число дней лечения в поликлинике: 0
- Число дней лечения в соматическом стационаре: 0
- Число дней лечения в ПНД или у психиатра частным образом: 0
- Число дней лечения в психиатрической больнице: 0

Наблюдение и лечение у психиатра в течение жизни (включая настоящее обращение):

Амбулаторно:

- Нет
- 1-2 раза
- 3 раза и более

Госпитализация:

- Нет
- 1-2 раза
- 3 раза и более

Инвалидность нет

Соматическое заболевание:

- I группа
- II группа
- III группа

Психическое заболевание:

- I группа
- II группа
- III группа

Диагноз (или шифр МКБ-10) для обоснования инвалидности:

Курение табака

Статус курения:

- Никогда не курил
- Бросил > 2 лет назад
- Бросил < 2 лет назад
- Продолжает курить

Общая длительность курения в течение жизни (лет): 0

Выкуривает (выкуривал) сигарет в день: 0

Индекс курильщика (пачка-лет): 0

Употребление алкоголя

Некрепкие напитки:

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Крепкие напитки:

- 0 Не употребляет
- 1 1-2 раза в неделю или реже
- 2 Чаше 2 раз в неделю
- 3 Ежедневно
- 4 Запол не более 1-2 раз в год
- 5 Запол более 2 раз в год

Злоупотребление алкоголем (отметить если Да):

Злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе

Наркотики:

- Нет
- Длительность более 2 лет
- Длительность менее 2 лет

Лекарственные препараты:

- Нет
- Длительность более 2 лет
- Длительность менее 2 лет

ЭКСПЕРТ:

Записи: 10 из 10

Режим макета

Рисунок 11. Модуль «Социодемография».

Приложение Б

Файл Главная Создание Внешние данные Работа с базами данных

Модуль 2. Состояние на момент обследования (текущий период)

ID: **пациента в Модуле 1. Чтобы не потерять введенные данные введите ID, сохраните запись и только после этого вводите остальную информацию!**

Сохранить запись Обновить Закрыть форму

Квалификация состояния на момент обследования (текущий период)
(выбрать одно из нижеперечисленных; соотносится с данными Модуля 3)

Состояние на момент обследов

1. Депрессия 5. Полная ремиссия
 2. Субдепрессия 6. Состояние с редкими пиками
 3. Гипомания 7. Состояние с частыми пиками
 4. Смешанное состояние 8. Невозможно квалифицировать

Шкала депрессии Гамильтона (HAMD-17)
(оценивается на момент обследования)

1. Депрессивное настроение 0 1 2 3 4

2. Вина 0 1 2 3 4

3. Суицидальные тенденции 0 1 2 3 4

4. Бессоница ранняя 0 1 2

5. Бессоница в середине ночи 0 1 2

6. Бессоница поздняя 0 1 2

7. Работоспособность 0 1 2 3 4

8. Психомотор. заторможенность 0 1 2 3 4

9. Психомотор. возбуждение 0 1 2 3 4

10. Психические проявл. тревоги 0 1 2 3 4

11. Соматич. проявления тревоги 0 1 2 3 4

12. Потеря аппетита 0 1 2

13. Общ. соматические симптомы 0 1 2

14. Потеря интереса к пол. жизни 0 1 2

15. Ипохондрия 0 1 2 3 4

16. Потеря веса 0 1 2

17. Критика к состоянию 0 1 2

Общий балл по HAMD-17:

Оценка тяжести состояния по шкале HAMD-17

Норма, ремиссия/выздоровление 0-7 баллов Умеренная депрессия 16-24 балла
 Легкая депрессия 8-15 баллов Тяжелая депрессия 25 и более баллов

Диагноз аффективного заболевания установлен до включения в программу? **Диагноз до включения в программу**

Нет Да, психиатром Да, другим специалистом

Нет Да

Нарушение функционирования во время на текущий момент (Да/Нет)

С каким заболеванием связаны нарушения функционирования и какие сферы они затрагивают

	Самообслуживание	Трудовая деятельность	Активность в семье и дома	Социальная активность	Другие виды нетрудоспособности
Связана с депрессией	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Связана с коморбидным психическими расстройством	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Связана с соматической патологией	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Оценка состояния по шкале Общего клинического впечатления (CGI-S)

Баллы CGI-S

1 балл - норма (отсутствие болезни)
 2 балла - пограничное состояние
 3 балла - патология небольшой степени тяжести
 4 балла - патология умеренной степени тяжести
 5 балла - выраженная патология
 6 баллов - тяжелое нарушение
 7 баллов - крайне тяжелое нарушение

Ввод проявлений психических расстройств
Введены для ID:

Ввод проявлений соматических заболеваний
Введены для ID:

Существующие ID
0253
0254
0255
0256
0257
0258
0259
0260
0261

Введенные в Главную форму Модуля 2 ID
0253
0254
0255
0256
0257
0258
0259
0260
0261

Информация о введенных в течении этого сеанса записях отобразится здесь при повторном открытии формы или после команды "Обновить"

Записи: 10 из 10 Нет фильтра Поиск

Рисунок 12. Модуль «Состояние на момент обследования».

Приложение Б (продолжение)

