

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Вербицкая Мария Станиславовна

**Атипичные депрессии (клинические особенности, систематика и подходы к
терапии)**

14.01.06 – Психиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Тювина Нина Аркадьевна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Развитие концепции атипичной депрессии, критерии выделения и вопросы систематики.....	13
1.2. Нейробиологические, генетические, клинические и гендерные особенности атипичной депрессии	18
1.3. Атипичная депрессия в рамках биполярного аффективного расстройства.....	25
1.4. Атипичная депрессия в рамках рекуррентного депрессивного расстройства.....	26
1.5. Атипичный депрессивный синдром в рамках психогенных депрессий	28
1.6. Терапия атипичной депрессии.....	30
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Критерии включения и невключения.....	37
2.2. Основные методы исследования	38
2.3. Дизайн исследования	40
2.4. Социально-демографическая характеристика пациентов.....	43
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ТИПОЛОГИЯ АТИПИЧНЫХ ДЕПРЕССИЙ В СТРУКТУРЕ РАЗНЫХ НОЗОЛОГИЙ	45
3.1. Распространенность и основные показатели течения атипичной депрессии	45
3.2. Клинические особенности атипичного депрессивного эпизода, характерные для БАР, РДР и ПД	47
ГЛАВА 4. ТЕРАПИЯ АТИПИЧНЫХ ДЕПРЕССИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ.....	60
4.1. Анализ эффективности разных комбинаций психофармакотерапии атипичной депрессии в рамках биполярного аффективного расстройства	66

4.2. Анализ эффективности разных схем психофармакотерапии атипичной депрессии в структуре рекуррентного депрессивного расстройства	68
4.3. Анализ эффективности разных схем психофармакотерапии атипичной депрессии в структуре психогенных депрессий	70
Клиническая иллюстрация № 1	74
Клиническая иллюстрация № 2	86
Клиническая иллюстрация № 3	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Всестороннее исследование депрессий неизменно остается одним из самых актуальных научных направлений на сегодняшний день в отечественной и зарубежной психиатрии [15, 34, 37, 39, 41, 43, 45, 48, 59, 62, 52, 72, 75, 81, 101, 117, 118, 171]. Во многом это связано с высокой распространённостью депрессивных расстройств [37] в целом и атипичной депрессии в частности. Большой удельный вес атипичных депрессий среди всех депрессивных состояний подтверждается результатами различных эпидемиологических исследований, где частота АтД в популяции депрессивных расстройств достигает 30–40% [47, 98, 133, 138, 155, 207]. Так, по данным Derecho С.N., симптомы АтД регистрировались у трети пациентов в стационаре, на амбулаторный прием приходилось до 2/3 пациентов с атипичной депрессией среди депрессивных расстройств [133].

Это обосновывает необходимость повышения качества дифференциальной диагностики АтД среди других депрессивных состояний, что во многом связано со сложностью объединения в атипичный депрессивный синдром различных зачастую разрозненных симптомов. В настоящее время в отечественной психиатрической науке отсутствует единое мнение в отношении восприятия самого термина «атипичная депрессия». Чаще всего исследователи и клиницисты в нашей стране подразумевают своеобразие атипичной депрессии в наличии дополнительных симптомов, значительно влияющих на классическую депрессивную триаду. Жалобы таких пациентов часто включают описание всевозможных болевых ощущений, не имеющих подтвержденного соматического субстрата; навязчивые мысли и размышления; тревогу различной степени, панические атаки [3, 18, 25, 35, 65, 68, 76].

Опираясь на исследования зарубежных авторов, а также на DCM-5 [99] в структуре многих депрессивных расстройств может определяться атипичная

депрессия, которая имеет очерченный набор симптомов. В прошлом ряд авторов [129, 223, 228, 251, 254] приписывали к АтД депрессивные состояния, сопровождающиеся чрезмерно эмоциональным реагированием на привычные жизненные ситуации с преувеличением их тяжести, колебания настроения в течение дня противоположные эндогенным депрессиям, повышенные аппетит и раздражительность, сильную тревогу, панические атаки, многообразие болевых проявлений, постоянное чувство усталости с тяжестью в руках и ногах зачастую у лиц с демонстративными чертами характера, а также резистентность в ответ на терапию трициклическими антидепрессантами [32].

На сегодняшний день, используя спецификатор болезней DSM-5, атипичной депрессией называют депрессивное состояние, включающее реактивность настроения, как обязательный признак и не менее двух дополняющих: повышенный аппетит и/или вес (подразумевающий прибавку в весе 3–5 кг в течение последних 3-х месяцев), повышенную дневную сонливость (гиперсомния, длительность сна от 10 часов за день от 3 суток в неделю на протяжении более 3-х месяцев), ощущение слабости и вялости в конечностях (от 60 минут за сутки от 3 суток за 7 дней в течение 3 месяцев), сензитивность (обостренная восприимчивость к происходящим событиям и межличностному общению) [99].

Можно отметить возрастающий интерес к теме атипичных депрессий за последние десятилетия, к изучению ее эпидемиологических, нейробиологических, генетических и клинических особенностей. Большинство исследователей, занимающихся проблемой атипичного депрессивного синдрома, долгое время не могли прийти к единому эталону диагностики, месту атипичной депрессии среди депрессивных состояний, что затрудняло выбор наиболее эффективных методов лечения, сказываясь на сроках и качестве терапии, вероятных суицидальных рисках и прогнозе. Во многом возможна связь с тем, что ранее атипичную депрессию рассматривали преимущественно в рамках биполярного аффективного расстройства и рекуррентной депрессии. Однако, невротические (психогенные) депрессии часто включают сочетание симптомов, характерное для атипичного

депрессивного синдрома. Зарубежные авторы указывают на возможность взаимосвязи развития АтД и сильных стрессовых событий, это имеет право восприниматься в качестве важного реактивного компонента в развитии атипичного депрессивного синдрома [139]. По имеющимся результатам исследований, АтД может возникать как реакция декомпенсации в результате влияния стрессогенных факторов [1, 94, 111, 183, 196, 227]. В связи с этим такие симптомы атипичного депрессивного синдрома, как реактивность настроения и сензитивность, нуждаются в дальнейшем исследовании и уточнении их значения в развитии атипичной депрессии, в частности в рамках психогенных депрессий.

АтД также заслуживает тщательного изучения в связи относительной резистентностью к традиционным способам лечения и коррекции, что приводит к необходимости разработки новых терапевтических методик.

Таким образом, высокая актуальность исследования подтверждается необходимостью уточнения диагностических критериев атипичной депрессии, ее систематики и терапевтических подходов в связи с отсутствием единых стандартов и противоречивостью данных в отечественной литературе, касающихся атипичной депрессии в рамках различных нозологий.

Степень разработанности темы исследования

Имеющиеся результаты современных отечественных и зарубежных исследований позволяют предполагать взаимосвязь атипичной депрессии и биполярного расстройства, рекуррентной депрессии и психогенных депрессий. В литературе широко освещена высокая частота атипичных депрессий в рамках первых двух нозологий. В свою очередь, данные об атипичных депрессиях в рамках психогенных расстройств на различных этапах диагностики, течения, персонализированных терапевтических подходов ограничены.

Цель исследования

Целью научно-квалификационной работы является комплексное сравнительное изучение клиники и динамики атипичной депрессии в рамках депрессивных расстройств различного генеза и разработки подходов к лечению.

Задачи исследования

1. Изучение частоты атипичной депрессии среди депрессивных расстройств различного генеза.
2. Изучение клинических особенностей атипичной депрессии в рамках разных нозологий.
3. Оценка факторов, ассоциированных с атипичной депрессией, протекающей в рамках депрессивных расстройств различного генеза.
4. Разработка дифференцированных рекомендаций по лечению атипичной депрессии с учетом ее этиологии, структуры и течения.

Научная новизна исследования

Впервые определены различия клинико-психопатологических особенностей атипичного депрессивного синдрома в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий.

Впервые разработаны рекомендации по терапии атипичных депрессий в структуре различных нозологий на основании проведенного сравнительного анализа в отношении эффективности разных комбинаций психофармакотерапии АтД.

Впервые определен уровень социальной адаптации пациентов с АтД в зависимости от нозологической принадлежности заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты позволят более эффективно и своевременно диагностировать атипичный депрессивный синдром. Предложенные варианты использования схем психофармакотерапии и конкретных препаратов помогут осуществлять наиболее эффективное лечение. В исследовании показана клиническая гетерогенность феномена атипичной депрессии. Данные о клинической неоднородности синдрома атипичной депрессии в рамках разных нозологий упростят подходы к дифференцированной терапии больных с АтД. Таким образом, полученные в ходе исследования данные о дифференцированной терапии АтД в структуре депрессий разного генеза позволят наиболее эффективно и безопасно осуществлять лечение данной группы пациентов в условиях стационара и амбулаторно-поликлинических.

Методология и методы диссертационного исследования

Диссертационная работа полностью соответствует принципам и стандартам доказательной медицины. На достаточном клиническом материале выявлены значительные различия в клинической картине атипичного депрессивного эпизода в рамках БАР, РДР и ПД. Опора на полученные результаты в виде клинико-динамических особенностей АтД, значительно повышает качество и своевременность дифференциальной диагностики атипичной депрессии, позволяет применять наиболее эффективные и безопасные схемы терапии.

В работе применены современные методики сбора информации, разработана специальная регистрационная карта, заполнявшаяся на каждого пациента, использованы актуальные шкалы для оценки состояния пациентов до начала лечения и в динамике на протяжении 12 недель исследования, использован пакет современных статистических программ для обработки собранного материала.

Основные положения, выносимые на защиту

Атипичная депрессия широко распространена – 30,8% исследуемой выборки, нозологически гетерогенна и встречается в рамках БАР, РДР и ПД.

Атипичная депрессия имеет общие клинико-динамические особенности, характерные для данного синдрома в целом, несмотря на принадлежность к разным нозологиям.

Атипичная депрессия имеет определенные клинические особенности в зависимости от нозологической принадлежности.

Для терапии атипичной депрессии более эффективны схемы, включающие антидепрессанты как в составе монотерапии, так и в комбинации с психотропными препаратами других групп.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством клинических наблюдений, использованием современных, адекватных методов исследования.

Полученные в ходе работы над диссертацией данные были обсуждены на Всероссийской конференции-конкурсе молодых ученых «Психиатрия 21 века: первые шаги в науку и практику» в Федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ФГБУ ДПО «ЦГМА») (Москва, 8-9 ноября 2021 г.); научно-практической конференции «Актуальные вопросы психофармакотерапии основных психических расстройств» ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, 27 апреля 2022 г.); 30th European Congress of Psychiatry (Budapest, 4-7 июня 2022 г.).

Апробация диссертации была проведена на заседании кафедры психиатрии и наркологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол №26 от 19 апреля 2022 г.).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты в виде рекомендаций по диагностике и лечению используются как в лечебной работе Клиники психиатрии имени С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), так и в учебно-педагогическом процессе на кафедре психиатрии и наркологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Личный вклад автора в выполнение работы

Автор самостоятельно определял выбор направления исследования, производил оценку и структурирование существующих данных научной литературы, определял цель и задачи исследования, самостоятельно безвыборочно обследовал всех 250 пациентов с депрессиями различного генеза и осуществил отбор 77 пациентов, соответствующих целям и задачам исследования. На всех обследуемых автор фиксировал данные о социо-демографических и клинических характеристиках в индивидуальных регистрационных картах, которые включали исчерпывающую информацию об их состоянии перед началом исследования, автором проводилось наблюдение за динамикой состояния пациентов при помощи отобранных шкал на разных этапах исследования на протяжении 12 недель терапии каждого пациента. Автор самостоятельно осуществил подсчет полученного материала с применением методов описательной и аналитической статистики, с последующей обработкой и оценкой итоговых результатов, формированием оригинальных публикаций по теме исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.06 – Психиатрия, специальности клинической медицины, изучающей клинические, социально-психологические и биологические основы психических заболеваний, их клинические проявления, патогенез, лечение, профилактику и реабилитацию психических больных. Полученные результаты соответствуют области исследования специальности, согласно пункту 4 паспорта специальности «Психиатрия».

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 6; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2.

1. Тювина Н.А. Когнитивные нарушения при депрессии и болезни Альцгеймера: дифференциальная диагностика и подходы к терапии / Н.А. Тювина, С.В. Прохорова, Т.Н. Максимова, М.С. Вербицкая // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – № 11 (3). – С. 11.

2. Тювина Н.А. Атипичная депрессия: критерии выделения, систематика, подходы к терапии / Н.А. Тювина, М.С. Вербицкая, А.Е. Столярова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – № 12 (2). – С. 98–103.

3. Вербицкая М.С. Атипичные депрессии: клинические особенности при различных аффективных расстройствах / М.С. Вербицкая, Г.Л. Кренкель // Тезисы научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях» 29-30 октября 2020 года, г. Чита. – 2020. – С. 39—41.

4. Вербицкая М.С. Атипичная депрессия при биполярном аффективном расстройстве: клинический случай / М.С. Вербицкая, Н.А. Тювина, Г.Л. Кренкель, Е.Н. Ефремова, А.Е. Столярова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – № 12 (6). – С. 144–150.

5. Тювина Н.А. Гендерные различия в клинической картине депрессии и течении биполярного аффективного расстройства / Н.А. Тювина, А.Е. Столярова, В.Д. Морозова, М.С. Вербицкая // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – № 13 (2). – С. 47–55.

6. Вербицкая М.С. Коморбидность атипичного депрессивного синдрома с психическими и соматическими расстройствами // Всероссийская конференция-конкурс молодых ученых «Психиатрия 21 века: первые шаги в науку и практику», 8-9 ноября 2021 г. Москва. – 2021. – С. 9—10.

7. Вербицкая М.С. Сравнительная оценка психофармакотерапии атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий / М.С. Вербицкая, Н.А. Тювина, Ю.Г. Тюльпин, Г.Л. Кренкель // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – № 14 (1). – С. 52—59.

8. Тювина Н.А. Клинические особенности атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий / Н.А. Тювина, М.С. Вербицкая, Г.Л. Кренкель, Е.Н. Ефремова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – № 14 (2). – С. 56—63.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах и состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 254 наименований (94 – отечественных и 160 – иностранных). Диссертация включает 14 таблиц, 21 рисунок и 3 клинических иллюстрации с анализом.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Развитие концепции атипичной депрессии, критерии выделения и вопросы систематики

Р.Е. Huston и L.M. Locker первыми предложили объединить у пациентов с депрессией ряд симптомов, таких как повышенное возбуждение, наличие психотических включений в течение жизни, а также более явный респонс на электросудорожную терапию (ЭСТ), в отличие от больных с меланхолической депрессией под общим названием – «атипичная депрессия» (АтД) [167].

В клиническом обзоре J. West и Dally [251] в 1959 году обобщили изложенные выше характеристики пациентов с атипичной депрессией, добавив также такие симптомы, как: выраженная тревога, неадекватная усталость, временные трудности при засыпании и психосоматические симптомы. Также авторы отмечали, что в ответ на медикаментозное лечение «может быть заметное повышение аппетита с быстрой прибавкой в весе». Пациенты не предъявляли жалоб на чувство вины и грубые нарушения ночного сна. В статье не упоминалось о гиперсомнии или переедании.

В статье, посвященной лечению депрессии и видам антидепрессантов, W. Sargant [228] в 1961 году описал атипичных депрессивных пациентов как «пациентов, страдающих невротическими или реактивными депрессивными заболеваниями или даже иногда тревожной истерией». Характерные симптомы, упомянутые в статье, включали общую утомляемость, боли и значительную потерю веса. Однако, не упоминалось о гиперсомнии (хотя отмечалось, что люди с атипичной депрессией часто просыпаются уставшими после долгого ночного сна) или о переедании. Авторы противопоставили эндогенную депрессию атипичной депрессии, которая отвечала на применение ИМАО.

Впоследствии в 1982 году Paykel E.S. и соавторами впервые было предложено отнести к общим свойствам депрессий с атипичными чертами: меньшую степень тяжести депрессии, зачастую более мягкий – невротический

уровень синдрома, практически не характерные чувство вины и внутреннего напряжения. Эти же авторы предложили разделить атипичную депрессию на три варианта исходя из возможных симптоматических комбинаций. Первым вариантом был назван тип с преобладанием тревоги вплоть до панических состояний; вторым вариантом назвали подавляющее ухудшение самочувствия в вечерние часы в виде разнообразных вегетативных симптомов, гиперсомнии, повышенного аппетита и как следствие веса, нарушение ночного сна в виде трудностей при засыпании; к третьему варианту относили более мягкий невротический тип депрессии, протекающей менее тяжело и не включающей глубокое чувство вины и внутреннего напряжения, сильную тревогу или напротив заторможенность [213].

Во многом внимание к атипичной депрессии было привлечено благодаря работам по сравнительной эффективности различных антидепрессантов. Обзоры тематических исследований [184, 228, 251] показали, что некоторые пациенты с синдромом, обозначенным как «атипичная депрессия», лучше реагировали на лечение ИМАО, чем на трициклические антидепрессанты. Основываясь в значительной степени на этих тематических исследованиях, исследователи из Колумбийского университета проанализировали серию эмпирических клинических исследований, которые показали, что пациенты с некоторыми формами депрессии лучше реагировали на ИМАО, чем на плацебо, в отличие от большинства пациентов с эндогенной депрессией, вероятно, не реагировавших [220]. В этом обзоре авторы выдвинули гипотезу о существовании атипичной депрессии, включающей чувство «вялости», повышенную сонливость, гиперфагию, чувствительность к отторжению и реактивность настроения. К 1988 году группа Колумбийского университета убедилась, что пациенты с такими симптомами лучше реагировали на фенелзин, чем на имипрамин или плацебо [222], и предложила включить атипичную депрессию в DSM. Это предположение было впервые реализовано в DSM-IV, и с тех пор атипичная депрессия была включена в качестве признака большого депрессивного расстройства во все версии DSM.

В 1988 году J.R. Davidson [128] разработал свою типологию АтД, предложив в качестве критерия разделения подтипов использовать уровень тревоги и вегетативных проявлений. Первому варианту соответствовали депрессии легкой и умеренной степени с различными тревожно-фобическими проявлениями, однако отсутствовали: психотические симптомы, обязательная необходимость в госпитализации. Второй вариант предполагал преобладание гиперфагии наряду с нервной булимией, повышенными дневной сонливостью, либидо и раздражительностью, а также эмоциональной лабильностью. В этом случае депрессии протекали тяжелее, зачастую с необходимостью наблюдения пациента в стационаре, высокими суицидальными рисками.

По результатам отечественного исследования в 2012 году А.С. Аведисовой, М.П. Марачевым было предложено разделить атипичную депрессию на три типа: в первом акцент шел на реактивность настроения, во – втором на преобладание инвертированных вегетативных симптомов и в третьем на сензитивность [1].

Результаты современного отечественного исследования Лапина И.А., Рогачевой Т.А. [47] 2020 года согласуются с концепцией J.R Davidson о существовании двух типов АтД, однако отечественные исследователи выделяют 4 варианта: с акцентом на физических проявлениях тревожного состояния; с акцентом на физической слабости и заторможенности; с акцентом на нарушения сна в виде трудностей при засыпании и частыми пробуждениями, гиперсомнией; с акцентом на эмоциональной составляющей тревоги, чувстве внутренней скованности и раздражения.

К сегодняшнему дню термин и само понятие «АтД» сильно изменились: из классической депрессивной триады с разнообразными добавочными симптомами в синдром с четкими критериями по DSM-4, а затем DSM-5. Атипичную депрессию устанавливают в тех случаях, когда эти черты доминируют в течение последних двух недель большого депрессивного эпизода или на протяжении последних двух лет дистимического расстройства и присутствуют: облигатный признак и не менее двух факультативных. К первому относится реактивность настроения, представляющая собой значительное реагирование на внешние

раздражители при сохраненной способности к получению удовольствия и удовлетворения под влиянием происходящих или ожидаемых субъективно приятных событий, к которым можно отнести, например, встречу с семьей, добрые слова близких [99].

Факультативными симптомами считаются: сензитивность, гиперсомния, свинцовый паралич, гиперфагия (может сопровождаться увеличением массы тела) [99].

Под сензитивностью понимают устойчивое состояние обостренной чувствительности к межличностным взаимоотношениям, характерное в течение всей жизни, но особенно усиливающееся во время депрессии, сказываясь негативно на социальной и трудовой адаптации [23]. В отличие от других симптомов атипичной депрессии, повышенная чувствительность к происходящим событиям и межличностному общению является чертой, которая носит раннее начало и сохраняется на протяжении большей части взрослой жизни. Наблюдается сензитивность и когда человек в депрессии, и в ремиссии, однако она может усугубляться во время депрессивных состояний [99]. Выделяют три составляющие этого симптома: первая – проявление конфликтности в отношении с семьей, друзьями в связи с обостренной ранимостью; вторая – трудности, возникающие при общении с посторонними людьми (например, пропуск учебы в связи с неподготовленным докладом); третья – характеризуется избеганием романтических отношений на протяжении двух последних лет.

Повышенный аппетит и как следствие прибавка в весе должны быть не меньше, чем 3–5 кг в течение последних трех месяцев.

Гиперсомния — это нарушение сна в течение минимум 3 последних месяцев в виде сна длительностью от 10 часов в сутки более трех суток в неделю.

Свинцовый паралич — это ощущение тяжести или вялости в руках или ногах, продолжающееся на протяжении 3-х месяцев, от 60 минут в день, от 3 суток в неделю.

В Российской психиатрической науке АтД в основном сравнивали с классической меланхолической депрессией, основанной на традиционной

депрессивной триаде, состоящей из сниженного настроения, замедления физической активности и снижения умственной, а также отсутствием реактивности настроения, ранними утренними пробуждениями, чаще более мрачным настроением с утра, утратой аппетита и как следствием снижением веса. Атипичная же депрессия намного значительно выходит за рамки традиционной депрессивной триады за счет присоединения дополнительных проявлений, таких, как тревога, повышенная дневная сонливость, разнообразные болевые ощущения, соматовегетативные симптомы, дерелизационно-деперсонализационный синдром, обсессивно-компульсивные и фобические нарушения, ипохондрические включения [45, 61, 82]. Разные комбинации перечисленных и классических симптомов депрессии образуют разнообразные клинические проявления депрессивных расстройств, подчеркивая важность более точной систематики депрессивных состояний: тревожные, ипохондрические, меланхолические, апатические, анестетические, маскированные, депрессии с идеями самообвинения и самоуничтожения, депрессии с навязчивыми мыслями, размышлениями, действиями [38, 43, 58, 72, 90].

Таким образом, в российской психиатрической науке история изучения АтД двигалась в двух основных направлениях: в одном из них, «атипизм» депрессии воспринимали как дисгармоничность депрессивной триады [70, 74, 93], в другом, АтД трактовали в качестве усложнения структуры депрессии, возникновения феноменологически сложных состояний, затрудняющих однозначное определение в структуре существующих классификаций [16, 21, 58, 81].

В российском классификаторе болезней МКБ-10 не существует критериев для выделения АтД. Как правило, депрессивные состояния отличные в чем-либо от меланхолической депрессии включают в рубрики: F 32 (депрессивный эпизод), F 38 (другие расстройства настроения) и F 39 (неуточненное расстройство настроения), а также к ряду рубрик из F 40–48 [54].

Исходя из того, что выделение атипичных депрессий сопровождается рядом трудностей, распространенность и частота АтД в ряду депрессивных заболеваний значительно различается по результатам различных исследований. Исследования,

опирающиеся только на критерии DSM-5 приводят данные о 16–29% случаев атипичной депрессии среди всех депрессивных заболеваний, исследования включающие более широкое трактование АтД приводят данные о 18–40% случаев [138]. Также у многих пациентов с депрессией имеются смешанные признаки атипичной и меланхолической депрессии. Только меланхолические депрессии относятся к 25%–30% случаев, а атипичные до 40% в ряду различных депрессивных заболеваний [155, 160].

1.2. Нейробиологические, генетические, клинические и гендерные особенности атипичной депрессии

Разнообразие трактовок атипичного депрессивного синдрома подчеркивает актуальность изучения эпидемиологических показателей, нейробиологических и генетических основ и клинических особенностей АтД.

С момента выделения АтД происходил непрерывный поиск этиологических факторов ее возникновения, проводились различные исследования, например, Keuter [174] в 1958 году выдвигал теорию о связи АтД с дефицитом витаминов группы В, что в последствии не получило широкого клинического подтверждения.

На механизмы атипичной депрессии оказывают влияние такие нейромедиаторы, как серотонин, норадреналин и дофамин. Сниженное настроение, моторную и идеаторную заторможенность, отсутствие сил и снижение концентрации внимания, повышенную утомляемость и различные алгии традиционно относят к нарушению работы такого нейромедиатора как норадреналин. В результате дефицита серотонина проявляются такие симптомы как, сниженное настроение, разнообразные проявления тревоги вплоть до панических атак, навязчивые мысли и действия, разные болевые ощущения, булимия. Сниженный уровень дофамина связан с такими симптомами, как отсутствие сил и желаний, эмоциональная уплощенность, нарушение абстрактного мышления, регрессивная синтонность [237].

Исследования, сосредоточенные на изучении нейромедиаторных нарушений, отражают, что при АтД отмечаются менее значимые нарушения в норадреналиновой трансмиссии по сравнению с меланхолическими депрессиями [219].

Также изучение биологических механизмов, играющих роль в развитии АтД, основывается на положении о влиянии кортикотропин-рилизинг гормона на сон и аппетит. В 1996 году Gold P. W и соавторы [156] выдвинули гипотезу о том, что раз меланхолическая депрессия, включающая бессонницу и сниженный аппетит, сопряжена с гиперфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-ось), то, следовательно, атипичная депрессия с симптомами гиперфагии и гиперсомнии может быть связана с гипофункцией. В последующих исследованиях были получены многочисленные экспериментальные данные, подтверждающие связь АтД и с гипофункцией ГГН-оси и снижением кортикотропин-рилизинг гормона [105, 154, 219].

Существуют исследования, определяющие влияние лептина и грелина на пищевое поведение и возникновение симптомов депрессии. Установлено, что грелин отвечает за подъем аппетита, образуется в желудке. Лептин - понижает аппетит, образуется в жировой ткани. И лептин и грелин оказывают влияние на формирование серотонина и дофамина, как следствие направленно действуют на формирование аффективных расстройств [153, 165].

В некоторых исследованиях находят подтверждение о генетической предрасположенности к формированию атипичной депрессии. Такой вывод базируется на сравнительном изучении наследственности у пациентов с атипичной и меланхолической депрессиями [236]. Были получены данные, что у родственников пациентов с АтД чаще развиваются депрессивные состояния, включающие атипичные депрессии. Дополнительно среди родственников пациентов с АтД чаще наблюдались пищевые нарушения (булимия) и ожирение [205, 242, 245].

Результаты разнообразных клинических исследований подтверждают взгляд про большее сродство атипичной депрессии с женским полом [84, 101, 187, 196,

235, 240], ранним возрастом дебюта депрессии, определяются значительным количеством и выраженностью соматовегетативных проявлений, множественными эпизодами депрессии [95, 115, 206, 235, 242] и в большей степени связана с неблагоприятными жизненными событиями [196, 252]. Также АтД тесно связана с симптомами тревоги, зависимостями, повышенным аппетитом и «заеданиями», психотическими расстройствами [103, 159, 197, 235], зачастую повышенным весом [185, 202], повышенными значениями компонентов метаболического синдрома, маркёров воспаления и дисрегуляции лептина [151, 182, 183, 201], выраженной астенической симптоматикой [31, 78], также отмечалась значительная наследственная отягощенность аффективными заболеваниями, в сравнении с меланхолической депрессией. Циклотимный темперамент в преморбиде часто встречается среди пациентов с АтД, что может быть диатезом как для атипичной депрессии, так и для биполярного аффективного расстройства, тревожных расстройств и пограничного расстройства личности [90, 149, 215]. Нарциссическое, истерическое, пограничное и зависимое расстройство личности часто встречается среди больных атипичной депрессией [24, 90, 175, 235]. Распространенность расстройств личности при атипичной депрессии достигает 90 %, это возможно расценивать в качестве проявления самой атипичной депрессии [197]. Такие проявления как импульсивность, агрессивность, слабый самоконтроль встречаются среди пациентов с атипичными депрессиями [121].

Атипичный депрессивный синдром также часто бывает определен разнообразными «масками» в виде болевых ощущений и различных кожных заболеваний: псевдопсориазе, кожном зуде, атопическом дерматите, псевдоаллергических кожных проявлениях [27, 67, 71, 73, 77, 143, 178].

В Цюрихском исследовании [102] 68% респондентов с большой депрессией с атипичными чертами сообщали о симптомах, характерных для мигренозной головной боли в широком смысле. Анализ данных исследования «Дети в обществе» [234] показал, что 47% пациентов с АтД сообщали о головных болях/болях в животе. Эти результаты подтверждают вывод, сделанный на

основании анализа пациентов с хронической болью J.R Davidson и соавторами [126] в 1985 году, где была выявлена важная связь между атипичной депрессией и хронической болью.

В нескольких исследованиях сообщалось о связи между булимией/компульсивным перееданием и атипичной депрессией. K.S. Kendler и другие [173] провели анализ 1029 женских близнецовых пар. Они обнаружили высокие показатели распространенности булимии в течение жизни (19%) в группе, определяемой как атипичная депрессия.

В ряде исследований также была обнаружена связь между атипичной депрессией и проблемами с восприятием собственного тела (внешности). A.A Nierenberg и соавторы [206] исследовали 350 безвыборочных амбулаторных пациентов с большой депрессией, которые участвовали в исследовании, посвященном лечению антидепрессантами. Они обнаружили более высокий уровень дисморфофобии в анамнезе и в настоящее время среди пациентов с атипичной депрессией по критериям DSM-III-R, по сравнению с пациентами с меланхолической депрессией (14% по сравнению с 5%). В исследовании G. Perugi среди 86 пациентов с большой депрессией с атипичными чертами, определенными по критериям DSM, у 42% было обнаружено дисморфофобическое расстройство [216]. В исследовании M.A Posternak и M. Zimmerman [218] среди амбулаторных депрессивных больных было обнаружено, что у пациентов с атипичной депрессией частота дисморфофобии выше, чем у пациентов с типичной депрессией (7% против 2%). Анализ исследования «Дети в сообществе» показал, что 68% пациентов с атипичной депрессией сообщили о том, что испытывают страх перед прибавкой в весе [234]. В одном из зарубежных исследований показатели сопутствующих заболеваний в течение жизни пациентов с атипичной депрессией были следующими: социальная фобия 30%, дисморфофобия 42%, обсессивно-компульсивное расстройство 20% и паническое расстройство (агорафобия) 64%. Как кластер А (тревожная личность), так и кластер В (например, пограничные и истерические) расстройства личности были широко распространены [214].

По мнению В. Silverstein и соавторов [232], одним из возможных объяснений наличия сопутствующей патологии при атипичной депрессии в виде более различной локализации, булимии/компульсивного переедания и проблемы с восприятием собственного тела могут относиться к дополнительным критериям атипичной депрессии. Последние два симптома (в сочетании с потерей аппетита/веса, которая может быть результатом преднамеренного ограничения в еде) предполагают возможность того, что симптомы, связанные с аппетитом, при атипичной депрессии могут иметь более тесную связь с расстройствами пищевого поведения.

В отношении гендерных различий, депрессии у женщин в целом возникают вдвойне чаще [84, 87, 235, 240], также чаще регистрируется среди женщин соматический симптомокомплекс депрессии [11, 235, 240, 241], во многом это подтверждается исследованиями пар близнецов. В одном из таких исследований [111], проводился анализ клинической картины депрессии 94 пар женщин-близнецов, с разделением на меланхолические и атипичные депрессии, где последние возникали чаще, но длились короче и содержали такие симптомы, как повышенный аппетит, гиперсомния. К сожалению, из-за отсутствия мужских близнецовых пар гендерных различий клинической картины атипичной депрессии получено не было.

Исследование клинической картины рекуррентной депрессии среди 650 человек проводилось канадским эпидемиологическим сообществом, где атипичные симптомы были представлены в 11% случаев, а во всей выборке значительно преобладали женщины в более чем половине случаев атипичной и меланхолической депрессии [112].

В Цюрихском исследовании [101] было обнаружено, что более высокая распространенность атипичной депрессии среди женщин почти полностью обусловлена ее схожими чертами с соматизированной депрессией. У женщин распространенность любой депрессии в течение жизни также была на 10,2% выше, чем у мужчин. Это общее число было составлено из женщин, у которых на 5% выше распространенность депрессии, которая соответствовала критериям как

атипичной, так и соматизированной депрессии, на 4,1% выше распространенность соматизированной депрессии без атипичной депрессии и только на 0,2% выше распространенность атипичной депрессии без соматизированной депрессии, чем у мужчин. То есть высокие уровни соматизированной депрессии среди женщин объясняют гендерные различия в распространенности депрессии, в то время как гендерные различия в атипичной депрессии, не соответствующей критериям соматизированной депрессии, незначительны. Также было обнаружено, что более высокая распространенность депрессии среди женщин в отличие от мужчин почти полностью связана с более высокой распространенностью среди женщин соматизированной депрессии в некоторых других крупных эпидемиологических базах данных [233].

При изучении разнополых близнецовых пар определена большая частота атипичных симптомов (гиперфагия, прибавка в весе, повышенная дневная сонливость, вялость) у обследованных женского пола. У женщин чаще определялись проявления в виде заметного ухудшения в первой половине дня, плаксивости, самообвиняющих тенденций, физической медлительности. У женщин в отличие от мужчин дебют заболевания происходил раньше, и депрессия была продолжительнее [85].

По результатам существующих исследований [233] было показано, что высокая распространенность соматической депрессии среди женщин связана с показателями психосоциальных проблем, связанных с гендерными ролями. Эти результаты предполагают, что соматизированная депрессия является реактивной депрессией, аналогичной ранним описаниям атипичной депрессии как формы реактивной депрессии. Женщины, сообщившие о том, что они чувствовали себя ограниченными из-за реакции на свой пол, набрав высокие баллы в исследованиях, измеряющих их убеждения в том, что мужчины живут лучше, чем женщины, или в исследованиях, измеряющих их убеждения в том, что их отцы отдавали предпочтение мужчинам, или в исследованиях, измеряющих их убеждения в том, что их матери чувствовали себя ограниченными из-за того, что они были женщинами, сообщали о высокой распространенности

соматизированной депрессии. Некоторые исследования показали, что сообщения женщин о соматизированной депрессии связаны с сообщениями их родителей об отношении к полу, которое, как можно ожидать, будет беспокоить многих современных женщин, стремящихся к более равноправному отношению, чем исторически относились к женщинам. К ним относятся сообщения отцов о вере в превосходство мужчин и сообщения матерей о том, что они были ограничены своим полом. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что соматизированная депрессия может возникнуть в результате реакции на психосоциальные влияния, связанные с неприятием, с которым могут столкнуться многие современные женщины, стремящиеся добиться успеха в областях, которые когда-то считались прерогативой мужчин. В этом смысле возможно, что эти результаты могут быть связаны как с симптомом чувствительности к отвержению (сензитивностью), включенным в критерии атипичной депрессии, так и с ранними описаниями атипичной депрессии как формы реактивной депрессии, а не эндогенной депрессии. То, что соматическая депрессия может быть результатом психосоциальных проблем, особенно беспокоящих современных «нетрадиционных» женщин, может помочь объяснить высокую распространенность депрессии, наблюдаемую в последние десятилетия [233].

Важным социальным аспектом, являются суицидальные риски, которым высоко подвержены пациенты с атипичной депрессией. По имеющимся результатам, пациенты с атипичным депрессивным синдромом в структуре РДР и БАР II имеют повышенные суицидальные риски в отличие от лиц с типичной клинической картиной депрессии [147, 158, 196, 239]. Причем АтД у этой категории больных чаще связан с личностными и тревожными расстройствами, женским полом, смешанными состояниями и отягощенной наследственностью в виде аффективной патологии [90, 95, 215, 235, 240]. Также в целом ряде исследований определялся высокий риск суицидов среди пациентов с БАР II по сравнению с пациентами с рекуррентной депрессией [19, 30, 42, 102, 110, 113, 239], с частотой от 12 до 60% в первом случае [95, 102, 110, 113, 215, 239]. Вопрос о суицидальных рисках при атипичной депрессии в рамках БАР I в настоящее

время не имеет достаточной доказательной базы, так как не был всесторонне изучен и может представлять интерес для дальнейших исследований.