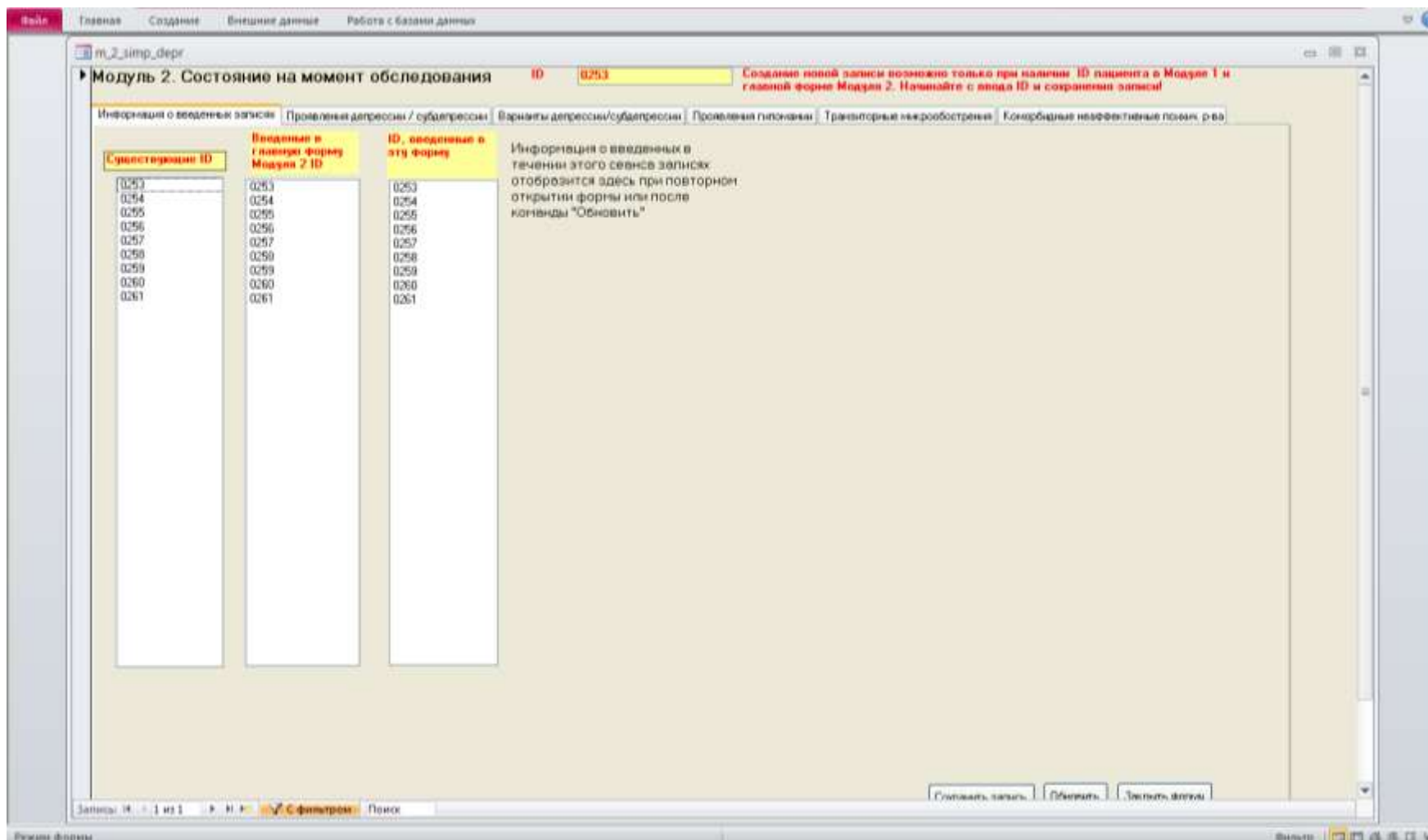


Рисунок 13. Модуль 2, Вкладка “Ввод проявлений психических расстройств” рабочая закладка с информацией о внесенных в исследовательскую базу данных ID.

Приложение Б (продолжение)

Файл Главная Создание Внешние данные Работа с базами данных Конструктор Упорядочить Формат

m_2_simp_depr

Информация о введенных записях Проявления депрессии / субдепрессии Варианты депрессии/субдепрессии Проявления гипомании Транзиторные микрообострения Коморбидные неаффективные психич. р-ва

1. Гипотимия (подавленность, эмоциональный дискомфорт)	34. Руминации	66. Снижение влечений
2. Пессимизм, чувство безнадежности	35. Нозофобии	67. Ограниченность интересов
3. Витальная тоска	36. Панические атаки / Агорафобия	68. Жалобы на равнодушие, безразличие
4. Когнитивная тоска (метафора)	37. Контрастные фобии	69. Жалобы на скуку («депрессивная скука»)
5. Генерализованная тревога (безотчетная)	38. Танатофобия	70. Жалобы на чувство одиночества
6. Ситуационная, предметная тревога	39. Социфобия	71. Жалобы на внутреннюю пустоту
7. Соматическая тревога	40. Навязчивые сомнения	72. Жалобы на уныние
8. Аффективная лабильность, слезливость	41. Конверсионные симптомы, психалгии	73. Угрюмость
8. Дисфория (угрюмость, раздражительность, ярость)	42. Идиопатический зуд	74. Отсутствие планов на будущее, перспектив
9. Ангедония, снижение интереса к привычным занятиям	43. Идиопатическая алгия, <i>circumscripta hypochondria</i>	75. Сниженная самооценка, идеи самопоричания
11. Апатия, снижение побуждения к деятельности	44. Сенестезии	76. Идеи самоуничтожения, самообвинения
12. Умственная истощаемость	45. Сенестопатии	77. Размышления о бессмысленности жизни (прототип суицидальных мыслей)
13. Физическая истощаемость	46. Галлюцинации телесные	78. Пессимизм
14. Двигательная заторможенность	47. Псевдодеменция	79. Перепады настроения в течение дня
15. Заторможенность мимики	48. Нарушение запоминания, забывчивость, трудности воспроизведения	80. Перепады настроения в течение недели
16. Замедление скорости мышления, речи, жестов	49. Нарушения процесса принятия решений	81. Другие
17. Субступор/ступор	50. Нарушения концентрации внимания	81. Вписать
18. Идеаторное возбуждение, скачка идей	51. Нарушение исполнительских функций	82. Другие
19. Ажитация, двигательное возбуждение	52. Трудности понимания речи, текста	82. Вписать
20. Суточный ритм типичный	53. Идеи самообвинения	83. Другие
21. Суточный ритм атипичный	54. Идеи малоценности/ущербности	83. Вписать
22. Снижение веса	55. Аллопсихическая деперсонализация	84. Другие
23. Повышение веса	56. Ауто/соматопсихическая деперсонализация	84. Вписать
24. Снижение аппетита	57. Сверхценные ипохондрические идеи	
25. Повышение аппетита	58. Сенситивные идеи	
26. Снижение либидо	59. Другие сверхценные идеи	
27. Бессонница ранняя	60. Подозрительность, неконгруэнтный бред	
28. Бессонница средняя	61. Конгруэнтный бред	
29. Бессонница поздняя	62. Суицидальные мысли	
30. Сонливость утром		

Сохранить запись Обновить Закрывать форму

Запись: 1 из 1 С фильтром Поиск

Рисунок 14. Модуль 2, вкладка “Ввод проявлений психических расстройств”, закладка “Проявления депрессии”

Приложение Б (продолжение)

The screenshot shows a software application window titled "m_2_simp_depr". The window has a menu bar with options: "Файл", "Главная", "Создание", "Внешние данные", "Работа с базами данных", "Конструктор", "Упорядочить", "Формат". Below the menu bar, there are several tabs: "Информация о введенных записях", "Проявления депрессии / субдепрессии", "Варианты депрессии/субдепрессии", "Проявления гипомании", "Транзиторные микрообострения", and "Коморбидные неаффективные психич. р-ва". The active tab is "Варианты депрессии/субдепрессии".

The main content area displays a table titled "Варианты депрессии/субдепрессии" with the instruction: "(выбрать один или несколько из нижеперечисленных; если оценка невозможна, отмечайте н.1.5)".

№	Вариант	Выбор
1	Нет депрессии	<input type="checkbox"/>
2	Тоскливая	<input type="checkbox"/>
3	Тревожная	<input type="checkbox"/>
4	Апатическая	<input type="checkbox"/>
5	Анестетическая	<input type="checkbox"/>
6	Соматизированная с астеническими и/или вегетативными нарушениями	<input type="checkbox"/>
7	Самостояющаяся	<input type="checkbox"/>
8	С конверсиями и диссоциативными расстройствами	<input type="checkbox"/>
9	Дисфорическая	<input type="checkbox"/>
10	Деперсонализационная	<input type="checkbox"/>
11	Сенестопозондрическая	<input type="checkbox"/>
12	Атипичная с обсессивно-компульсивными проявлениями	<input type="checkbox"/>
13	Заторможенная (субступор)	<input type="checkbox"/>
14	Атипичная с бредом/галлюцинациями	<input type="checkbox"/>
15	Депрессивное/субдепрессивное состояние выявляется, но невозможно квалифицировать вариант	<input type="checkbox"/>

At the bottom of the window, there are buttons: "Сплелнить запись", "Обновить", and "Закрыть форму". The status bar at the bottom shows "Записи: 14 из 1" and "С фильтром Поиск".

Рисунок 15. Модуль 2, Вкладка “Ввод проявлений психических расстройства”, закладка “Варианты депрессии/субдепрессии”

Приложение Б (продолжение)

Файл Главная Создание Внешние данные Работа с базами данных Конструктор Упорядочить Формат

Информация о введенных записях | Проявления депрессии / субдепрессии | Варианты депрессии/субдепрессии | **Проявления гипомании** | Граниторные настроения | Коморбидные неаффективные псих. р-ва

Гипоманиакальные проявления на момент исследования		
№	Признак	
Гипоманиакальные симптомы		
1	Повышенное или раздражительное настроение, выходящее за пределы нормы	<input type="checkbox"/>
2	Повышенная активность, в том числе физическая, желание больше двигаться	<input type="checkbox"/>
3	Повышенная отвлекаемость и затруднения сосредоточения внимания	<input type="checkbox"/>
4	Повышенная говорливость	<input type="checkbox"/>
5	Сниженная потребность во сне	<input type="checkbox"/>
6	Повышение сексуальной энергии	<input type="checkbox"/>
7	Повышенная общительность, фамильярность	<input type="checkbox"/>
8	Безрассудное, безответственное поведение (кутежи, конфликтные ситуации)	<input type="checkbox"/>
9	Увеличение влечения к употреблению психоактивных веществ, приему алкоголя, курению	<input type="checkbox"/>
Варианты гипомании <i>(выбрать один или несколько из нижеперечисленных; если оценка невозможна, отмечайте n.9)</i>		
1	Нет	<input type="checkbox"/>
2	Простая, веселая, «солнечная» гипомания	<input type="checkbox"/>
3	Экспансивная, продуктивная гипомания	<input type="checkbox"/>
4	Раздражительная, гневливая гипомания	<input type="checkbox"/>
5	Гипомания со сверхценными увлечениями	<input type="checkbox"/>
6	Вегетативная гипомания	<input type="checkbox"/>
7	Эйфорическая ипохондрия (гипертимическая ипохондрия)	<input type="checkbox"/>
8	Дурашливая	<input type="checkbox"/>
9	Гипоманиакальное состояние выявляется, но невозможно квалифицировать в вариант	<input type="checkbox"/>

Уточнить сверхценные увлечения

Сохранить запись Обновить Закрыть форму

Записи: N 1 из 1 С. Фильтры Поиск

Режим мастера

Рисунок 16. Модуль 2, Вкладка “Ввод проявлений психических расстройств”, закладка “Проявления гипомании”

Приложение Б (продолжение)

заполняется только для состояний с редкими или частыми пиками!

Микрообострения («вспышки», «реаксы») депрессии:
 депрессивная симптоматика длительностью не более 2 нед.

Механизм в отпикновении
 (должен быть несколько вариантов ответа; если оценки невозможны, отмечайте «0»)

1	Аутохтонные	<input type="checkbox"/>
2*	Психогенно провоцированные	<input type="checkbox"/>
3*	Психогенные	<input type="checkbox"/>
4	Нозогенные (психологическая реакция на обострение телесного страдания)	<input type="checkbox"/>
5	Соматогенные (гипоксикация, физиологическая реакция нервной системы на телесное страдание)	<input type="checkbox"/>
6	Ятрогенные (лекарственные)	<input type="checkbox"/>
7	Сезонные / Реакция на погоду	<input type="checkbox"/>
8	Невозможно квалифицировать	<input type="checkbox"/>

Минимальная длительность «вспышек» депрессии (число дней)

Максимальная длительность «вспышек» депрессии

Средний интервал между вспышками (в месяцах)

Перечислить симптомы вспышек депрессии с указанием степени тяжести (начиная с тяжелой, затем умеренной, затем легкой)

1:

2:

3:

4:

5:

Микрообострения («вспышки», «реаксы») гипомании:
 маниакальные симптомы длительностью не более 2 нед.

Механизм в отпикновении
 (должен быть несколько вариантов ответа; если оценки невозможны, отмечайте «0»)

1	Аутохтонные	<input type="checkbox"/>
2*	Психогенно провоцированные	<input type="checkbox"/>
3*	Психогенные	<input type="checkbox"/>
4	Нозогенные (психологическая реакция на обострение телесного страдания)	<input type="checkbox"/>
5	Соматогенные (гипоксикация, физиологическая реакция нервной системы на телесное страдание)	<input type="checkbox"/>
6	Ятрогенные (лекарственные)	<input type="checkbox"/>
7	Сезонные / Реакция на погоду	<input type="checkbox"/>
8	Невозможно квалифицировать	<input type="checkbox"/>

Минимальная длительность «вспышек» гипомании (число дней)

Максимальная длительность «вспышек» гипомании

Средний интервал между вспышками (в месяцах)

Перечислить симптомы вспышек гипомании с указанием степени тяжести (начиная с тяжелой, затем умеренной, затем легкой)

1:

2:

3:

4:

5:

Сохранить запись Обновить Закрыть форму

Запись: № 1 из 1 С.Фигурин Поиск

Симптомы пика гипомании

Фильтр

Рисунок 17. Модуль 2, Вкладка “Ввод проявлений психических расстройств”, закладка “Транзиторные микрообострения”

Приложение Б (продолжение)

Клинический психиатрический профиль (КПР) на момент обследования

Коморбидные неаффективные психические расстройства на момент обследования

1. Панические атаки, типичные	<input type="checkbox"/>	29. Истерия	<input type="checkbox"/>
2. Панические атаки, атипичные	<input type="checkbox"/>	30. Конверсионные расстройства, сенсорные	<input type="checkbox"/>
3. Генерализованное тревожное расстройство	<input type="checkbox"/>	31. Конверсионные расстройства, двигательные	<input type="checkbox"/>
4. Агорафобия	<input type="checkbox"/>	32. Посттравматический синдром, инволюционная истерия	<input type="checkbox"/>
5. Социофобия	<input type="checkbox"/>	33. Соматоформная астеня	<input type="checkbox"/>
6. Obsessivo-компульсивное расстройство (obsessии, компульсии, навязчивые и двигательные ритуалы)	<input type="checkbox"/>	34. Гиперстетическая астеня (нерастовия)	<input type="checkbox"/>
7. Коллекционирующие obsessии (назофобия)	<input type="checkbox"/>	35. Гипостетическая астеня	<input type="checkbox"/>
8. Тревога о здоровье	<input type="checkbox"/>	36. Умеренная когнитивная дисфункция	<input type="checkbox"/>
9. Ипохондрические фобии (назофобия)	<input type="checkbox"/>	37. Бредные и галлюцинаторные расстройства и синдромы	<input type="checkbox"/>
10. Фобии простые	<input type="checkbox"/>	38. Расстройства шизофренического спектра (шизофрения, шизофреническое расстройство, шизофренические реакции)	<input type="checkbox"/>
11. ПТСР	<input type="checkbox"/>	39. Признаки резидуальной органической недостаточности с пароксизмальными нарушениями в анамнезе	<input type="checkbox"/>
12. Синдром прекрасного равновесия	<input type="checkbox"/>	40. Другие неаффективные расстройства (указать)	<input type="checkbox"/>
13. Диссоциативные	<input type="checkbox"/>	Уточнить п. 40: _____	
14. Истерический псевдо с потерей сознания	<input type="checkbox"/>	Сверхценные (кататимные) образования	
15. Деперсонализационные расстройства	<input type="checkbox"/>	41. Сверхценная ревность	<input type="checkbox"/>
16. Дисморфофобия	<input type="checkbox"/>	42. Злоупотребление	<input type="checkbox"/>
17. Соматоформное, неспецифическое расстройство неврологического уровня	<input type="checkbox"/>	43. Занесенная самоубийца, идея самоубийства	<input type="checkbox"/>
18. Соматоформное расстройство по типу соматоформной дисестетической идеи	<input type="checkbox"/>	44. Сенситивная идея отношения	<input type="checkbox"/>
19. Синдром гипервентиляции	<input type="checkbox"/>	45. Сверхценная ипохондрия	<input type="checkbox"/>
20. Кардионевроз	<input type="checkbox"/>	46. Другие сверхценные образования (указать)	<input type="checkbox"/>
21. Функциональные гастродуоденальные расстройства, дисфагия	<input type="checkbox"/>	Уточнить п. 46: _____	
22. Синдром раздраженного кишечника	<input type="checkbox"/>		
23. Синдром раздраженного кишечника пурит	<input type="checkbox"/>		
24. Колитный органический невроз	<input type="checkbox"/>		
25. Терминевроз	<input type="checkbox"/>		
26. Другие органико-неврологические синдромы	<input type="checkbox"/>		
27. Спинально-форменное болевое расстройство (аралатические алгии)	<input type="checkbox"/>		
28. Френические болевые синдромы (включая невропатическую боль, посттравматический синдром, спинальные)	<input type="checkbox"/>		

Сохранить запись Обновить Закрыть форму

Запись: № 1 из 1 | С фильтром | Поиск

КПР на момент обследования

Фильтр

Рисунок 18. Модуль 2, Вкладка “Ввод проявлений психических расстройств”, закладка “Коморбидные неаффективные психические расстройства”

Приложение Б (продолжение)

Файл Главная Создание Внешние данные Работа с базами данных

Модуль 2. Состояние на момент обследования ID

Создание новой записи возможно только при наличии ID пациента в Модуле 1 и главной форме Модуля 2. Начинайте с ввода ID и сохранения записи!