1.3. Атипичная депрессия в рамках биполярного аффективного расстройства

Концепция, что атипичный депрессивный синдром сопряжен с биполярным аффективным расстройством, возникла в ходе работы ученых Питсбургского университета на рубеже XX–XXI веков. Группа авторов высказала идею, что АтД имеет общие признаки с БАР II [102, 106, 110, 111, 158, 214, 239]. Это предположение подтвердилось результатами польского кросс-секционного исследования, в котором у депрессивных пациентов определялась значительно повышенная частота атипичных депрессивных симптомов (повышенной дневной сонливости и повышенного аппетита) в биполярной группе, чем в униполярной [158, 214, 227, 240].

Результаты ряда исследователей демонстрируют, что для АтД в структуре биполярного аффективного расстройства чаще присущи значительный уровень психомоторной заторможенности и свинцового паралича (чувства тяжести и вялости в конечностях) [111, 112], эмоциональная лабильность, повышенный аппетит и ощутимая прибавка в весе, а также повышенная дневная сонливость [110, 111, 203]. У пациентов с АтД в структуре БАР выше частота обнаружения психотических симптомов и суицидального поведения [116, 208, 235]. Любые дисфорические тенденции, включая раздражительность, даже без значимого упадка настроения, сопровождается депрессивными идеями, особенно у подростков и пожилых пациентов [80, 85, 90, 192, 203]. Депрессия при биполярном аффективном расстройстве чаще связана с отягощённой психическими заболеваниями наследственностью и возрастом манифестации аффективного расстройства до 20 лет [64, 104, 124, 158, 208, 214, 235, 240].

По результатам американского эпидемиологического исследования, проведенного в 2012 году [115], среди всех депрессивных пациентов группа

людей с АтД имела значительно большие признаки подобию с депрессивными фазами в структуре биполярного аффективного расстройства I типа в отличие от пациентов с депрессией без признаков атипичности. Обследованные с АтД в структуре биполярного аффективного расстройства имели различия с обследованными с АтД в структуре рекуррентного депрессивного расстройства в виде преобладания сопутствующих психических расстройств, более ранним возрастом дебюта депрессивного расстройства, повышенным количеством эпизодов, значительной наследственной отягощенностью депрессивными заболеваниями, тревогой и повышенной чувствительностью к межперсональному отрицанию, кроме того более выраженными суицидальными тенденциями. Признаки АтД, хотя и общие для двух расстройств, значительно более развернуты при биполярном аффективном расстройстве, чем при рекуррентной депрессии с атипичными чертами [96, 115].

Лица с АтД имеют коморбидность с всевозможными тревожными расстройствами (социальная фобия, панические атаки), нарушений пищевого поведения [210], сезонными депрессиями [53]. Повышенные сонливость и аппетит, снижение энергии чаще возникают при сезонном депрессивном расстройстве. Тем не менее только 10% лиц с атипичной депрессией отмечают сезонный характер аффективных эпизодов, а различия между атипичной и сезонной депрессией с позиции симптомов позволяют предположить, что они образуют отдельные подтипы депрессии с перекрывающейся симптоматической картиной [90, 171, 246].

1.4. Атипичная депрессия в рамках рекуррентного депрессивного расстройства

Изначально атипичный депрессивный синдром рассматривался только в структуре униполярной депрессии [207], несмотря на то, что некоторые авторы (Paykel E.S. (1983) [213]; Detre T. и соавторы (1972) [135]), высказывали мнение, что такие атипичные признаки, как повышенные дневная сонливость и аппетит,

чаще отмечаются при депрессиях в рамках биполярного аффективного расстройства. В 2005 году Akiskal H.S., Benazzi F. [97] описывали атипичную депрессию как в рамках биполярного расстройства II типа, так и в качестве своеобразного «моста» – переходного синдрома от униполярной депрессии к БАР II [97].

По результатам отечественных авторов [66] АтД выявляется у 20% больных униполярной эндогенной депрессией, преобладая среди женщин в 95% случаев. Значительно чаще регистрировались такие признаки как гиперфагия и прибавка в весе, повышенная дневная сонливость, несколько реже – реактивность настроения, вялость в конечностях. У значительного числа пациентов с АтД отмечались различные болевые ощущения и сенестопатии, а также атипичное паническое расстройство с включением конверсионной симптоматики.

По данным некоторых зарубежных исследований распространенность АтД в рамках строго униполярной депрессии встречалась в 28% случаев среди других депрессивных состояний и характеризовались избегающими и социофобическими тенденциями, без истерических черт [214].

Изучение отдельных проявлений и типологии АтД при униполярном и биполярном аффективном расстройстве [1] дало возможность ученым предложить три рубрики: с превалированием реактивности, с превалированием вегетативных проявления (повышенные аппетит и дневная сонливость), с превалированием сензитивности. При этом первый и третий типы чаще отмечались в рамках рекуррентной депрессии, а второй – в рамках биполярного аффективного расстройства. Полученные результаты в том числе доказывают гипотезу о гетерогенности АтД, важности уточнения её положения среди аффективных заболеваний [90].

1.5. Атипичный депрессивный синдром в рамках психогенных депрессий

Общеизвестно, что психогенные депрессии возникают после эмоционально значимого потрясения, произошедшего вследствие утраты семьи/партнера, работы, потери материальных благ, морального и физического притеснения, лишения прав и достоинства [90]. По тяжести такую депрессию делят на невротическую и реактивную [10, 29, 46, 88].

К клиническим проявлениям реактивной депрессии относятся в основном краткий период оцепенения, нарушение ночного сна, потеря аппетита и зачастую снижение веса [88], с постепенным нарастанием аффективных расстройств, чувства вины и раскаяния в конкретной ситуации, спровоцировавшей депрессию. После снижения остроты переживаний, возможен переход внимания с травмирующей ситуации на свое здоровье, что часто провоцирует развитие ипохондрической симптоматики [90].

При невротической депрессии эмоциональные нарушения не так резко выражены, не достигают состояния ступора, безысходности и бесперспективности, доходящей до нежелания жить. Суицидальные мысли при невротической депрессии отмечаются как правило на вербальном уровне и спровоцированы мрачной оценкой будущего и временным отсутствием утешающей перспективы [90]. У таких больных часто встречаются длительные временные трудности при засыпании, с прослеживаемой связью с травмирующими событиями, сон с частыми пробуждениями. Психогенные депрессии среди женщин в период климактерия в основном представлены тревогой, гиперфагией и увеличением массы тела, климактерическими соматовегетативными проявлениями [88].

По данным зарубежной литературы существует мнение, что проявления АтД могут происходить после воздействия эмоционально травмирующих событий [139, 179, 180, 188]. Некоторые авторы полагают, что АтД возникает в качестве реакции декомпенсации в ответ на влияние стрессогенных факторов

[1, 111, 183, 196, 227]. Также многие исследователи выдвигали гипотезу о том, что реакция на стресс в виде тревоги представляет «предиктивный валидатор депрессии». Исходя из этого возникновение тревожной реакции опережает и увеличивает риск формирования депрессии, приобретая особенную значимость при влиянии стрессогенных факторов [162-164]. Это мнение подтверждают также концепции отечественных исследователей Ю.Л. Нуллера [60], Ф.Б. Березина [7].

Также немаловажным является то, что во многих ранних наблюдениях и исследованиях атипичная депрессия считалась формой неэндогенной реактивной депрессии и включала бессонницу, боль, потерю веса и утомляемость, что в дальнейшем было проигнорировано и исключено из последующих исследований [232].

Возможная связь между травматическими жизненными событиями (травмой) и атипичной депрессией связана с двумя разными сообщениями Carpenter L.L. и Fries E. с соавторами [120, 152] о том, что в обоих случаях наблюдается снижение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы из-за хронического стресса. Уровни кортизола снижены при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) [253], значительно подавлены у жертв сексуального насилия в детстве [238] и переживших другие травматические события [204]. Точно так же у пациентов с атипичной депрессией уровни кортизола снижены по сравнению со здоровыми из контрольной группы [191], особенно такое снижение кортизола характерно для первых затяжных эпизодов атипичной депрессии [243]. Тем не менее, в исследованиях, связывающих атипичную депрессию и травматические жизненные события, остаются пробелы. Во-первых, в предыдущих исследованиях [230, 234] не использовались критерии DSM-IV для атипичной депрессии, а вместо этого использовались характерные вегетативные симптомы для вывода об атипичном подтипе. Во-вторых, в большинстве исследований учитывалось только наличие жестокого обращения в детстве [216, 230, 234] или посттравматического стрессового расстройства, а не травматических событий в целом, предполагая, что ранняя травма предрасполагает к более позднему развитию атипичной депрессии

[230, 234]. Если травма запускает механизмы развития атипичной депрессии, должно быть усиление травмы до начала депрессии, но не обязательно после ее возникновения. С другой стороны, связь травмы и атипичной депрессии до и после начала депрессии не опровергает причинно-следственную связь, но указывает на возможность более сложной связи и требует учета дополнительных факторов [232].

Таким образом ряд особенностей АтД, таких как реактивность настроения и сензитивность, а также некоторые другие проявления нуждаются в дальнейшем изучении и уточнении их значения в развитии атипичной депрессии, особенно в рамках психогенных депрессий.

1.6. Терапия атипичной депрессии

С момента выделения атипичной депрессии предпринимались попытки поиска оптимального способа ее лечения. Терапевтические стратегии с 30-х годов XX века включали применение кардиазоловой судорожной терапии в разных направлениях психиатрии. В США препарат назывался Метразол, а в СССР – коразол и представлял собой сердечно-сосудистый и дыхательный стимулятор (аналептик), в больших дозах – «судорожный яд». Его использование не получило серьезных положительных результатов в лечении АтД в связи с неприятными эффектами в виде сильного психомоторного возбуждения, сильнейшего страха, тревоги, панических атак, одышки, тахикардии, тошноты или головных болей, которые предшествовали наступлению судорог [9, 229].

Широко применялась ЭСТ, при которой, по данным разных авторов, положительный ответ наблюдался более, чем у 80% пациентов [5, 6, 36, 166, 167, 176, 181], что зачастую служило неким критерием «атипичности» депрессии ввиду более высокого респонса на нее именно у этой категории пациентов. Однако в последующем, эффективность применения ЭСТ воспринималась неоднозначно, в связи с тем, что не были проведены масштабные сравнительные исследования в этой области. Nusain и соавторы [166] в 2008 году, желая

разобраться в этом вопросе и используя современные возможности, проанализировали полученные результаты терапии обследованных с большим депрессивным расстройством (по DSM-5), разделенных на меланхолическую (n=453) и атипичную (n=36) группы, с использованием билатеральной ЭСТ. Ремиссия была достигнута у 67,1% обследованных с меланхолической депрессией и у 80,6% с атипичной, что указывает на эффективность использования ЭСТ у страдающих атипичной депрессией.

Атипичная депрессия также отличалась позитивным ответом на лечение ингибиторами МАО в общем и ипрониазидом, в частности (респонс наблюдался у 70—80% пациентов) [127, 176, 181, 190, 239, 251]. Также весьма эффективным оказалось назначение фенелзина, транилципромина, ниаламида, L-депренила – селегелина (необратимых иМАО) в отличие от пиразидола и моклобемида (обратимых иМАО) [2, 4, 26, 59]. В случаях с высокой резистентностью к монотерапии был получен положительный опыт сочетанного применения ИМАО и стимулятора ЦНС (пемолина или декстроамфетамина), однако, это сочетание не было одобрено FDA и проводилось на малой выборке [141]. На сегодняшний день ингибиторы МАО практически не используются в нашей стране из-за значительного списка ограничений и повышенными рисками побочных эффектов [44, 49, 50, 56].

Во многих современных исследованиях сделан упор на положительный и устойчивый эффект при сочетанном применении психофармакотерапии с физическими упражнениями [123, 170, 224-226, 231, 250], который выражался в последовательном снижении повышенной дневной сонливости и ИМТ, в большей мере при атипичной депрессии, чем при типичной депрессии [225]. При этом сами упражнения (бег, прыжки и т.п.) выбирались, исходя из тяжести депрессии, используемой психофармакотерапии, а также исходного веса/индекса массы тела. Интенсивность упражнений рассчитывалась с учетом расхода килокалорий (в среднем от 4 до 16) на килограмм веса. Длительность исследований была более 12 недель. На основании проанализированных данных физические упражнения были рекомендованы больным нетяжелыми депрессивными расстройствами.

Однако, механизмы, ответственные за уменьшение депрессивных симптомов вследствие физических упражнений, нуждаются в дополнительном изучении и верификации.

Использование психотерапии, в частности когнитивно-поведенческой психотерапии (КПТ) продемонстрировало положительный эффект как в купировании депрессивных симптомов, так и в качестве поддерживающей терапии, особенно в отношении вегетативных явлений, а также в некоторых случаях дальнейших прогнозов [108, 109, 114, 134, 148, 221]. Эффективность КПТ при АтД была продемонстрирована в сравнительном исследовании антидепрессантов (фенелзина [200], сертралина [161, 168, 169]) и психотерапии. Fournier с соавторами [148] анализировал динамику депрессивных симптомов в течение 16-недель исследования курса терапии пароксетином или когнитивно-поведенческой терапией. Оба метода значительно снижали когнитивные искажения и суицидальные симптомы; однако КПТ в большей степени влияла на атипично-вегетативные симптомы, чем антидепрессанты [90].

Симптомы атипичной депрессии, такие как гиперфагия и гиперсомния, а также «вялость» (усталость), характерные также для сезонного аффективного расстройства (диагноз по DSM-5), предпринимали попытки лечить с применением световой терапии, но результаты были отрицательными [90, 244].

Использование трансдермального селегилина продемонстрировало сравнимую эффективность и переносимость у пациентов и при атипичных, и типичных вариантах большой депрессии. Однако, этот метод в лечении АтД нуждается в дополнительной верификации и исследованиях [209].

Существуют исследования, посвященные изучению эффективности однократного внутривенного введения кетамина у пациентов с меланхолической и атипичной депрессией, на основании которых были сделаны выводы о возможности использования данного препарата, но отражали большую эффективность, начиная с 1 дня инфузии, в группе меланхолических депрессий [144, 212]. Данные 68 участников с резистентным к терапии большим депрессивным расстройством и биполярной депрессией были объединены в

результате трех отдельных двойных слепых плацебо-контролируемых перекрестных исследований, посвященных изучению эффективности кетамина при депрессии. Участники с большим депрессивным расстройством не принимали лекарства; участники с биполярным расстройством получали терапевтические дозы лития или вальпроата. Клинические симптомы регистрировали до инфузии и в течение 14 дней после инфузии [212].

На сегодняшний день наибольшее предпочтение отдается антидепрессантам из группы СИОЗС, что подтверждено результатами многих отечественных и зарубежных исследований [17, 69, 137, 157, 155, 172, 189, 193, 195]. Зачастую препаратам из группы СИОЗС отдается предпочтение в связи с тем, что они имеют преимущество с точки зрения переносимости по сравнению с большинством ТЦА [100, 122, 150].

Эффективность флуоксетина при атипичной депрессии – 51—60% [136, 140, 172, 195]. В проведенном открытом сравнительном исследовании фенелзина и флуоксетина была продемонстрирована почти одинаковая их эффективность при лечении атипичной депрессии [211]. В некоторых исследованиях флуоксетин оказался эффективнее ИМАО [249]. При сравнении эффективности флуоксетина и имипрамина, были продемонстрированы сопоставимые результаты респонса на терапию, хотя переносимость флуоксетина была лучше, чем имипрамина [198]. При анализе эффективности моклобемида и флуоксетина в терапии лиц с АтД положительный респонс встречался у 60%, получавших флуоксетин, и 71% - моклобемид [193]. Также в ходе 6-недельного двойного слепого исследования были получены данные об эффективности сочетанного применения флуоксетина и миансерина по сравнению с монотерапией флуоксетином, сочетание хорошо переносилось [142]. Данные по доказанной эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина для терапии АтД [40] подтверждаются полученными результатами исследования громкости слуховых вызванных потенциалов (LDAEP), которые фиксировались на электроэнцефалограмме и были значительно выше у больных атипичной депрессией, в отличие от больных меланхолической депрессией. В связи с тем, что LDAEP относится к биомаркерам

активности серотонина, эти данные свидетельствуют об относительно недостаточной серотонинергической активности у лиц с атипичной депрессией, что объясняет появление реактивности настроения [189], а также тревожно-фобических расстройств, повышенного аппетита и разных болевых ощущений в клинической картине атипичной депрессии [90].

В исследовании *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)* оценивался респонс на лечение циталопрамом в дозе до 60 мг/сут на срок до 14 недель пациентами с атипичной и меланхолической депрессиями, где первые обнаруживали более низкие показатели ремиссии в ответ на проведенное лечение [240].

В ряде отечественных и зарубежных работ показано положительное влияние мелатонинергического АД – агомелатина на симптомы АД [8, 33, 51, 86, 87]. Во многом это обусловлено с механизмом действия агомелатина, связанного с агонизмом MT1/MT2 и антагонизмом HT2C и, в меньшей степени 5-HT2B [146]. За счет изолированного влияния на данные рецепторы определяются: антидепрессивный эффект происходит благодаря действию на MT1/MT2-рецепторы (расположены в гиппокампе и супрахиазматических ядрах гипоталамуса) [130]. Активация MT1/MT2-рецепторов в супрахиазматических ядрах облегчает стабилизацию как ночного сна, так и циркадного ритма в целом. Таким образом, агомелатин оказывает лечебный эффект в отношении атипичной депрессии, не усиливая основную симптоматику: не повышает аппетит\массу тела, не провоцирует сонливость в дневное время, не продуцирует тревогу.

В связи с тем, что АД зачастую воспринималась как резистентная депрессия, предпринимались попытки усиления антидепрессивного эффекта с добавлением к терапии миртазапина [119], сочетания АД с карбамазепином [125], что в некоторых случаях было оправдано, однако, в обоих случаях высокая частота значительных побочных эффектов ограничивало долгосрочную пользу этих методов при терапии АД.

Сочетанное применение солей лития с различными антидепрессантами в случаях резистентности депрессии напротив зарекомендовало себя с

положительной стороны, однако, такие исследования немногочисленны в отношении АтД [131, 145].

Рядом исследований подтверждается положительное влияние сульпирида в отношении депрессии, тревожно-фобических симптомов в сочетании с хорошей переносимостью [55, 57, 194, 248].

К альтернативным методам терапии атипичных депрессии относится использование пиколината хрома. Разработка этого направления сопряжена с такими проявлениями атипичной депрессии, как гиперфагия и желание употребления богатой углеводами пищи. Комбинация данных симптомов предполагает высокую вероятность наличия у больных с АтД нарушения толерантности к глюкозе. В связи с этим предполагалось возможным исследование для этих пациентов препарата, оказывающего влияние на обмен углеводов и повышающего толерантность к глюкозе. Результаты анализа восьми случаев применения пиколината хрома [199] и данные пилотного плацебо контролируемого исследования, проведенного среди 15 пациентов [128] подтверждают быструю нормализацию аппетита и уменьшение проявлений депрессии у лиц с АтД. Авторы описанных исследований, основываясь на данных о нарушении толерантности к глюкозе у пациентов с депрессией, предположили антидепрессивную активность у хрома, а механизм его действия предположительно определяют повышением серотониновой трансмиссии в ответ на активацию периферической чувствительности к инсулину [199]. Всё же эти данные могут восприниматься только в качестве гипотетических, так как на сегодняшний день механизм положительного эффекта добавок этого металла остается неясным и для их доказательства необходимо проведение масштабных двойных слепых рандомизированных исследований. Также следует исключить прямое действие на рецепторы серотонинергической и норадренергической систем и формирование адаптивных изменений в последней системе [217].

По результатам крупного современного исследования пациенты с АтД, сообщавшие об увеличении веса и гиперсомнии имели выраженную генетическую предрасположенность к иммунометаболическим особенностям и

потреблению алкоголя. Эти генетические сигналы предполагают, что биологические мишени, включая иммунно-кардиометаболические пути, могут иметь значение при подборе терапии [107, 186].

Постоянно ведется поиск эффективных и безопасных стратегий терапии атипичных депрессий, зачастую резистентных [247]. Для терапии атипичной депрессии необходим дифференцированный подход с учётом клинических проявлений, нейробиологического субстрата, личностных черт, гендерной и возрастной принадлежности. Так как лица с АтД чаще имеют ожирение [118] и резистентность к лептину, правильнее применять препараты, не влияющие на аппетит и вес [201].

Несмотря на многочисленные исследования атипичной депрессии, до сих пор не выработано единых признаков её выделения. Разные диагностические подходы определяют существенные расхождения в данных эпидемиологических исследований и классификации аффективных нарушений. Недостаточно исследованы нейробиологические механизмы атипичной депрессии, зависимость от биологических ритмов и динамические особенности аффективных заболеваний. Понимание этих вопросов сможет способствовать улучшению диагностики депрессивных заболеваний, методов их лечения и профилактики.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проводилось с 2019 по 2021 год в стационаре и амбулаторно в клинике психиатрии имени С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

2.1. Критерии включения и исключения

В большинстве случаев атипичный депрессивный синдром соотносят именно с БАР, с практической точки зрения важно выделение атипичного депрессивного синдрома среди всех возможных нозологий. Из-за отсутствия в МКБ-10 критериев атипичной депрессии для реализации цели и задач исследования отбор пациентов производился по стандартам DSM-V: обязательное наличие реактивности настроения (повышенное реагирование на внешние раздражители при сохранении способности получать удовольствие и удовлетворение в ответ на позитивные события как настоящие, так и потенциальные) и двух следующих симптомов: гиперфагии и/или прибавки в весе (от 3–5 кг в течение трех месяцев), повышенной дневной сонливости (сон более 10 часов в сутки не менее трех дней в неделю от трех месяцев), свинцового паралича (тяжесть и вялость в конечностях от одного часа в день не менее трех дней в течение недели от трех месяцев) и сензитивность (повышенная чувствительность к межличностному общению); при этом депрессивные эпизоды не могли быть связаны со злоупотреблением ПАВ, органической патологией или шизофренией.

Критерии включения пациентов:

1. наличие на момент обследования симптомов атипичного депрессивного синдрома по критериям DSM-V;
2. подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании;
3. возраст 18–65 лет в период проводимого исследования;

4. отсутствие тяжелой соматической патологии.

Критерии невключения:

1. депрессивное состояние в рамках расстройств шизофренического спектра; органических депрессий; депрессий, сочетанных с алкоголизмом и наркоманией;
2. нежелание или неспособность пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании;
3. беременность, кормление грудью;
4. несоответствие указанным возрастным границам;
5. тяжелая декомпенсированная соматическая патология на момент проведения исследования.

2.2. Основные методы исследования

В период проводимого исследования, начиная с момента включения в исследование, и в дальнейшем состояние пациентов анализировалось с применением клинико-психопатологического метода. Для удобства анализа динамики психического состояния обследованных и объективизации полученных результатов в исследовании применялись стандартизированные психометрические шкалы: шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) и шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), состоящая из двух субшкал – оценки тяжести заболевания (CGI-Severity, CGI-S) и улучшения состояния (CGI-Improvement, CGI-I), оценка качества жизни и уровня социального функционирования производилась при помощи шкалы Q-LES-Q-SF (Scoring the quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire). Для сбора клинического материала была разработана специальная регистрационная карта обследования, включающая все данные, необходимые для выполнения цели и задач исследования.

Регистрационная карта включала следующую информацию о пациентах:

1. социально-демографические характеристики: пол, возраст, уровень образования, трудовой и семейный статус;
2. диагноз, установленный по МКБ-10;
3. анамнез жизни: наследственность, перенесенные заболевания, детский анамнез, семейные условия;
4. анамнез заболевания: возраст дебюта, провоцирующие факторы (в случае их наличия), длительность заболевания и основные клинические проявления депрессивного эпизода, информация о проводимой ранее психофармакотерапии (наименования препаратов, эффективность и переносимость терапии);
5. психический, соматический и неврологический статусы до начала терапии;
6. результаты лабораторного и инструментального обследования, заключения профильных врачей (в случае наличия);
7. информация о психотропных препаратах, применявшихся в ходе исследования (включая суточные дозы и режим приема, данные о переносимости, возможных побочных реакциях);
8. клинический и психометрический анализ самочувствия перед лечением и в динамике на фоне психофармакотерапии.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Характеристики групп обозначались методами описательной статистики. Качественные признаки отображались при помощи абсолютных и относительных показателей (доля, выраженная в %). Количественные признаки отображались при помощи показателей среднего значения и среднеквадратичного стандартного отклонения. Для анализа статистической значимости различий между группами использовались приведенные далее статистические методы: р-уровень; t-критерий для независимых выборок; критерий Манна-Уитни (для попарного сравнения количественных показателей в группах); непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (количественные показатели трех и более независимых групп); критерий хи-квадрат Пирсона, при малом объеме выборки – точный двусторонний критерий Фишера (сравнение качественных показателей).

Корреляции между количественными показателями определялись при помощи коэффициента корреляции Спирмена (r-коэффициент), между качественными при помощи коэффициента контингенции Пирсона (φ-коэффициент). Уровень достоверности при применении статистических методов был принят как достаточный при значении вероятности ошибки $p < 0,05$.

2.3. Дизайн исследования

Безвыборочно обследованы 250 пациентов с депрессией, из которых было отобрано 77 пациентов (30,8%), соответствующих указанным критериям включения. Среди них с диагнозом БАР– 35 человек (46%) (F31.3 - F31.5 по МКБ-10), РДР– 18 (23%) (F33.1 - F33.3), психогенные депрессии – 24 человека (31,1%). Диагноз психогенных депрессий (реактивная и невротическая депрессия) ставился на основании традиционных критериев, что соответствовало следующим шифрам по МКБ-10: депрессивный эпизод (F32) – 5 человек; посттравматическое стрессовое расстройство (F43.1) – 12; депрессивная реакция дезадаптации (F43.2) – 7.

В начале исследования оценивались и сравнивались социально-демографические характеристики и клинико-психопатологические особенности между группами пациентов.

На втором этапе исследования был проведен анализ и сравнение клиники, динамики и течения атипичных депрессивных эпизодов в структуре БАР, РДР и ПД.

На третьем этапе исследования осуществлялся анализ и сравнение эффективности и безопасности (в отношении побочных эффектов) разных комбинаций психотропных препаратов АТД в трех группах. Многие обследованные в период проводимого исследования сталкивались с разным количеством эпизодов депрессии, обращались за медицинской помощью, в итоге было пролечено и проанализировано 212 депрессивных эпизодов у пациентов БАР -106, РДР -53, ПД-28.

Для терапии атипичных депрессий у обследованных пациентов применялись разные психотропные препараты и их комбинации (по выбору лечащего врача). Все обследованные в зависимости от применяемой схемы лечения распределялись по группам (Таблица 1).

Таблица 1 – Комбинации психотропных препаратов, использованные для терапии атипичных депрессий в ходе исследования

Схема лечения	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
АД	-	7 (38,9%)**	4 (16,7%)
АД+НЛ	2 (5,7%)	6 (33,3%)	16 (66,7%)**
АД+НТ	12 (34,3%)*	3 (16,7%)	1 (4,2%)
АД+НЛ+НТ	11 (31,4%)	2 (11,1%)	3 (12,5%)
НТ	3 (8,6%)	-	-
НТ+НЛ	7 (20,0%)	-	-
<i>АД-антидепрессант, НЛ-антипсихотик, НТ-стабилизатор настроения</i>			

Таким образом, в группе БАР применялось 5 видов схем психофармакотерапии: получавшие сочетание – антидепрессант и антипсихотик (АД+НЛ), сочетание – антидепрессант и стабилизатор настроения (АД+НТ), либо сочетание – стабилизатор настроения и антипсихотик (НТ+НЛ), монотерапию стабилизатором настроения (НТ), либо сочетание – антидепрессант, нормотимик и антипсихотик (АД+НТ+НЛ). Поводом применения АД в качестве купирующей терапии в группе БАР служили: высокая степень тяжести депрессивного эпизода, отсутствие положительной динамики или ухудшение состояния в ходе лечения первыми линиями терапии (прием антиконвульсантов, солей лития, атипичных нейролептиков и их сочетаний), положительный эффект от использования АД до начала стационарного лечения. Пациенты с РДР получали четыре группы комбинаций: либо монотерапию антидепрессантом (АД), либо сочетание – антидепрессант и стабилизатор настроения (АД+НТ), либо сочетание – антидепрессант и антипсихотик (АД+НЛ), либо сочетание – антидепрессант, стабилизатор настроения и антипсихотик (АД+НТ+НЛ). Обследованные с ПД, получали 4 группы схем психофармакотерапии, аналогичные с группой РДР.

Обследованные принимали в стандартных терапевтических дозировках нормотимики; типичные и атипичные нейролептики; антидепрессанты из групп

селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), мелатонинергический антидепрессант – агомелатин, трициклические антидепрессанты, серотониновый модулятор и стимулятор – вортиоксетин. В некоторых случаях применялись транквилизаторы (Т) для усиления противотревожной терапии коротким курсом до 2-3-х недель в начале лечения (Таблица 2).

Таблица 2 – Препараты и дозы, применявшиеся в исследовании, n (%)

Антидепрессант Дозы, мг	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)	Всего (n=77)
Агомелатин, 25–50 мг	6 (17,1%)	5 (27,8%)	10 (41,7%)	21 (27,3%)
Амитриптилин, 25–200 мг	2 (5,7%)	1 (5,6%)	3 (12,5%)	6 (7,8%)
Венлафаксин, 75–225 мг	3 (8,6%)	4 (22,2%)	2 (8,3%)	9 (11,7%)
Вортиоксетин, 10–20 мг	5 (14,3%)	0	1 (4,2%)	6 (7,8%)
Дулоксетин, 30–120 мг	2 (5,7%)	1 (5,6%)	3 (12,5%)	6 (7,8%)
Кломипраamil, 75–150 мг	2 (5,7%)	0	0	2 (2,6%)
Пароксетин, 20–40 мг	1 (2,9%)	2 (11,1%)	2 (8,3%)	5 (6,5%)
Флувоксамин, 50–200 мг	1 (2,9%)	1 (5,6%)	1 (4,2%)	3 (3,9%)
Флуоксетин, 20–40 мг	0	3 (16,7%)	0	3 (3,9%)
Эсциталопрам, 10–20 мг	2 (5,7%)	1 (5,6%)	2 (8,3%)	5 (6,5%)
Нейролептик. Дозы, мг	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)	Всего (n=77)
Алимемазин, 5–20 мг	0	0	5 (20,8%)	5 (6,5%)
Арипипразол, 5–10 мг	6 (17,1%)	2 (11,1%)	0	8 (10,4%)
Кветиапин, 6,25–200 мг	11 (31,4%)	4 (22,2%)	4 (16,7%)	19 (24,7%)
Клозапин, 50–200 мг	0	1 (5,6%)	0	1 (1,3%)
Оланзапин, 5–20 мг	2 (5,7%)	1 (5,6%)	2 (8,3%)	5 (6,5%)
Перфеназин, 2–8 мг	0	0	2 (8,3%)	2 (2,6%)
Сультпирид, 50–200 мг	0	1 (5,6%)	4 (16,7%)	5 (6,5%)
Тиаприд, 100–200 мг	0	0	1 (4,2%)	1 (1,3%)
Тиоридазин, 10–30 мг	1 (2,9%)	0	1 (4,2%)	2 (2,6%)
Нормотимик. Дозы, мг	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)	Всего (n=77)
Вальпроевая кислота, 300–1000 мг	12 (34,3%)	0	0	12 (15,6%)
Карбамазепин, 200–400 мг	0	2 (11,1%)	0	2 (2,6%)
Ламотриджин, 75–250 мг	13** (37,1%)	2 (11,1%)	2 (8,3%)	17 (22,1%)
Лития карбонат, 300–1200 мг	9 (25,7%)	0	0	9 (11,7%)
Топирамат, 75–200 мг	1 (2,9%)	1 (5,6%)	2 (8,3%)	4 (5,2%)
Транквилизатор. Дозы, мг	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)	Всего (n=77)
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, 0,5–1,5 мг	1 (2,9%)	0	2 (8,3%)	3 (3,9%)
Гидроксизин, 25–100 мг	3 (8,6%)	3 (16,7%)	3 (12,5%)	9 (11,7%)
Этифоксин, 50–200 мг	0	0	4 (16,7%)	4 (5,2%)

Для выполнения цели и задач исследования план обследований предполагал фоновую оценку состояния пациентов до начала лечения и 5 осмотров в динамике в процессе терапии: на 2-й, 3-й, 4-й, 6-й и 12-й неделе лечения (Таблица 3).

Таблица 3 – План обследований пациентов в период проводимого исследования

Метод	Н0	Н2	Н3	Н4	Н6	Н12
Регистрационная карта	+					
Клинико-психопатологическое обследование	+	+	+	+	+	+
Шкала MADRS	+	+	+	+	+	+
Шкала CGI-S	+	+	+	+	+	+
Шкала CGI-I	+	+	+	+	+	+
Шкала Q-LES-Q-SF	+					+

2.4. Социально-демографическая характеристика пациентов

В Таблице 4 изложена социально-демографическая характеристика трех групп пациентов.

Таблица 4 – Социально-демографическая характеристика пациентов

Показатель	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)	Всего (n=77)
Средний возраст включения в исследование, (Me [25%; 75%]) годы	32,4 [19,0; 53,0]	27,6 [18,0; 45,0]	24,5 [18,0; 35,0]	28,8 [18,0; 53,0]
Мужчины, n (%)	17 (48,6)	4 (22,2)	6 (25,0)	27 (31,9)
Женщины, n (%)	18 (51,4)	14 (77,8)	18(75,0)	50 (68,1)
Уровень образования, n (%):				
• высшее образование;	21 (60,0%) *	8 (44,4%) *	7 (29,2%)	36 (46,8%)
• неоконченное высшее образование;	7 (20,0%)	7 (38,9%)	13 (54,2%) *	27 (35,1%)
• среднее профессиональное образование;	4 (11,4%)	1 (5,6%)	3(12,5%)	8 (10,4%)
• неоконченное среднее профессиональное образование.	3 (8,6%)	2 (11,1%)	1 (4,2%)	6 (7,8%)
Трудовой статус, n (%):				
• работают;	16 (45,7%)	7 (38,9%)	9 (37,5%)	32 (41,6%)
• не работают.	19 (54,3%)	11 (61,1%)	15 (62,5%)	45 (58,4%)
Семейный статус, n (%):				
• проживают в браке;	15 (42,9%) *	5 (27,8%)	3 (12,5%)	23 (29,9%)
• одиноки;	16 (45,7%)	13 (72,2%)	20 (83,3%) *	49 (63,6%)
• разведены.	4 (11,4%)	-	1 (4,1%)	5 (6,5%)
*– p <0,05				

В период проводимого исследования средний возраст пациентов был значительно ниже в группе ПД на уровне 24,5 [18,0; 35,0] лет, по сравнению с группой БАР, этот показатель был равен 32,4 [19,0; 53,0] ($p < 0,01$), в группе РДР средний возраст составлял 27,6 [18,0; 45,0] лет. Таким образом, общий средний возраст в период проводимого исследования находился на уровне 28,8 [18,0; 53,0] лет. Среди всех обследованных преобладали женщины в группе БАР – 51,4%, РДР – 77,8% и в группе ПД – 75,0%. Относительно уровня образования: людей с высшим образованием было значительно больше в группе БАР – 60%, по сравнению с группой ПД – 29,2% ($p < 0,05$). Людей с неоконченным высшим образованием было значительно больше в группе ПД, чем в группе БАР (54,2 и 20% соответственно; $p < 0,01$), что возможно связано с более молодым возрастом включения в исследование пациентов из группы ПД. В отношении семейной адаптации выгодно отличались пациенты из группы БАР: в браке состояло значительно больше человек – 42,9%, чем в группах РДР и особенно ПД – 12,5% ($p < 0,01$), а не состоящих в браке было значительно больше среди пациентов из группы ПД, что аналогично возможно объясняется более молодым возрастом включения в исследование у последних. В группах не было выявлено случаев инвалидности, однако, высок уровень безработных, что может быть связано с разнообразными факторами: в группе БАР – 54,3%, РДР – 61,1%, ПД – 62,5%, различия между группами по этому показателю не значимы.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ТИПОЛОГИЯ АТИПИЧНЫХ ДЕПРЕССИЙ В СТРУКТУРЕ РАЗНЫХ НОЗОЛОГИЙ

3.1. Распространенность и основные показатели течения атипичной депрессии

В рамках проведенного исследования при сравнении полученных результатов среди пациентов с атипичной депрессией в структуре БАР, РДР и ПД, были получены результаты, указывающие на то, что клинические особенности депрессии, ее динамики и течения в данных группах имеют как общие черты, так и значительные различия. Общие социально-демографические особенности пациентов и различия в них изложены в предыдущей главе.