Соматическая патология (Есть/Нет)
 Нет Есть

Сохранить запись Обновить Закрыть форму

Диагноз/Обострение/Соматотропная терапия	Диагноз/Обострение/Соматотропная терапия
1. Гипертоническая болезнь	31. ЧМТ
2. Острый инфаркт миокарда	32. Ревматоидный артрит
3. Стенокардия	33. Полиартрит другой этиологии
4. Постинфарктный кардиосклероз	34. Системная красная волчанка
5. Атеросклеротический кардиосклероз	35. ВИЧ-инфекция
6. Хроническая сердечная недостаточность	36. СПИД
7. Нарушения ритма и проводимости миокарда	37. Сифилис
8. Бронхиальная астма	38. Нейроинфекции
9. Острая пневмония	39. Мигрень
10. Хроническая обструктивная болезнь легких	40. Другие синдромы головной боли
11. Онкологические заболевания и состояния после операций по поводу онкопатологии	41. Остр.наруш.мозг.кровообр.(ишемия, инфаркт мозга) I63
12. Злокачеств. опухоль мозга и других отделов ЦНС	42. Инсульт неуточн. геморрагический или ишемический I64
13. Туберкулез	43. Субарахноидальная геморрагия I60
14. Атопический дерматит	44. Интрацеребральная геморрагия I61
15. Угревая болезнь	45. Сенсорная недостаточность (включая множественную)
16. Псориаз	46. Болезнь Паркинсона
17. Экзема	47. Болезнь Гентингтона
18. Острый нефрит	48. Менингит при инфекционных и паразитарных состояниях
19. Хроническая почечная недостаточность	49. Глаукома
20. Хроническая печеночная недостаточность	50. Язва желудка /12-перстной кишки
21. Гипотиреоз	51. Алкогольные забол. печени / поджелудочной железы
22. Гипертиреоз	52. Токсические забол. печени / поджелудочной железы
23. Сахарный диабет	53. Умышленное самоповреждение
24. Гипофункция гипофиза	54. Другое забол-е:
25. Гиперфункция гипофиза	55. Другое забол-е:
26. Синдром Кушинга	56. Другое забол-е:
27. Метаболический синдром, ожирение	
28. Гипертензивная энцефалопатия	
29. Токсическая энцефалопатия	
30. Энцефалопатия сложного генеза	

Другие принимаемые лекарственные соматотропные препараты

Запись: 1 из 1 С фильтром Поиск

Идентификатор Фильтр

Рисунок 19. Модуль 2, Вкладка “Ввод проявлений соматических заболеваний”

Приложение В

Файл Главная Создание Внесение данных Работа с базами данных

Модуль 3. Анамнез и течение заболевания

ID

Создание новой записи возможно только при наличии ID пациента в Модуле 1. Чтобы не потерять введенные данные введите ID, сохраните/обновите запись и только после этого вводите остальную информацию!

Главная форма

	Результат	Легкий болевой синдром	Легкий с умеренным болевой синдромом	Умеренный болевой синдром	Умеренный с тяжелым болевой синдромом	Тяжелый болевой синдром	Тяжелый с экстремом	Сезонность
F31.BAP	F31.7	F31.30	F31.31	F31.30	F31.31	F31.4	F31.5	F31.0
F31.D*	F32.00	F32.01	F32.10	F32.11	F32.2	F32.3		
F31.EA*	F33.4	F33.00	F33.01	F33.10	F33.11	F33.2	F33.3	
F34 депрессия	F34.1							
F06.3 OAP	F06.3							
F43.BA		F43.21		F43.22				
F54	F54							

Шифр диагноза депрессивного расстройства

Информация о введенных в течение этого сеанса записях отобразится здесь при повторном открытии формы или после команды "Обновить"

Список номеров ID

0253
0254
0255
0256
0257
0258
0259
0260
0261

Ввод хронологии

Текущему периоду присваивайте номер "0", дату окончания не заполняйте

Введенные периоды. Только просмотр для текущего ID!

ID	n	start	end

Записи: 1 - 1 Нет фильтра Поиск

Введенные стрессовые события. Только просмотр для текущего ID!

ID	n	d_fist

Записи: 1 - 1 Нет фильтра Поиск

Особенности соотношений аффективных, коморбидных психических и соматических расстройств

Число депрессивных эпизодов: Нет Один эпизод Два эпизода Три эпизода Множественные эпизоды

Гипомания в анамнезе: Нет Есть

Эпизоды мани в анамнезе: Нет 1-2 эпизода Множественные эпизоды

Дистимия: Нет Есть

Коморбидное паническое расстройство: Нет Есть

Коморбидное соматическое заболевание: Нет Есть

Клинический диагноз:

Ввод проявлений депрессии / субдепрессии в анамнезе (кроме текущего периода)

Введены для ID

0253
0254
0255
0256
0257
0258
0259
0260
0261

Ввод коморбидных неаффективных ПР в анамнезе (кроме текущего периода)

Введены для ID

0253
0254
0255
0256
0257
0258
0259
0260
0261

Записи: 1 - 10 из 10 Нет фильтра Поиск

Режим формы

Рисунок 20. Модуль 3 “Анамнез и течение заболевания” главная форма

Приложение В (продолжение)

Ой! Главная Создание Введенные данные Работа с базой данных

Номер периода

Начало (дд.мм.гггг) 01.01.1900

Окончание (дд.мм.гггг) 01.01.1900

Возраст начала

Тип периода
(выбрать одно из нижеперечисленных)

Тип

1 Депрессия

2 Субдепрессия

3 Гипомания

4 Смешанное состояние

5 Полная ремиссия

6 Состояние с редкими пиками

7 Состояние с частыми пиками

8 Невозможно квалифицировать

Комментарий: особенности состояния в данном периоде, симптоматика, закономерности течения

Характеристика пиков | Депрессивный синдром | Гипоманиакальный синдром | Интенсивность периода | Нарушения функционирования

Характеристика пиков

(заполняется для состояний с редкими или частыми пиками):

Средний интервал между вспышками (в месяцах)		<input type="text"/>
Минимальная длительность пика (дней)		<input type="text"/>
Максимальная длительность пика (дней)		<input type="text"/>
Полярность пиков	Депрессивные	<input type="radio"/>
	Гипоманиакальные	<input type="radio"/>
	Биполярные (депрессивные и гипоманиакальные)	<input type="radio"/>
	Смешанные	<input type="radio"/>
Механизм возникновения пиков*	1 Аутохтонные	<input type="checkbox"/>
	2 Психогенно спровоцированные	<input type="checkbox"/>
	3 Психогенные	<input checked="" type="checkbox"/> **
	4 Носогенные (психологическая реакция на обострение тазового страдания)	<input type="checkbox"/>
	5 Соматогенные (симптоматика, физиологическая реакция нервной системы на тазовое страдание)	<input type="checkbox"/>
	6 Ятрогенные (лекарственные)	<input type="checkbox"/>
	7 Сезонные / Реакция на погоду	<input type="checkbox"/>
	8 Невозможно квалифицировать	<input type="checkbox"/>

* Допускается несколько вариантов ответа; если оценка невозможна, отмечайте и 8);

** В связи с трудностями разделения психогенных и психогенно спровоцированных реакций в столь малом масштабе, как «пик», оба механизма объединены в один пункт

Записи: 1 из 1

С-фильтром Поиск

Режим формы

0250
0256
0257
0258
0259
0260
0261

Рисунок 21. Модуль 3, вкладка “Ввод хронологии”, закладка “Характеристика пиков”