Наибольшая выявляемость атипичной депрессии наблюдалась у пациентов из группы БАР (46%), меньше всего случаев было у пациентов с РДР (23%), группа ПД демонстрировала промежуточное значение (31%) (Рисунок 1).

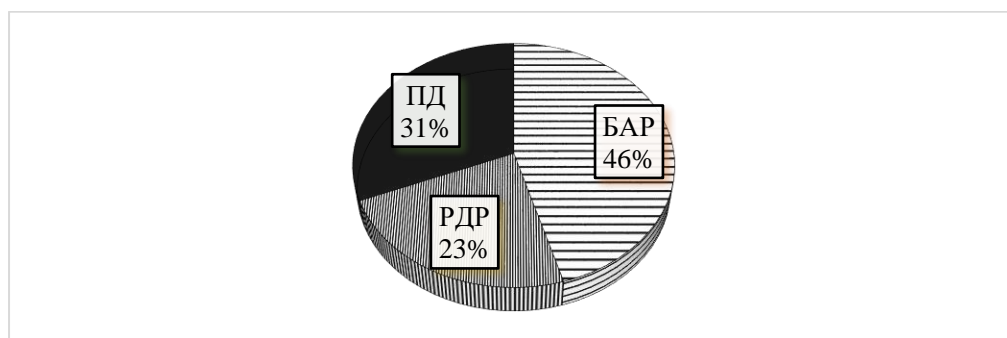


Рисунок 1 - Распределение АтД по группам

Средний возраст манифеста заболевания (Таблица 5) во всех группах был сопоставим, около 20 лет, в группе БАР – $21,6 \pm 6,9$ лет, РДР – $20,4 \pm 6,9$, ПД – $19,8 \pm 5,4$ лет. В отношении течения заболеваний наблюдались заметные различия между группами: до начала терапии средняя тяжесть депрессии чаще выявлялась в группе ПД, по сравнению с РДР (79,2 и 50% соответственно; $p < 0,05$); тяжелая степень тяжести чаще выявлялась в группе РДР, по сравнению с ПД (50 и 20,8% соответственно; $p < 0,05$). При сравнении количества депрессивных эпизодов в

анамнезе: подгруппа от 1 до 5 эпизодов чаще наблюдалась у пациентов из группы ПД, по сравнению с пациентами из группы БАР (91,7 и 37,1% соответственно; $p < 0,01$) и РДР (55,6%; $p < 0,05$); подгруппа от 5 до 10 эпизодов выявлялась с одинаковой частотой у групп БАР и РДР; подгруппа от 10 до 20 эпизодов намного чаще наблюдалась среди пациентов из группы БАР, по сравнению с пациентами из группы РДР (34,3 и 22,2% соответственно; $p < 0,05$); подгруппа более 20 эпизодов наблюдалась только среди пациентов из группы БАР в 11,4% случаев. Средняя продолжительность депрессивного эпизода была наибольшей в группе ПД ($8,5 \pm 5,3$ месяца) и наименьшей в группе БАР ($3,8 \pm 2,1$ месяца; $p < 0,05$), что может быть обусловлено постоянством и длительностью такого психотравмирующего фактора, как пандемия.

С количеством депрессивных эпизодов коррелировала продолжительность текущего эпизода ($r = -0,268$, $p < 0,05$), степень тяжести депрессии по шкале MADRS ($r = 0,249$, $p < 0,05$), а также ИМТ ($r = 0,295$, $p < 0,01$), т.е. чем реже происходили обострения, тем больше была средняя продолжительность эпизода; чем больше депрессивных эпизодов было в анамнезе, тем выше степень тяжести депрессии по шкале MADRS, а также, чем чаще случались обострения и чем короче были ремиссии, тем выше был показатель ИМТ ($r = -0,238$, $p < 0,05$).

Таблица 5 – Основные показатели течения болезни

Показатель	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
Средний возраст манифестации заболевания (M±m), годы	21,6±6,9	20,4±6,9	19,8±5,4
Тяжесть депрессии по МКБ-10, n (%):			
• легкая;	0	0	0
• средняя;	21 (60,0%)	9 (50,0%)	19 (79,2%)*
• тяжелая.	14 (40,0%)	9 (50,0%)*	5 (20,8%)
Количество депрессивных эпизодов в анамнезе, n (%):			
• от 1 до 5;	13 (37,1%)	10 (55,6%)	22
• от 5 до 10;	6 (17,1%)	4 (22,2%)	(91,7%)**
• от 10 до 20;	12 (34,3%)*	4 (22,2%)	2 (8,3%)
• более 20.	4 (11,4%)	0	0
Средняя продолжительность депрессивного эпизода (M±δ), месяцев	3,8±2,1	5,4±3,4	8,5±5,3**
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$			

Обследованные из разных групп различались по ряду показателей течения заболевания. До манифеста болезни у пациентов группы БАР аффективные колебания субклинического уровня встречались значительно чаще по сравнению с группой РДР (65,6% и 22,2% соответственно; $p < 0,01$).

3.2. Клинические особенности атипичного депрессивного эпизода, характерные для БАР, РДР и ПД

У обследованных пациентов из групп БАР и РДР в ряде случаев имелся триггер дебюта заболевания (Рисунок 2, Рисунок 3). В обеих группах манифестация депрессии была спровоцирована психотравмирующими событиями/стрессом (33,3 и 8,6% соответственно; $p < 0,05$). Употребление психоактивных веществ (ПАВ) являлось триггером чаще среди пациентов биполярной группы в отличие от пациентов с РДР, но различия были не значимы (16 и 7%; $p > 0,05$). Влияние нейрогормональных факторов (менархе, роды, аборт, наступление менопаузы, прием гормональной терапии) в качестве триггера наблюдалось с сопоставимой частотой в группах БАР и РДР (9,2 и 8,4%; $p > 0,05$). В некоторых случаях в качестве триггера выступало обострение соматического заболевания, значительно чаще у пациентов из группы РДР (БАР -27,2%; РДР-76 %; $p < 0,001$).

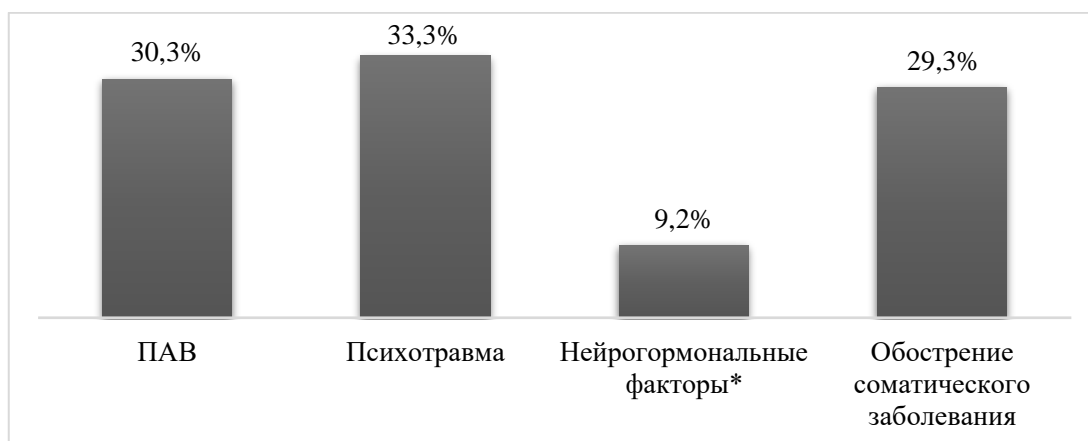


Рисунок 2 – Триггеры заболевания в группе БАР (* – $p < 0,05$)

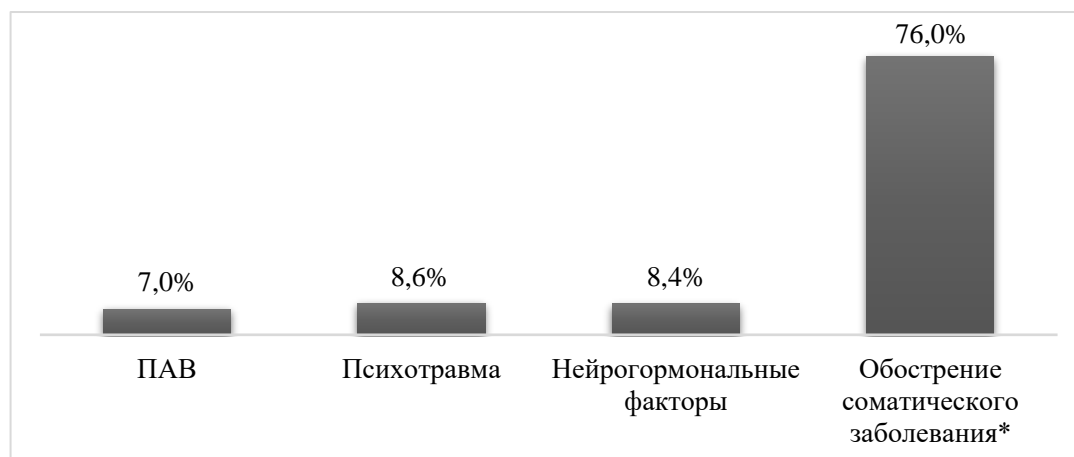


Рисунок 3 – Триггеры заболевания в группе РДР (* – $p < 0,001$)

За последние два года все больший удельный вес среди факторов стресса занимают обстоятельства, связанные с пандемией Covid-19 (Рисунок 4), которые не только провоцируют начало депрессивной фазы, но и воздействуют на структуру и тяжесть депрессии, а также являются одним из ведущих психогенных факторов в развитии психогенных депрессий, обуславливающих её пролонгирование и рецидивирование. Удельный вес факторов, связанных с коронавирусной инфекцией среди пациентов из группы психогенных депрессий – 66,7%, что значительно чаще, чем на пациентов из группы РДР (16,7%; $p < 0,001$) и пациентов биполярной группы (40%; $p < 0,05$).

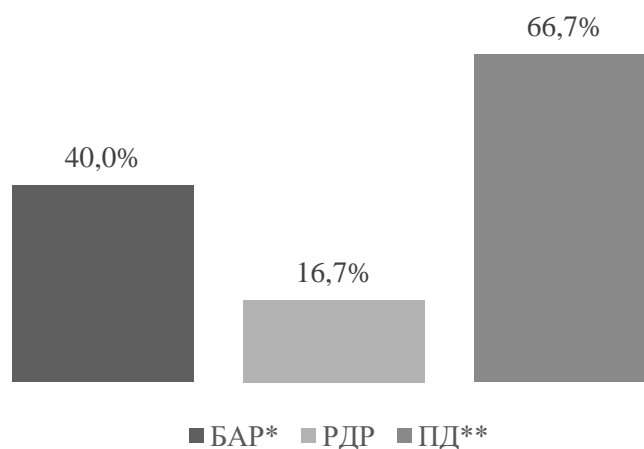


Рисунок 4 – Удельный вес факторов, связанных с пандемией Covid-19, среди факторов стресса (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$)

В группах БАР и РДР наследственность значительно чаще была отягощена аффективными расстройствами (48,6% и 44,4% соответственно), по сравнению с пациентами из группы ПД (12,5%; $p < 0,01$). Расстройства шизофренического спектра в равной доле (по 11,1% случаев) наблюдались в семьях пациентов из групп БАР и РДР и отсутствовали у родственников пациентов из группы ПД. Злоупотребления алкоголем, психоактивными веществами, а также суициды в семьях пациентов всех групп отмечались примерно с одинаковой частотой (Таблица 6).

Таблица 6 – Наследственная отягощенность психическими расстройствами

Наследственность	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
<ul style="list-style-type: none"> • аффективные расстройства; • расстройства шизофренического спектра; • алкоголизм/злоупотребление алкоголем; • употребление наркотических веществ/ПАВ; • отсутствие отягощенности 	17 (48,6%)* 4 (11,4%) 3 (8,6%) 1 (2,9%) 10 (28,6%)	8 (44,4%)* 2 (11,1%) 1 (5,6%) 1 (5,6%) 6 (33,3%)	3 (12,5%) - 2 (8,3%) 1 (4,2%) 18 (75%)
Суицидальные попытки в семье	5 (14,3%)	3 (16,7%)	3 (12,5%)
*– $p < 0,01$			

В структуре преморбидных личностных особенностей среди обследованных пациентов встречались циклоидный, эмоционально-лабильный, психастенический и демонстративный варианты. В группе БАР (Рисунок 5) с сопоставимой частотой выделялись циклоидный, гипертимный, истерический (28,6, 22,9, 17,1% соответственно); в группе РДР (Рисунок 6) – эмоционально-лабильный вариант встречался чаще, чем демонстративный (50 и 11,1% соответственно; $p < 0,05$), также выделялся психастенический (27,8%); в группе ПД (Рисунок 7) – психастенический преобладал по сравнению с демонстративным типом личности (83,3, 8,3% соответственно; $p < 0,001$).

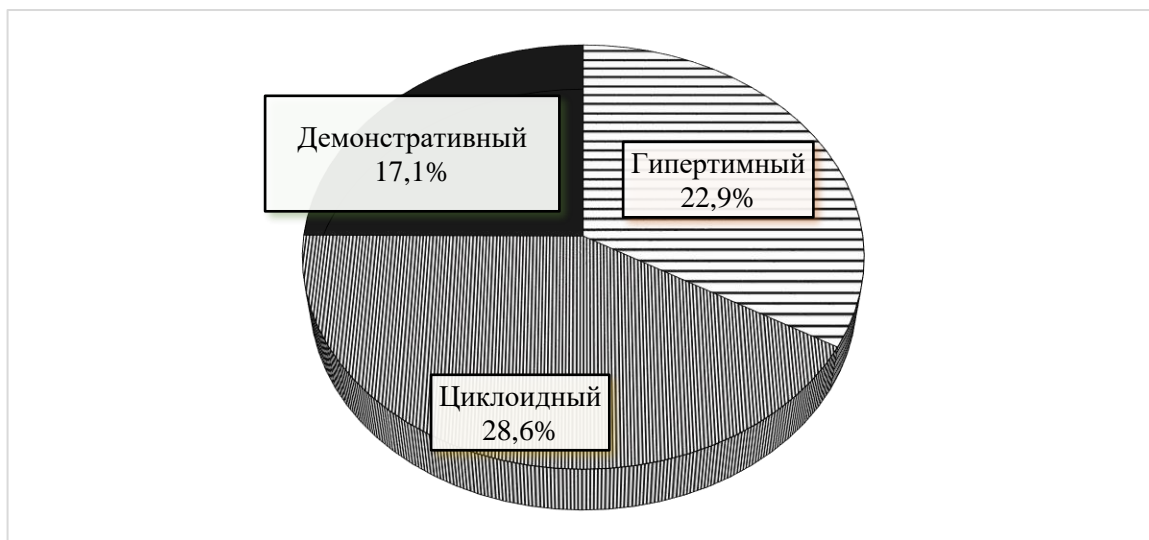


Рисунок 5 – Преморбидные личностные особенности в группе БАД

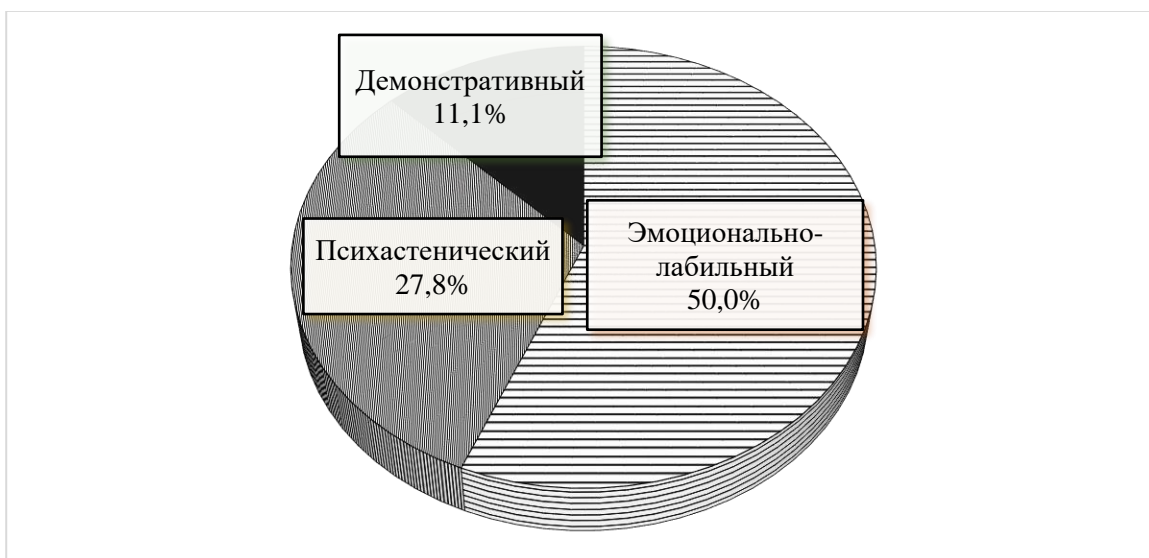


Рисунок 6 – Преморбидные личностные особенности в группе РДР

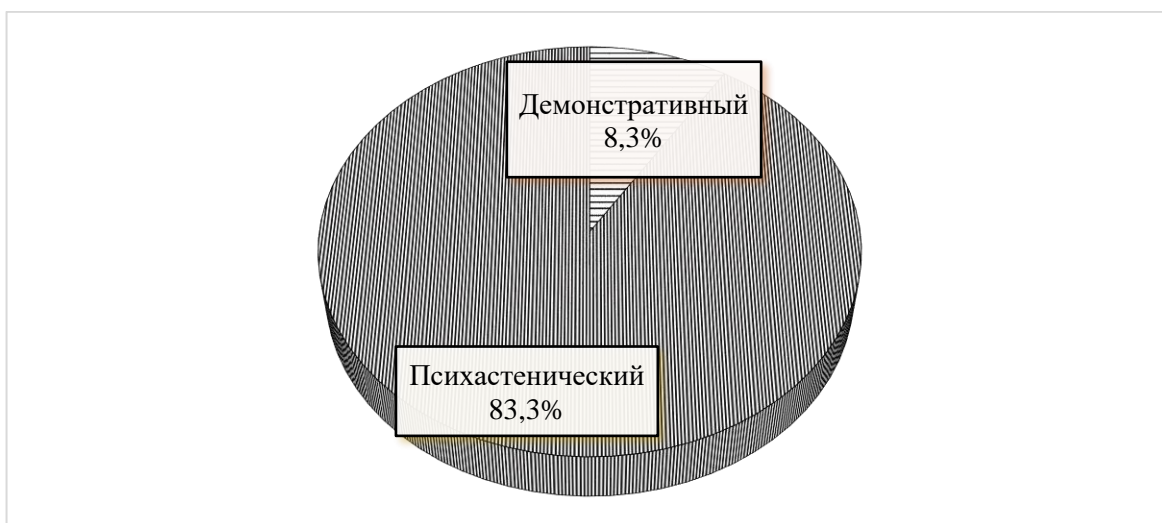


Рисунок 7 – Преморбидные личностные особенности в группе ПД

Исследование сопутствующей соматической патологии в анамнезе (Таблица 7) показало, что для всех больных характерным оказалось наличие обменно-эндокринных (19,5%) и сердечно-сосудистых заболеваний (14,3%). У биполярных пациентов с атипичной депрессией значительно чаще встречались обменно-эндокринные заболевания (31,4%; $p < 0,05$), у пациентов с рекуррентной депрессией – сердечно-сосудистые (38,9%; $p < 0,05$), у пациентов с психогенными депрессиями – кожные и заболевания, связанные с желудочно-кишечным трактом (по - 25%; $p < 0,05$).

Таблица 7 – Сопутствующая соматическая патология, n (%)

Заболевания	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)	Всего(n=77)
Обменно-эндокринные	11 (31,4%)*	3 (16,7%)	1 (4,2%)	15 (19,5%)
Сердечно-сосудистые	3 (8,6%)	7 (38,9%)*	1 (4,2%)	11 (14,3%)
Кожные	3 (8,6%)	1 (5,6%)	6 (25,0%)*	10 (13,0%)
Желудочно-кишечного тракта	-	-	6 (25,0%)*	6 (7,8%)
* – $p < 0,05$				

Обменно-эндокринные заболевания в проведенном исследовании включали пациентов с ожирением, метаболическим синдромом. Сердечно-сосудистая патология среди пациентов исследования была представлена гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, а также врожденными сердечными пороками. Кожные заболевания у пациентов в исследовании включали нейродермит, псориаз и аллергическую сыпь. У пациентов, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, в анамнезе регистрировались хронический гастрит и гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, синдром раздраженного кишечника, хронический холецистит и хронический панкреатит, гепатиты разной этиологии, а также желчнокаменная болезнь.

Исследование приема психоактивных веществ (Рисунок 8) среди пациентов атипичной депрессии в разных группах значимых различий не выявило. Однако, сочетанное употребление алкоголя и ПАВ встречалось только среди пациентов группы БАР в 11,4% случаев.

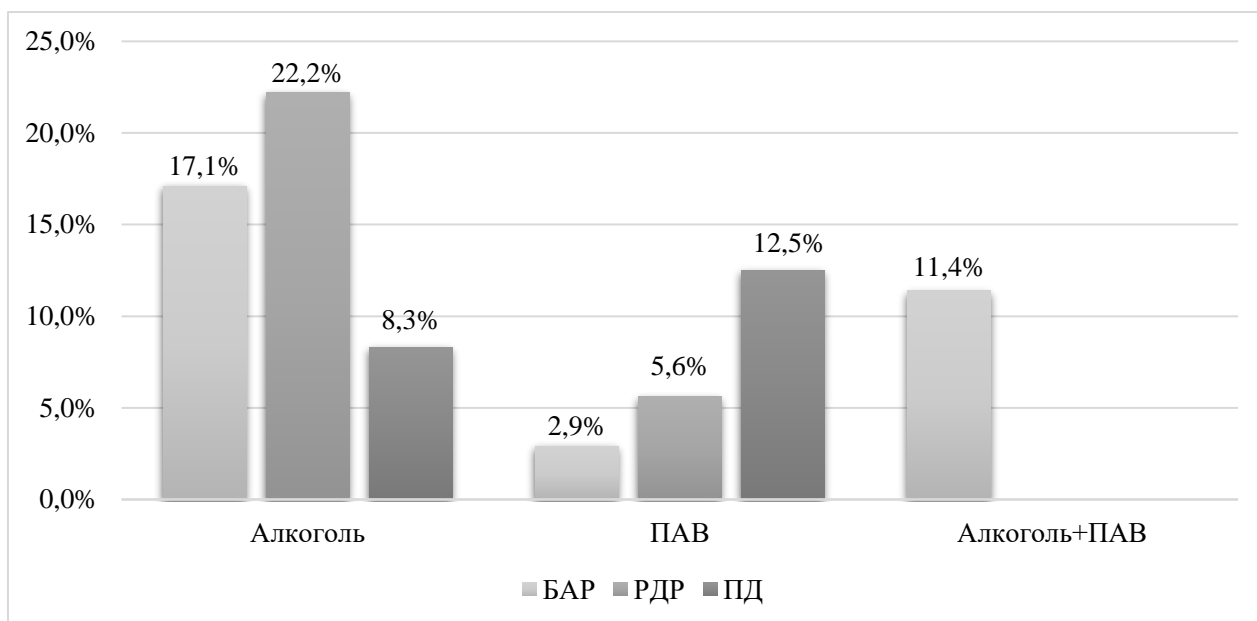


Рисунок 8 – Употребление/злоупотребление во время депрессии у пациентов трех групп

При анализе сезонных обострений депрессии было обнаружено, что у большинства обследованных заметное ухудшение состояния не было связано со сменой времен года (Таблица 8). Однако было обнаружено два ведущих типа сезонности обострений депрессивных состояний: среди обследованных пациентов обострения чаще случались весной, а также в осенне-зимнее время. Практически у половины пациентов биполярной группы ухудшения самочувствия случались в осенне-зимний период – такой тип сезонных колебаний настроения оказался в 42,9% случаев, у другой большей половины (48,5%) отчетливой сезонности не наблюдалось, в наименьшем числе случаев и только среди пациентов группы BAR ухудшения самочувствия регистрировались весной (8,6%). Для пациентов из группы RDR была более характерна осенне-осенне-зимняя сезонность обострений в «темное» время года – 38,9% случаев ($p < 0,05$), а в 61,1% случаев отчетливая сезонность отсутствовала ($p < 0,05$). Среди пациентов из группы ПД у подавляющего большинства не было отчетливой сезонности (87,5%), тогда как в 12,5% случаев ухудшения регистрировались в более «мрачный» осенне-зимний период ($p < 0,01$).

Таблица 8 – Сезонность обострений

Наиболее характерный период обострения	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
Ухудшение самочувствия в осенне-зимний период	15 (42,9%)*	7 (38,9%)*	3 (12,5%)
Ухудшение самочувствия в весенний период	3 (8,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Отсутствие отчетливой сезонности	17 (48,5%)**	11 (61,1%)*	21 (87,5%)**
*– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$			

При исследовании суточной динамики самочувствия пациентов (Таблица 9) обнаружено, что во всех трех группах пациентов практически в равных долях испытуемые отмечали как ухудшение самочувствия в утренние часы, так и менее типичное ухудшение состояния к вечеру. Ухудшение самочувствия утром чаще всего регистрировалось среди пациентов в группе БАР (28,6%), у пациентов в группе РДР в 22,2% случаев и значительно меньше в группе ПД в 8,3% случаев, однако границ статистической значимости различия не достигали. Ухудшение состояния вечером чаще регистрировалось среди пациентов из группы РДР, чем в группе БАР (27,8 и 14,3%; соответственно; $p > 0,05$). Отчетливые изменения настроения в разное время суток отсутствовали у пациентов группы ПД в 91,7% случаев, что значимо больше, чем в группах БАР и РДР (57,1 и 50%; соответственно; $p < 0,01$).

Таблица 9 – Суточные колебания настроения

Показатель	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
Ухудшение утром	10 (28,6%)	4 (22,2%)	2 (8,3%)
Ухудшение вечером	5 (14,3%)	5 (27,8%)	0 (0%)
Отсутствие отчетливых изменений настроения в разное время суток	20 (57,1%)	9 (50%)	22 (91,7%)*
*– $p < 0,01$			

Анализ структуры атипичного депрессивного синдрома обследованных (Таблица 10), состоящего из реактивности настроения, сензитивности, свинцового паралича, вегетативных симптомов, повышенного аппетита и гиперсомнии, показал, что различия в частоте атипичных симптомов не подтверждались статистически, за исключением повышенного аппетита, который встречался значительно чаще среди пациентов из группы психогенных депрессий, по

сравнению с группой биполярных пациентов (83,3 и 57,1% соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 10 – Симптомы атипичной депрессии у пациентов трех групп, n (%)

Атипичные симптомы	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
Реактивность настроения	35 (100%)	18 (100%)	24 (100%)
Сензитивность	22 (62,9%)	15 (83,3%)	18 (75,0%)
Свинцовый паралич	25 (71,4%)	11 (61,1%)	15 (62,5%)
Вегетативные симптомы	25 (71,4%)	11 (61,1)	16 (66,7%)
Повышенный аппетит	20 (57,1%)	11 (61,1)	20 (83,3%)*
Гиперсомния	27 (77,1%)	12 (66,7)	15 (62,5%)

*– $p < 0,05$

У обследованных в период проведения исследования перед началом терапии фиксировались показатели роста и веса, с учётом которых вычислялся индекс массы тела (ИМТ) (Рисунок 9): норма, избыточный вес, ожирение I и II степени. Среди групп не было достоверных различий, однако, практически в половине случаев во всей выборке регистрировался избыточный вес в 44,2% случаев.

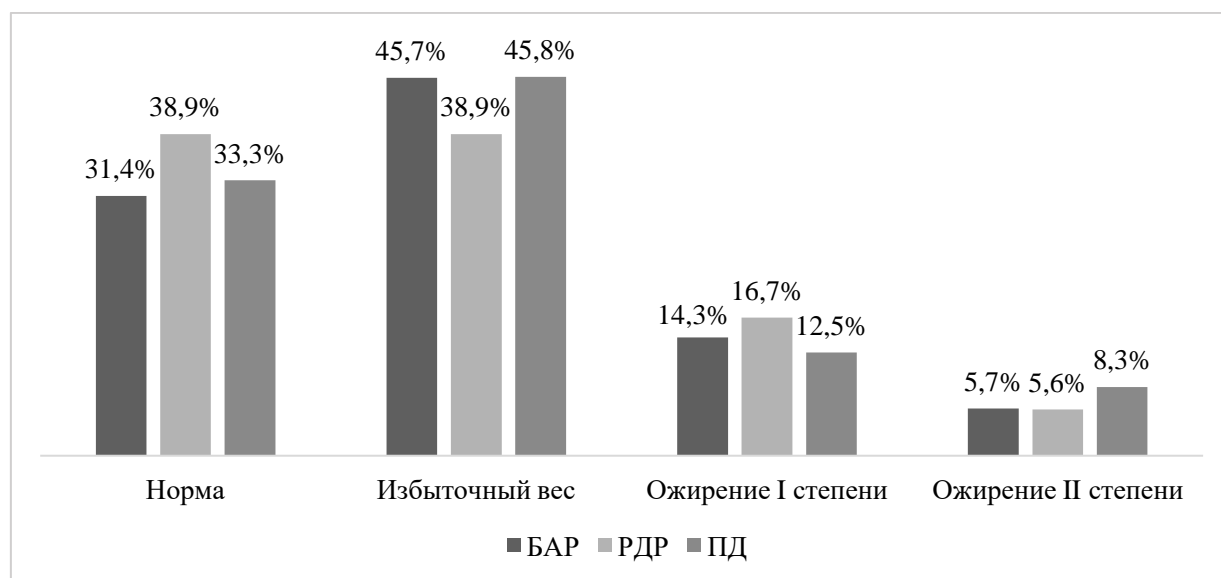


Рисунок 9 – Показатели ИМТ у пациентов трех групп

Во всех группах в структуре депрессивного синдрома у обследованных выделялись тоска, тревога и апатия (Рисунок 10), превалировал тревожный аффект. В итоге тревога регистрировалась значительно чаще в группе пациентов с

психогенными депрессиями, чем среди пациентов в группе РДР (83,3 и 50% соответственно; $p < 0,05$) и среди пациентов из группы БАР (57,1%; $p < 0,05$). Тоскливое настроение значительно чаще регистрировалось у обследованных пациентов из группы РДР, чем в группе ПД (44,4 и 12,5%; $p < 0,05$), биполярная группа занимала промежуточное положение и различия не достигали достоверных значений (22,9%; $p > 0,05$). Апатия несколько чаще встречалась среди биполярных пациентов, в отличие от групп РДР и ПД, однако различия не достигли уровня статистической значимости (20; 5,6 и 4,2%, соответственно; $p > 0,05$).

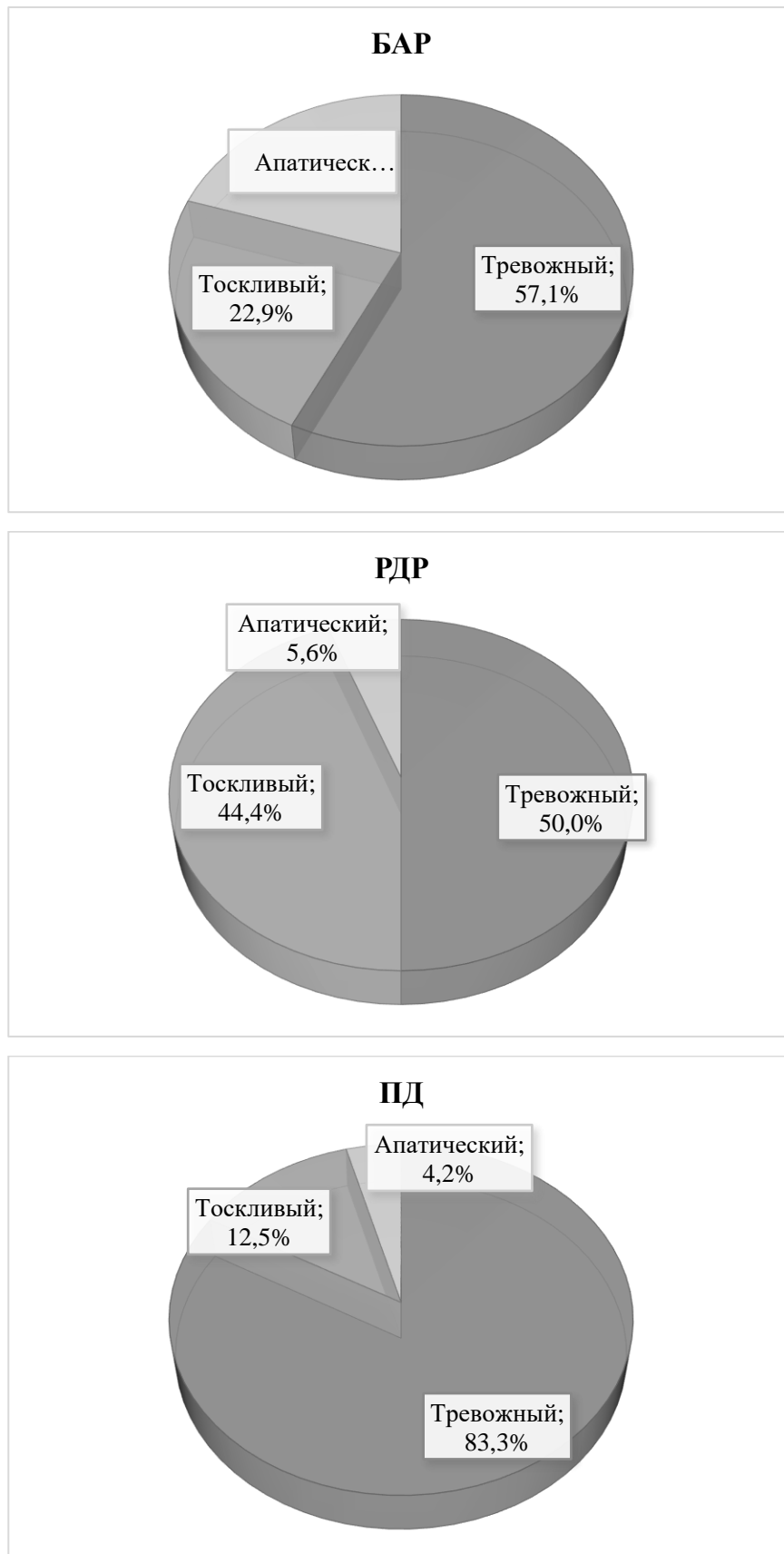


Рисунок 10 – Ведущий аффект в структуре депрессивного синдрома среди пациентов трех групп

У обследованных регистрировались различные симптомы депрессии (Таблица 11) в виде жалоб на тревогу, тоску, апатию, адинамию, ангедонию, идеи самообвинения, сниженный аппетит, снижение либидо, деперсонализацию, дереализацию, гипотимию, идеаторную заторможенность, снижение внимания. Жалобы на адинамию чаще регистрировались у пациентов из группы РДР, по сравнению с пациентами из группы ПД (55,6 и 25%; $p < 0,05$). Идеи самообвинения у биполярных испытуемых (65,7%) встречались так же часто, как и у пациентов из группы РДР (72,22%), что превышало эти показатели у пациентов из группы ПД (37,5%; $p < 0,05$). В группах БАР (34,3%) и РДР (33,3%) жалобы на сниженный аппетит регистрировались значительно чаще, чем в группе психогенных депрессий (8,3%; $p < 0,05$). Снижение либидо в высокой степени и практически в равных долях регистрировалось среди всех обследованных, однако различие не подтверждалось статистически (БАР-71,4, РДР-77,8, ПД-66,7%; $p > 0,05$). Жалобы на деперсонализацию относительно чаще регистрировались в группе РДР (33,3%), чем в группах БАР и ПД, что, однако оказалось сопоставимым (22,9 и 12,5%; $p > 0,05$). У испытуемых из группы РДР жалобы на дереализацию регистрировались значительно чаще, чем в группах БАР и ПД (38,9; 5,7 и 4,2% соответственно; $p < 0,001$). Идеаторная заторможенность относительно чаще встречалась в группе РДР (61,1%), по сравнению с БАР и ПД, однако различие не подтверждалось статистически (34,3 и 37,5% соответственно; $p > 0,05$). Снижение концентрации внимания несколько чаще отмечалось у пациентов с психогенными депрессиями (87,5%), что может быть связано с преобладающим тревожным аффектом у этой группы обследуемых, по сравнению с группами БАР и РДР, но при анализе различий группы оказались сопоставимы (68,6 и 72,2% соответственно; $p > 0,05$). На субъективное ощущение снижение памяти также относительно чаще жаловались пациенты из группы ПД (50%), в отличии от остальных групп и аналогично группы оказались сопоставимы (БАР-28,6 и РДР-33,3%; $p > 0,05$).