Приложение В (продолжение)

Файл Главная Создание Вводные данные Работа с базой данных

Номер периода:

Начало (дд.мм.гггг): Возраст начала:

Окончание (дд.мм.гггг):

Тип периода
(выбрать одно из нижеперечисленных)

Тип

- 1. Депрессия
- 2. Субдепрессия
- 3. Гипомания
- 4. Смешанное состояние
- 5. Полная ремиссия
- 6. Состояние с редкими пиками
- 7. Состояние с частыми пиками
- 8. Невозможно квалифицировать

Комментарий: особенности состояния в данном периоде, симптоматика, закономерности течения

Характеристика пиков: **Депрессивный синдром** | Пикоманякальный синдром | Имматация периода | Нарушения функционирования

для депрессии, субдепрессии, смешанного состояния или состояний с депрессивными, биполярными или смешанными пиками
Укажите прототипический депрессивный синдром
(один или несколько из списка)

1	Нет	<input type="checkbox"/>
2	Тоскливая депрессия	<input type="checkbox"/>
3	Тревожная депрессия	<input type="checkbox"/>
4	Апатическая депрессия	<input type="checkbox"/>
5	Анестетическая депрессия	<input type="checkbox"/>
6	Соматизированная депрессия с астеническими и/или вегетативными нарушениями	<input type="checkbox"/>
7	Самостоятельная депрессия	<input type="checkbox"/>
8	Депрессия с конверсиями и диссоциативными расстройствами	<input type="checkbox"/>
9	Дисфорическая депрессия	<input type="checkbox"/>
10	Деперсонализационная депрессия	<input type="checkbox"/>
11	Сенестопатологическая депрессия	<input type="checkbox"/>
12	Атипичная депрессия с обсессивно-компульсивными проявлениями	<input type="checkbox"/>
13	Заторможенная депрессия (субступор)	<input type="checkbox"/>
14	Атипичная депрессия с бредом/галлюцинациями	<input type="checkbox"/>
15	Невозможно квалифицировать	<input type="checkbox"/>

0255
0256
0257
0258
0259
0260
0261

Записи: 14 из 1 из 1 | С фильтром | Поиск

вариант депрессии_периода

Фильтр

Рисунок 22. Модуль 3, вкладка “Ввод хронологии”, закладка “Депрессивный синдром”

Приложение В (продолжение)

Главная Сведения Внешние данные Работа с базами данных

Номер периода

Начало (дд.мм.гггг) Возраст начала

Окончание (дд.мм.гггг)

Тип периода
(выбрать одно из нижеперечисленных)

Тип

- 1. Депрессия
- 2. Субдепрессия
- 3. Гипомания
- 4. Смешанное состояние
- 5. Полная ремиссия
- 6. Состояние с редкими пиками
- 7. Состояние с частыми пиками
- 8. Невозможно квалифицировать

Комментарий: особенности состояния в данном периоде, симптоматика, закономерности течения

Характеристика пиков Депрессивный синдром Гипоманиакальный синдром Инцидент периода Нарушения функционирования

**Для гипомании, смешанного состояния или состояний с гипоманиакальными, биполярными или смешанными пиками:
Укажите прототипический гипоманиакальный синдром**
(один или несколько из списка)

1	Нет	<input type="checkbox"/>
2	Простая, веселая, «солнечная» гипомания	<input type="checkbox"/>
3	Экспансивная, продуктивная гипомания	<input type="checkbox"/>
4	Раздражительная, гневливая гипомания	<input type="checkbox"/>
5	Гипомания со сверхценными увлечениями	<input type="checkbox"/>
6	Вегетативная гипомания	<input type="checkbox"/>
7	Эйфорическая ипохондрия (гипертимическая ипохондрия)	<input type="checkbox"/>
8	Дурашливая	<input type="checkbox"/>
9	Невозможно квалифицировать	<input type="checkbox"/>

0255
0256
0257
0258
0259
0260
0261

Записи: 1 из 1 С фильтром Поиск

вариант гипомании, периода

Фильтр

Рисунок 23. Модуль 3, вкладка “Ввод хронологии”, закладка “Гипоманиакальный синдром”

Приложение В (продолжение)

Файл Главная Создание Внешние данные Работа с базами данных

Номер периода:

Начало (дд.мм.гггг): Возраст начала:

Окончание (дд.мм.гггг):

Тип периода
(выбрать одно из нижеперечисленных)

Тип

1. Депрессия

2. Субдепрессия

3. Гипомания

4. Смешанное состояние

5. Полная ремиссия

6. Состояние с редкими пиками

7. Состояние с частыми пиками

8. Невозможно квалифицировать

Комментарий: особенности состояния в данном периоде, симптоматика, закономерности течения

Характеристика пиков | Депрессивный синдром | Типоманьякальный синдром | **Инициация периода** | Нарушения функционирования

Инициация («запуск») периода
(оценивается субъективно, по мнению эксперта, допускается несколько вариантов ответа; если оценка невозможна, отмечайте и.8):

1	Аутохтонная	<input type="checkbox"/>
2	Психогенно спровоцированная (психогения как триггер)	<input type="checkbox"/>
3	Психогенная	<input type="checkbox"/>
4	Идиогенная (психологическая реакция на соматическую болезнь)	<input type="checkbox"/>
5	Соматогенная (непосредственное воздействие соматических нарушений на функции нервной системы, помимо соматической патологии включаются также интоксикации, наркоз, эндокринные нарушения, эндокринные и физиологические сдвиги в ходе женского репродуктивного цикла (менструации, беременность, роды, менопауза и проч.))	<input type="checkbox"/>
6	Ятрогенная (лекарственная)	<input type="checkbox"/>
7	Сезонная	<input type="checkbox"/>
8	Невозможно квалифицировать	<input type="checkbox"/>

0255
0256
0257
0258
0259
0260
0261

Записи: 1 из 1

С фильтром Поиск

механизм инициации периода

Фильтр

Рисунок 24. Модуль 3, вкладка “Ввод хронологии”, закладка “Инициация периода”

Приложение В (продолжение)

Файл Главная Создание Вводные данные Работа с базой данных

Номер периода

Начало (дд.мм.гггг) Возраст начала

Окончание (дд.мм.гггг)

Тип периода
(выбрать одно из нижеперечисленных)

Тип

- 1. Депрессия
- 2. Субдепрессия
- 3. Головокружение
- 4. Специальное состояние
- 5. Полная ремиссия
- 6. Состояние с редкими пиками
- 7. Состояние с частыми пиками
- 8. Невозможно классифицировать

Комментарий: особенности состояния в данном периоде, симптоматика, закономерности течения

Характеристика пикса | Депрессивный синдром | Гипервентильный синдром | Реакция периода | Нарушения функционирования

Нарушение функционирования по времени периода (Да/Нет) Нет Да

С клин. заболеваниями связаны нарушения функционирования, и клин. сферы ими затрагиваются:

	Само-обслуживание	Трудность действий	Активность семье и дома	Социальная активность	Другие виды деятельности
Связаны с депрессивной	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Связаны с коморбидным психическим расстройством	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Связаны с соматической патологией	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

0295
0296
0297
0298
0299
0300
0301

Рисунок 25. Модуль 3, вкладка “Ввод хронологии”, закладка “Нарушение функционирования”

Приложение В (продолжение)

Файл Главная Создание Внесение данных Работа с базой данных

Модуль 3. Анамнез и течение заболевания

ID

Номер стрессового события

Создание записи с новым ID возможно только при наличии такого ID в Модуле 1 и главной форме Модуля 3

Стрессовые события, произошедшие из-за девиант отрезки:

Дата дм.мм.гггг	Изначальность по ВАД от 1 до 10	Модальность	Сфера
01.01.1900	<input type="text"/>	<input type="text"/> 0	<input type="text"/> 0
		(1) Угроза (2) Вызов (3) Утрата	(1) Жизнь, здоровье (2) Карьера, профессия, финансы (3) Межличностная сфера: близкие отношения (4) Межличностная сфера: коллектив, идеология, религия

Краткое описание стрессового события

Записи: 14 1 из 1 С.Фильтры Поиск

Режим формы

Фильтры

Рисунок 26. Модуль 3, Вкладка “Ввод стрессового события”

Приложение В (продолжение)

Модуль 3. Анамнез и течение заболевания

ID:

Создание новой записи возможно только при наличии ID пациента в Модуле 1 и главной форме Модуль 3. Начинать с ввода ID и сохранения записи!