Таблица 11 – Основные симптомы депрессии у пациентов трех групп, n (%)

Типичные симптомы	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
Адинамия	13 (37,1%)	10 (55,6%)*	6 (25,0%)
Ангедония	2 (5,7%)	1 (5,6%)	1 (4,2%)
Идеи самообвинения	23 (65,7%)	13 (72,2%)*	9 (37,5%)
Сниженный аппетит	12 (34,3%)*	6 (33,3%)*	2 (8,3%)
Снижение либидо	25 (71,4%)	14 (77,8%)	16 (66,7%)
Деперсонализация	8 (22,9%)	6 (33,3%)	3 (12,5%)
Дереализация	2 (5,7%)	7 (38,9%)**	1 (4,2%)
Гипотимия	35 (100%)	18 (100%)	24 (100%)
Идеаторная заторможенность	12 (34,3%)	11 (61,1%)	9 (37,5%)
Снижение внимания	24 (68,6%)	13 (72,2%)	21 (87,5%)
Снижение памяти	10 (28,6%)	6 (33,3%)	12 (50,0%)
*– p <0,05; **– p <0,001			

Помимо гиперсомнии, о которой упоминалось в блоке атипичных симптомов, нарушения сна среди обследованных были представлены отсутствием чувства сна и ранними утренними пробуждениями, поверхностным ночным сном (прерывистый сон), трудностями при засыпании и инверсией цикла сон-бодрствование (Таблица 12). Распределение нарушений сна в выборке было практически равномерным и различия не подтверждались статистически, за исключением поверхностного сна, который значительно чаще встречался в группе ПД, по сравнению с группой БАР (75 и 28,6% соответственно; $p < 0,01$), пациенты из группы РДР имели промежуточные значения по этому показателю (50%; $p > 0,05$).

Таблица 12 – Нарушения сна у пациентов трех групп, n (%)

Нарушения сна	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
Ранние утренние пробуждения	13 (37,1)	6 (33,3)	6 (25,0)
Отсутствие чувства сна	20 (57,1)	13 (72,2)	16 (66,7)
Поверхностный ночной сон	10 (28,6)	9 (50,0)	18 (75,0)*
Трудности при засыпании	14 (40,0)	10 (55,6)	11 (45,8)
Инверсия цикла сон-бодрствование	4 (11,4)	2 (11,1)	3 (12,5)
*– p <0,01			

Коморбидные депрессии психические нарушения среди всех обследованных были представлены: обсессивно-компульсивными, обсессивно-фобическими симптомами, раздражительностью, плаксивостью, паническими атаками, ипохондрическими включениями (Таблица 13). Панические атаки беспокоили

чаще пациентов из биполярной группы в отличие от пациентов из группы ПД (51,4 и 20,8%; $p < 0,05$). Ипохондрические включения чаще регистрировались в группе ПД, по сравнению с БАР (37,5 и 14,3%; $p < 0,05$). Плаксивость встречалась практически в половине случаев в каждой группе, различия между группами не подтверждалось статистически.

Таблица 13 – Коморбидные симптомы у пациентов трех групп, n (%)

Коморбидные симптомы	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
Обсессивно-компульсивные симптомы	4 (11,4%)	1 (5,6%)	2 (8,3%)
Обсессивно-фобические симптомы	6 (17,1%)	3 (16,7%)	4 (16,7%)
Раздражительность	18 (51,4%)	9 (50,0%)	8 (33,3%)
Плаксивость	16 (45,7%)	9 (50,0%)	11 (45,8%)
Панические атаки	18 (51,4%)*	6 (33,3%)	5 (20,8%)
Ипохондрические включения	5 (14,3%)	5 (27,8%)	9 (37,5%)*
*– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$			

Суицидальная активность (Таблица 14), была представлена суицидальными мыслями и попытками в анамнезе. У обследованных из группы РДР суицидальные мысли регистрировались значительно чаще и статистически превышали данный показатель в группе ПД (72,2 и 41,7%; $p < 0,05$). Обследованные из группы БАР достоверно не различались по данному показателю с другими группами (60%). Суицидальные попытки в анамнезе также возникали чаще в группе РДР, по сравнению с ПД (44,4 и 16,7%; $p < 0,05$), в группе БАР показатель занимал промежуточное положение (25,7%).

Таблица 14 – Суицидальная активность у пациентов трех групп, n (%)

Суицидальная активность	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
Суицидальные мысли	21 (60,0)	13 (72,2)*	10 (41,7)
Суицидальные попытки в анамнезе	9 (25,7)	8 (44,4)*	4 (16,7)
*– $p < 0,05$			

Таким образом, атипичная депрессия заметно очерчивает свои границы внутри каждой из рассмотренных нозологий, что может облегчать врачу клиницисту глубинное понимание состояния пациента и помочь осуществлять наиболее эффективное лечение.

ГЛАВА 4. ТЕРАПИЯ АТИПИЧНЫХ ДЕПРЕССИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

Терапия атипичных депрессий представляет собой спорную и малоизученную проблему. Как и в отношении разнообразия этиологической принадлежности атипичного депрессивного синдрома, мнения о терапии атипичной депрессии различаются.

Атипичная депрессия распространена шире, чем привыкли думать многие врачи-клиницисты. Данные многочисленных исследований, опирающихся на критерии атипичной депрессии по DSM-5 определяют уровень распространённости АтД среди всех депрессивных заболеваний – 16–29%; исследования расширяющие границы только DSM-5 свидетельствуют о более высокой частоте атипичной депрессии, на уровне 18–40% [47, 98, 133, 138, 155, 207]. Тем не менее атипичная депрессия не всегда своевременно диагностируется, во многих случаях пациенты наблюдаются годами и принимают терапию по поводу разнообразных соматических заболеваний вместо лечения атипичной депрессии. Это способствует хронификации заболевания, а также снижению комплаентности и уменьшению приверженности к лечению, что как следствие приводит к ухудшению дальнейшего прогноза заболевания. Во многом это связано с тем фактом, что в нашей стране применяется МКБ-10, где атипичный депрессивный синдром относят одновременно к разным рубрикам, не имея конкретных критериев выделения, в сравнении с DSM-5, где атипичная депрессия занимает свое положение в ряду аффективных заболеваний и включает свойственные только ей диагностические маркеры [1, 54, 99].

Существование разных взглядов и трактовок, предполагающих значительное разнообразие клинико-динамических особенностей атипичной депрессии, значительно усложняет восприятие не только данного термина, но и ее генеза. Из-за различной нозологической принадлежности атипичной депрессии часто происходят трудности, связанные с выбором купирующего и поддерживающего лечения. Лечение АтД часто происходит без учета

клинико-психопатологических особенностей депрессивных состояний, в рамках которых возникают атипичные депрессии. Терапия АтД, зачастую нацелена лишь на феномен атипичного симптомокомплекса депрессии.

Таким образом, терапия атипичной депрессии сохраняется практически неизученной. Накопленные к сегодняшнему дню результаты исследований, зачастую, отражают общие особенности, но не учитывают клинические, нейрогуморальные, социальные аспекты атипичных депрессий в рамках разных нозологий.

Поскольку одной из целей лечения атипичной депрессии, наряду с быстрым купированием собственно депрессивной симптоматики и минимизацией таким образом суицидальной активности, является уменьшение проявления коморбидных психических и соматических проявлений, тесно связанных с АтД. Применение адекватной схемы лечения для каждого конкретного случая АтД в рамках разных нозологий может значительно уменьшить негативные риски, о которых речь шла выше и, как следствие, ускорить выход из депрессии снизив таким образом уровень экономического бремени, вернув человека к обычному трудоспособному уровню активности.

В третьей главе отображены клинические особенности АтД в рамках биполярного аффективного расстройства, рекуррентного депрессивного расстройства, а также психогенных депрессиях. Во второй главе упоминались используемые для лечения атипичной депрессии схемы препаратов в отдельности для каждой из трех нозологий (по назначению лечащего врача). Во время исследования обследуемые распределялись по группам в зависимости от применяемых сочетаний препаратов. Анализ психического состояния обследуемых происходил до начала лечения (при поступлении в стационар или при обращении за амбулаторной помощью) затем в динамике по ходу проводимой терапии с использованием клинико-психопатологического метода и психометрических шкал.

Для терапии пациентов всех групп преимущество отдавалось рекомендованным по данным литературы и результатам предыдущих

исследований для лечения АД, в основном современным препаратами, зарекомендовавшим свою эффективность и обладающих благоприятным профилем переносимости. Таким образом, исходя из вышперечисленного из антидепрессантов применялись селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), трициклические антидепрессанты, мелатонинергический антидепрессант – агомелатин, серотониновый модулятор и стимулятор – вортиоксетин. Нормотимики применялись из группы антиконвульсантов: препараты вальпроата натрия, ламотриджин, карбонат лития, топирамат. Среди нейролептиков применялись как типичный: тиоридазин, так и атипичные антипсихотические средства: арипипразол, кветиапин, оланзапин. Также коротким курсом не более 2—3 недель в начале лечения применялись транквилизаторы: бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, гидроксизин и этифоксин.

В итоге у биполярных пациентов выделены 5 групп в зависимости от схемы психофармакотерапии: получавшие сочетание – антидепрессант и антипсихотик (АД+НЛ), сочетание – антидепрессант и стабилизатор настроения (АД+НТ), сочетание – стабилизатор настроения и антипсихотик (НТ+НЛ), а также монотерапию стабилизатором настроения (НТ), сочетание – антидепрессант, стабилизатор настроения и антипсихотик (АД+НТ+НЛ). Поводом применения АД в качестве купирующей терапии в группе БАР служили: тяжелая степень тяжести депрессивного эпизода, недостаточный ответ на терапию первых линий (антиконвульсанты, соли лития, атипичные нейролептики и их сочетания), положительный эффект от использования АД до начала стационарного лечения. Пациенты с РДР, принимали: монотерапию антидепрессантом (АД), сочетание – антидепрессант и стабилизатор настроения (АД+НТ), сочетание – антидепрессант и нейролептик (АД+НЛ), сочетание – антидепрессант, стабилизатор настроения и нейролептик (АД+НТ+НЛ). Обследованные с ПД, получали 4 группы схем психофармакотерапии, аналогичные с группой РДР.

Так, биполярная группа пациентов в подавляющем большинстве принимала в составе комплексной купирующей терапии депрессивного эпизода стабилизатор настроения. Препараты из других групп (антидепрессанты и нейролептики) применялись, в основном, в разных сочетаниях как дополнение и усиление текущей нормотимической терапии, которая в большинстве случаев использовалась еще до обострения заболевания. Из стабилизаторов настроения в биполярной группе в основном применялся ламотриджин (37,1% пациентов) и препараты вальпроевой кислоты (34,3% пациентов), относительно меньшее число пациентов принимали карбонат лития (25,7%; $p > 0,05$) и достоверно наименьшее количество пациентов топирамат (2,9%; $p < 0,01$). 74,3% пациентов данной группы получали в качестве купирующей терапии антидепрессанты, среди которых применялись в основном агомелатин (17,1%) и вортиоксетин (14,3%), на третьем месте были венлафаксин и эсциталопрам (по 8,6% каждый), а достоверно меньшее количество пациентов получали пароксетин (по 2,9%; $p < 0,05$). В качестве нейролептической терапии применялись значительно чаще других кветиапин (31,4%) и арипипразол (17,1%), намного реже использовались оланзапин и тиоридазин (5,7 и 2,9% соответственно; $p < 0,001$). Коротким курсом применялись транквилизаторы, в основном гидроксизин (8,6%) и реже бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (2,9%; $p > 0,05$).

В свою очередь вся рекуррентная группа пациентов получала антидепрессанты, где самым часто назначаемыми были агомелатин (27,8%) и венлафаксин (22,2%), на третьем месте был флуоксетин (16,7%), относительно реже применялись амитриптилин, дулоксетин, флувоксамин и эсциталопрам, но разница между частотой применения указанных АД не подтверждалась статистически (каждый по 5,6% соответственно; $p > 0,05$). Среди применяемых нейролептиков лидирующее значение по частоте занял кветиапин (22,2%), относительно реже применялись клозапин, оланзапин и сульпирид (каждый по 5,6% соответственно; $p > 0,05$). В отношении используемых стабилизаторов настроения с одинаковой частотой применялись карбамазепин и ламотриджин

(по 11,1% каждый), также применялся топирамат (5,6%; $p > 0,05$). В качестве транквилизатора применялся гидроксизин (16,7%).

В отношении пациентов с атипичной депрессией в рамках психогенных депрессий, также всем назначался прием антидепрессантов как в составе монотерапии, так и комбинированной. Значительно чаще других применялся агомелатин (41,7%), а достоверно самым «редким» по частоте использования был вортиоксетин (4,2%; $p < 0,001$). Среди использованных нейролептиков предпочтение отдавалось алимемазину (20,8%), а также сульпириду и кветиапину (по 16,7% каждый), относительно реже, не подтверждаясь статистически, применялись тиаприд и тиоридазин (по 4,2% каждый; $p > 0,05$). Из группы стабилизаторов настроения с одинаковой частотой применялись ламотриджин и топирамат (по 8,3% каждый). Короткий курс транквилизаторов включал относительно более частый прием этифоксина (16,7%), по сравнению с гидроксизином и бромдигидрохлорфенилбензодиазепином (12,5 и 8,3% соответственно; $p > 0,05$).

Исходный средний уровень баллов по шкале MADRS у пациентов всех групп был сопоставим (29,2, 28,8 и 27,2 соответственно; $p > 0,05$). Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести депрессии перед началом лечения представлено на Рисунке 11. Среди обследованных не было испытуемых с легкой формой депрессии. У биполярных пациентов: 60% депрессий средней степени тяжести, 40% тяжелой степени тяжести. У пациентов из группы РДР: 50% депрессий средней степени тяжести, 50% тяжелой степени тяжести, а пациентов из группы ПД значимо чаще одолевали депрессии средней степени тяжести (79,2%), по сравнению с 20,8% депрессий тяжелой степени тяжести ($p < 0,001$). Таким образом, у пациентов с ПД значительно чаще отмечалась депрессия средней степени тяжести, по сравнению с группой РДР (79,2 и 50% соответственно; $p < 0,05$), тяжелая степень депрессии чаще фиксировалась у пациентов из группы РДР, особенно по сравнению с группой ПД (50 и 20,8% соответственно; $p < 0,05$).

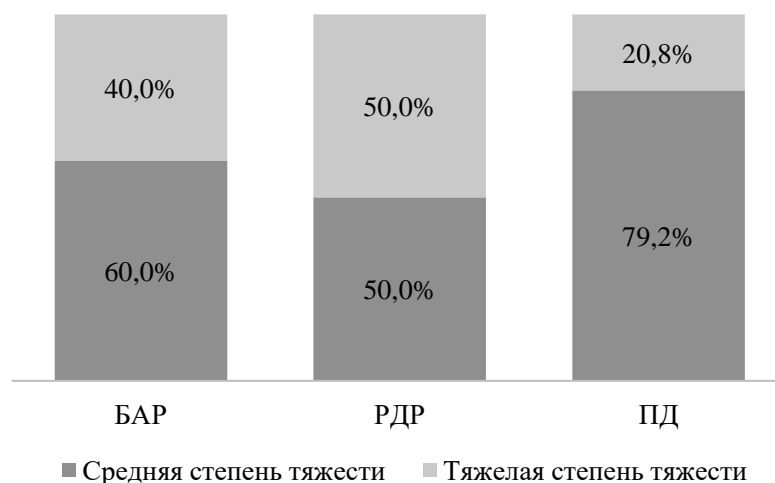


Рисунок 11 – Распределение обследуемых исходя из степени тяжести депрессии перед началом лечения

Степень редукции симптоматики у пациентов каждой из трех групп от начала лечения до 12 недели была разной (Рисунок 12), однако, различия не подтверждались статистически: при БАР она составляла 64,6%, РДР – 73,3%, ПД – 69,5% ($p > 0,05$).

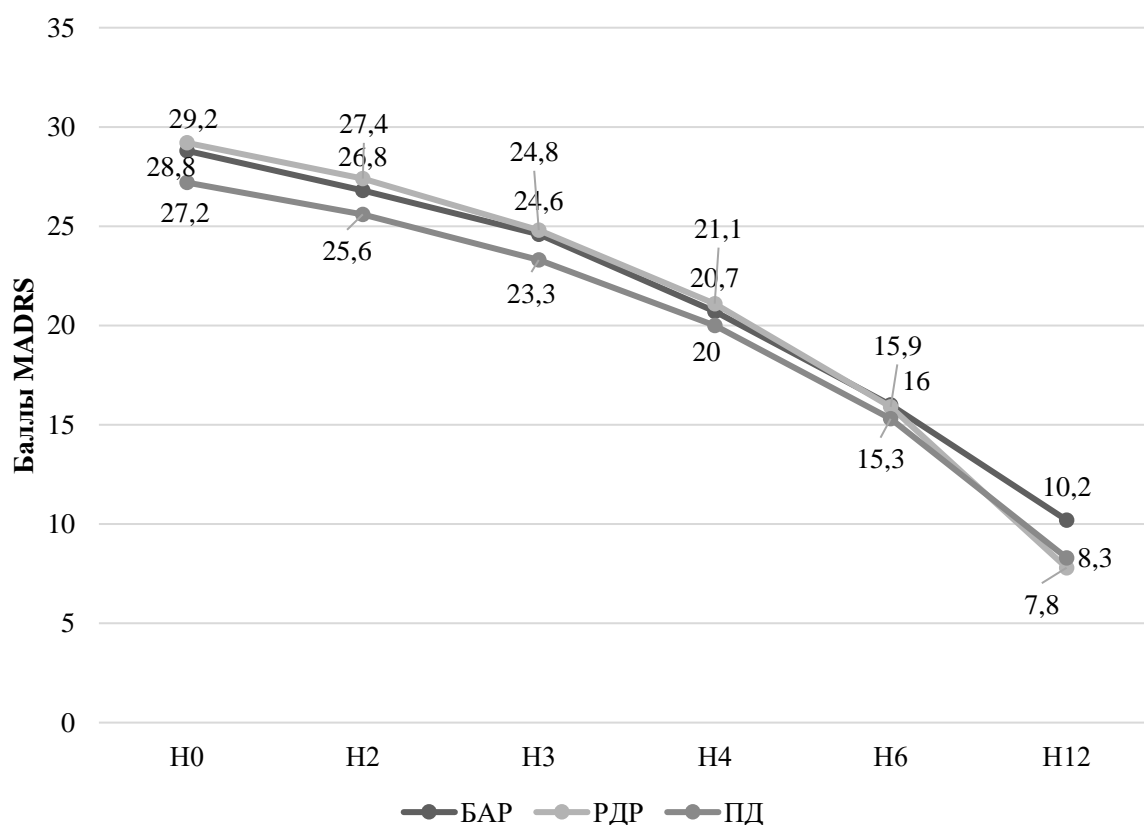


Рисунок 12 – Степень редукции депрессивной симптоматики у пациентов трех групп

В рамках проведенного исследования на основе клинических данных производился многофакторный анализ по эффективности различных вариантов психофармакотерапии в каждой из групп.

4.1. Анализ эффективности разных комбинаций психофармакотерапии атипичной депрессии в рамках биполярного аффективного расстройства

Степень редукции депрессивной симптоматики по шкале MADRS у обследованных биполярных пациентов, принимавших разные сочетания групп препаратов отображена на Рисунке 13. Исходный средний уровень баллов по шкале MADRS в подгруппах, принимавших разные сочетания препаратов, было сопоставимо ($29,2 \pm 0,5$, $28,4 \pm 0,6$, $29,4 \pm 1,1$, $30,0 \pm 0,2$ и $29,9 \pm 0,4$ баллов, соответственно; $p=0,328$). Заметное замедление наступления улучшения (эффективности схемы), среди сочетаний, не включавших антидепрессант, обнаруживалось уже с начала второй недели лечения, формируясь статистически значимым в начале шестой недели, сохраняясь затем на таком же уровне до конца настоящего исследования ($p=0,047$). Средний уровень баллов по шкале MADRS за 12 недель исследования уменьшился в подгруппе, принимавших монотерапию нормотимиком до $16,1 \pm 2,3$ баллов; в подгруппе, принимавших сочетание стабилизатора настроения и нейролептика до $14,8 \pm 1,4$ баллов; в подгруппе, получавшей комбинацию антидепрессанта и нейролептика до $7,2 \pm 2,8$ баллов; в подгруппе, принимавших сочетание антидепрессанта и нормотимика до $6,6 \pm 1,5$; в подгруппе, получавших комбинацию антидепрессанта, нормотимика и нейролептика до $6,3 \pm 1,6$. Средняя редукция депрессивной симптоматики по шкале MADRS составила среди пациентов принимающих АД: 75,0% при применении схемы АД + НЛ; 77,1% - у пациентов, принимающих схему АД + НТ; 78,1% – схемы АД + НТ + НЛ в отличие от 44,0% при использовании монотерапии НТ ($p < 0,01$) и с 48,6% – при применении схемы НТ + НЛ ($p < 0,05$).

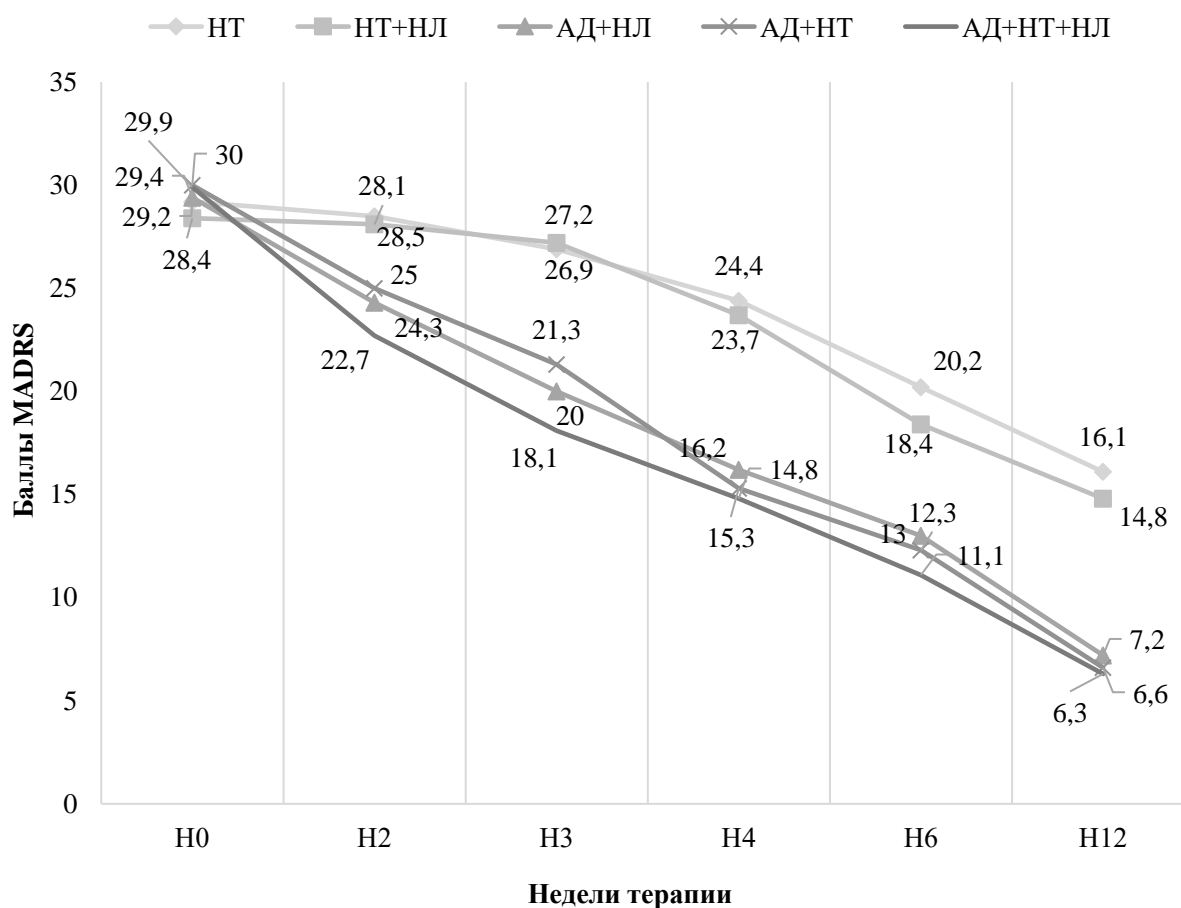


Рисунок 13 – Степень редукции депрессивной симптоматики по шкале MADRS в группе БАР

Количество респондеров (обследованных со снижением балла по шкале MADRS на 50% и более от исходного балла) оказалось значительно большим среди обследуемых, принимавших антидепрессант в составе комбинированной терапии: 75,0% при применении комбинации АД + НЛ; 77,1% при применении комбинации АД + НТ и 78,1% – комбинации АД + НТ + НЛ в отличие от 44,0% при использовании монотерапии НТ ($p < 0,001$) и с 48,6% – при применении схемы НТ + НЛ ($p = 0,023$).

За полученные результаты также свидетельствует динамика баллов по шкалам CGI-S и CGI-I. На 12 неделе исследования не регистрировалось депрессий тяжелой степени тяжести (Рисунок 19, Рисунок 20).

Производился также анализ эффективности терапии (с помощью сравнения разницы баллов по шкале MADRS до начала и в конце лечения) в зависимости от применявшейся в схеме лечения группы антидепрессанта (Рисунок 14) наиболее

эффективным оказалось добавление в комбинацию агомелатина, вортиоксетина и СИОЗС (в частности эсциталопрама) ($p < 0,01$).

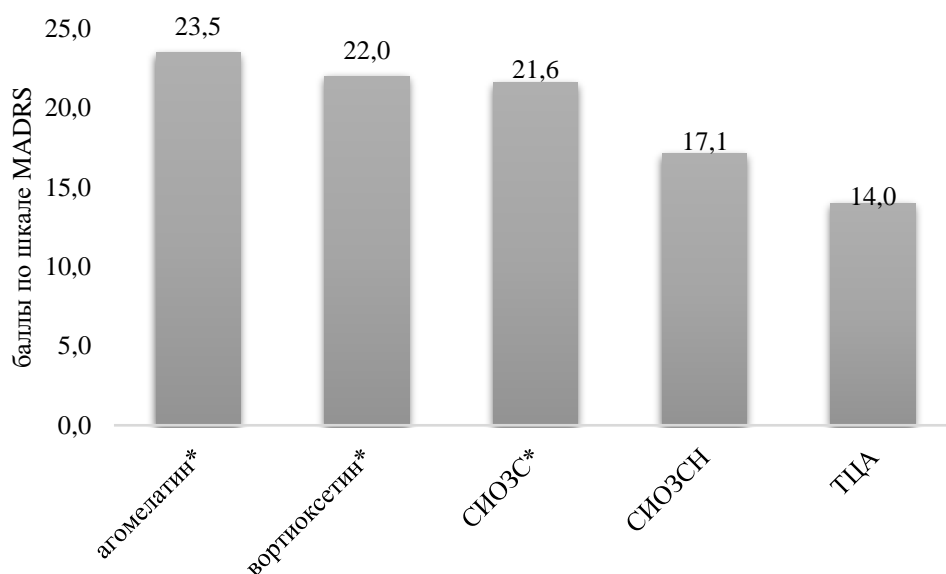


Рисунок 14 – Разница баллов MADRS в зависимости от используемых АД в группе БАР

Таким образом, включение в схему лечения антидепрессанта заметно уменьшает время выхода из депрессивного состояния у биполярных пациентов. Принимая во внимания возможные клиничко-динамические особенности АД может быть использована комбинация антидепрессанта со стабилизатором настроения или со стабилизатором настроения и антипсихотиком, а в некоторых случаях применение современных нейрорептиков с антидепрессантом показывает схожие результаты по эффективности.

4.2. Анализ эффективности разных схем психофармакотерапии атипичной депрессии в структуре рекуррентного депрессивного расстройства

Степень редукции депрессивной симптоматики по шкале MADRS у пациентов из группы РДР, принимавших разные сочетания групп препаратов отображена на Рисунке 15. Исходный средний уровень баллов по шкале MADRS в подгруппах, принимавших разные комбинации препаратов, был примерно одинаковым ($28,3 \pm 0,7$, $29,1 \pm 0,3$, $29,5 \pm 1,6$ и $29,2 \pm 0,2$ баллов, соответственно;

$p=0,428$). Заметное улучшение (эффективность комбинации), прослеживалось среди сочетаний, в состав которых входил антидепрессант, наметившись с начала четвертой недели лечения обнаружив значимые различия на 6-й неделе и продолжая эту тенденцию до 12-й недели ($p=0,041$). По шкале MADRS средний балл в период проводимого исследования уменьшился в подгруппе, получавшей монотерапию антидепрессантом до $2,0 \pm 1,3$ баллов; в подгруппе, применявших сочетание – антидепрессант и антипсихотик до $10,1 \pm 1,2$ баллов; в подгруппе, применявших сочетание - антидепрессант и нормотимик до $9,9 \pm 2,5$ баллов; в подгруппе, получавших три препарата (антидепрессант, нейролептик и нормотимик) до $9,2 \pm 2,0$ балла. Таким образом, наибольшая эффективность была отмечена при монотерапии антидепрессантом, где уменьшение баллов по шкале MADRS $\geq 50\%$ было достоверно выше – $93,2\%$ по сравнению с $65,4\%$ при применении комбинации антидепрессанта и нейролептика ($p < 0,05$), а также по сравнению с $66,1\%$ – при комбинации антидепрессанта и нормотимика ($p < 0,05$) и $68,5\%$ – комбинация трех препаратов (АД + НТ + НЛ; $p < 0,05$).

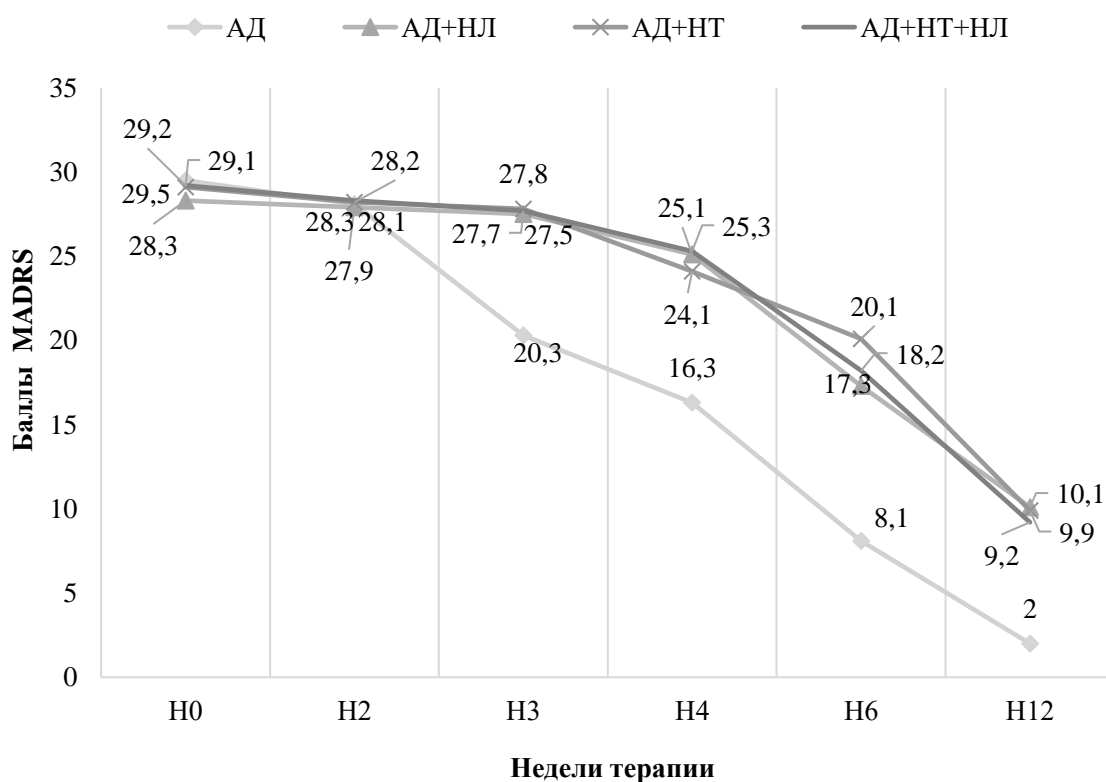


Рисунок 15 – Степень редукции депрессивной симптоматики по шкале MADRS у пациентов в группе РДР, принимавших разные комбинации препаратов

При анализе эффективности терапии (с помощью сравнения разницы баллов по шкале MADRS до начала и в конце лечения) наилучшие результаты зафиксированы в схемах лечения антидепрессантами в составе монотерапии или применения в сочетании с другими группами препаратов – агомелатин, СИОЗСН (в частности венлафаксин) и СИОЗС (в частности эсциталопрам) (Рисунок 16) ($p=0,01$).

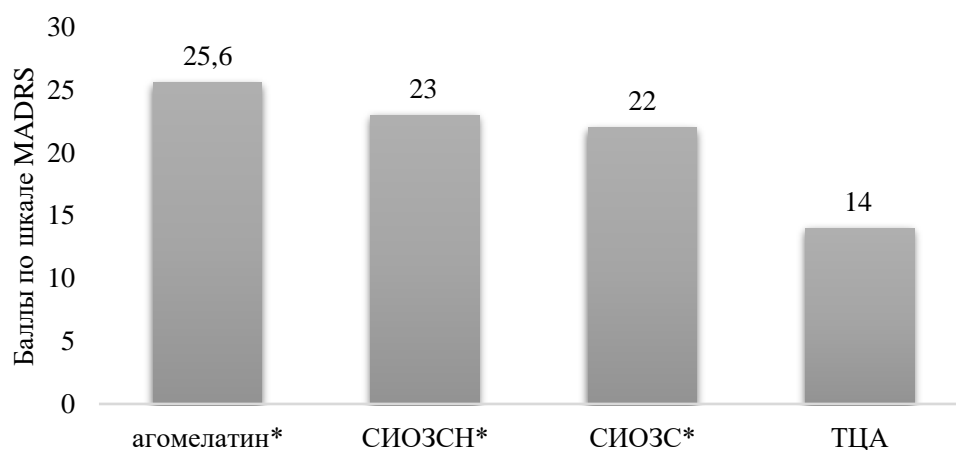


Рисунок 16 – Разница уровня баллов шкалы MADRS в связи с применяемыми антидепрессантами в группе РДР

4.3. Анализ эффективности разных схем психофармакотерапии атипичной депрессии в структуре психогенных депрессий

Степень редукции депрессивной симптоматики по шкале MADRS у пациентов из группы ПД, принимавших разные комбинации групп препаратов отображена на Рисунке 17. Исходный средний уровень баллов шкалы MADRS в подгруппах, принимавших разные комбинации препаратов, был примерно одинаковым ($27,1 \pm 0,4$, $27,1 \pm 0,2$, $27,9 \pm 0,5$ и $27,3 \pm 0,3$ баллов, соответственно; $p=0,422$). Заметное улучшение (эффективность схемы), наблюдалось среди комбинаций, включавших антидепрессант, особенно в схеме монотерапии АД; в схеме АД+НЛ, где из нейролептиков предпочтение отдавалось сульпириду. По MADRS средний балл на протяжении проводимого исследования уменьшился в группе пациентов, принимавших монотерапию антидепрессантом, до $2,3 \pm 1,7$

баллов, сочетание – антидепрессант и антипсихотик до $9,7 \pm 2,3$ балла, антидепрессанта и нормотимика до $10,9 \pm 1,7$ балла, в группе, АД + НТ + НЛ – до $10,3 \pm 1,1$ баллов. Назначение монотерапии антидепрессантом уменьшение баллов MADRS $\geq 50\%$ было значимо выше (91,5%) по сравнению с 64,3% при использовании схемы антидепрессанта и нейролептика ($p < 0,05$), а также по сравнению с 59,9% - антидепрессанта и нормотимика ($p < 0,05$) и 62,1% – при назначении комбинация трех препаратов (АД + НТ + НЛ; $p < 0,05$). Таким образом, в группе ПД также наибольшая эффективность установлена при монотерапии АД.