Информация о введенных записях: Проявления депрессии/субдепрессии в анамнезе Типичные/атипичные проявления в анамнезе

Существующие ID	Введенные в главную форму Модуль 3 ID	ID, введенные в эту форму
0253	0253	0253
0254	0254	0254
0255	0255	0255
0256	0256	0256
0257	0257	0257
0258	0258	0258
0259	0259	0259
0260	0260	0260
0261	0261	0261

Информация о введенных в течение этого сеанса записях отобразится здесь при повторном открытии формы или после команды "Обновить"

Сохранить запись Обновить Закрыть форму

Записи: № 1 из 1 С фильтром Поиск

Режим формы

Рисунок 27. Модуль 3, вкладка “Ввод проявлений депрессии в анамнезе”, рабочая закладка с информацией о внесенных в исследовательскую базу данных ID (идентификационных номерах)

Приложение В (продолжение)

Модуль 3. Анамнез и течение заболевания ID

Создание новой записи возможно только при наличии ID пациента в Модуле 1 и главной форме Модуля 3. Начинать с ввода ID и сохранения записи!

Информация о введенных записях: Проявления депрессии/субдепрессии в анамнезе | Гипоманиакальные проявления в анамнезе

в депрессию/в ремиссии | в депрессию/в ремиссии | Субсиндромальные проявления | в депрессию/в ремиссии

1. Гипотимия (подавленность, эмоциональный дискомфорт)	34. Руминации	66. Снижение влечений
2. Пессимизм, чувство безнадежности	35. Нозофобии	67. Ограниченность интересов
3. Вегетативная тоска	36. Панические атаки / Агорафобии	68. Жалобы на равнодушие, безразличие
4. Когнитивная тоска (метафора)	37. Контрастные фобии	69. Жалобы на скуку («депрессивная скука»)
5. Генерализованная тревога (безотчетная)	38. Танатофобия	70. Жалобы на чувство одиночества
6. Ситуационная, предметная тревога	39. Социофобия	71. Жалобы на внутреннюю пустоту
7. Соматическая тревога	40. Навязчивые сомнения	72. Жалобы на уныние
8. Аффективная лабильность, слезливость	41. Конверсионные симптомы, психалгии	73. Угрюмость
9. Дисфория (угрюмость, раздражительность, ярость)	42. Идиопатический зуд	74. Отсутствие планов на будущее, перспектив
10. Ангедония, снижение интереса к привычным занятиям	43. Идиопатические алгии, <i>siccasuscripta hypochondria</i>	75. Сниженная самооценка, идеи самопорничания
11. Апатия, снижение побуждения к деятельности	44. Сенестезии	76. Идеи самоуничтожения, самоубийства
12. Умственная истощаемость	45. Сенестопатии	77. Размышления о бессмысленности жизни (прототип суицидальных мыслей)
13. Физическая истощаемость	46. Галлюцинации телесные	78. Пессимизм
14. Двигательная заторможенность	47. Псевдодеменция	79. Перепады настроения в течение дня
15. Заторможенность мимики	48. Нарушение запоминания, забывчивость, трудности воспроизведения	80. Перепады настроения в течение недели
16. Замедление скорости мышления, речи, жестов	49. Нарушения процесса принятия решений	81. Другое
17. Субступор/ступор	50. Нарушения концентрации внимания	81. Внести
18. Идеаторное возбуждение, скачка идей	51. Нарушение исполнительских функций	82. Другое
19. Ажитация, двигательное возбуждение	52. Трудности понимания речи, текста	82. Внести
20. Суточный ритм типичный	53. Идеи самоубийства	83. Другое
21. Суточный ритм атипичный	54. Идеи малоценности/ущербности	83. Внести
22. Снижение веса	55. Аллопатрическая деперсонализация	84. Другое
23. Повышение веса	56. Ауто/соматопсихическая деперсонализация	84. Внести
24. Снижение аппетита	57. Сперматические ипохондрические идеи	85. Другое
25. Повышение аппетита	58. Сенситивные идеи	85. Внести
26. Снижение либидо	59. Другие сверхценные идеи	
27. Бессонница ранняя	60. Подозрительность, неконгруэнтный бред	
28. Бессонница средняя	61. Конгруэнтный бред	
29. Бессонница поздняя	62. Суицидальные мысли	
30. Сонливость утром	63. Суицидальные планы	

Записи: 1 из 1 | С. Фильтром | Поиск

Сохранить запись | Обновить | Закрыть форму

Рисунок 28. Модуль 3, Вкладка “Ввод проявлений депрессии в анамнезе”, закладка “Проявления депрессии/субдепрессии”

Приложение В (продолжение)

Модуль 3. Анамнез и течение заболевания ID

Создание новой записи возможно только при наличии ID пациента в Модуле 1 и главной форме Модуля 3. Начинать с ввода ID и сохранения записи!

Коморбидные неаффективные психические расстройства в анамнезе

Сохранить запись Обновить Закрыть форму

в депрессивный ремиссии

1. Панические атаки, типичные	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Панические атаки, атипичные	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Генерализованное тревожное расстройство	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Агорафобия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Социальная фобия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Обсессивно-компульсивное расстройство (обсессии, компульсии, идеационные и двигательные ритуалы)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Контактные обсессии (назойчивость)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Тревога о здоровье	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ипохондрические фобии (нозофобия)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Фобии простые	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ПТСР	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Синдром гиперрасного равнодушия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Диссоциативные	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Истерический псевдо-с пониженным сознанием	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Деперсонализационные расстройства	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Дисморфофобия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Соматоформное, неспецифическое расстройство неврологического уровня	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Соматоформное расстройство по типу соматосенсорного, дисестетического вида	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Синдром гипервентиляции	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Кардионевроз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Функциональные гастродуоденальные расстройства, дисфагия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Синдром раздраженного кишечника	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Синдром раздраженного мочевого пузыря	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Колебания органов нервной системы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Термоневроз	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Другие органы-неврологические синдромы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Соматоформное болевое расстройство (идиопатические боли)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Хронические болевые синдромы (включая нейропатическую боль)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

в депрессивный ремиссии

29. Истеричизм	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Конверсионные расстройства, сенсорные	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Конверсионные расстройства, двигательные	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Посттравматический синдром, инволюционная истерия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Соматогенная астеня	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Гиперестетическая астеня (истерическая)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Гипостетическая астеня	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Умеренная когнитивная дисфункция	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Бредовые и галлюцинаторные расстройства и синдромы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. Расстройства шизоформного спектра (шизоформная, шизоформное расстройство, шизоформная реакция)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Признаки резидуальной органической недостаточности с парасигнальными нарушениями в анамнезе	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Другие неаффективные расстройства (указать)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Уточнить п. 40:

Сверхценные (кататимные) образования

41. Сверхценная ревность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Зротономия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43. Зависимая озабоченность, идея самозависимости	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44. Сенситивные идеи отношения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45. Сверхценная ипохондрия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. Другие сверхценные образования (указать)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Уточнить п. 46:

Информация о введенных в течение этого сеанса записях отобразится здесь при повторном открытии формы или после команды "Обновить"

Существование ID

0253
0254
0255
0256
0257
0258
0259
0260
0261

Введенные в Главную форму Модуля 3 ID

0253
0254
0255
0256
0257
0258
0259
0260
0261

ID, введенные в эту форму

0253
0254
0255
0256
0257
0258
0259
0260
0261

Запись: 1 из 1 | С. Фильтры | Поиск

Рисунок 29. Модуль 3, вкладка “Ввод коморбидных неаффективных психических расстройств в анамнезе”

Приложение Г.