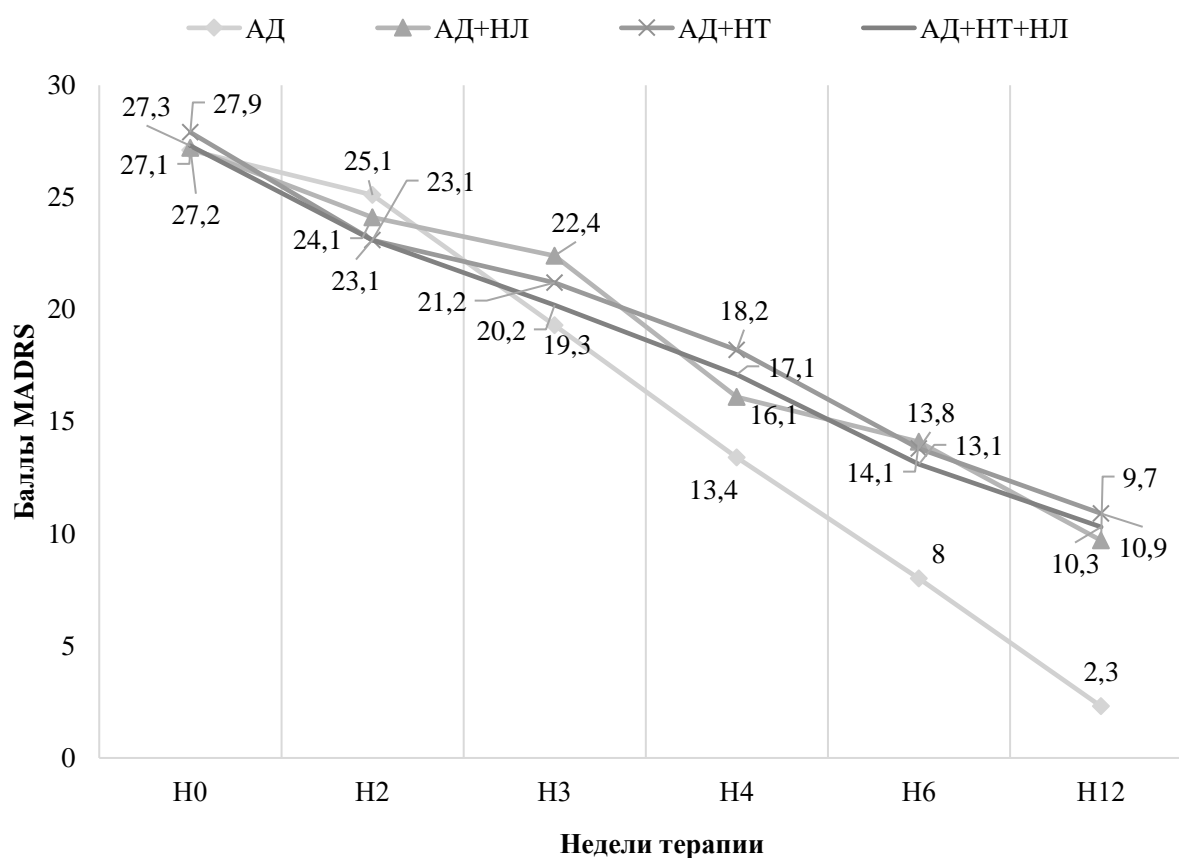


Рисунок 17 – Степень редукции депрессивной симптоматики по шкале MADRS у пациентов в группе ПД, принимавших разные комбинации препаратов

При анализе эффективности терапии (с помощью сравнения разницы баллов по шкале MADRS до начала и в конце лечения) наилучшие результаты зафиксированы в схемах лечения антидепрессантами в составе монотерапии или

применения в сочетании с другими группами препаратов – агомелатин и вортиоксетин (Рисунок 18) ($p < 0,001$).

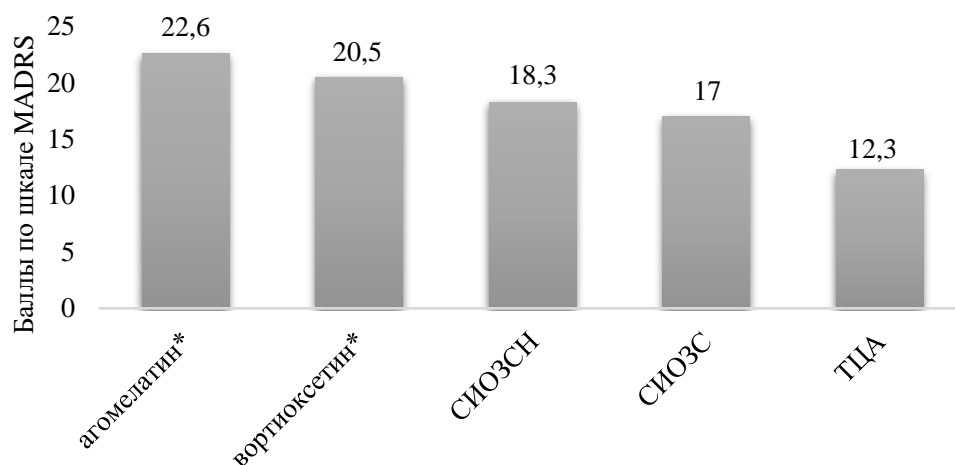


Рисунок 18 – Разница уровня баллов MADRS в связи с применяемыми антидепрессантами в группе ПД

Результаты, полученные при анализе редукции баллов по шкале MADRS, также обосновываются заметным снижением баллов по шкалам CGI-S и CGI-I (Рисунок 19, Рисунок 20). К завершению исследования (12-я неделя) во всех группах отмечалось отсутствие тяжелых депрессий. Только в группе БАР отмечались умеренные расстройства в 2,9% случаев. Группы РДР и ПД сопоставимы по уровню достигнутого улучшения при завершении купирующей терапии.

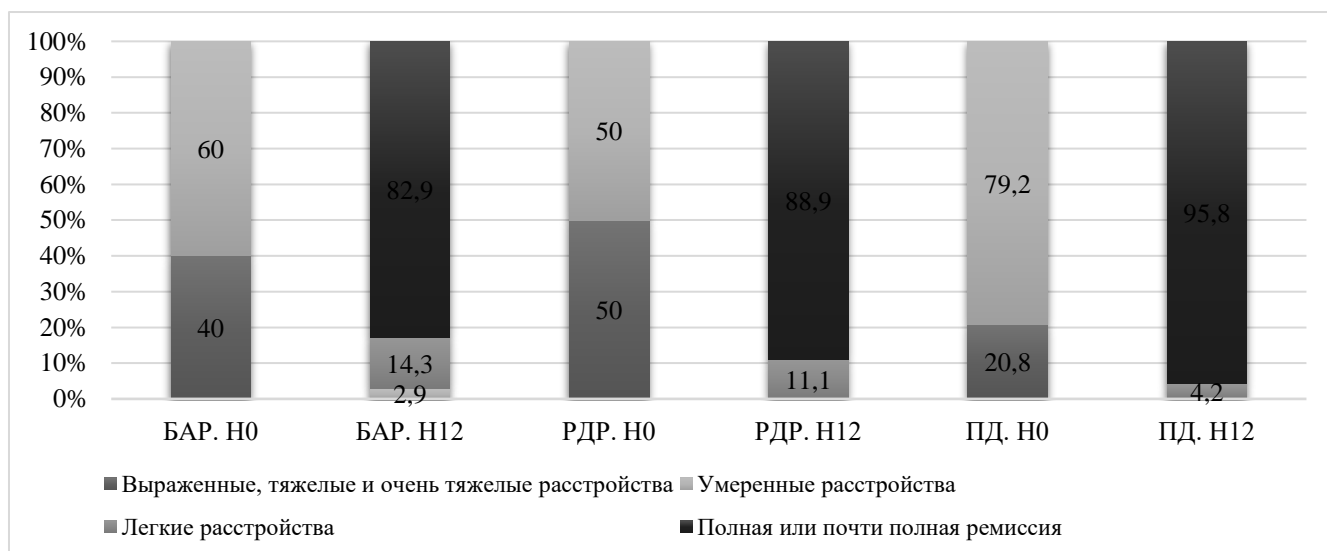


Рисунок 19 – Динамика состояния пациентов трех групп по шкале CGI-S до начала терапии (H0) и на 12-й неделе лечения (H12) ($p < 0,05$)

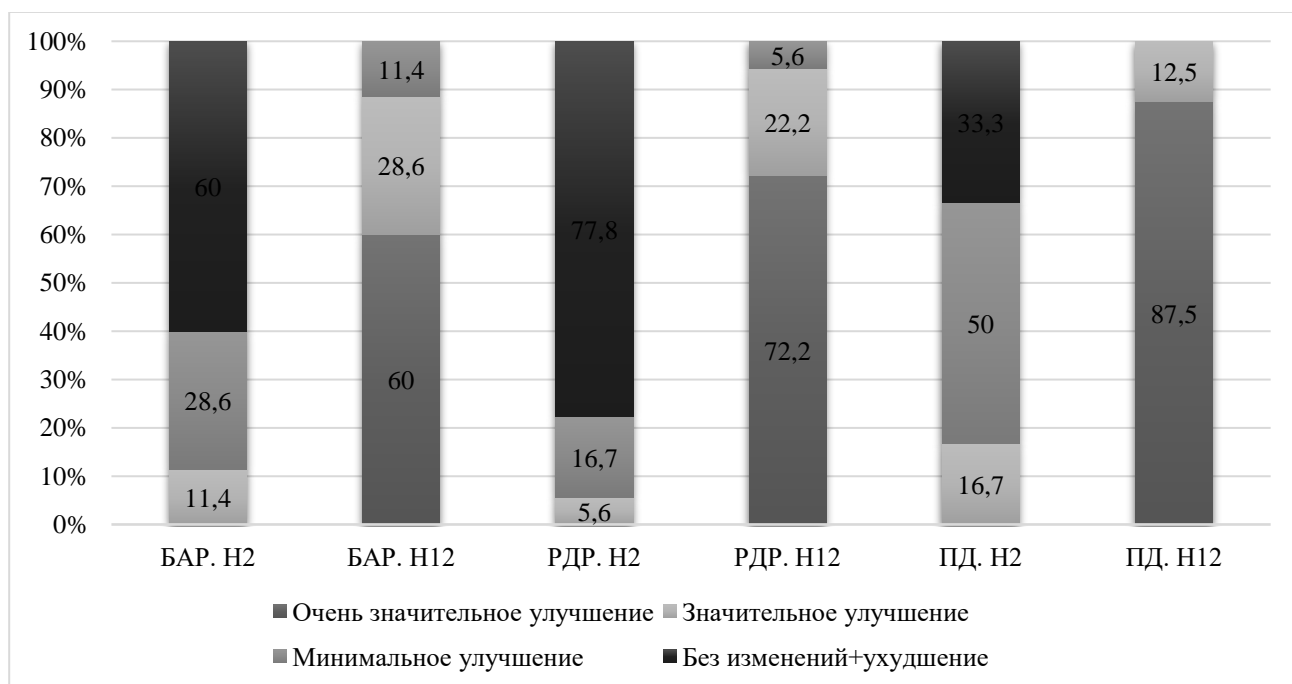


Рисунок 20 – Динамика состояния пациентов трех групп по шкале CGI-I в начале 2-й недели (H2) и в конце 12-й недели лечения ($p < 0,05$)

При оценке средней продолжительности лечения в стационаре между группами не было обнаружено статистически значимой разницы (БАР – 42,9; РДР – 33,1; ПД – 50,6 дней; $p > 0,05$) так же, как при оценке среднего количества госпитализаций за год (БАР – 1,7; РДР – 2,7; ПД – 1,3 раза; $p > 0,05$). При оценке качества жизни с использованием шкалы Q-les-Q до и после проведенного лечения (Рисунок 21): у всех пациентов в результате лечения произошло

увеличение показателя по шкале удовлетворенности жизнью: в группе БАР – с $39,0 \pm 6,3$ баллов до $54,2 \pm 2,4$, в группе РДР – с $36,1 \pm 4,1$ баллов до $47,6 \pm 5,5$, в группе ПД – с $41,0 \pm 2,2$ до $50,1 \pm 4,1$. Статистически значимо большее увеличение этого показателя произошло в группе БАР по сравнению с РДР ($p < 0,001$), а также в группе РДР по сравнению с ПД ($p < 0,01$).

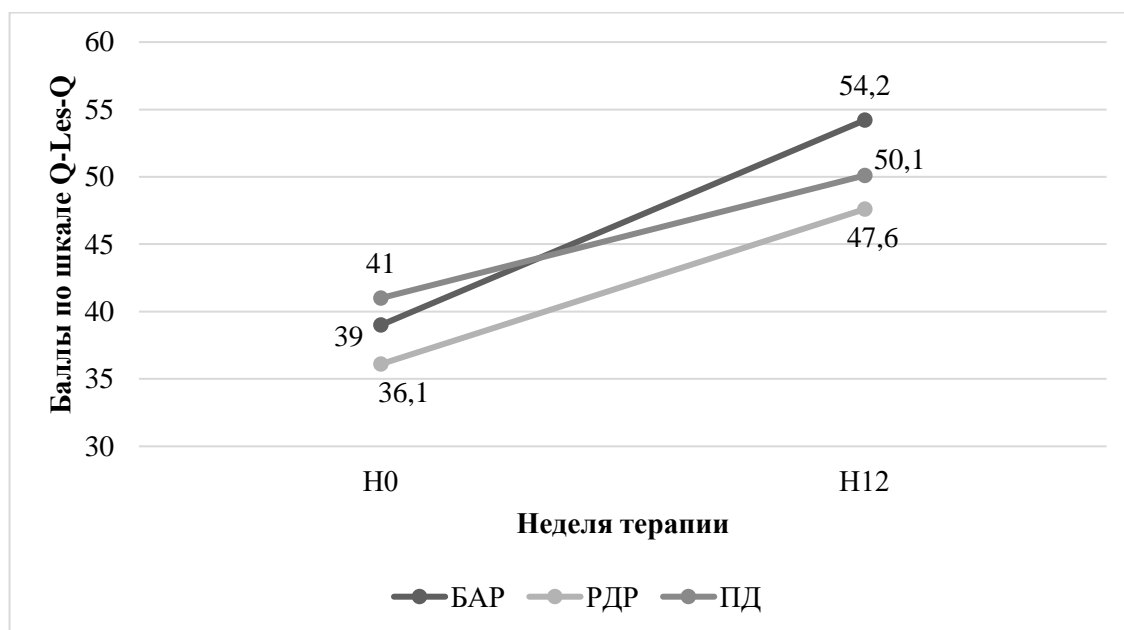


Рисунок 21 – Изменение баллов по шкале Q-les-Q у обследованных

Далее представлены клинические иллюстрации особенностей атипичной депрессии в рамках биполярного аффективного расстройства (№1), в рамках психогенных депрессий (№2) и в рамках рекуррентной депрессии (№3).

Клиническая иллюстрация № 1

Пациент Г., 53 года. Работает менеджером.

Анамнез (со слов пациента, его жены и по данным медицинской документации): наследственность без психопатологических заболеваний. Мать больного по характеру добросердечная, спокойная, жалостливая. Отец всегда имел «стальной нрав», суровость, упрямство и требовательность – основные

черты. Старшая сестра (на 7 лет старше) несговорчивая, прямолинейная, бескомпромиссная, «домашний тиран в юбке».

Родился от второй беременности, протекавшей с умеренным токсикозом, роды точно в срок без патологии со стороны матери и ребенка. Рост и раннее развитие соответствовало возрастным нормам. Посещал детский сад с 3-х лет. С ранних детских лет отличался послушанием, исполнительностью, «воспитатели всегда хвалили». В 1 класс пошел в 7 лет, легко смог адаптироваться. В начальной школе учился преимущественно на «четверки и пятерки», больше всего получал удовольствие от вычислений, решения уравнений. Характер формировался спокойный, застенчивый, ответственный, часто играл один, часто проводил время за чтением, рисованием, а также лепкой фигурок из пластилина. С 13 лет (6 класс) начал общаться со старшими ребятами, вместе много времени проводить на улице. Заметно снизилась успеваемость. В 14 лет (7 класс) на одной из таких встреч, хотел «показать свою значительность и важность», употребил 0,5 л крепкого вина, после чего потерял сознание и по скорой был госпитализирован в токсикологическое отделение. Около недели находился в стационаре, подозревал, что находился «на грани между жизнью и смертью». С тех пор к алкоголю сформировалось крайне негативное отношение, «жить хотелось сильнее». С 15 лет (8 класс) посещал подготовительные занятия в химическом техникуме, увлекался химическими процессами, но «из-за давления со стороны матери» поступил в техникум по специальности «слесарь механосборочных работ». В новом коллективе быстро адаптировался, складывались дружеские отношения с одноклассниками, учеба нравилась, старался преуспевать. Проходил практику на оборонном заводе, был ответственным и быстро начал получать более сложные поручения. В 16 лет (2 курс) на коже появились высыпания – «красные полу ожоги на руках, ногах, спине, груди и даже лице, кожа отходила пластами, присоединилась инфекция». В срочном порядке проконсультировался с дерматологом, поставили диагноз: «герпетиформный дерматит Дюринга тяжелого течения». Одновременно с этим впервые возник сильный спад настроения, начал чувствовать вялость, нежелание что-либо делать. Начал испытывать трудности

при засыпании до 2-х часов, часто просыпался среди ночи, «днем постоянно хотелось спать, мог уснуть в любом положении». Проходил стационарное лечение в течение трех месяцев по поводу дерматита, в схеме лечения присутствовал преднизолон. На фоне терапии постепенно исчезли симптомы дерматита и улучшилось настроение, стабилизировался сон. Восстановился прежний уровень жизненной активности. Возобновил учебу в колледже. После окончания обучения устроился работать по специальности на завод. В рабочем коллективе отношения были хорошие, слаженные, понимал, что его ценят и он часть команды. Начал романтические отношения с коллегой, на которой вскоре женился. В браке родилось двое детей. Семья жила дружно, конфликты бывали редко. После нескольких лет работы на заводе, уволился, решив сменить направление. Пробовал работу менеджера по продаже ковров, радиодеталей, искал более высокооплачиваемые работы, чтобы обеспечить семью. На протяжении этого времени самочувствие было ровным, нейтральным, работоспособность была на одном уровне. В 30 лет произошло обострение дерматита, с последующим непрерывным лечением на протяжении трех лет различными медикаментозными препаратами, амбулаторно и стационарно – дапсоном с небольшим улучшением. Сильно ухудшился ночной сон, возобновились пробуждения среди ночи, после которых подолгу не мог уснуть, днем была сильная сонливость, значительно снизилось настроение, пропала активность и мотивация к чему-либо, не работал, «спал и ел». Прибавка в весе за этот период составила 20 кг, хотя гормональных препаратов не принимал. Постоянно размышлял о своем заболевании, «почему это опять произошло», ни к чему не испытывал интереса, ничто не приносило прежней радости и удовлетворения, «отвлекал себя» компьютерными играми. Избегал выходов на улицу, из-за опасений, что «с кожей станет хуже». Тяготился своим состоянием, испытывал чувство вины перед семьей, считал себя обузой, поэтому решил уехать жить на дачу, где за три месяца произошла спонтанная редукция проявлений дерматита. Вместе с чем выровнялось настроение, стабилизировались ночной сон и аппетит. Постепенно вернулся прежний уровень активности, который продолжил нарастать, в скором времени устроился на новую

работу, вне которой проводил активный досуг, чувствовал, что обилие сил и энергии позволит «горы свернуть», спать «почти не хотелось» благодаря чему времени на все хватало с лихвой, начинал одновременно несколько новых дел, был очень общителен, получал большое удовольствие от внимания со стороны противоположного пола в жизни и интернет-пространстве. В один из таких дней почувствовал внутреннюю потребность спонтанно уехать в другой город, где завел романтическое знакомство с одной девушкой, с которой раньше состояли в переписке. Спустя короткое время начал тяготиться фактом обмана супруги и решил ей обо всем рассказать «замучился испытывать вину». Реакция жены была отрицательной, отношения расстроились. «Чтобы отвлечься от грустных переживаний» чаще знакомился и общался с девушками, завел романтические отношения с замужней сестрой своей супруги, спустя короткое время начал проводить у нее все выходные дни, воспитывать племянницу как родную дочь. С официальной супругой не оформлял развод официально, находился с ней в будние дни на общей жилплощади (жена занималась бытом, при этом не разговаривали, не общались и «минимизировали все контакты, кроме редких сексуальных»), выходные дни продолжал проводить за городом с новой семьей. Всех материально обеспечивал. Очень активно старался на работе, брал сверхурочные часы, предлагал коллегам выполнять их работу за дополнительную оплату, чувствовал потребность всех обеспечить. Подрабатывал у брата в компанию по продаже радиодеталей. С 33-х до 44-х лет до двух раз в течение года происходили эпизоды сверх активности продолжительностью в среднем в районе двух месяцев, после которых настроение возвращалась к прежнему более нейтральному уровню. В 44 года снова возникли зудящие высыпания на лице. Опираясь на прошлый позитивный опыт в стационаре, самостоятельно возобновил терапию противолепрозным препаратом дапсон в комбинации с преднизолоном, желая ускорить наступление положительного эффекта увеличивал дозировки препаратов, использовал их дольше рекомендованных когда-то курсов лечения. Высыпания на коже лица пропали, однако возник онихолизис, частичная алопеция, онемение и неприятные ощущения типа

«болезненных мурашек» ладоней и стоп, пластинчатое тотальное шелушение кожи. После консультации у дерматолога осознал недопустимость самостоятельной терапии серьезными лекарственными средствами, изменения дозировок, препарат отменили. По его рекомендации соблюдал безглютеновую диету, ел только жидкий йогурт не более двух раз в сутки, регулярно ощущал жгучее чувство голода, похудел на 10 кг. Несмотря на тяготы, настроение сохранялось ровное, нейтральное, проблем со сном не возникало, радовался найденному решению и своему похудению. В 46 лет на фоне жары, духоты и повышенной физической активности впервые случился эпизод кратковременной потери сознания: «в глазах появились темные точки, проступила испарина на лбу, в голове зашумело, конечности отяжелели и плохо слушались», «придя в сознание – не получалось сдвинуться с места, была сильная слабость», врач скорой медицинской помощи установил гипогликемию (глюкоза – 1,8 ммоль/л). После внутривенного введения глюкозы испытал облегчение симптомов, от госпитализации отказался. Подобное повторялось дважды. Испугался за свою жизнь и здоровье, начал посещать врачей разных специальностей, проходить всевозможные обследования на предмет скрытых заболеваний, однако они не подтвердились, получил рекомендацию прекратить безглютеновую диету. В период обследований сильно снизилось настроение, постоянно переживал и испытывал тревогу за свое здоровье и будущее, параллельно испытывал неприятные болезненные ощущения в области головы, «в ушах стоял гул», «не мог нормально спать ночью». Испытывал страх возобновления проблем с гипогликемией, купил домашний глюкометр, многократно самостоятельно измерял у себя уровень сахара в крови, это не разубеждало, а «пальцы рук все исколол». Тревожные мысли неотступно нарастали в течение нескольких минут вновь до прежнего уровня. Продолжал искать обоснование столь разнообразных недомоганий, пробовал искать сведения в интернете. Написал профессору эндокринологии, в ответе которой усмотрел гипотезу о гиперинсулинизме. Ухудшился ночной сон, «пропало» настроение, повысилась тревожность, «постоянно прокручивал мысль о плохом диагнозе», опасался, что

гиперсинсулинизм спровоцировала опухоль. Регулярно размышлял о возможной гибели, эти мысли пугали от чего ладони холодели, а лоб покрывался испариной, «пульс стучал как дробь и совсем не получалось дышать». Во время таких периодов мог быстро перемещаться по комнате, просил близких посидеть с ним, подержать за руку, однажды вызвал бригаду скорой, когда к учащенному пульсу присоединились сжимающие боли за грудиной. В 47 лет госпитализировался в хирургическое отделение с целью исключения инсулиномы, предполагаемый диагноз опровергли. Для собственного спокойствия прошел полное обследование в клинике РЖД, где была обнаружена язва двенадцатиперстной кишки вне обострения, рекомендована диета. Чувствовал себя подавленным, «сил ни на что не было, да и желаний тоже», одолевала головная боль, приобретающая регулярный характер, минимизировал ранее любимые занятия, перестав читать книги, смотреть телевизор, через силу выполнял рабочие обязанности, спустя короткое время перестал справляться с работой, «взял бессрочный отпуск». Продолжал искать болезненный очаг в организме, поехал в клинику в Израиле, соматической патологии там не обнаружили и рекомендовали проконсультироваться у психиатра. Во время поездки прошел курс лечения стволовыми клетками по рекомендации врачей, без результата. По-прежнему настроение оставалось сниженным, беспокоила тревога, регулярные ночные пробуждения и трудности при засыпании, сниженный аппетит. Знакомый врач посоветовала психиатрический стационар, куда обратился с целью госпитализации. В стационаре предположили диагноз «депрессивное расстройство». Осуществлялась терапия флуоксетином 20 мг/сут и рациональная психотерапия. По истечению 2-х месяцев стационарного лечения «пошел на поправку», стабилизировалось настроение, улучшился ночной сон, появились силы и желания, получилось вернуться к работе. После выписки аккуратно принимал назначенные препараты, однако спустя непродолжительное время возникли предположения о недостаточном эффекте лекарства. На протяжении следующего года из-за периодического ухудшения самочувствия много раз госпитализировался в психиатрический стационар. Были рекомендованы в разное

время флувоксамин, рисперидон, сульпирид и тиоридазин без положительной динамики. На фоне лечения кломипрамином стабилизировалось настроение, ночной сон, прошли головная боль и шум в ушах, значительно снизилась тревога, перестал размышлять о том, что «неизлечимо болен», возобновил работу, начал заниматься повседневными делами. Улучшение длилось около года, но в 49 лет внезапно вновь ухудшился сон, актуализировались страхи о состоянии здоровья, постоянными спутниками сделались: головная боль, звон в ушах и онемение ног. Жалобы сопровождалась увеличением массы тела, половой дисфункцией, потливостью и общей слабостью, винил в этом кломипрамин. Был обеспокоен отсутствием у себя каких-либо эмоций «они как будто заморозились». Впервые госпитализировался в 1-е общепсихиатрическое отделение Клиники психиатрии имени С.С. Корсакова. Терапия дулоксетином не дала положительного результата, замена на имипрамин внутривенно отразилась положительной динамикой: выровнялось настроение, стабилизировался аппетит, появились силы, захотелось общаться с людьми, мечтал о будущем, пропали болевые ощущения, «испытывал прилив сил – как в молодости». На этом фоне сбился ночной сон, а днем постоянно хотелось спать, после обращения к психиатру схему лечения скорректировали: отменен имипрамин и рекомендована вальпроевая кислота 600 мг/сут. Настроение нормализовалось, стало нейтральнее, улучшился ночной сон, стал спокойнее и упорядоченнее. После выписки находился дома, продолжал прием терапии препаратом вальпроевой кислоты в той же дозировке, первые дни был стабилен, работал, занимался обычными бытовыми делами. Спустя несколько месяцев внезапно «упало» настроение, «после пробуждения не понимал зачем вылезать из постели и куда-то идти», вернулось чувство вялости в конечностях, чувство гула в ушах, отсутствие сил, усталость, «постоянное желание спать», пропала работоспособность. Возобновились мысли о наличии тяжелого заболевания, провоцирующего депрессию и постоянную разбитость. Подолгу анализировал время, когда «впадал в комы», пришел к умозаключению, что «источник ухудшения ментального здоровья в этом: от гипоксии нарушилась работа нервной системы и продолжают последствия». Возросла тревога,

подолгу ворочался без сна. После телевизионной рекламы обратился за помощью к популярному экстрасенсу; получил совет наблюдаться у психиатра и принимать медикаменты. Пробовал по совету супруги обращаться к гомеопатам и остеопатам без положительного эффекта. В дальнейшем вновь госпитализировался в нашу клинику. На фоне лечения самочувствие стабилизировалось; однако, упорно не хотел выписываться, утверждая, что «в клинике спокойно и хорошо», «здесь чувствую себя умиротворенно – кругом медицинские работники, успеют оказать помощь в случае любого недомогания». После стабилизации состояния выписан домой с поддерживающей терапией. Поддерживающую терапию (вальпроевая кислота 300 мг, мirtазапин 30 мг, перфеназин 16 мг в сутки) принимал регулярно. С лета до конца осени самочувствие было «идеальным», стабильное настроение, «как никогда высокая работоспособность». Вернулся к спорту, активнее принимал участие в домашних делах, подолгу гулял на свежем воздухе. Генерировал идеи, воплощая их в жизнь, оптимизировал рабочий процесс фирмы, занимался реализацией этого и других проектов, проводил результативные сделки. Ощутил, что «на сон нужно меньше времени», однако «чувствовал себя отдохнувшим, выспавшимся». В 50 лет, несмотря на постоянную лекарственную терапию, отмечал нарастающее ухудшение самочувствия: «настроение исчезло», «рано просыпался и подолгу ворочался, ночной сон был нестойкий, а днем постоянно хотел вздремнуть», «работоспособность упала». Вернулись головные боли, сопровождающиеся звоном в ушах, слабость и чувство дискомфорта, мысли, что «опять все вернулось» и «никогда не вылечиться», заметно усилился аппетит, прибавил в весе около 7 кг. Повторно госпитализировался в клинику. При обращении просил «вернуть состояние, как летом». Высказывал жалобы на «отсутствие радости в жизни», апатию, вялость, неприятные ощущения в виде тяжести и вялости в руках и ногах, нестабильные «гуляющие» боли в разных частях тела. К терапии был присоединен кломипрамин с положительным эффектом, однако появились жалобы на «проблемы в сексуальной сфере» связанные с лекарством, вспоминал, что «такое случалось и ранее». После лекарственного обрыва, рекомендован

прием миртазапина и пипофезина. После стабилизации самочувствия был выписан с поддерживающей терапией той же схемой, а также с добавлением вальпроевой кислоты (300 мг/сут). Долгое время чувствовал себя удовлетворительно, настроение было нейтральным, активно работал. Настоящее ухудшение – с марта 2020 года, когда на фоне пандемии COVID-19 ухудшилось настроение, постоянно терзался сильной тревогой, опасался инфицирования вирусом, «поддался всеобщей панике», скупал в магазинах продукты и предметы первой необходимости, предостерегал родственников и знакомых от посещения мест большого скопления людей. Дома чувствовал себя беспокойно, непрерывно дезинфицировал поверхности. На работе был переведен на удаленный доступ, значительно снизилась продуктивность. Увеличился аппетит, «заедал стресс», «набрал 10 кг за 2 месяца». Тревога чередовалась с апатией и дневной сонливостью, непрерывно ощущал тяжесть в руках и ногах. Пытался самостоятельно возобновить лекарственную терапию, без положительного эффекта. Перестал выходить на улицу, из-за страха инфицирования вирусом. Самостоятельно обратился в клинику, был консультирован и госпитализирован в первое общепсихиатрическое отделение.

Соматический статус: герпетиформный дерматит Дюринга, язва желудка вне обострения. Наследственность отягощена по артериальной гипертензии. Избыточного питания. Кожные покровы, слизистые физиологической окраски. Лимфоузлы обычного размера, безболезненны. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. АД – 130/80 мм рт. ст. Рс 70 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: глазные щели одинаковой ширины. Движения глазных яблок в полном объеме. Зрачки круглые, D=S, реакция на свет живая. Аккомодация не нарушена. Язык при высовывании симметричен. Сухожильные рефлексы снижены, D=S. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет правильно. Патологических рефлексов нет. Менингеальные и очаговые симптомы не выявлены.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Клинический анализ крови – показатели в пределах нормы.

Биохимический анализ крови – все показатели в пределах нормы.

Анализ мочи – все показатели в пределах нормы.

RW, ВИЧ, маркеры гепатитов B, C, BL – отр.

ЭКГ, заключение: ритм синусовый 75 в мин, неполная блокада правой ветви пучка Гиса.

ЭЭГ: патологических форм биоэлектрической активности головного мозга в покое и при функциональных нагрузках не обнаружено.

Психический статус при поступлении: с порога рассказывает с каким нетерпением ждал встречи с врачами, надеясь на квалифицированную помощь, после чего садится на стул и затихает. В течение разговора с врачами выражение лица практически не меняется, на лице слабая полуулыбка. Говорит еле слышно, что приходится переспрашивать. Высказывает жалобы на слабость, отсутствие сил, нежелание что-либо делать, снижение настроения, общую подавленность, «постоянное желание спать днем и невозможность уснуть ночью», болезненные ощущения в области головы и «гул в ушах». Рассказывает, что «такое случилось в прошлом, однако сейчас к ощущению металлической тяжести в руках и ногах присоединилось онемение». Говорит, что «нет никаких желаний и интересов сейчас, никто не нужен», «могу только пассивно на диване дома проводить время». Предполагает, что ухудшение самочувствия связано с последствиями пандемии Covid-19 «не мог зарабатывать, не было заказов», «сидел дома и заскучал, начал заедать свои тревоги и волнения». Подавлен, тревожен, аппетит больше обычного. Суицидальные мысли отвергает. Отмечает, что «очень хотел бы вернуть самочувствие, какое было летом», когда ощущал себя полным сил и энергии, «словно в молодости». Соглашается на предложенную госпитализацию.

Психометрическая оценка (перед началом терапии): по шкале MADRS – 36 баллов, CGI-S – 5 баллов.

Экспериментально-психологическое обследование: пациент интеллектуально сохранен, критически относится к своему состоянию и к

проводимым обследованиям. Нарушений мышления не обнаружено. На первый план выступают личностные особенности обследованного: болезненные переживания на предмет своего физического состояния, связанное с этим чувство несчастья, снижение веры в возможность излечения от физических недугов, повышенное чувство вины, беспомощности у личности депрессивного типа. Выраженных нарушений работоспособности на момент обследования не выявлено. Со стороны внимания отмечается незначительное колебание концентрации.

Назначенная терапия: вальпроат натрия 500 мг в сутки, агомелатин 25 мг в сутки. Первые дни госпитализации выглядел грустным и одиноким, вел себя замкнуто. Высказывал опасения по поводу обострения соматических жалоб, которые постепенно редуцировались на фоне проводимой терапии. Постепенно начал отмечать появление «светлых промежутков продолжительностью до 2-х часов» в течение дня, как правило, ближе к вечеру. Жаловался первое время на «проблемы с памятью, концентрацией», на беседы с врачом и ординатором брал с собой блокнот, в котором фиксировал жалобы и ответы врачей, старался самостоятельно отследить динамику состояния. За время лечения самочувствия с положительной динамикой: стабилизировался ночной сон, стихли разнообразные соматические симптомы, стал активнее, общительнее, однако сохраняется жалоба на сильную утомляемость. Соматически благополучен.

Психометрические значения в динамике: по шкале MADRS (1-2-3-4-6-12 неделя терапии) – 33-29-26-20-13-3 балла; CGI-I (в начале 2-й недели терапии) – 3 балла; CGI-S (в конце лечения) – 3 балла, CGI-I (в конце лечения) – 3 балла. Выписан на поддерживающей терапии вальпроатом натрия 500 мг в сутки, агомелатином 25 мг в сутки.

Диагноз: Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод умеренной депрессии (F31.3 по МКБ-10). Атипичная депрессия (296.80 по DSM-V).