Модуль 4. Конституционально-личностное предрасположение

ID **0253** Создание новой записи возможно только при наличии ID пациента в Модуле 1. Чтобы не потерять введенные данные: ведите ID, сохраните/обновите запись и только после этого вводите остальную информацию!

Наследственность

	Мать	Отец	Дети	Брат	Дед	Другие кровные родственники
Клинически значимые депрессивные фазы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Дистимия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Мания	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Алкоголизм	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Завершённые суициды	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Бредовые, галлюцинаторные расстройства, патология шизофренического спектра	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Невротические расстройства	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Общие критерии расстройства личности DSM-5:

A. Поведение и восприятие пациента характеризуется устойчивой системой (паттерном) повторяющихся поступков и субъективных переживаний, существенно выходящих за пределы культуральных норм. Девизация происходит в 2-х или более областях из нижеследующих:

- когнитивная сфера (способы восприятия и интерпретации себя, других людей и событий)
- эмоциональная сфера (спектр, интенсивность, гибкость и адекватность эмоциональных реакций)
- межличностное взаимодействие
- контроль над импульсами

B. Паттерн, указанный в Критерии A, универсален, rigidен и распространяется на широкий круг индивидуальных и социальных ситуаций.

C. Данный паттерн приводит к клинически значимому **дистрессу** или нарушению социального, профессионального функционирования, либо функционирования в других важных областях жизни.

D. Данный паттерн устойчив, стабилен и сохраняется на протяжении длительного времени, а его возникновение может быть прослежено от подросткового возраста или ранней зрелости.

E. Данный устойчивый паттерн не является проявлением или следствием другого психического расстройства.

F. Возникновение данного устойчивого паттерна не связано с прямыми физиологическими эффектами химических препаратов (например, наркотических или лекарственных веществ) или соматической патологией (например, в результате травмы головы).

Частная диагностика расстройств личности по критериям DSM-5

Параноидное РЛ Ведущее Ассоциированное
 Шизоидное РЛ Ведущее Ассоциированное
 Шизофреническое РЛ Ведущее Ассоциированное
 Антисоциальное РЛ Ведущее Ассоциированное
 Пограничное РЛ Ведущее Ассоциированное
 Гистрионное РЛ Ведущее Ассоциированное
 Нарциссическое РЛ Ведущее Ассоциированное
 Избегающее РЛ Ведущее Ассоциированное
 Зависимое РЛ Ведущее Ассоциированное
 Обсессивно-компульсивное РЛ Ведущее Ассоциированное
 Другое РЛ (неописанная покатально) Ведущее Ассоциированное

Очистить ведущее/ассоциированное
Используйте эту кнопку чтобы "сбросить" ошибочно отмеченное

Клиническая диагностика расстройства личности

Соматоидентификация (если есть, один ответ)

Нет
 Невропатия, соматопатия
 Пропроцентный дистрофизм
 Соматотония
 Сегментарная дегенерализация, аберрантная ипохондрия

Диагностика личности по опроснику Бека

Расстройство личности	Балл
Избегающее расстройство	<input type="text"/>
Зависимое расстройство	<input type="text"/>
Пассивно-агрессивное расстройство	<input type="text"/>
Обсессивно-компульсивное расстройство	<input type="text"/>
Антисоциальное расстройство	<input type="text"/>
Нарциссическое расстройство	<input type="text"/>
Гистрионное расстройство	<input type="text"/>
Шизоидное расстройство	<input type="text"/>

Диагностика темперамента (по данным опросника TEMPS-A)

Подшкала TEMPS-A	Балл	Выраженный темперамент
Гипертимный темперамент	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Циклоидный темперамент	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Эмоционально-лабильный темперамент	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

Существование ID: 0253, 0254, 0255, 0256, 0257, 0258, 0259, 0260, 0261

Введенная в Модуль 4 ID: 0253, 0254, 0255, 0256, 0257, 0258, 0259, 0260, 0261

Записи: 1 из 9 | Нет фильтров | Поиск

Режим формы

Рисунок 30. Модуль 4 – “Конституционально-личностное предрасположение”

Приложение Д

Файл Главная Создание Внешние данные Работа с базами данных

m_6_br

1. Описание эпизода 2. Возраст начала заб-я (первого эпизода) 3. Течение болезни, дополнит.оптимальн 4. Эффект терапии 5. Наследственность

Описание эпизода

2 ВЫБЕРИТЕ ЗНАЧЕНИЕ БАЛЛА

Посетить суммарный Индекс биполярности

Суммарный индекс биполярности (0-100)

19

Это только просмотр. Ввод и изменение через вкладки

1. Описание эпизода 2. Возраст начала заб-я 3. Течение болезни 4. Эффект терапии 5. Наследственность

Информация о введенных в течение этого сеанса записях отображается здесь при повторном открытии формы или после команды "Обновить"

20	Документально засвидетельствованный маниакальный или смешанный эпизод с яркой эйфорией, маниакальным поведением при отсутствии сведений о медикаментозной или иной вторичной этиологии состояния
15	Очерченный острый эпизод смешанного, гневливого или маниакального характера при отсутствии сведений о медикаментозной или иной вторичной этиологии состояния
10	<ul style="list-style-type: none"> Очерченная гипомания при отсутствии сведений о медикаментозной или иной вторичной этиологии состояния Очерченная циклотимия при отсутствии сведений о медикаментозной или иной вторичной этиологии состояния Очерченная мания, спровоцированная приемом антидепрессантов
5	<ul style="list-style-type: none"> Очерченная гипомания, спровоцированная приемом антидепрессантов Эпизоды состояний, близких к гипоманиакальным, однако выраженность и продолжительность симптомов недостаточна для констатации гипомании либо симптоматика соответствует критериям циклотимии Единичный большой депрессивный эпизод с психотическими или атипичными симптомами. Атипичные симптомы (для диагноза необходимо наличие как минимум 2 симптома): чрезмерная сонливость, булимия, нарушения моторики. Депрессия после раукуки
2	<ul style="list-style-type: none"> Типичное рекуррентное (униполярное) большое депрессивное расстройство Анамнестические сведения о психотических симптомах любой природы (бред, галлюцинация, идей воздействия, магического мышления)
0	В анамнезе отсутствуют сведения о значимых повышениях настроения, рекуррентной депрессии или психотических симптомах

Существующие ID: 0234

Введенные в Модуль 6 ID: 0234

Обновить Сохранить запись Закрыть форму

Запись: № 1 из 1 Нет фильтра Поиск

Режим формы

Рисунок 31. Модуль 5, закладка "Описание эпизода"

Приложение Д (продолжение)

1. Описание эпизода | 2. Возраст начала заб-я (первого эпизода) | 3. Течение болезни, допуск симптомов | 4. Эффект терапии | 5. Наследственность

Возраст начала заболевания (первого эпизода): ВЫБЕРИТЕ ЗНАЧЕНИЕ БАЛЛА

20	15-19 лет
15	Ранее 15 лет или 20-30 лет
10	30-45 лет
5	После 45 лет
0	Аффективные эпизоды не было, либо симптоматика соответствует критериям циклотимии, дистимии

Посчитать суммарный Индекс биполярности

Суммарный индекс биполярности (0-100)

Это только просмотр. Ввод и изменение через вкладки!

1. Описание эпизода
2. Возраст начала заб-я
3. Течение болезни
4. Эффект терапии
5. Наследственность

Информация о введении в течение этого сеанса здесь не отображается здесь при повторном открытии формы или после команды "Обновить".