Обсуждение: манифестацию болезни возможно отнести к возрасту 16 лет, когда впервые на фоне развившегося кожного заболевания (дерматит Дюринга)

произошел депрессивный эпизод с наличием апатического и тоскливого компонентов, длившийся 3 месяца и разрешившийся по мере редукции проявлений дерматита без использования психофармакотерапии. В преморбиде у обследуемого не отмечалось заметных колебаний настроения, однако дебют расстройства произошел в пубертатном периоде, когда как правило и появляются аффективные нарушения. После первого эпизода депрессии и далее наблюдались гипоманиакальные эпизоды, случавшиеся как спонтанно, следом за редукцией симптомов кожного заболевания и проявлений депрессии, так и в результате смены аффекта при лечении депрессии. Симптомы депрессии в данном наблюдении, широко выходят за рамки традиционной депрессивной триады, присоединяя дополнительные проявления: реактивность настроения, гиперсомнию, гиперфагию, тревогу, тяжесть и вялость в конечностях («свинцовый паралич»), разнообразные болевые ощущения и соматовегетативные симптомы, тревожные проявления, активное беспокойство о своем здоровье, не всегда поддающееся разубеждению, поиски «правды» с целью исключения соматической патологии. Что свидетельствует о формировании атипичной структуры депрессивных эпизодов соответственно критериям DSM-5. Ипохондрические включения включали тревожные опасения за свое физическое здоровье, мысли о неизлечимой патологии сопряженные с физическими проявлениями депрессии и постепенным редуцированием к концу депрессивной фазы, не возникая без нее, что опровергает концепцию ипохондрического развития личности в сторону циклосомии. Наблюдается сочетание депрессивных состояний и кожного заболевания (дерматит Дюринга), в периоды улучшения со стабилизацией психического состояния, исчезали все соматические симптомы. Пациент сохранял работоспособность, возобновлял интересующие его занятия и увлечения, испытывал стремление к общению, что указывает на формирование качественной интермиссии. Присутствие в анамнезе гипоманиакальных эпизодов, не требующих терапевтического вмешательства, указывает на БАР II типа. Особенностью приведенного наблюдения является то, что манифестация заболевания и большинство депрессивных эпизодов оказывались ассоциированы с

обострением кожного заболевания или с возникновением разнообразных физических проявлений депрессии и соответствующей ипохондрической реакцией на них. Последний приступ был спровоцирован пандемией COVID-19 и включал значительные тревожно-фобические проявления. Соответственно подъемы происходили на фоне сравнительного соматического благополучия. Известно, что симптомы атипичной депрессии могут возникать в связи со стрессом; что возможно оценить в качестве значимого реактивного компонента в развитии атипичной депрессии. Исходя из вышеописанного, речь идет о фазовом течении аффективного расстройства с одновременными циклическими обострениями соматического состояния.

В приведенном клиническом случае более эффективными в терапии АД оказались трициклические антидепрессанты, т. е. антидепрессанты с широким спектром действия. В качестве поддерживающего лечения более эффективным проявил себя препарат вальпроевой кислоты. Позитивный опыт использования перфеназина в малых дозах в комплексной терапии атипичной депрессии был связан как с его седативным эффектом, а также противозудным и вегетативно-стабилизирующим действием.

В заключение иллюстрация наглядно показывает ряд затруднений, связанных с выявлением АД из-за сложностей в определении таких симптомов как реактивность настроения, гиперфагия и прибавка в весе, гиперсомния, «свинцовый паралич», а также из-за добавления к депрессивному синдрому симптомов другого регистра (фобических, панических атак, obsessions, ипохондрических включений) и коморбидного с депрессией дерматита Дюринга.

Клиническая иллюстрация № 2

Больная 3., 25 лет, студент.

Анамнез (со слов пациентки, ее отца и по данным представленной медицинской документации):

Дед по материнской линии злоупотреблял алкоголем в форме запоев, отец в течение жизни перенес несколько затяжных периодов сниженного настроения с преобладанием тоски, чувства бессилия и собственной вины, в такие периоды «замыкался в себе», с трудом справлялся с работой. Первый эпизод около 30 лет, к психиатру впервые обратился в 45 лет по настоянию родственников, была диагностирована рекуррентная депрессия. На фоне терапии антидепрессантами и стабилизаторами настроения состояние нормализовалось. Отец, по профессии электрик, по характеру добродушный, весёлый, снисходительный. Мать по профессии учитель, по характеру холодная, строгая, властная, не признающая возражений и пререканий.

Беременность и роды матери без патологии. Рост и развитие согласно возрастным нормам. В детстве переболела краснухой, ветрянкой, скарлатиной. Росла физически слабой, часто болела простудными заболеваниями до 4-х лет, когда родители свозили на Черное море, «иммунитет улучшился». В детском саду была послушной, исполнительной, воспитатели относились хорошо, с детьми была робкой, стеснительной, завела одну близкую подругу, с которой часто ссорились, обижалась на нее. Страдала заиканием, длительно посещала логопеда с положительным эффектом. В школе была более общительной, легче общалась со сверстниками, т.к. «не мешало заикание». Помимо школьных занятий имела множество увлечений: лепка из глины, рисование, фотография. Занималась ими вместе со школьными друзьями. Менструальный цикл установился в 12 лет, регулярный, безболезненный. Интерес к противоположному полу с 14 лет, была влюбчивой, ревнивой. До 9 класса училась на "отлично", была прилежной, старательной ученицей, особенно любила химию, самостоятельно изучала её сверх школьной программы, обижалась и расстраивалась, если кто-то критиковал знание предмета. Окончила 11 классов с тремя "четверками" в аттестате, по предметам, которые не были важны для поступления в медицинский университет. Профессию врача выбрала в связи с эпизодом в подростковом возрасте, когда увидела репортаж с места теракта, где врачи были единственными, кто сохранял спокойствие и захотелось стать такой же спокойной, невозмутимой, а также

реализовать свою потребность быть нужной, важной людям. Поступила в РНИМУ имени Н.И. Пирогова по специальности "лечебное дело". Учеба давалась с трудом, особенно на первых курсах. Справлялась удовлетворительно, затем хорошо, добившись улучшения усвоения материала путем многократного повторения. Обзавелась широким кругом знакомых, много гуляла на свежем воздухе в компании одногруппников, подрабатывала параллельно с учебой в аптеке ночным дежурником, периодически испытывала беспокойство в связи с ночной работой и контингентом покупателей в это время.

Летом 2016 года (19 лет) в связи со сбоем менструального цикла, болезненными ощущениями внизу живота и формированием выраженного ПМС в виде плаксивости, обидчивости обратилась к гинекологу, был диагностирован аденомиоз, в связи с чем назначен норэтистерон (норколут) в стандартной терапевтической дозировке. На фоне этих событий впервые возникло ощущение "сбоя в теле", возросла тревога, снизилось настроение, возобновилось заикание, стала более замкнутой и обидчивой. В связи с данным состоянием препарат заменили на комбинированные оральные контрацептивы (название не помнит), после начала приема которых, возникло маточное кровотечение во время рабочей смены. Была назначена транексамовая кислота (дозировку не помнит), без особого эффекта и какое-то время кровотечения продолжались. В связи с чем тревога сильно возросла, опасения за своё здоровье усилились, испытывала страх, что "яичники разорвутся", постоянно думала об этом, была подавлена, несмотря на тревогу, днем постоянно хотела спать, уволилась с работы, почти перестала посещать учебу и встречаться с друзьями, большую часть времени проводила дома. По поводу замены препаратов обратилась за помощью к другому специалисту, исключившему диагноз "аденомиоз" с отменой приёма препаратов. Восприняла это как чудо, обрадовалась, перестала тяготиться своим физическим самочувствием, прошли тревога, подавленность и сонливость, восстановился привычный уровень активности. Продолжала учебу, нашла новую подработку, не связанную с ночными дежурствами.

В 20 лет (2017 год) на фоне приближения летней сессии третьего курса состояние постепенно начало ухудшаться, нарастали тревога и беспокойство, настроение снизилось, подолгу не могла уснуть ночью, представляя как «завалит экзамены», днем чувствовала постоянную усталость, «хотелось только спать», была раздражительна. По мере приближения к сессии тревога на учебе могла доходить до паники, пыталась самостоятельно купировать 5 каплями корвалола, становилось легче, но проблему не решало. Обратилась за помощью к частному психиатру, был рекомендован атаракс коротким курсом до 3-х недель. На фоне приёма значительно усилилась дневная сонливость, больная не могла встать с кровати. Отменила приём препарата самостоятельно. На сессии «в глазах темнело» от тревоги на каждом экзамене, сдала на удовлетворительные оценки, долго «отсыпалась после пережитого стресса». Самочувствие быстро нормализовалось.

В течение последующих трех лет перенесла еще одно ухудшение состояния в 21 год (2018 год) на фоне безответной любви к молодому человеку. Вновь ухудшилось настроение, появилась тревога по поводу неспособности понравиться кому бы то ни было, возобновились трудности при засыпании, аппетит повысился, «заедала свои переживания», набрала около пяти кг. Чувствовала кратковременное улучшение настроения в ответ на позитивные события в виде повышения по работе, походу в театр с отцом. Поделилась своими переживаниями с подругой, которая принимала миртазапин, и та отдала несколько блистеров с препаратом. Принимала половину таблетки (15 мг) по научению подруги около двух недель, на этом фоне тревога снизилась, засыпания улучшились, но днем сохранялась сонливость и сильно возрос аппетит, заметила, что набрала в весе еще около четырех кг, в связи с чем самостоятельно отменила прием препарата. В это же время увлеклась новым молодым человеком, ответившим взаимностью, самочувствие быстро улучшилось. В отношениях по настоящее время, атмосфера принятия и доверия. На протяжении 1,5 лет состояние оставалось стабильным, психиатра не посещала, никаких препаратов не принимала.

Ухудшение состояния наступило весной 2019 года (22 года) на фоне новостей о пандемии коронавирусной инфекции, испытывала чувство тревоги и напряжения, появилось ощущение дрожи во всем теле, повысился аппетит, больше времени начала проводить дома, прогуливая учебу, боялась поездок в общественном транспорте из-за страха заражения. В последние два месяца состояние в значительной мере ухудшилось с трудом заставляла себя идти на учебу, старалась минимизировать передвижения вне дома, взяла неоплачиваемый отпуск на работе, каждое утро просыпалась в страхе заражения новой болезнью, аппетит возрос, прибавка в весе составила около 7 кг. Обратилась в клинику, была проконсультирована и госпитализирована.

Соматический статус: ИМТ=26,3, повышенного питания. Видимые слизистые и кожные покровы физиологической окраски, без высыпаний. Опорно-двигательный аппарат без особенностей. Тоны сердца ясные, ритмичные, АД 110/80 мм.рт.ст., ЧСС 66 уд в мин. Над лёгкими везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧД 16 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптомы раздражения брюшины и поколачивания с обеих сторон отрицательные. Печень по краю рёберной дуги, не увеличена. Периферических отёков нет. Стул оформленный, мочеиспускание свободное.

Неврологический статус: лицо симметричное. Глазные щели, зрачки D = S. реакция зрачков на свет живая, содружественная. Нистагма нет. Носогубные складки симметричные. В позе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет четко. Парезов, параличей, менингеальных знаков, нарушений чувствительности нет.

Результаты клинико-лабораторных исследований:

Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи - в пределах нормы.

ЭКГ: ЭОС вертикально расположена. Синусовая тахикардия. Нерезко выраженные изменения миокарда.

ЭЭГ: патологических форм электрической активности головного мозга в покое и при функциональных пробах не выявлено.

Психический статус при поступлении: медленной и неуверенной походкой проходит в кабинет для беседы с врачами, несколько испуганно осматривает присутствующих. На стуле сидит съежившись, прячет кисти рук между коленей. Сознание не помрачено. ориентировка в месте, времени и собственной личности не нарушена. Выглядит опрятно. Взгляд грустный, иногда с тревогой пожимает плечами. На вопросы отвечает кратко, голос тихий. Говорит, что проживает вдвоем с парнем, с которым вместе уже 4 года, что ему тяжело видеть ее каждодневные метания по квартире по утрам перед сборами на учебу или работу. Рассказывает, что до весны 2019 года состояние было хорошим, не было причин принимать таблетки и обращаться к врачу. Но с этого времени вновь появилась тревога, страх заразиться новой коронавирусной инфекцией Covid-19, «руки опускались, казалось, что мы все обречены», сил и мотивации не было. Также стала постоянно ощущать напряжение в теле, в руках дрожь и будто натянутые канаты. Говорит, что в последние месяцы состояние в особенности ухудшилось - постоянно ощущает тоску и подавленность, сильную тревогу за будущее, а также собственное бессилие «перед чем-то неотвратимым». Отмечает, что если в первое время была разница между утренним и вечерним состоянием, и утром было лучше, то сейчас существенных различий нет, с нетерпением ожидает время ночного сна, чтобы «забыться». Признается, что уже несколько месяцев принимает донормил, поскольку без него не может уснуть. Суицидальные мысли отрицает. Критика сохранна.

Психометрическая оценка (перед началом лечения): баллы по шкале MADRS – 28 баллов, CGI-S – 5 баллов.

По результатам экспериментально-психологического обследования отмечается интеллектуальная сохранность, а также критическое отношение к своему состоянию и к проводимому обследованию. Расстройств ассоциативного процесса или когнитивного снижения не выявлено. Ведущее значение при обследовании занимают проявления депрессии умеренной степени тяжести у личности с тревожными чертами характера. В структуре депрессивного состояния преобладают тревога и ипохондрические идеи.

Назначенная терапия: Вортиоксетин 10 мг/сут, гидроксизин 12,5 мг/сут. В начале лечения часто высказывала опасения по поводу возможного заражения, подробно расспрашивала про меры безопасности, носила двойную маску, часто ее меняла, просила медицинский персонал чаще убирать и протирать поверхности в палате. После смены общей палаты на малочисленную, стала спокойнее. Улучшение сна начала отмечать к концу первой недели, к концу второй недели стабилизировался аппетит, ела умеренно, фон настроения ближе к ровному. В отделении время проводила сначала уединенно, общаясь преимущественно с лечащим врачом, расспрашивала про новую коронавирусную инфекцию и про ее последствия для организма и психики, к общению с другими больными не стремилась. По мере наступления улучшения и минимизации «белых пятен в отношении Covid-19» стала спокойнее, настроение улучшилось, аппетит стабилизировался, вернулась к прежнему уровню активности.

Психометрические показатели в динамике: баллы по шкале MADRS (1-2-3-4-6-12 неделя терапии) – 28-25-23-20-14-5 балла; CGI-I (в начале 2-й недели терапии) – 3 балла; CGI-S (в конце лечения) – 3 балла, CGI-I (в конце лечения) – 3 балла. После выписки назначена поддерживающая терапия вортиоксетином 10 мг в сутки.

Диагноз: Смешанное тревожное и депрессивное расстройство, тревожно-депрессивный синдром (F43.23 по МКБ-10). Атипичная депрессия (309.28 по DSM-V).

Комментарий: Заболевание возникло у личности с психастеническими чертами на фоне отягощенной аффективными заболеваниями наследственностью у отца (рекуррентной депрессия) и злоупотреблением алкоголя дедом по линии матери. При клинической оценке на первый план у пациентки выходят жалобы на тревогу, беспокойство о физическом здоровье с одной стороны, на подавленность, сниженное настроение и наличие его реактивности, а также повышенного аппетита и веса, гиперсомнии с другой. В связи с чем речь идет о тревожно-депрессивном синдроме с ипохондрическими включениями.

При оценке течения заболевания следует учитывать, что манифестация заболевания произошла в прямой связи с психотравмирующим событием (в 19 лет был ошибочно диагностирован аденомиоз), а также полную редукцию симптоматики после разрешения стрессовой ситуации. Тревожно-депрессивные состояния в дальнейшем также возникали в ответ на психогенные провокации (в 20 лет летняя сессия, в 21 год безответная влюбленность), по истечению актуальности которых самочувствие незамедлительно улучшалось. Длительность таких эпизодов была различной и зависела от психотравмирующих факторов. Несмотря на наличие подавленности, сохранялась способность испытывать удовлетворение как отклик на позитивные события (реактивность). Состояния сопровождались также гиперфагией и увеличением веса, сдвигом цикла сон-бодрствование, обострением сензитивности, ипохондрическими включениями, что позволяет квалифицировать депрессию как атипичную. Многообразие симптомов оказывало значительное влияние на клиническую картину болезни и на качество жизни больной. В связи с длительностью текущего эпизода, его глубиной и дезадаптацией в социальном смысле пациентки, был назначен препарат, не усиливающий основную симптоматику – вортиоксетин в стандартной терапевтической дозировке с положительным эффектом.

Клиническая иллюстрация № 3

Больная Т., 22 года, актриса.

Анамнез (со слов пациентки и ее матери): Мать, 61 год, по характеру доброжелательная, мягкая, нерешительная, работала медсестрой, сейчас на пенсии, обращалась к психиатру в связи с жалобами периодические спады настроения в рамках рекуррентной депрессии. Бабушка по линии матери умерла в результате несчастного случая в возрасте 35 лет, выпав из окна в состоянии алкогольного опьянения. По характеру была властной, строгой, контролирующей, после рождения дочери начала злоупотреблять алкоголем. Дед по линии матери умер в возрасте 61 года от сердечно-сосудистой патологии. По характеру был

веселый, трудолюбивый, коммуникабельный, работал начальником склада, периодически выпивал, в последние годы чаще, говорил, что снимает таким образом стресс. Данных о наследственной отягощенности по линии отца нет, ушел из семьи, когда ребенку было 2 года, общения не поддерживал. Старший брат пациентки с разницей 7 лет, работает менеджером в спортивном магазине, по характеру с детства вспыльчивый, конфликтный, непостоянный, часто менял места работы, склонен к импульсивным поступкам, к психиатрам не обращался. Родилась вторым ребенком в семье от нормально протекавшей беременности и родов. Была спокойной, хорошо спала. В возрасте одного года перенесла отит. Со слов матери знает, что ходить начала к году, говорить фразами к 1,7 года. Посещала ясли, детский сад. В детский сад ходила с удовольствием, была подвижной, общительной, завела друзей, любила играть в подвижные коллективные игры, старалась выделяться, быть на виду. Любила праздники, красивые платьица, банты. В школу пошла в 7 лет, учеба нравилась, посещала занятия с удовольствием, старалась быть в центре внимания учеников и учителей, одеваться в школу предпочитала ярко, просила маму делать разные прически. Все свободное время после школы проводила в театральной студии, любила менять образы, нравилась сцена и особенно овации после выступления, испытывала гордость и триумф. Также посещала танцевальный кружок. С 12 лет начала испытывать романтический интерес к мальчику на пару классов старше, старалась привлекать его внимание ярким макияжем, однако, взаимности это не вызвало. С 13 лет менархе регулярные, безболезненные. ПМС выражен в виде повышенной слезливости, обидчивости. С этого возраста начала отмечать периодические перемены настроения от нейтрального до печально-задумчивого, особенно заметные в ноябре и апреле. В школьный период жизни была общительной, притягивала всеобщее внимание, остро реагировала на пренебрежение со стороны подруг, могла обижаться и не разговаривать в течение нескольких дней. После окончания школы поступила в театральное училище, учеба нравилась, особенно на тех занятиях, где можно было импровизировать. Тяжело воспринимала критику и замечания преподавателей, часто обижалась, считая, что «они отстали

от жизни», не поспевают за современными тенденциями и не могут, в связи с этим полностью оценить ее артистический талант. В кругу сокурсников считалась привлекательной, интересной, талантливой. В 18 лет (2017 год) на 1 курсе возникли романтические отношения с сокурсником, отношения складывались бурно с частыми ссорами, ревностью друг друга. После четырех месяцев пара решила разорвать отношения. Тяжело восприняла разрыв, старалась не показывать своих чувств, продолжала посещать занятия, встречалась с друзьями, в то время как «на душе кошки скребли, настроение было ужасным». Постепенно начала испытывать тревогу по любому поводу, заметила тогда же, что ест значительно больше и прибавила в весе около 5 кг за месяц. Подрабатывала в это же время в творческом проекте иммерсивного театра, во время выступлений состояние менялась, чувствовала облегчение и удовлетворение, однако, замечала, что проходят эти чувства значительно быстрее, а яркость их приглушена. Самочувствие улучшилось постепенно самостоятельно и длилось около четырех месяцев. В 19 лет (2018 год) на втором курсе училища с головой ушла в учебу и выступления, на зимней сессии повздорила с экзаменатором «из-за несправедливой оценки», кричала, плакала, пыталась угрожать тем, что «заберет документы из заведения, где не могут в достаточной мере оценить ее талант». С большим трудом смогла успокоиться после утешительных увещаний со стороны сокурсников, согласилась остаться и «дать училищу еще один шанс». Параллельно с работой и учебой занялась спортом, чтобы «быть в хорошей форме»: ходила на каток, играла в теннис, от чего получала большое удовольствие: «это моя отдушина», встречалась с широким кругом знакомых. Познакомилась с молодым человеком, с которым проживает до настоящего момента. Отношения сложились теплые, доверительные. В 20 лет (2019 год) осенью на 3 курсе состояние без видимых причин постепенно изменилось: снизилось настроение, ухудшился ночной сон, ничего не хотелось делать, днем была сильная сонливость. Несмотря на это, продолжала посещать учебу и работу. Часто появлялись беспричинные тревожные мысли, а после новостей о пандемии Covid-19 возросло беспокойство за близких (о матери и брате). Ощущала

«чувство повышения давления», не подтверждавшееся измерением артериального давления. Испытывала проблемы со стулом в виде запоров. Продолжала «заедать стресс», в этот раз прибавка составляла около 7 кг. К врачам не обращалась. По совету матери пробовала различные препараты («от давления, от сердца»). В том числе принимала и феназепам, который лишь незначительно облегчал состояние, несколько уменьшая уровень физических проявлений тревоги и укорачивая период засыпания. Впервые обратилась к частному психиатру в 21 год (2020 год), был рекомендован сертралин 50 мг. На фоне приема возникли головные боли, головокружения, самостоятельно отменила препарат спустя три дня приема. Указанное состояние продолжило ухудшаться: начала прогуливать учебу, рабочие смены, перестала общаться с друзьями. С самого утра, сразу после пробуждения, чувствовала себя «разбитой», весь день хотелось только спать и есть, ноги были, словно налитые свинцом, участились запоры, появились болевые ощущения в области живота, снизилось половое влечение. Иногда становилось чуть легче ближе к вечеру. Не понимала причин своего плохого самочувствия, по рекомендации близких прошла обследование у гастроэнтеролога, где соматической патологии не обнаружено, посоветовали проконсультироваться у психиатра. В связи с этим направилась в клинику психиатрии имени С.С. Корсакова, была проконсультирована и госпитализирована.

Соматический статус: Нормостенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Периферические узлы не увеличены, безболезненны. В легких дыхание везикулярное, ЧДД - 17/мин, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. АД - 110/70 мм.рт.ст., ЧСС - 80 ударов/мин. Живот не напряжен, безболезненный. Печень не выступает за край реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих стороны.

Неврологический статус: Зрачки круглые, D = S, реакция на свет, аккомодация, конвергенция в норме. Оскал симметричен, язык при высовывании по средней линии. Сухожильные рефлексы живые, D = S. Патологических рефлексов нет. В позе Ромберга устойчив. Координационные пробы выполняет

удовлетворительно. Нарушений чувствительности не определяется. Менингеальные и очаговые симптомы не выявлены.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи: показатели в пределах референсных значений.

ЭКГ: Ритм синусовый, правильный. Нерезко выраженные изменения миокарда.

ЭЭГ: Патологических форм электрической активности головного мозга не обнаружено.

Психический статус при поступлении: сидит на крае стула. Выглядит встревоженной, в ходе беседы несколько расслабляется. Выражение лица грустное. Взгляд печальный. Выглядит младше своего возраста, одета в яркий халат, внешне опрятна, на лице легкий макияж, извиняется что не в форме, несколько приободряясь с нотками гордости в голосе говорит, что актриса. Во время беседы активно жестикулирует, мимика живая. Поддерживает зрительный контакт, обращает внимание на реакцию собеседников на свои слова. Речь быстрая, торопливая, несколько сбивчивая. Опережая расспросы, стремится подробно рассказать о своём состоянии, просит помощи. На вопросы отвечает подробно, в плане заданного. Рассказывает, что как только просыпается утром «накатывает волна плохого самочувствия», незначительное улучшение ощущает ближе к вечеру. Настроение снижено, трудности при засыпании ночью и повышенная сонливость в дневное время, тревога, сменяющаяся апатией, периодические болевые ощущения в животе, запоры, периодическое чувство тяжести в ногах. Аппетит повышен, за последние 2 месяца набрала около 10 кг. Тяготится своим состоянием. Неоднократно просит о помощи. Интересуется предполагаемыми сроками лечения и возможностью выздоровления. Обманы восприятия не выявлены. Суицидальные мысли и тенденции категорически отрицает.

Психометрическая оценка (до начала лечения): по шкале MADRS – 29 баллов, CGI-S – 5 баллов.

Экспериментально-психологическое обследование: ведущее значение при обследовании занимают индивидуальные особенности, а именно тревожный радикал в структуре личности. Депрессивные явления сочетаются с раздражительностью и тревожностью. Самооценка низкая. Отмечается повышенный уровень аутоагрессии, умеренно выраженный инфантилизм, склонность к застреванию негативного аффекта, умеренно выраженные ипохондрические тенденции, склонность к колебаниям настроения. Критика к своему состоянию и к методам обследования сохранна. Результатов о нарушениях ассоциативного процесса по эндогенному типу не выявлено.

Назначенная терапия: Агомелатин 25 мг/сут, этифоксин 200 мг/сут. Первое время в отделении была тревожной, подавленной. Говорила, что чувствует себя «плохо», «настроение никудышное, раз докатилась до психушки». Жаловалась на повышенный аппетит, ночной сон с трудностями при засыпании, чувство брезгливости по отношению к другим пациенткам отделения. На фоне проводимой терапии состояние постепенно улучшилось: стабилизировался ночной сон, чувствовала себя спокойнее, настроение было ближе к нейтральному, спокойнее воспринимала соседок по палате, вдохновившись в будущем сыграть роль пациентки психиатрического стационара. В отделении время проводила сначала уединенно, к общению с другими больными не стремилась, но затем, по мере наступления улучшения самочувствия, вернулся прежний уровень общительности, собирала вокруг себя пациенток и читала им стихи. Соглашалась на прогулки в саду дважды в день. Соматически была благополучна.

Психометрические показатели в динамике: баллы по шкале MADRS (1-2-3-4-6-12 неделя терапии) – 29-25-22-18-10-2 балла; CGI-I (в начале 2-ой недели терапии) – 3 балла; CGI-S (в конце лечения) – 3 балла, CGI-I (в конце лечения) – 3 балла. Выписана на поддерживающей терапии агомелатином 25 мг в сутки.

Диагноз: Рекуррентное депрессивное расстройство (F33.11 по МКБ-10). Атипичная депрессия (311 по DSM-V).

Обсуждение: Заболевание развилось у личности с демонстративными чертами характера, с отягощенной аффективными заболеваниями наследственностью у матери (рекуррентной депрессия) и злоупотреблением алкоголем у родственников второй линии (дед и бабушка по линии матери). В преморбиде заболевания со времени становления менструальной функции (13 лет) наблюдались сезонные аффективные колебания преимущественно в осенне-весенний период. Дебют болезни возможно отнести к возрасту 18 лет, когда впервые на фоне психотравмирующей ситуации (расставание с молодым человеком) отчетливо снизилось настроение, сочетающееся с тревогой, повышенным аппетитом и прибавкой в весе около 5 кг. На этом фоне сохранялась способность испытывать удовлетворение как отклик на позитивные события (реактивность). Состояние продолжалось около 4-х месяцев и разрешилось самостоятельно, вернув пациентке привычный уровень активности, настроения и аппетита. Ремиссия продолжалась около года. Наличие депрессивных фаз в анамнезе и восстановлении прежнего уровня активности в ремиссии позволяет говорить о рекуррентной депрессии. Периоды сниженного настроения сопровождались реактивностью настроения, повышенным аппетитом, прибавкой в весе, гиперсомнией и трудностями при засыпании в ночное время, усилением сензитивности, что обосновывает выделение атипичной депрессии. В последующих депрессивных эпизодах начали присоединяться различные ипохондрические включения в виде алгий, не получившие подтверждения после обследования профильными специалистами. Все эти симптомы вносили значительное влияние в клиническую картину болезни и снижали качество жизни пациентки. В связи с основной симптоматикой в виде сниженного настроения, повышенного аппетита, гиперсомнии и трудностей при засыпании, выбор был сделан в пользу антидепрессанта, не усиливающего основную симптоматику, (агомелатин) в стандартной терапевтической дозировке 25 мг в сутки. На фоне лечения пациентка отметила улучшение состояния, особенно после 3-й недели лечения. Агомелатин рекомендован в качестве последующей поддерживающей терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальной проблемой системы здравоохранения во всем мире является своевременная диагностика атипичной депрессии. Во многом главными трудностями в этом вопросе служат разногласия в понимании клинико-психопатологических границ АтД, нозологическое разнообразие, а также трудность видения за соматическими «масками». Все это препятствует своевременному подбору эффективных стратегий терапии врачами-клиницистами, что как следствие снижает социальную адаптацию, повышая фактор экономического бремени для семьи и государства в связи с повторными госпитализациями как в психиатрические, так и соматические стационары, удлинением сроков больничных отпусков с последующей длительной утратой работоспособности вследствие затяжного течения заболевания.

Результаты исследований, почерпнутые из отечественной и зарубежной литературы, подчеркивают разнообразие и иногда противоречивость имеющихся данных как о клинической картине, так и о возможных вариантах лечения атипичной депрессии, начиная с ЭСТ широко популярного в середине XX века до применения самых современных антидепрессантов.

Проводимое исследование предполагало повысить точность и своевременность диагностики АтД за счет определения маркеров атипичной депрессии, которые смогут позволить улучшить качество диагностики и эффективность как купирующей, так и поддерживающей терапии атипичной депрессии, в рамках БАР, РДР и ПД.

К критериям включения пациентов в исследование принадлежат следующие: наличие текущего атипичного депрессивного синдрома по критериям DSM-V; информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании с подписью; возраст от 18 до 65 лет на период исследования; соматическое благополучие и отсутствие декомпенсированной патологии.

Критерии невключения: депрессия при шизофрении, органических заболеваниях; отказ ввиду нежелания или неспособности пациента подписывать информированное добровольное согласие на участие в исследовании; возраст младше 18 лет или старше 65 лет; беременность, кормление грудью; наличие декомпенсированной соматической патологии.

В связи с отсутствием в классификаторе болезней МКБ-10 такой нозологии как атипичная депрессия и соответственно критериев ее нахождения для реализации, поставленных в исследовании цели и задач, происходила дифференциальная диагностика депрессивных заболеваний по критериям атипичной депрессии по DSM-V. К ним отнесен обязательный признак в виде повышенного реагирования на внешние раздражители при сохранении способности получать удовольствие и удовлетворение в ответ на позитивные события – реактивности настроения и наличие не менее двух дополнительных симптомов: гиперфагии и/или увеличение массы тела (не менее чем на 3–5 кг в течение последних трех месяцев), гиперсомнии (дневной сон более десяти часов в день не менее трех дней в неделю на протяжении минимум трех месяцев), свинцового паралича (тяжести в руках и ногах минимум один час в сутки не меньше трех дней в неделю на протяжении трех месяцев) и сензитивности (повышенной чувствительности к происходящим событиям и межличностному общению), при этом данные проявления не могли быть следствием шизофрении, органической патологии, употребления ПАВ.

В соответствии с критериями включения было обследовано 77 пациентов с депрессивным состоянием в структуре БАР (35 человек), РДР (18 человек) и ПД (24 человека). Важный клинический материал был зафиксирован в специально разработанной регистрационной карте обследования включая: социально-демографические показатели; диагноз по МКБ-10; данные о наследственности, перенесенных заболеваниях, семейных условиях; возрасте дебюта расстройства, провоцирующих факторах манифестации и/или обострений, длительность и основные клинические особенности депрессивных состояний); данные о проводившемся ранее лечении (названия лекарственных средств, данные об их

эффективности и побочных эффектах); соматический, неврологический и психический статусы до начала лечения; лабораторные анализы, данные других обследований, заключения профильных врачей; психофармакотерапия на протяжении 12 недель, включая названия лекарственных средств, их дозировки, побочные эффекты; клинический и психометрический анализ состояния до терапии и в динамике в условиях лечения.

В начале исследования анализировались различные социально-демографические данные, клинико-психопатологические особенности АтД среди пациентов трех групп.

Следующим шагом был проведен анализ и сравнение клиники, динамики и течения атипичных депрессивных эпизодов в структуре БАР, РДР и ПД с определением маркеров атипичной депрессии в рамках каждой нозологии.

На третьем этапе проводимого исследования анализировались эффективность и безопасность разных сочетаний психофармакотерапии АтД в трех группах. Лечение депрессивных состояний осуществлялось лечащим врачом. Обследованные распределялись на подгруппы в зависимости от использованной схемы психофармакотерапии. Применялись разнообразные психотропные препараты и их комбинации. Среди биполярных пациентов выделено 5 подгрупп: получавшие сочетание – антидепрессант и антипсихотик (АД+НЛ), сочетание – антидепрессант и стабилизатор настроения (АД+НТ), сочетание – стабилизатор настроения и антипсихотик (НТ+НЛ), монотерапия нормотимиком (НТ) или сочетание – антидепрессант, стабилизатор настроения и антипсихотик (АД+НТ+НЛ). Поводом назначения АД в качестве купирующей терапии в группе БАР служили: высокая степень тяжести депрессивного эпизода, отсутствие положительного ответа на фоне лечебные мероприятия первыми линиями (антиконвульсанты, соли лития, атипичные нейролептики и их сочетания), положительный эффект от использования АД до начала стационарного лечения. Пациенты с РДР были поделены на 4 подгруппы: принимавшие либо монотерапию антидепрессантом (АД), либо сочетание – антидепрессант и стабилизатор настроения (АД+НТ), либо сочетание – антидепрессант и

антипсихотик (АД+НЛ), либо сочетание – антидепрессант, стабилизатор настроения и антипсихотик (АД+НТ+НЛ). Обследованные с ПД, получали 4 группы схем психофармакотерапии, аналогичные с группой РДР. Обследованным назначались в средних терапевтических дозировках стабилизаторы настроения; нейролептики типичные и атипичные; антидепрессанты из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), серотониновый модулятор и стимулятор – вортиоксетин, мелатонинергический антидепрессант – агомелатин, а также трициклические антидепрессанты. В некоторых случаях применялись транквилизаторы (Т) для усиления противотревожной терапии коротким курсом до 2-3-х недель в начале лечения. Многие обследованные в период проводимого исследования перенесли несколько эпизодов депрессии и соответствующее количество раз обращались амбулаторно и стационарно за медицинской помощью, в связи с чем за указанный период наблюдения было зафиксировано 212 депрессивных эпизодов у больных БАР – 106, РДР – 53, ПД – 28.

Состояние обследованных за время проведенного исследования оценивалось при помощи стандартизированных психометрических шкал (MADRS, CGI, включающая CGI-S и CGI-I, а также Q-LES-Q-SF) в динамике в процессе лечения: на 2-й, 3-й, 4-й, 6-й и 12-й неделе лечения. Для анализа полученных в исследовании результатов применялись методы математической статистики с помощью программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США).

При сравнении социально-демографических и клинко-психопатологических характеристик атипичной депрессии между тремя группами был обнаружен ряд различий и общих особенностей.

Все исследуемые оказались поделены на три группы в зависимости от их нозологии. В 1-ю группу вошли 35 пациентов с диагнозом биполярное расстройство (БАР), во 2-ю группу – 18 пациентов с диагнозом рекуррентное депрессивное расстройство (РДР), в 3-ю группу вошли 24 пациента с диагнозом, включающим психогенные депрессии (ПД). Группы достоверно различались по

среднему возрасту включения в исследование, а именно наименьшая возрастная категория была представлена среди пациентов из группы ПД – 24,5 [18,0; 35,0], особенно по сравнению с пациентами из группы БАР – 32,4 [19,0; 53,0] ($p=0,003$), пациенты из группы РДР были сопоставимы по этому показателю 27,6 [18,0; 45,0] ($p=0,435$). Половой состав внутри каждой из групп был распределен следующим образом: БАР – 17 мужчин и 18 женщин, с РДР – 4 мужчин и 14 женщин, ПД – 6 мужчин и 18 женщин. Во всех группах преобладали женщины: в группе БАР – 51,4%, в группе РДР – 77,8%, в группе ПД – 75,0% ($p=0,075$). Пациентов с высшим образованием в группе БАР было больше (60%), чем в группе ПД (29,2%; $p=0,020$), группа РДР занимала промежуточную позицию по этому показателю (44,4%; $p > 0,05$). Пациентов, с неоконченным высшим образованием было больше в группе ПД по сравнению с группой БАР (54,2 и 20% соответственно; $p=0,007$), группа РДР занимала промежуточную позицию по этому показателю (38,9%; $p > 0,05$). В отношении профессиональной занятости группы достоверно однородны по составу ($p=0,136$), высок уровень безработных (БАР – 54,3%, РДР – 61,1%, ПД – 62,5%). В отношении семейного положения пациенты в биполярной группе чаще находились в браке, чем пациенты из группы ПД (42,9 и 12,5%; $p=0,013$), одиноких было значимо больше в группе ПД по сравнению с БАР (83,3 и 45,7%; $p=0,009$), что можно связать с более молодым возрастом последних; доля разводов была сопоставима между БАР и ПД и отсутствовала в группе РДР, однако относительно больше их встречалось в группе БАР (БАР – 11,4%, ПД – 4,1%; $p > 0,05$). Ни в одной группе не было случаев инвалидности. Наследственность в группах БАР и РДР значительно чаще была отягощена аффективными расстройствами (48,6% и 44,4%), по сравнению с группой ПД (12,5%; $p=0,011$). Расстройства шизофренического спектра в равной доле (по 11,1%) встречались в семьях пациентов с БАР и РДР и отсутствовали в группе ПД. Группы оказались сопоставимы по показателю пагубного употребления психоактивных веществ и алкоголя среди родственников обследованных, а также по количественному соотношению суицидальных попыток в семье ($p=0,930$). В структуре преморбидных личностных особенностей среди пациентов

из группы БАР с одинаковой частотой встречались циклоидный, гипертимный, истерический (28,6, 22,9, 17,1% соответственно); в группе РДР – эмоционально-лабильный тип встречался чаще, чем истерический (50 и 11,1% соответственно; $p < 0,05$), также выделялся психастенический (27,8%); в группе ПД – психастенический преобладал по сравнению с истерическим типом личности (83,3, 8,3% соответственно; $p < 0,001$). Пациенты в группах различались по ряду показателей течения заболевания. До начала заболевания у пациентов встречались аффективные колебания, употребление алкоголя и ПАВ в анамнезе, тревога, панические атаки. Статистически значимым оказалось наличие аффективных колебаний субклинического уровня у пациентов биполярной группы в отличие от пациентов из группы РДР (65,6% и 22,2% соответственно; $p=0,003$). Средний возраст начала заболевания во всех группах был около 20 лет и значимо не отличался (БАР – $21,6 \pm 6,9$, РДР – $20,4 \pm 6,9$, ПД – $19,8 \pm 5,4$ лет). Начало болезни в группах РДР и БАР в ряде случаев имело триггер дебюта заболевания, например, психотравмирующими событиями\стрессом (33,3 и 8,6% соответственно; $p < 0,05$). За последние два года все больший удельный вес среди факторов стресса занимают обстоятельства, связанные с пандемией Covid-19, которые не только провоцируют начало депрессивной фазы, но и воздействуют на структуру и тяжесть депрессии, а также являются одним из ведущих психогенных факторов в развитии психогенных депрессий, обуславливающих её пролонгирование и рецидивирование. Употребление психоактивных веществ (ПАВ) являлось триггером чаще среди пациентов биполярной группы в отличие от пациентов из группы РДР, но различия не подтверждались статистически (16; 12 и 7%; $p > 0,05$). Влияние нейрогормональных факторов (менархе, роды, аборты, наступление менопаузы, прием гормональной терапии) в качестве триггера наблюдалось с сопоставимой частотой в группах БАР и РДР (9,2 и 8,4%; $p > 0,05$). В некоторых случаях в качестве триггера выступало обострение соматического заболевания, значительно чаще у пациентов из группы РДР (БАР -27,2%; РДР-76 %; $p < 0,001$). Удельный вес провоцирующих факторов, связанных с коронавирусной инфекцией среди пациентов из группы психогенных депрессий – 66,7%, что значительно

чаще, чем на пациентов из группы РДР (16,7%; $p < 0,001$) и больных из биполярной группы (40%; $p < 0,05$). При сравнении количества депрессивных эпизодов в анамнезе: в подгруппе от 1 до 5 эпизодов чаще встречалась группа ПД, по сравнению с БАР (91,7 и 37,1%; $p < 0,05$); в подгруппе от 5 до 10 группы встречались одинаково часто в группах БАР и РДР; в подгруппе от 10 до 20 значительно чаще встречалась группа БАР, по сравнению с РДР (34,3 и 22,2%; $p < 0,05$); в подгруппе более 20 эпизодов была только группа БАР (11,4%). Средняя продолжительность депрессивного эпизода была наибольшей в группе ПД ($8,5 \pm 5,3$ месяца) и наименьшей в группе БАР ($3,8 \pm 2,1$ месяца; $p < 0,05$), что может быть обусловлено постоянством и длительностью такого психотравмирующего фактора, как пандемия. С количеством депрессивных эпизодов коррелировала продолжительность текущего эпизода ($r = -0,268$, $p < 0,05$), степень тяжести депрессии по шкале MADRS ($r = 0,249$, $p < 0,05$), а также ИМТ ($r = 0,295$, $p < 0,01$), т.е. чем реже происходили обострения, тем больше была средняя продолжительность эпизода; чем больше депрессивных эпизодов было в анамнезе, тем выше степень тяжести депрессии по шкале MADRS, а также, чем чаще случались обострения и чем короче были ремиссии, тем выше был показатель ИМТ ($r = -0,238$, $p < 0,05$). До начала лечения средняя тяжесть депрессии чаще выявлялась в группе ПД, по сравнению с РДР (79,2 и 50% соответственно; $p = 0,048$); тяжелая степень тяжести чаще выявлялась в группе РДР, по сравнению с ПД (50 и 20,8% соответственно; $p = 0,041$). Таким образом, ряд таких особенностей, как связь дебюта заболевания с различными факторами характерными для каждой из групп, количество депрессивных эпизодов в анамнезе, наличие субклинических аффективных колебаний до начала заболевания, средняя продолжительность депрессивных эпизодов и ремиссий в анамнезе, а также наследственная отягощенность облегчают диагностический поиск атипичных депрессий в структуре БАР, РДР и ПД.

Оценка структуры депрессивного синдрома у обследованных всех групп отразила, что частота атипичных симптомов была практически сопоставимой, за исключением повышенного аппетита, который встречался чаще в группе ПД, по

сравнению с группой БАР (83,3 и 57,1% соответственно; $p=0,036$). В отношении основных проявлений депрессии, был выявлен ряд значимых отличий: у пациентов с РДР жалобы на тоску отмечались чаще, чем в группе ПД (77,8 и 29,2%; $p=0,007$). Тревога наблюдалась чаще в группе ПД, чем в группе РДР (95,8 и 72,2% соответственно; $p=0,047$) и БАР (54,3%; $p=0,03$). Жалобы на адинамию преобладали в группе РДР, по сравнению с группой ПД (55,6 и 25%; $p=0,034$). Идеи самообвинения у пациентов с БАР (65,7%) встречались так же часто, как и в группе РДР (72,22 %), что превышало эти показатели в группе ПД (37,5%; $p=0,021$). В группах БАР (34,3%) и РДР (33,3%) пациенты со сниженным аппетитом встречались чаще, чем в группе ПД (8,3%; $p=0,038$). В группе ПД пациенты с поверхностным ночным сном встречались чаще, чем в группе БАР (75 и 28,6% соответственно; $p=0,009$). Суточные колебания самочувствия с ухудшением в утренние часы при БАР составляли -28,6%, РДР 22,2%, что значимо отличалось от ПД (8,3%); ухудшение самочувствия в вечернее время в группе РДР выявлялось чаще, чем в группе БАР (27,8 и 14,3% соответственно; $p=0,012$). Пациенты, имеющие сезонные колебания с преобладанием ухудшения самочувствия в осенне-зимний период, наиболее часто встречались в группах БАР (42,9%) и РДР (38,9%), значительно реже в группе ПД (12,5%; $p=0,043$). Сезонные колебания с ухудшением весной отмечались только в группе БАР (8,6%). У пациентов с РДР жалобы на дереализацию регистрировались значительно чаще, чем в группах БАР и ПД (38,9; 5,7 и 4,2% соответственно; $p < 0,001$). Суицидальные мысли возникали чаще в группе РДР, по сравнению с ПД (72,2 и 41,7%; $p=0,033$), суицидальные попытки в анамнезе также (44,4 и 16,7%; $p=0,039$). Панические атаки беспокоили чаще пациентов биполярной группы в отличие от пациентов из группы ПД (51,4 и 20,8%; $p=0,038$). Ипохондрические включения чаще регистрировались в группе ПД, по сравнению с БАР (37,5 и 14,3%; $p=0,046$). В отношении соматического статуса пациентов было обнаружено, что во всех трех группах преобладали обменно-эндокринные (19,5%) и сердечно-сосудистые заболевания (14,3%). В группе БАР значимо чаще встречались обменно-эндокринные заболевания (31,4%; $p < 0,05$), в группе РДР –

сердечно-сосудистые (38,9%; $p < 0,05$), в группе ПД – кожные и расстройства, связанные с желудочно-кишечным трактом (по – 25%; $p < 0,05$). Значимых различий в частоте злоупотребления алкоголем и ПАВ установлено не было. При оценке средней продолжительности лечения в стационаре между группами не было обнаружено статистически значимой разницы (БАР – 42,9; РДР – 33,1; ПД – 50,6 дней; $p > 0,05$) так же, как при оценке среднего количества госпитализаций за год (БАР – 1,7; РДР – 2,7; ПД – 1,3 раза; $p > 0,05$).

При терапии испытуемых с атипичной депрессии во всех группах наиболее эффективными оказались схемы, включавшие антидепрессант. Количество респондеров среди получавших антидепрессант в группе биполярных пациентов (75% и более) значимо больше, чем среди не получавших (<50%). В группах РДР и ПД пациенты значимо лучше отвечали на монотерапию антидепрессантом (РДР – 93,2%; ПД – 91,5%), по сравнению с другими схемами. Наиболее часто применяемым (31,8%) и эффективным во всех группах оказался агомелатин. Также высокую эффективность продемонстрировали эсциталопрам, вортиоксетин и венлафаксин ($p < 0,05$), показавшие хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов, усиливающих основные симптомы, характеризующие АД. Из антипсихотических средств в сочетании с антидепрессантами значимо более эффективным оказался сульпирид у пациентов с ПД ($p < 0,05$). При оценке качества жизни у всех пациентов в результате лечения произошло увеличение показателя по шкале удовлетворенности жизнью: в группе БАР – с $39,0 \pm 6,3$ баллов до $54,2 \pm 2,4$, в группе РДР – с $36,1 \pm 4,1$ баллов до $47,6 \pm 5,5$, в группе ПД – с $41,0 \pm 2,2$ до $50,1 \pm 4,1$. Статистически значимо большее увеличение этого показателя произошло в группе БАР по сравнению с РДР ($p < 0,001$), а также в группе РДР по сравнению с ПД ($p < 0,01$), что косвенно свидетельствует о качестве ремиссии, которое обусловлено не только степенью редукции депрессивной симптоматики, но и субъективным восприятием пациентами своего психического состояния.

Таким образом, резюмируя написанное выше, к общим особенностям относится: высокая частота – 30,8% среди других депрессивных состояний;

раннее начало заболевания около 20 лет; более характерная ассоциация с женским полом; достаточно высокий уровень образования, несмотря на который более половины пациентов не работали, что может быть обусловлено разными факторами, в том числе и особенностями течения атипичной депрессии; также для всех групп оказалось характерным наличие истерической акцентуации в преморбиде; практически одинаковое соотношение атипичных симптомов за исключением повышенного аппетита; наличие разного сочетания отдельных проявлений классической депрессии, названных меланхолическими включениями, к которым относились: ухудшение самочувствия в утренние часы, различные нарушения ночного сна, периодические проявления тоски; избыточный вес на основании ИМТ встречался почти у половины пациентов (44,2%); частые сопутствующие заболевания в виде обменно-эндокринных, сердечно-сосудистых и кожных заболеваний; во всех группах была зафиксирована высокая суицидальная активность в анамнезе.

В группе БАР удельный вес атипичной депрессии был наиболее высокой на уровне 45%. Для пациентов из группы БАР, как и для РДР, была характерна наследственная отягощенность аффективными заболеваниями среди близких родственников. В структуре преморбидных личностных особенностей преобладающими были циклоидные, гипертимные и истерические черты характера. Для пациентов с АтД при БАР были характерны аффективные колебания до начала заболевания, большее количество депрессивных эпизодов в анамнезе, в том числе спровоцированных психогенно. Из типичных депрессивных симптомов чаще отмечались: суточные колебания настроения с ухудшением самочувствия в утренние часы и сезонные (так называемые сезонные депрессии), жалобы на сниженный аппетит. Была выявлена высокая коморбидность с обменно-эндокринными заболеваниями. В качестве терапии наилучшие результаты демонстрировали схемы, включавшие антидепрессант. По соотношению эффективности и безопасности в группе антидепрессантов лучше всего себя зарекомендовали агомелатин, вортиоксетин и СИОЗС, в частности эсциталопрам.

АтД в рамках РДР имела наименьший удельный вес на уровне 23%. Депрессия чаще начиналась спонтанно. Для преморбида были характерны эмоционально-лабильные, психастенические и истерические акцентуации. Из типичных депрессивных симптомов чаще регистрировались тоска, адинамия, дереализация, идеи самообвинения. Значительно чаще отмечались суицидальные мысли и попытки в анамнезе, высокая коморбидность с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наилучшим образом отвечали на терапию пациенты, получавшие антидепрессант как в составе монотерапии, так и в сочетании с другими группами препаратов. По соотношению эффективности и безопасности в группе антидепрессантов лучше всего себя зарекомендовали агомелатин, СИОЗСН (в частности, венлафаксин) и СИОЗС (в частности, эсциталопрам).

Пациенты с атипичной депрессией в структуре ПД имели удельный вес на уровне 31,2% и были самыми молодыми в период проведенного исследования, что могло обуславливать наименьшее количество людей с высшим образованием и состоявших в браке. Эти пациенты имели значимо меньшую наследственную отягощенность психическими заболеваниями. Для преморбида наиболее характерна была психастеническая акцентуация личности. Значимо чаще предъявлялись жалобы на повышенный аппетит, тревогу, слабость, быструю утомляемость, поверхностный ночной сон; чаще выявлялись различные ипохондрические включения. В соматическом отношении чаще других сопутствующими заболеваниями были кожные и желудочно-кишечные. Наилучшим образом отвечали на терапию пациенты, получавшие антидепрессант как в составе монотерапии, так и в сочетании с другими группами препаратов. По соотношению эффективности и безопасности в группе антидепрессантов лучше всего себя зарекомендовали агомелатин, вортиоксетин и СИОЗСН (в частности венлафаксин). Результативным было добавление к схеме лечения нейрорептика сульпирида.

Таким образом, выявленные маркеры атипичной депрессии, включая преморбидный склад личности, особенности психопатологической симптоматики, коморбидности с другими заболеваниями, течения болезни и корреляционные

связи между отдельными характеристиками и факторами с учетом нозологической принадлежности позволят проводить более раннюю и точную диагностику АтД и назначать наиболее эффективную терапию.

ВЫВОДЫ

1. Частота атипичной депрессии среди депрессивных расстройств различного генеза составляет 30,8%.

2. Для атипичной депрессии в целом в рамках разных нозологий наряду с такими характерными симптомами как реактивность настроения, гиперсомния, гиперфагия, свинцовый паралич и сензитивность характерно отсутствие ангедонии; в половине случаев в каждой группе представлены тревога в качестве ведущего аффекта, плаксивость, отсутствие чувства сна после пробуждения; дебют заболевания в молодом возрасте около 20 лет; избыточный вес на основании ИМТ почти у половины пациентов. Частота встречаемости отдельных атипичных симптомов не зависела от нозологической группы, за исключением гиперфагии, наиболее характерной для группы психогенных депрессий.

3. Атипичная депрессия в рамках разных нозологий отличается по клинической картине, факторам риска и течению:

3.1 Атипичный депрессивный синдром в рамках биполярного аффективного расстройства, наряду с общими признаками, имеет целый ряд клинических особенностей: наследственная отягощенность аффективными заболеваниями; аффективные колебания субклинического уровня в преморбиде у лиц с гипертимными, циклоидными и демонстративными чертами личности; обменно-эндокринные заболевания в анамнезе; сезонные обострения в осенне-зимнее время; самое большое количество депрессивных эпизодов в анамнезе; самые короткие ремиссии в анамнезе; наличие в клинической картине таких симптомов как плаксивость и раздражительность в половине случаев, сниженный аппетит - в трети случаев.

3.2 Для атипичного депрессивного синдрома в рамках рекуррентного аффективного расстройства, наряду с общими признаками, характерны: наследственная отягощенность аффективными заболеваниями; эмоционально-лабильные и психастенические личностные черты; сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания; тоска, адинамия, идеи самообвинения, дереализация – в

клинической картине; наиболее высокий уровень суицидальных мыслей и попыток в анамнезе.

3.3 Атипичный депрессивный синдром в рамках психогенных депрессий чаще возникает у лиц с психастеническими чертами характера; в трети случаев имеются сопутствующие кожные и желудочно-кишечные заболевания; характерна максимальная средняя длительность депрессивного эпизода, практическое отсутствие сезонных и суточных колебаний состояния, более высокий уровень тревоги, поверхностный ночной сон и ипохондрические включения.

4. Для эффективного лечения атипичных депрессий в рамках разных нозологий предпочтительны препараты, не усиливающие основную симптоматику атипичной депрессии (не повышающие дневную сонливость; не усиливающие тревогу, аппетит, не вызывая тем самым прибавку в весе). Наиболее эффективны схемы, включающие антидепрессанты как в составе монотерапии, так и в комбинации с психотропными препаратами других групп.

4.1 Для лечения атипичного депрессивного эпизода в рамках биполярного аффективного расстройства назначение антидепрессанта в качестве купирующей терапии оправдано в случаях неэффективности лечения препаратами первой линии и при тяжелой депрессии в целях ускорения выхода из депрессии и снижения суицидальных рисков.

4.2 При лечении атипичной депрессии в рамках рекуррентного депрессивного расстройства и психогенных депрессий наиболее эффективна монотерапия антидепрессантом.

4.3 По соотношению эффективности и безопасности среди антидепрессантов лучше всего себя зарекомендовали агомелатин, вортиоксетин и СИОЗС, в частности эсциталопрам в стандартных терапевтических дозировках, из нейролептиков – сульпирид.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременной постановки синдромального диагноза атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного расстройств, психогенных депрессий и выбора наиболее эффективной тактики лечения предлагается учитывать выявленные для каждой группы маркеры: наследственная отягощенность, наличие или отсутствие субклинических аффективных колебаний до начала заболевания, количество депрессивных эпизодов в анамнезе и их средняя продолжительность, наличие характерных клинических симптомов.

2. Для лечения атипичной депрессии в рамках разных нозологий следует применять схемы, включающие антидепрессанты как в виде монотерапии, так и в комбинации с психотропными препаратами других групп. Применение антидепрессанта в биполярной группе должно быть обусловлено неэффективностью терапии первой линии, а также тяжестью депрессии; необходим контроль за динамикой состояния с целью предупреждения инверсии фазы.

3. Для терапии атипичной депрессии нужно применять современные лекарственные средства, показавшие, помимо высокой эффективности, также и хорошую переносимость, без побочных эффектов, усиливающих основную симптоматику.

4. Алгоритмы диагностики и психофармакотерапии атипичной депрессии в рамках рассмотренных нозологий (БАР, РДР и ПД), разработанные в данном исследовании, будут способствовать оптимизации специализированной психиатрической помощи данной группе пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление либо антидепрессант (в зависимости от контекста)
- АтД – атипичный депрессивный синдром
- БАР – биполярное аффективное расстройство
- БАР I – биполярное аффективное расстройство I типа
- БАР II – биполярное аффективное расстройство II типа
- ГГН-ось – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ – индекс массы тела
- ИМАО – ингибиторы моноаминооксидазы
- МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НаССА – норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты
- НЛ – нейрорептик
- НТ – нормотимик (стабилизатор настроения)
- ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство
- ПАВ – психоактивные вещества
- ПД – психогенные депрессии
- ПМС – предменструальный синдром
- ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство
- ПРЛ – пограничное расстройство личности
- РДР – рекуррентное депрессивное расстройство
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (антидепрессанты «двойного действия»)
- ТЦА – трициклические антидепрессанты
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография (электрокардиограмма)

ЭЭГ – электроэнцефалография (электроэнцефалограмма)

ЭСТ – электросудорожная терапия

ADDS (Atypical Depressive Disorder Scale) – шкала атипичной депрессии для выявления атипичных симптомов

CGI (Clinical Global Impression Scale) – шкала общего клинического впечатления

CGI-I (Clinical Global Impression Scale – Improvement) – субшкала улучшения состояния шкалы общего клинического впечатления

CGI-S (Clinical Global Impression Scale – Severity) – субшкала тяжести состояния шкалы общего клинического впечатления

DSM-V (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition) – руководство по диагностике и статистике психических расстройств 5-го пересмотра

MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) – шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии

Q-LES-Q-SF (Scoring the quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire) – опросник для оценки качества жизни и уровня социального функционирования

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова А.С. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве / А.С. Аведисова, М.П. Марачев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 112 (3). – С. 18—24.
2. Авруцкий Г.Я. Лечение психически больных: Руководство для врачей [Текст] / Г.Я. Авруцкий, А.А. Недува // — 2-е изд., доп. и перераб. — М.: Медицина, 1988. – 527 с.
3. Андрющенко А. В. Анализ синдромальной коморбидности депрессивных и обсессивно-фобических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 1994. – Т. 4. – № 4. – С. 94–99.
4. Андрющенко А.В. Эффективность моклобемида при резистентных к терапии депрессиях / А.В. Андрющенко, Д.Б. Колесников // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1998. – Т. 98. – № 10. – С. 34–37.
5. Арана Дж. Фармакотерапия психических расстройств. Пер. с англ. [Текст] / Дж. Арана, Дж. Розенбаум / М.: Издательство БИНОМ, 2004. – 416 с.
6. Барденштейн Л. М. Клиника, динамика и терапия дистимии [Текст] / Ю.А. Александровский, Л.М. Барденштейн, А.С. Аведисова // Психофармакотерапия пограничных психических расстройств. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – С. 136—162.
7. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека // Л.: «Наука», 1988. – 270 с.
8. Бобров А.С. Клинические предикторы реакции на терапию Вальдоксаном при умеренной и тяжелой депрессии / А.С. Бобров, О.В. Петрунько, А.А. Хамарханова, А.В. Швецова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – № 9. – С. 14—21.
9. Быков Ю.В. Химически индуцированные лечебные судороги в психиатрии – предшественники электросудорожной терапии (к 80-летию

электросудорожной терапии): научный обзор / Ю.В. Быков, Р.А. Беккер // В мире научных открытий. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 145—177.

10. Вальдман А.В. Психофармакотерапия невротических расстройств [Текст] / А.В. Вальдман, Ю.А. Александровский // М.: Медицина, 1987. – 288 с.

11. Вербицкая М.С. Атипичные депрессии: клинические особенности при различных аффективных расстройствах / М.С. Вербицкая, Г.Л. Кренкель // Тезисы научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях» 29-30 октября 2020 года, г. Чита. – 2020. – С. 39—41.

12. Вербицкая М.С. Атипичная депрессия при биполярном аффективном расстройстве: клинический случай / М.С. Вербицкая, Н.А. Тювина, Г.Л. Кренкель, Е.Н. Ефремова, А.Е. Столярова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – № 12 (6). – С. 144—150.

13. Вербицкая М.С. Коморбидность атипичного депрессивного синдрома с психическими и соматическими расстройствами // Всероссийская конференция-конкурс молодых ученых «Психиатрия 21 века: первые шаги в науку и практику», 8-9 ноября 2021 г. Москва. – 2021. – С. 9—10.

14. Вербицкая М.С. Сравнительная оценка психофармакотерапии атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий / М.С. Вербицкая, Н.А. Тювина, Ю.Г. Тюльпин, Г.Л. Кренкель // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – № 14 (1). – С. 52—59.

15. Вертоградова О.П. Возможные подходы к типологии депрессий [Текст] // Депрессия (психопатология, патогенез). – М., 1980. – С. 9—16.

16. Вовин Р.Я. Затяжные депрессивные состояния [Текст] / Р.Я. Вовин, И.О. Аксёнова. – Л.: Медицина, 1982. – 187 с.

17. Вовин Р.Я. Эффективность серотонинергических антидепрессантов флуоксетина и флувоксамина в терапии эндогенных депрессий: сравнительное исследование / Р.Я. Вовин, М.В. Иванов, К.С. Штернберг // Социальная и клиническая психиатрия. – 1992. – Т. 2. – № 4. – С. 61—66.

18. Вознесенская Т. Г. Депрессия и боль [Текст] // А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.П. Голубев [и др.] // Депрессии в неврологической практике. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – С. 56—70.
19. Войцех В.Ф. Клинико-психопатологическая характеристика пациентов с суицидальными намерениями // Аффективные и шизоаффективные психозы (современное состояние проблемы): материалы научно-практической конф. с междунар. участием. – М., 1998. – С. 11—19.
20. Воронина Е.О. Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 / Воронина Екатерина Олеговна. – М., 2018. – 143 с.
21. Гамкрелидзе Ш.А. Атипичный маниакально-депрессивный психоз [Текст] // Тбилиси: Сабчата Сакартвело, 1980. – 144 с.
22. Герасимчук М.Ю. Дифференцированная психофармакотерапия депрессий: клинические и хроно-биологические аспекты: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 / Герасимчук Мария Юрьевна. – М., 2018. – 118 с.
23. Гофман А.Г. Психиатрия: справочник практического врача [Текст] / под ред. А.Г. Гофмана. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 624 с.
24. Дмитриева Т.Б. Динамика психопатий (клинические варианты, биологические механизмы, принципы терапевтической коррекции): автореф. ... дис. док. мед. наук / Дмитриева Татьяна Борисовна. – Л., 1990. – 46 с.
25. Дороженок И.Ю. Обсессии контрастного содержания (клиника, типология, терапия): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Дороженок Игорь Юрьевич. – М., 1999.
26. Дробижев М.Ю. Эффективность моклобемида у больных с депрессивными состояниями циклотимического уровня / М.Ю. Дробижев, П.А. Баранов, Е.В. Колюцкая // Синапс. – 1993. – № 4. – С. 82—88.
27. Дрынов Г.И. Место врача в системном подходе к рациональной фармакотерапии / Г.И. Дрынов, Н.Ф. Ульянова, Н.А. Тювина // Медицинская помощь. – 2008. – №3. – С. 3—6.

28. Ефремова Е.Н. Клиника и лечение аффективных нарушений в рамках шизотипического расстройства: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 / Ефремова Екатерина Николаевна. – М., 2017. – 137 с.
29. Жабокрицкий С.В. Динамика клинических проявлений и иммунологических показателей у больных затяжными реактивными психозами в условиях психофармакотерапии: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.18 / Жабокрицкий Сергей Викторович. – М., 1990. – 19 с.
30. Жариков Н.М. Самоубийства в Российской Федерации как социопсихиатрическая проблема / Н.М. Жариков, А.Е. Иванова, Д.Б. Анискин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1997. – Т. 97. – № 6. – С. 9—15.
31. Зеленина Е.В. Соматовегетативный симптомокомплекс в структуре депрессий (типология, клиника, терапия): автореф. ... дис. канд. мед. наук / Зеленина Елена Васильевна. – М., 1997. – 23 с.
32. Иванец Н.Н. Клинико-психопатологические особенности депрессий с паническими атаками / Н.Н. Иванец, К.М. Тартынский, Г.Л. Кренкель, С.В. Прохорова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9. – №3. – С. 18-23.
33. Иванов С.В. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (Результаты российского многоцентрового исследования «ХРОНОС») // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11. – № 6. – С. 14—17.
34. Изнак А.Ф. Современные представления о нейрофизиологических основах депрессивных расстройств. Депрессия и коморбидные расстройства [Текст] / Под ред. А.Б. Смулевича. – М., 1997. – С. 166—179.
35. Ильина Н.А. Психопатология деперсонализационной депрессии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – Т. 99. – № 7. – С. 21—26.
36. Колюцкая Е.В. К проблеме дистимии // Социальная и клиническая психиатрия. – 1994. – Т. 4. – № 1. – С. 13—18.

37. Коляго О.О. Вопросы психопатологии, клиники и терапии сверхценных образований в структуре эндогенной депрессии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 / Коляго Олег Олегович. – М., 2017. – 177 с.
38. Корзенев А.В. Преодоление резистентности депрессивных расстройств методом нейроэлектростимуляции / А.В. Корзенев, Е.Ю. Абриталин // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30. – № 5. – С. 30—34.
39. Корнетов Н.А. Депрессивные расстройства — диагностические «невидимки» в психиатрической и общемедицинской практике // Социальная и клиническая психиатрия. – 1999. – Т. 9. – № 3. – С. 85—90.
40. Коробкова И.Г. Терапия депрессий при биполярном аффективном расстройстве: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 / Коробкова Ирина Григорьевна. – М., 2017. – 132 с.
41. Краснов В.Н. Закономерности динамики депрессий: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты [Текст] / В.Н. Краснов // Депрессии и коморбидные расстройства / Под ред. А.В. Смулевича. – М., 1997. – С. 80—98.
42. Краснов В.Н. Особенности суицидальных проявлений при циркулярных депрессиях: Сравнительно-возрастные исследования в суицидологии // Сб. науч. тр. Моск. НИИ психиатрии. – М., 1989. – С. 35—37.
43. Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра [Текст] // М.: Практическая медицина, 2011. — 432 с.
44. Крылов В.И. Антидепрессанты в общемедицинской практике. Эффективность и безопасность терапии // «ФАРМиндекс-Практик». – 2003. – №5. – С. 22—32.
45. Крылов В.И. Аффективные расстройства. Междисциплинарный подход // В кн.: Сборник научных трудов, посвященный памяти профессора Ю.Л. Нуллера. – Санкт-Петербург: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2009. – С. 102—107.
46. Лакосина Н.Д. Неврозы, невротические развития личности: Клиника и лечение / Н.Д. Лакосина, М.М. Трунова // М.: Медицина, 1994. – С. 5—45.

47. Лапин И.А. Атипичная депрессия (анализ взаимосвязей отдельных атипичных симптомов с социально-демографическими и клиническими переменными) / И.А. Лапин, Т.А. Рогачева // Социальная и клиническая психиатрия. – 2020. – Т. 30. – №3. – С. 17—25.
48. Мазо Г.Э. Депрессивные нарушения в клинике эндогенных психозов (клинико-фармакотерапевтическое исследование): дис. ... док. мед. наук: 14.00.18 / Мазо Галина Элевна. – Санкт-Петербург, 2005. – 382 с.
49. Мазо Г.Э. Лечение депрессивных состояний серотонинергическими антидепрессантами (психофармакотерапевтические и психосоциальные аспекты): дис. ... канд. мед. наук / Мазо Галина Элевна. – Санкт-Петербург, 1996. – 178 с.
50. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств [Текст] // М.: Вузовская книга, 2000. – 208 с.
51. Марачев М.П. Эффективность агомелатина при терапии атипичной депрессии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Т. 14. – № 3. – С. 25—30.
52. Марачев М.П. Атипичная депрессия при биполярном и монополярном аффективном расстройстве (клиника и фармакотерапия): дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 / Марачев Максим Павлович. – М., 2013. – 136 с.
53. Михайлова Е.С. Изменения циркадной ритмики некоторых физиологических функций при депрессии / Е.С. Михайлова, В.О. Чахава // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1992. – Т. 92. – № 1. – С. 95—99.
54. МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр. Женева, ВОЗ [Текст] // М.: Медицина, 1995. – Том 1. – С. 338, 342—354.
55. Морозова М.А. Относительная лекарственная резистентность как следствие ошибочного подхода к лечению больного // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – Т. 100. – №12. – С. 68—71.

56. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов [Текст] // СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
57. Мосолов С.Н. Основы психофармакотерапии [Текст] // М.: «Восток», 1996. – 288 с.
58. Мосолов С.Н. Атипичные депрессии // Медицина для всех. – 1997. – Т. 2. – №4. – С. 19—21.
59. Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия [Текст] // ООО «АМА-ПРЕСС», 2009. – С. 31—33.
60. Нуллер Ю.Л. Структура психических расстройств [Текст] // К: Сфера, 2008. — 128 с.
61. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация [Текст] // Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1981. – 207 с.
62. Осипов В.П. Курс общего учения о душевных болезнях [Текст] // Берлин, Гос. изд. РСФСР, 1923. – 723 с.
63. Осипов В.П. Частное учение о душевных болезнях [Текст] // Вып. I. — Петроград: Практическая медицина, 1923; Вып. II. — М.-Л.: Госиздат, 1926.
64. Пападопулос Т.Ф. Маниакально-депрессивный психоз: Руководство по психиатрии [Текст] / Т.Ф. Пападопулос, И.В. Шахматова-Павлова // Под ред. А.В. Снежневского. – М.: Медицина, 1983. – Т. 1. – С. 417—456.
65. Петрова Н.Н. Факторное значение симптомов, включаемых в диагностическое поле соматизированной депрессии: Организационные, клинические и психологические аспекты психосоматической медицины [Текст] / Н.Н. Петрова, Н.П. Ванчакова // СПб., 1996. – С. 15—17.
66. Петрунько О.В. Атипичная симптоматика в клинике монополярной депрессии / О.В. Петрунько, А.В. Швецова, Е.Г. Магонова, А.А. Хамарханова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 88. – №5. – С. 72—75.
67. Плетнев Д.Д. К вопросу о «соматической циклотимии» // Русская клиника. – 1927. – № 36. – С. 496—500.

68. Прагг Х.М. ван (Praag H.M. van) Взаимосвязь депрессии, агрессии и тревожных расстройств: биологическая гипотеза // Медикография. – 1994. – Т. 16. – С. 9—15.
69. Романов Д.В. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина) / Д.В. Романов, Б.А. Волель, Д.С. Петелин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 101–110.
70. Случевский Ф.И. Об атипичных формах маниакально-депрессивного психоза: автореф. ... дис. докт. мед. наук / Случевский Федор Измайлович. – Л., 1958. – 22 с.
71. Смулевич А.Б. Клиника и систематика депрессий у соматически больных // Современная психиатрия. – 1998. – № 2. – С. 4—9.
72. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей [Текст] // М.: МИА, 2007. – 256 с.
73. Смулевич А.Б. Депрессии у соматически больных [Текст] / А.Б. Смулевич, В.Н. Козырев, А.Л. Сыркин // М., 1998. – 108 с.
74. Смулевич А.Б. Дифференцированная терапия при депрессиях и коморбидной патологии // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3. – № 3. – С. 3—7.
75. Смулевич А.Б. Психопатология депрессий (к построению типологической модели) [Текст] / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, А.Ш. Тхостов [и др.] // Депрессии и коморбидные расстройства / под ред. А.Б. Смулевича. – М.: РАМН НЦПЗ, 1997. – С. 28—54.
76. Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства. Концептуальные аспекты (клиника, эпидемиология, терапия, модели медицинской помощи) / А.Б. Смулевич, А.Л. Сыркин, В.Н. Козырев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – Т. 99. – № 4. – С. 4—16.
77. Смулевич А.Б. Органые неврозы как психосоматическая проблема / А.Б. Смулевич, А.Л. Сыркин, С.И. Рапопорт [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – Т. 100. – № 12. – С. 4—12.