Средствознание ID:

Введение в Модуль Б ID:

Обновить | Сохранить запись | Закрыть форму

Записи: N - 4 из 2 | Нет фильтров | Поиск

2. Возраст начала заболевания (первого эпизода)

Рисунок 32. Модуль 5, закладка “Возраст начала заболевания”

Приложение Д (продолжение)

Вход Главная Созданные Внешние данные Работа с базами данных

m_b_bp

1. Описание эпизода 2. Возраст начала заб-я (первого эпизода) 3. Течение болезни, дополнит. симптомы 4. Эффект терапии 5. Наследственность

Течение болезни, дополнительные симптомы

ВЫБЕРИТЕ ЗНАЧЕНИЕ БАЛЛА

20	Повторяющиеся очерченные маниакальные эпизоды, разделенные периодами нормального самочувствия
15	<ul style="list-style-type: none"> Повторяющиеся очерченные маниакальные эпизоды, состояние между эпизодами не восстанавливается до нормального Повторяющиеся очерченные эпизоды гипомании, разделенные периодами нормального самочувствия
10	<ul style="list-style-type: none"> Употребление психоактивных веществ. Психотические симптомы отмечаются только во время аффективных эпизодов Чрезмерные денежные траты и правонарушения, совершенные в маниакальном состоянии (необдуманные кредиты и займы, безрассудное вождение автомобиля и т.п.)
5	<ul style="list-style-type: none"> Рекуррентное (униполярное) большое депрессивное расстройство с 3 депрессивными эпизодами и более в анамнезе Повторяющиеся очерченные гипоманиакальные эпизоды, состояние между эпизодами не восстанавливается до нормального Постоянное уклонение от лечения Пограничное личностное расстройство Расстройство с тревожными компонентами (ОКР, паническое расстройство и т.п.) или расстройство пищевого поведения (булимия и т.п.) В анамнезе в детские годы – синдром гиперактивности и дефицита внимания с эпизодами повышенной успеваемости и социальной активности Азартные игры, рискованные вложения средств, превышения кредита, сексуальная неразборчивость с травмирующими последствиями для больного, его семьи, друзей Поведение свидетельствует о значительных аффективных колебаниях в менструальном периоде
2	<ul style="list-style-type: none"> Личность изначально гипертимная (вне депрессии или мании) Не менее 3 браков в анамнезе (в том числе повторные браки с прежними супругами) В анамнезе – смена профессии или смена мест работы чаще, чем 1 раз в год Более 2 отличительных степеней (научных или почетных)
0	Ничего из вышеперечисленного

Посчитать суммарный Индекс биполярности

Суммарный индекс биполярности (0-100)

Это только просмотр. Ввод и изменение через вкладки

1. Описание эпизода

2. Возраст начала заб-я

3. Течение болезни

4. Эффект терапии

5. Наследственность

Информация о введенных в течение этого сеанса записях отобразится здесь при повторном открытии формы или после нажатия "Обновить"

Существующие ID	Введенные в Модуль Б ID
0253	0253
0254	0254
0255	0255
0256	0256
0257	0257
0258	0258
0259	0259
0260	0260
0261	0261

Обновить Сохранить запись Закрыть форму

Записи: 11 из 10 Нет фильтров Поиск

3. Течение болезни, дополнительные симптомы

Рисунок 33. Модуль 5, закладка “Течение болезни, дополнительные симптомы”

Приложение Д (продолжение)

Файл Главная Создание Внешние данные Работа с базами данных

m_b_bp

1. Описание эпизода 2. Возраст начала заб-и (первого эпизода) 3. Течение болезни, дополнительные симптомы 4. Эффект терапии 5. Наследственность

Эффект терапии: ВЫБЕРИТЕ ЗНАЧЕНИЕ БАЛЛА

20	Полное выздоровление за 4 недели терапии нормотимиками
15	<ul style="list-style-type: none"> Полное выздоровление за 12 недель терапии стабилизаторами аффекта либо рецидив менее чем через 12 недель после прекращения терапии Появление маниакальной или смешанной симптоматики менее, чем через 12 недель после начала антидепрессивной терапии, смены антидепрессанта или увеличения дозы
10	<ul style="list-style-type: none"> Утяжеление дисфорической или смешанной симптоматики в ходе антидепрессивной терапии, интенсивность маниакальных симптомов в рамках смешанного состояния не достигает выраженности мани Частичное улучшение состояния после 12 недель терапии одним или двумя нормотимиками Антидепрессанты утяжеляют быструю смену фаз или впервые провоцируют быструю смену фаз
5	<ul style="list-style-type: none"> Резистентность к терапии: отсутствие эффекта от 3 или более курсов антидепрессантов, адекватных по продолжительности Развитие мани или гипомани при отмене антидепрессантов
2	Быстрое (1 неделя или менее) развитие полного антидепрессивного эффекта
0	Ничего из вышеперечисленного или отсутствие терапии в анамнезе

Посчитать суммарный Индекс биполярности

Суммарный индекс биполярности (0-100)

Это только просмотр. Ввод и изменение через вкладки

1. Описание эпизода

2. Возраст начала заб-и

3. Течение болезни

4. Эффект терапии

5. Наследственность

Информация о введенных в течение этого сеанса записях отобразится здесь при повторном открытии формы или после команды "Обновить"

Существующие ID	Введенные в Модуль 5 ID
0253	0253
0254	0254
0255	0255
0256	0256
0257	0257
0258	0258
0259	0259
0260	0260
0261	0261

Обновить Сохранить запись Закреть форму

Записи: 4 * 10 из 10 Нет фильтров Поиск

4. Эффект терапии

Рисунок 34. Модуль 5, закладка “Эффект терапии”

Приложение Д (продолжение)

Файл Главная Создание Внешние данные Работа с базами данных

m_b_bp

1. Описание эпизода 2. Возраст начала заб-я (первого эпизода) 3. Течение болезни, дополн симптомы 4. Эффект терапии 5. Наследственность

Наследственность:

ВЫБЕРИТЕ ЗНАЧЕНИЕ БАЛЛА

20	Диагностированное биполярное расстройство у родственника первого порядка
15	<ul style="list-style-type: none"> Диагностированное биполярное расстройство у родственника второго порядка Диагностированное рекуррентное (униполярное) большое депрессивное расстройство или анамнестические сведения о биполярном расстройстве у родственника первого порядка
10	<ul style="list-style-type: none"> Диагностированное рекуррентное (униполярное) большое депрессивное расстройство или шизоаффективное расстройство у родственника первого порядка Диагностированное биполярное расстройство в семье. Диагностированное рекуррентное (униполярное) большое депрессивное расстройство или анамнестические сведения о биполярном расстройстве в семье
5	<ul style="list-style-type: none"> Употребление психоактивных веществ родственником первого порядка Предположительное наличие биполярного расстройства в семье
2	<ul style="list-style-type: none"> Предположительное наличие рекуррентного (униполярного) большого депрессивного расстройства у родственника первого порядка Диагностированные расстройства с тревожным компонентом, расстройства приема пищи, синдром дефицита внимания у родственников первого порядка
0	Ничего из вышеперечисленного, отсутствие психических расстройств в семье

Посчитать суммарный Индекс биполярности

Суммарный индекс биполярности (0-100)

Это только просмотр. Ввод и изменение через вкладки

1. Описание эпизода

2. Возраст начала заб-я

3. Течение болезни

4. Эффект терапии

5. Наследственность

Информация о введенных в течение этого сеанса записях отображается здесь при повторной открытии формы или после команды "Обновить"

Существующие ID	Введение в Модуль Б ID
0253	0253
0254	0254
0255	0255
0256	0256
0257	0257
0258	0258
0259	0259
0260	0260
0261	0261

Обновить Сохранить запись Закрыть форму

Записи: 4 10 из 10 Нет фильтра Поиск

5.Наследственность

Рисунок 35.Модуль 5, закладка “Наследственность”.