78. Соколовская Л.В. Астения – типология, динамика (пограничные состояния и эндогенные заболевания): автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.18 / Соколовская Лариса Викторовна. – М., 1991. – 17 с.
79. Столярова А.Е. Гендерные особенности депрессий при биполярном аффективном расстройстве: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.06 / Столярова Анжелика Евгеньевна. – М., 2021. – 136 с.
80. Тиганов А.С. Проблема возрастных аспектов депрессивных состояний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 11. – С. 3—6.
81. Тиганов А.С. Эндогенные депрессии: вопросы классификации и систематики [Текст] // Депрессии и коморбидные расстройства / под ред. А.Б. Смулевича. – М.: РАМН НЦПЗ, 1997. – С. 12—26.
82. Тиганов А.С. Руководство по психиатрии. Том 1. [Текст] / под ред. А.С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – 712 с.
83. Тихонова Ю.Г. Депрессивные расстройства монополярного течения (клиника и дифференцированные подходы к терапии): дис. ... док. мед. наук: 14.01.06 / Тихонова Юлия Гумовна. – М., 2019. – 298 с.
84. Тювина Н.А. Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин / Н.А. Тювина, В.В. Балабанова, Е.О. Воронина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7. – №2. – С. 75–79.
85. Тювина Н.А. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа / Н.А. Тювина, И.Г. Коробкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8. – № 1. – С. 22–28.
86. Тювина Н.А. Терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве / Н.А. Тювина, И.Г. Коробкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8. – № 2. – С. 36–43.
87. Тювина Н.А. Сравнительное исследование терапии депрессии у женщин и мужчин, страдающих биполярным аффективным расстройством / Н.А.

Тювина, А.Е. Столярова, В.В. Балабанова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 3. – С. 59–66.

88. Тювина Н.А. Дифференциальная диагностика и лечение депрессивных расстройств у женщин в период климактерия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – Т. 3. – № 1. – С. 66—71.

89. Тювина Н.А. Когнитивные нарушения при депрессии и болезни Альцгеймера: дифференциальная диагностика и подходы к терапии / Н.А. Тювина, С.В. Прохорова, Т.Н. Максимова, М.С. Вербицкая // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – № 11 (3). – С. 11.

90. Тювина Н.А. Атипичная депрессия: критерии выделения, систематика, подходы к терапии / Н.А. Тювина, М.С. Вербицкая, А.Е. Столярова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – № 12 (2). – С. 98–103.

91. Тювина Н.А. Гендерные различия в клинической картине депрессии и течении биполярного аффективного расстройства / Н.А. Тювина, А.Е. Столярова, В.Д. Морозова, М.С. Вербицкая // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – № 13 (2). – С. 47–55.

92. Тювина Н.А. Клинические особенности атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий / Н.А. Тювина, М.С. Вербицкая, Г.Л. Кренкель, Е.Н. Ефремова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – № 14 (2). – С. 56—63.

93. Хвиливицкий Т.Я. Учение о маниакально-депрессивном психозе и клиника его атипичных форм: автореф. ... дис. докт. мед. наук / Хвиливицкий Теодор Яковлевич. – Л., 1958. – 39 с.

94. Шостакович Б.В. Психогенные (реактивные) заболевания на измененной почве [Текст] // М-Воронеж, 1982. – С. 36—39.

95. Agosti V. Atypical and nonatypical subtypes of depression: comparison of social functioning, symptoms, course of illness, co-morbidity and demographic features / V. Agosti, J.W. Stewart // J Affect Disord. – 2001. – № 65 (1). – P. 75—79.

96. Akiskal H.S. The distinctive mixed states of bipolar I, II, III // Clin Neuropharmacol. – 1992. – № 15.—Suppl. 1. – Pt A. – P. 632A—633A.

97. Akiskal H.S. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? / H.S. Akiskal, F. Benazzi // *J Affect Disord.* – 2005. – № 84 (2—3). – P. 209—217.
98. Akiskal H.S. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV// *J Clin Psychopharmacol.* – 1996. – № 16 (2 Suppl. 1). – P. 4S—14S.
99. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [Text] // Fifth edition. – Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
100. Anderson I.M. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability // *J Affect Disord.* – 2000. – № 58 (1). – P. 19—36.
101. Angst J. Melancholia and atypical depression in the Zurich study: epidemiology, clinical characteristics, course, comorbidity and personality / J. Angst, A. Gamma, F. Benazzi [et al.] // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 2007. – № 433. – P. 72—84.
102. Angst J. Atypical depressive syndromes in varying definitions / J. Angst, A. Gamma, F. Benazzi [et al.] // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2006. – № 256 (1). – P. 44—54.
103. Angst J. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study / J. Angst, A. Gamma, R. Sellaro [et al.] // *J Affect Disord.* – 2002. – № 72 (2). – P. 125—138.
104. Angst J. Bipolar disorders in ICD-11: current status and strengths / J. Angst, V. Ajdacic-Gross, W. Rössler // *Int J Bipolar Disord.* – 2020. – № 8 (1). – P. 3.
105. Antonijevic I.A. Depressive disorders – is it time to endorse different pathophysiologies? // *Psychoneuroendocrinology.* – 2006. – № 31 (1). – P. 1—15.
106. Ava Şirin Tav. Can Comorbid Bipolar Disorder Be Associated with Atypical Depression in Patients with Social Anxiety Disorder? / Ava Şirin Tav, Tonguç Demir Berkol, Yusuf Muhammet Yildirim [et al.] // *The Journal of Neurobehavioral Sciences.* – 2019. – № 6 (1). – P. 130—135.

107. Badini I. Depression with atypical neurovegetative symptoms shares genetic predisposition with immuno-metabolic traits and alcohol consumption / I. Badini, J.R.I. Coleman, S.P. Hagenaars [et al.] // *Psychol Med.* – 2022. – № 52 (4). – P. 726—736.
108. Barber J.P. On second thought: Where the action is in cognitive therapy for depression / J.P. Barber, R.J. DeRubeis // *Cognitive Therapy and Research.* – 1989. – № 13. – P. 441—457.
109. Beck A.T. *Cognitive Therapy of Depression [Text]* / A.T. Beck, A.J. Rush, B.F. Shaw, G. Emery // New York: The Guilford Press. – 1987. – 425 p.
110. Benazzi F. Atypical bipolar II depression compared with atypical unipolar depression and nonatypical bipolar II depression // *Psychopathology.* – 2000. – № 33 (2). – P. 100—102.
111. Benazzi F. Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study // *Compr Psychiatry.* – 1999. – № 40 (1). – P. 80—83.
112. Benazzi F. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 1999. – № 249 (2). – P. 62—65.
113. Benazzi F. Testing DSM-IV definition of atypical depression // *Ann Clin Psychiatry.* – 2003. – № 15 (1). – P. 9—16.
114. Bhar S.S. Sequence of improvement in depressive symptoms across cognitive therapy and pharmacotherapy / S.S. Bhar, L.A. Gelfand, S.P. Schmid [et al.] // *J Affect Disord.* – 2008. – № 110 (1-2). – P. 161—166.
115. Blanco C. Epidemiology of major depression with atypical features: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) / C. Blanco, O. Vesga-López, J.W. Stewart [et al.] // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – № 73 (2). – P. 224—232.
116. Bowden C.L. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression // *Psychiatr Serv.* – 2001. – № 52 (1). – P. 51—55.
117. Brailean A. Characteristics, comorbidities, and correlates of atypical depression: evidence from the UK Biobank Mental Health Survey / A. Brailean, J. Curtis, K. Davis [et al.] // *Psychol Med.* – 2020. – № 50 (7). – P. 1129—1138.

118. Buzuk G. Depression with atypical features in various kinds of affective disorders / G. Buzuk, D. Łojko, M. Owecki [et al.] // *Psychiatr Pol.* – 2016. – № 50 (4). – P. 827—838.
119. Carpenter L.L. Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression / L.L. Carpenter, Z. Jovic, J.M. Halt [et al.] // *J Clin Psychiatry.* – 1999. – № 60 (1). – P. 45—49.
120. Carpenter L.L. Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood / L.L. Carpenter, A.R. Tyrka, N.S. Ross [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 2009. – № 66 (1). – P. 69—75.
121. Chopra K.K. A dimensional approach to personality in atypical depression / K.K. Chopra, R.M. Bagby, S. Dickens [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2005. – № 134 (2). – P. 161—167.
122. Cipriani A. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / A. Cipriani, T.A. Furukawa, G. Salanti [et al.] // *Focus (Am Psychiatr Publ).* – 2018. – № 16 (4). – P. 420—429.
123. Cooney G. Exercise for depression / G. Cooney, K. Dwan, G. Mead // *JAMA.* – 2014. – № 311 (23). – P. 2432—2433.
124. Corwell W. Bipolar II disorder: The importance of hypomania [Text] // Washington DC: American Psychiatric Publishing, 1999.
125. Cullen M. Carbamazepine for treatment-resistant melancholia / M. Cullen, P. Mitchell, H. Brodaty [et al.] // *J Clin Psychiatry.* – 1991. – № 52 (11). – P. 472—476.
126. Davidson J. Neurovegetative symptoms in chronic pain and depression / J. Davidson, R. Krishnan, R. France, S. Pelton // *J Affect Disord.* – 1985. – № 9 (3). – P. 213—218.
127. Davidson J.R. An efficacy study of isocarboxazid and placebo in depression, and its relationship to depressive nosology / J.R. Davidson, E.L. Giller, S. Zisook, J.E. Overall // *Arch Gen Psychiatry.* – 1988. – № 45 (2). – P. 120—127.

128. Davidson J.R. Effectiveness of chromium in atypical depression: a placebo-controlled trial / J.R. Davidson, K. Abraham, K.M. Connor, M.N. McLeod // *Biol Psychiatry*. – 2003. – № 53 (3). – P. 261—264.
129. Davidson J.R. Atypical depression / J.R. Davidson, R.D. Miller, C.D. Turnbull, J.L. Sullivan // *Arch Gen Psychiatry*. – 1982. – № 39 (5). – P. 527—534.
130. De Berardis D. The melatonergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: implications for clinical practice / D. De Berardis, S. Marini, M. Fornaro, V. Srinivasan // *Int J Mol Sci*. – 2013. – № 14 (6). – P. 12458—12483.
131. De Montigny C. Lithium addition in treatment-resistant depression // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1994. – № 9. – Suppl. 2. – P. 31—35.
132. Delbende C. Effect of chronic treatment with the antidepressant tianptine on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis / C. Delbende, D.T. Bunel, G. Tarozzo [et al.] // *Eur J Pharmacol*. – 1994. – № 251 (2-3). – P. 254—251.
133. Derecho C.N. Atypical depression among psychiatric inpatients: clinical features and personality traits / C.N. Derecho, S. Wetzler, L.K. McGinn [et al.] // *J Affect Disord*. – 1996. – № 39 (1). – P. 55—59.
134. DeRubeis R.J. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression / R.J. DeRubeis, S.D. Hollon, J.D. Amsterdam [et al.] // *Arch Gen Psychiatry*. 2005. – № 62 (4). – P. 409—416.
135. Detre T. Hypersomnia and manic-depressive disease / T. Detre, J. Himmelhoch, M. Swartzburg [et al.] // *Am J Psychiatry*. – 1972. – № 128 (10). – P. 1303—1305.
136. Devlin M.J. Open treatment of overweight binge eaters with pretermine and fluoxetine as an adjunct to cognitive-behavioral therapy / M.J. Devlin, J.A. Goldfein, J.S. Carino, S.L. Wolk // *Int J Eat Disord*. – 2000. – № 28 (3). – P. 325—332.
137. Dimmock P.W. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review / P.W. Dimmock, K.M. Wyatt, P.W. Jones, P.M. O'Brien // *Lancet*. – 2000. – № 365 (9236). – P. 1131—1136.

138. D. Łojko Atypical depression: current perspectives / D. Łojko, J.K. Rybakowski // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2017. – № 13. – P. 2447—2456.
139. Farabaugh A.H. The potential relationship between levels of perceived stress and subtypes of major depressive disorder (MDD) / A.H. Farabaugh, D. Mischoulon, M. Fava [et al.] // *Acta Psychiatr Scand.* – 2004. – № 110 (6). – P. 465—470.
140. Fava M. Relapse in patients on long-term fluoxetine treatment: response to increased fluoxetine dose / M. Fava, S.M. Rappe, J.A. Pava [et al.] // *J Clin Psychiatry.* – 1995. – № 56 (2). – P. 52—55.
141. Fawcett J. CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression / J. Fawcett, H.M. Kravitz, J.M. Zajecka, M.R. Schaff // *J Clin Psychopharmacol.* – 1991. – № 11 (2). – P. 127—132.
142. Ferreri M. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone / M. Ferreri, F. Lavergne, I. Berlin [et al.] // *Acta Psychiatr Scand.* – 2001. – № 103 (1). – P. 66—72.
143. Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants // *Ann Med.* – 2000. – № 32 (5). – P. 305—316.
144. Fond G. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis / G.Fond, A. Loundou, C. Rabu [et al.] // *Psychopharmacology (Berl).* – 2014. – № 231 (18). – P. 3663—3676.
145. Fontaine R. Lithium carbonate augmentation of desipramine and fluoxetine in refractory depression / R. Fontain, A. Ontiveros, R. Elie, M. Vézina // *Biol Psychiatry.* – 1991. – № 29 (9). – P. 946—948.
146. Fornaro M. A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation / M. Fornaro, D. Prestia, A. Colicchio, G. Perugi // *Curr Neuropharmacol.* – 2010. – № 8 (3). – P. 287—304.
147. Forsell Y. Suicidal thoughts and associated factors in an elderly population / Y. Forsell, A.F. Yorm, B. Winblad // *Acta Psychiatr Scand.* – 1997. – № 95 (2). – P. 108—111.

148. Fournier J.C. Differential change in specific depressive symptoms during antidepressant medication or cognitive therapy / J.C. Fournier, R.J. DeRubeis, S.D. Hollon [et al.] // *Behav Res Ther.* – 2013. – № 51 (7). – P. 392—398.

149. Frank E. Axis II personality disorders and personality features in treatment-resistant and refractory depression [Text] / E. Frank, D.J. Kupfer // In: Roose S.P., Glassman A.H. (eds): *Treatment Strategies for Refractory Depression.* – Washington, American Psychiatric Press, 1990. – P. 205—221.

150. Fredman S.J. Partial response, nonresponse, and relapse with selective serotonin reuptake inhibitors in major depression: a survey of current “next-step” practices / S.J. Freman, M. Fava, A.S. Kienke [et al.] // *J Clin Psychiatry.* – 2000. – № 61 (6). – P. 403—408.

151. Friedman S. Anxiety and depressive disorders in an adult insulin-dependent diabetic mellitus (IDDM) population: relationships with glycaemic control and somatic complications / S. Friedman, G. Vila, J. Timsit [et al.] // *Eur Psychiatry.* – 1998. – № 13 (6). – P. 295—302.

152. Fries E. A new view on hypocortisolism / E. Fries, J. Hesse, J. Hellhammer, D.H. Hellhammer // *Psychoneuroendocrinology.* – 2005. – № 30 (10). – P. 1010—1016.

153. Fulton S. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway / S. Fulton, P. Pissios, R.P. Manchon [et al.] // *Neuron.* – 2006. – № 51 (6). – P. 811—822.

154. Gold P.W. Melancholic and atypical subtypes of depression represent distinct pathophysiological entities: CRH, neural circuits, and the diathesis for anxiety and depression / P.W. Gold, G.P. Chrousos // *Mol Psychiatry.* – 2013. – № 18 (6). – P. 632—634.

155. Gold P.W. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states / P.W. Gold, G.P. Chrousos // *Mol Psychiatry.* – 2002. – № 7 (3). – P. 254—275.

156. Gold P.W. Stress system abnormalities in melancholic and atypical depression: molecular, pathophysiological, and therapeutic implications / P.W. Gold,

M.L. Wong, G.P. Chrousos, J. Licinio // *Mol Psychiatry*. – 1996. – № 1 (4). – P. 257—264.

157. Goodwin G.M. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients / G.M. Goodwin, J. Price, C. De Bodinat, J. Laredo // *J Affect Disord*. – 2000. – № 221. – P. 31—35.

158. G. Buzuk Depression with atypical features in various types of affective disorders / G.Buzuk, D. Łojko, M. Owecki [et al.] // *Psychiatr. Pol.* – 2016. – № 50 (4). – P. 827—838.

159. Guelfi J.D. L'évolution clinique standardisée en psychiatrie. Tome I [Psychopathologie Générale, dépression, anxiété et anxio-dépression] / sous la direction de J.D. Guelfi // Paris [France]: Editions Médicales Pierre Fabre, 1996. – 412 p.

160. Gunderson J.G. The Diagnostic Interview for Depressive Personality / J.G. Gunderson, K.A. Phillips, J. Triebwasser, R.M. Hirschfeld // *Am J Psychiatry*. – 1994. – № 151 (9). – P. 1300—1304.

161. Henkel V. Treatment of atypical depression: post-hoc analysis of a randomized controlled study testing the efficacy of sertraline and cognitive behavioural therapy in mildly depressed outpatients / V. Henkel, R. Mergl, A.-K. Allgaier [et al.] // *Eur Psychiatry*. – 2010. – № 25 (8). – P. 491—498.

162. Hettema J.M. The nosologic relationship between generalized anxiety disorder and major depression // *Depress Anxiety*. – 2008. – № 25 (4). – P. 300—316.

163. Hettema J.M. The impact of generalized anxiety disorder and stressful life events on risk of major depressive episodes // J.M. Hettema, J.W. Kuhn, C.A. Prescott, K.S. Kendler // *Psychol. Med.* – 2006. – № 36 (6). – P. 789—795.

164. Hettema J.M. A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders / J.M. Hettema, M.C. Neale, J.M. Myers [et al.] // *Am J Psychiatry*. – 2006. – № 163 (5). – P. 857—864.

165. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*. 2006 Sep 21; 51(6):801-10. – 2000. – № 221. – P. 31—35.

166. Husain M.M. The efficacy of acute electroconvulsive therapy in atypical depression / M.M. Husain, S.M. McClintock, A.J. Rush [et al.] // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – № 69 (3). – P. 406—411.
167. Huston P.E. Manic-depressive psychosis; course when treated and untreated with electric shock / P.E. Huston, L.M. Locker // *Arch Neurol Psychiatry*. – 1948. – № 60 (1). – P. 37—48.
168. Jarrett R.B. Reducing relapse in depressed outpatients with atypical features: a pilot study / R.B. Jarrett, D. Kraft, M. Schaffer [et al.] // *Psychother Psychosom*. – 2000. – № 69 (5). – P. 232—239.
169. Jarrett R.B. Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double-blind, placebo-controlled trial / R.B. Jarrett, M. Schaffer, D. McIntire [et al.] // *Arch Gen Psychiatry*. – 1999. – № 56 (5). – P. 431—437.
170. Josefsson T. Physical exercise intervention in depressive disorders: meta-analysis and systematic review / T. Josefsson, M. Lindwall, T. Archer // *Scand J Med Sci Sports*. – 2014. – № 24 (2). – P. 259—272.
171. Juruena M.F. Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome [Article in Portuguese] / M.F. Juruena, A.J. Cleare // *Braz J Psychiatry*. – 2007. – № 29. – Suppl. 1. – S. 19—26.
172. Keller J. Current issues in the classification of psychotic major depression / J. Keller, A.F. Schatzberg, M. Maj // *Schizophr Bull*. – 2007. – № 33 (4). – P. 877—885.
173. Kendler K.S. The identification and validation of distinct depressive syndromes in a population-based sample of female twins / K.S. Kendler, L.J. Eaves, E.E. Walters [et al.] // *Arch Gen Psychiatry*. – 1996. – № 53 (5). – P. 391—399.
174. Keuter E.J. Vitamin B complex deficiency causing the psychiatric symptoms of atypical endogenous depression [Article in Dutch] // *Ned Tijdschr Geneesk*. – 1958. – № 102 (31). – P. 1501—1503.
175. Kim E.Y. A randomized, double-blind, 6-week prospective pilot study on the efficacy and safety of dose escalation in non-remitters in comparison to those of

the standard dose of escitalopram for major depressive disorder / E.Y. Kim, S.H. Kim, H.J. Lee [et al.] // *J Affect Disord.* – 2019. – № 259. – P. 91—97.

176. Klein D.F. *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders* / D.F. Klein, J.M. Davis // Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1969. – 480 p.

177. Klein D.F. The treatment of atypical depression // *Eur Psychiat.* – 1993. – № 8 (5). – P. 251—255.

178. Korte S.M. The many different faces of major depression: it is time for personalized medicine / S.M. Korte, J. Prins, A.M. Krajinac [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2015. – № 753. – P. 88—104.

179. Koyuncu A. The clinical impact of mood disorder comorbidity on social anxiety disorder / A. Koyuncu, E. Ertekin, Z. Binbay [et al.] // *Compr Psychiatry.* – 2014. – № 55 (2). – P. 363—369.

180. Koyuncu A. Relationship between atypical depression and social anxiety disorder / A. Koyuncu, E. Ertekin, B.A. Ertekin [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2015. – № 225 (1-2). – P. 79—84.

181. Kreins S.H. *Mental depression and their treatment* [Text] // NY, 1957.

182. Lamers F. Six-year longitudinal course and outcomes of subtypes of depression / F. Lamers, A.T.F. Beekman, A.M. van Hemert [et al.] // *Br J Psychiatry.* – 2016. – № 208 (1). – P. 62—68.

183. Lamers F. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression / F. Lamers, N. Vogelzangs, K.R. Merikangas [et al.] // *Mol Psychiatry.* – 2013. – № 18 (6). – P. 692—699.

184. Lapin I.P. Intensification of the serotonergic processes as a possible determination of the thymoleptic effect / I.P. Lapin, G.F. Oxenkrug // *Lancet.* – 1969. – № 1 (7586). – P. 132—136.

185. Lasserre A.M. Depression with atypical features and increase in obesity, body mass index, waist circumference, and fat mass: a prospective, population-based study / A.M. Lasserre, J. Glaus, C.L. Vandeleur [et al.] // *JAMA Psychiatry.* – 2014. – № 71 (8). – P. 880—888.

186. Lasserre A.M. Prospective associations of depression subtypes with cardio-metabolic risk factors in the general population / A.M. Lasserre, M.-P.F. Strippoli, J. Glaus [et al.] // *Mol Psychiatry*. – 2017. – № 22 (7). – P. 1026—1034.
187. Lee S. Prevalence and correlates of depression with atypical symptoms in Hong Kong / S. Lee, K.L. Ng, A. Tsang // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2009. – № 43 (12). – P. 1147—1154.
188. Lee S. Stress, coping, and depression in non-ulcer dyspepsia patients / S. Lee, M. Park, S. Choi [et al.] // *J Psychosom Res*. – 2000. – № 49 (1). – P. 93—99.
189. Lee S.-H. Clinical implications of loudness dependence of auditory evoked potentials in patients with atypical depression / S.-H. Lee, Y.-C. Park, S. Yoon [et al.] // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2014. – № 54. – P. 7—12.
190. Leonard B. Antidepressants: the challenge of improved tolerability // *Focus*. – 2001. – № 3. – P. 123—131.
191. Levitan R.D. Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study / R.D. Levitan, F.J. Vaccarino, G.M. Brown, S.H. Kennedy // *J Psychiatry Neurosci*. – 2002. – № 27 (1). – P. 47—51.
192. Liebowitz M.R. Interrelationship of hysteroid dysphoria and borderline personality disorder / M.R. Liebowitz, D.F. Klein // *Psychiatr Clin North Am*. – 1981. – № 4 (1). – P. 67—87.
193. Lonqvist J. Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: a double-blind trial / J. Lonqvist, S. Sihvo, E. Syvälahti, O. Kiviruusu // *J Affect Disord*. – 1994. – № 32 (3). – P. 169—177.
194. Maier W. Treatment of chronic depression with sulpiride: evidence of efficacy in placebo-controlled single case studies / W. Maier, O. Benkert // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1994. – № 115 (4). – P. 495—501.
195. Maj M. Phenomenology and prognostic significance of delusions in major depressive disorder: a 10-year prospective follow-up study / M. Maj, R. Pirozzi, L. Magliano [et al.] // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – № 68 (9). – P. 1411—1417.
196. Matza L.S. Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences / L.S. Matza, D.A.

Revicki, J.R. Davidson, J.W. Stewart // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – № 60 (8). – P. 817—826.

197. McGinn L.K. Increased personality disorders and Axis I comorbidity in atypical depression / L.K. McGinn, G.M. Asnis, S. Suchday, M. Kaplan // *Compr Psychiatry*. – 2005. – № 46 (6). – P. 428—432.

198. McGrath P.J. A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in acute treatment of atypical depression / P.J. McGrath, J.W. Stewart, M.N. Janal [et al.] // *Am J Psychiatry*. – 2000. – № 157 (3). – P. 344—350.

199. McLeod M.N. Chromium treatment of depression / M.N. McLeod, R.N. Golden // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2000. – № 3 (4). – P. 311—314.

200. Mercier M.A. A pilot sequential study of cognitive therapy and pharmacotherapy of atypical depression / M.A. Mercier, J.W. Stewart, F.M. Quitkin // *J Clin Psychiatry*. – 1992. – № 53 (5). – P. 166—170.

201. Milaneschi Y. Leptin Dysregulation Is Specifically Associated With Major Depression With Atypical Features: Evidence for a Mechanism Connecting Obesity and Depression / Y. Milaneschi, F. Lamers, M. Bot [et al.] // *Biol Psychiatry*. – 2017. – № 81 (9). – P. 807—814.

202. Milaneschi Y. Genetic Association of Major Depression With Atypical Features and Obesity-Related Immunometabolic Dysregulations / Y. Milaneschi, F. Lamers, W.J. Peyrot [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2017. – № 74 (12). – P. 1214—1225.

203. Mitchell P.B. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients / P.B. Mitchell, K. Wilhelm, G. Parker [et al.] // *J Clin Psychiatry*. – 2001. – № 62 (3). – P. 212—216; quiz 217.

204. Newport D.J. Pituitary-adrenal responses to standard and low-dose dexamethasone suppression tests in adult survivors of child abuse / D.J. Newport, C. Heim, R. Bonsall [et al.] // *Biol Psychiatry*. – 2004. – № 55 (1). – P. 10—20.

205. Nguyen T.D. Genetic heterogeneity and subtypes of major depression / T.D. Nguyen, A. Harder, Y. Xiong [et al.] // *Mol Psychiatry*. – 2022. – № 27 (3). – P. 1667—1675.

206. Nierenberg A.A. Body dysmorphic disorder in outpatients with major depression / A.A. Nierenberg, K.A. Phillips, T.J. Petersen [et al.] // *J Affect Disord.* – 2002. – № 69 (1-3). – P. 141—148.
207. Nierenberg A.A. Course and treatment of atypical depression / A.A. Nierenberg, J.E. Alpert, J. Pava [et al.] // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – № 59. – Suppl. 18. – P. 5—9.
208. Novick J.S. Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depressive disorder: preliminary findings from STAR*D / J.S. Novick, J.W. Stewart, S.R. Wisniewski [et al.] // *J Clin Psychiatry.* – 2005. – № 66 (8). – P. 1002—1011.
209. Pae C.U. Efficacy and safety of selegiline transdermal system (STS) for the atypical subtype of major depressive disorder: pooled analysis of 5 short-term, placebo-controlled trials / C.U. Pae, A.A. Patkar, S. Jang [et al.] // *CNS Spectr.* – 2014. – № 19 (4). – P. 324—329.
210. Pae C.U. Atypical depression: a comprehensive review / C.U. Pae, H. Tharwani, D.M. Marks [et al.] // *CNS Drugs.* – 2009. – № 23 (12). – P. 1023—1037.
211. Pande A.C. Fluoxetine versus phenelzine in atypical depression / A.C. Pande, M. Birkett, S. Fechner-Bates [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 1998. – № 40 (10). – P. 1017—1020.
212. Park L.T. The effects of ketamine on typical and atypical depressive symptoms / L.T. Park, D.A. Luckenbaugh, S.J. Pennybaker [et al.] // *Acta Psychiatr Scand.* – 2020. – № 142 (5). – P. 394—401.
213. Paykel E.S. Nosology of atypical depression / E.S. Paykel, R.R. Parker, P.R. Rowan [et al.] // *Psychol Med.* – 1983. – № 13 (1). – P. 131—139.
214. Perugi G. The high prevalence of “soft” bipolar (II) features in atypical depression / G. Perugi, H.S. Akiskal, L. Lattanzi [et al.] // *Compr Psychiatry.* – 1998. – № 39 (2). – P. 63—71.
215. Perugi G. The role of cyclothymia in atypical depression: toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection // G. Perugi, C. Toni, M.C. Traverso, H.S. Akiskal // *J Affect Disord.* – 2003. – № 73 (1-2). – P. 87—98.

216. Perugi G. Bulimia nervosa in atypical depression: the mediating role of cyclothymic temperament / G. Perugi, C. Toni, M.C.S. Passino [et al.] // *J Affect Disord.* – 2006. – № 92 (1). – P. 91—97.
217. Piotrowska A. Analysis of Density Changes of Selected Brain Receptors After a 14-Day Supply of Chromium (III) and Evaluation of Chromium (III) Affinity to Selected Receptors and Transporters / A. Piotrowska, A. Siwek, M. Wolak, G. Nowak // *Biol Trace Elem Res.* – 2020. – № 196 (2). – P. 359—364.
218. Posternak M.A. The prevalence of atypical features across mood, anxiety, and personality disorders / M.A. Posternak, M. Zimmerman // *Compr Psychiatry.* – 2002. – № 43 (4). – P. 253—262.
219. Posternak M.A. Biological markers of atypical depression // *Harv Rev Psychiatry.* – 2013. – № 11 (1). – P. 1—7.
220. Quitkin F. Monoamine oxidase inhibitors. A review of antidepressant effectiveness / F. Quitkin, A. Rifkin, D.F. Klein // *Arch Gen Psychiatry.* – 1979. – № 36 (7). – P. 749—760.
221. Quitkin F.M. Validity of clinical trials of antidepressants / F.M. Quitkin, J.G. Rabkin, J. Gerald [et al.] // *Am J Psychiatry.* – 2000. – № 157 (3). – P. 327—337.
222. Quitkin F.M. Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAOI responders / F.M. Quitkin, J.W. Stewart, P.J. McGrath [et al.] // *Am J Psychiatry.* – 1988. – № 145 (3). – P. 306—311.
223. Ravaris C.L. A Multiple-Dose, Controlled Study of Phenelzine in Depression-Anxiety States / C.L. Ravaris, A. Nies, D.S. Robinson // *Arch Gen Psychiatry.* – 1976. – № 33 (3). – P. 347—350.
224. Rethorst C.D. Does exercise improve self-reported sleep quality in non-remitted major depressive disorder? / C.D. Rethorst, P. Sunderajan, T.L. Greer [et al.] // *Psychol Med.* – 2013. – № 43 (4). – P. 699—709.
225. Rethorst C.D. Atypical depressive symptoms as a predictor of treatment response to exercise in Major Depressive Disorder / C.D. Rethorst, J. Tu, T.J. Carmody [et al.] // *J Affect Disord.* – 2016. – № 200. – P. 156—158.

226. Rethorst C.D. The antidepressive effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials / C.D. Rethorst, B.M. Wipfli, D.M. Landers // *Sports Med.* – 2009. – № 39 (6). – P. 491—511.
227. Rybakowski J.K. Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: results of the Polish DEP-BI study / J.K. Rybakowski, A. Suwalska, D. Lojko [et al.] // *Psychopathology.* – 2007. – № 40 (3). – P. 153—158.
228. Sargent W. Drugs in the treatment of depression // *Br Med J.* – 1961. – № 1 (5221). – P. 225—227.
229. Scherrer P. [Spectacular cure by cardiazol therapy of an atypical melancholia apparently incurable] / P. Scherrer, J. Leclerc, M. Latouche // *Ann Med Psychol (Paris).* – 1953. – № 111 (1-5). – P. 651—655.
230. Seemüller F. Atypical symptoms in hospitalised patients with major depressive episode: frequency, clinical characteristics, and internal validity / F. Seemüller, M. Riedel, F. Wickelmaier [et al.] // *J Affect Disord.* – 2008. – № 108 (3). – P. 271—278.
231. Silveira H. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis // H. Silveira, H. Moraes, N. Oliveira [et al.] // *Neuropsychobiology.* – 2013. – № 67 (2). – P. 61—68.
232. Silverstein B. Evidence for Broadening Criteria for Atypical Depression Which May Define a Reactive Depressive Disorder / B. Silverstein, J. Angst // *Psychiatry J.* – 2015. – № 2015. – 575931.
233. Silverstein B. The gender difference in depressive prevalence results from high prevalence among women of depression associated with somatic symptoms developing at adolescence in response to psychosocial issues [Text] / In: Hambrick L.D., editor. *Affective Disorders: Epidemiology, Signs/Symptoms and Prognoses* // Hauppauge, NY, USA: Nova Science Publishers, 2013. – 144 p.
234. Silverstein B. Should additional symptoms be included in criteria for atypical depression? / B. Silverstein, P. Cohen, S. Kasen // *Psychiatry Res.* – 2006. – № 144 (1). – P. 87—89.

235. Singh T. Atypical depression / T. Singh, K. William // *Psychiatry* (Edgmont). – 2006. – № 3 (4). – P. 33—39.
236. Sovner R.D. The clinical characteristics and treatment of atypical depression // *J Clin Psychiatry*. – 1981. – № 42 (7). – P. 285—289.
237. Stahl S.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th edition // New York (NY): Cambridge University Press; 2014.
238. Stein M.B. Enhanced dexamethasone suppression of plasma cortisol in adult women traumatized by childhood sexual abuse / M.B. Stein, R. Yehuda, C. Koverola, C. Hanna // *Biol Psychiatry*. – 1997. – № 42 (8). – P. 680—686.
239. Stewart J.W. Atypical Depression: History and Future // *Psychiatr Ann*. – 2014. – №44 (12). – P. 557—562.
240. Stewart J.W. Do atypical features affect outcome in depressed outpatients treated with citalopram? / J.W. Stewart, P.J. Mcgrath, M. Fava [et al.] // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2010. – № 13 (1). – P. 15—30.
241. Stewart J.W. DSM-IV depression with atypical features: is it valid? / J.W. Stewart, P.J. McGrath, F.M. Quitkin, D.F. Klein // *Neuropsychopharmacology*. – 2009. – № 34 (13). – P. 2625—2632.
242. Stewart J.W. Atypical depression. A valid clinical entity? / J.W. Stewart, P.J. McGrath, J.G. Rabkin, F.M. Quitkin // *Psychiatr Clin North Am*. – 1993. – № 16 (3). – P. 479—495.
243. Stewart J.W. Defining the boundaries of atypical depression: evidence from the HPA axis supports course of illness distinctions / J.W. Stewart, F.M. Quitkin, P.J. McGrath, D.F. Klein // *J Affect Disord*. – 2005. – № 86 (2-3). – P. 161—167.
244. Stewart J.W. Is seasonal affective disorder a variant of atypical depression? Differential response to light therapy / J.W. Stewart, F.M. Quitkin, M. Terman, J.S. Terman // *Psychiatry Res*. – 1990. – № 33 (2). – P. 121—128.
245. Sullivan P.F. The subtypes of major depression in a twin registry / P.F. Sullivan, C.A. Prescott, K.S. Kendler // *J Affect Disord*. – 2002. – № 68 (2-3). – P. 273—284.

246. Tam E.M. Atypical depressive symptoms in seasonal and non-seasonal mood disorders / E.M. Tam, R.W. Lam, H.A. Robertson [et al.] // *J Affect Disord.* – 1997. – № 44 (1). – P. 39—44.
247. Trivedi M.H. Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon // *Ann Clin Psychiatry.* – 2003. – № 15 (1). – P. 59—70.
248. Tsukamoto T. Therapeutic effects and side effects in patients with major depression treated with sulpiride once a day / T. Tsukamoto, M. Asakura, T. Tsuneizumi [et al.] // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 1994. – № 18 (3). – P. 615—618.
249. Weilburg, J.B. Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts non-responders to responders: a preliminary report / J.B. Weilburg, J.F. Rosenbaum, J. Biderman [et al.] // *J Clin Psychiatry.* – 1989. – № 50 (12). – P. 447—449.
250. Weinstock L.M. Behavioral activation for the treatment of atypical depression: a pilot open trial / L.M. Weinstock, M.K. Munroe, I.W. Brown // *Behav Modif.* – 2011. – № 35 (4). – P. 403—424.
251. West E.D. Effect of iproniazid in depressive syndromes / E.D. West, P.J. Dally // *Br Med J.* – 1959. – № 1 (5136). – P. 1491—1494.
252. Withers A.C. Is depression with atypical features associated with trauma history? / A.C. Withers, J.M. Tarasoff, J.W. Stewart // *J Clin Psychiatry.* – 2013. – № 74 (5). – P. 500—506.
253. Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder // *J Clin Psychiatry.* – 2000. – № 61 (Suppl. 7). – P. 14—21.
254. Zisook S. Major Depression Associated With Widowhood / S. Zisook, S.R. Shuchter // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 1993. – № 1 (4). – P. 316—326.