

*На правах рукописи*



**Вербицкая Мария Станиславовна**

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

14.01.06 – Психиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Тювина Нина Аркадьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Аведисова Алла Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Отдел пограничной психиатрии, главный научный сотрудник

**Алешкина Галина Андреевна**, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра психиатрии и наркологии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится «21» сентября 2022 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.12 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.12

доктор медицинских наук, профессор  Зиновьева Ольга Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Всестороннее исследование депрессий является одним из самых актуальных научных направлений в отечественной и зарубежной психиатрии (Тиганов А.С., 1997; Крылов В.И., 2009; Мосолов С.Н., 2009; Краснов В. Н., 2011; Brailean A. et al., 2020). Во многом это связано с высокой распространённостью депрессивных расстройств в целом и атипичной депрессии в частности. При этом удельный вес АтД в популяции депрессивных расстройств достигает 30-40% (Derecho C.N. et al., 1996; Gold P.W. et al., 2013; Dorota L. et al., 2017; Лапин И.А. и др., 2020).

До сих пор среди психиатров нет единого представления о психопатологическом содержании атипичной депрессии. В отечественной психиатрии «атипичность» традиционно рассматривается как расширение рамок депрессивной триады путем включения факультативных симптомов, таких как, например, тревога, ипохондрические включения, obsessions, различные алгии (Андрющенко А. В., 1994; Прстаг Х. М., 1994; Петрова Н. Н. и др., 1996; Вознесенская Т. Г., 1998; Смулевич А. Б. и др., 1999).

По мнению многих зарубежных авторов, АтД представляет собой определенный симптомокомплекс (Gold P.W. et al., 2002; Matza L.S., 2003; Angst J. et al., 2007; Lee S. et al., 2009; Milaneschi Y., Lamers F. et al., 2015). В американской классификации болезней DSM-5 АтД представлена реактивностью настроения (обязательный признак) и не менее, чем двумя дополняющими: повышенный аппетит и\или вес (не менее 3–5 кг за последние 3 месяца), гиперсомния (сдвиг цикла сон-бодрствование, сон более 10 часов в сутки минимум 3 дня в неделю на протяжении не менее 3 месяцев), свинцовый паралич (не менее 1 часа в день не менее 3 дней в неделю в течение 3 месяцев), сензитивность (повышенная чувствительность\обидчивость к происходящим событиям и межличностному общению) (DSM-V).

АтД рассматривают преимущественно в рамках БАР ( Bowden C.L., 2001; Аведисова А.С., 2012), особенно БАР II (Тювина Н.А., Коробкова И.Г.,

2016) и РДР (Петрунько О.В. с соавт., 2009). Существует также мнение, что АтД представляет собой «мост» от РДР к БАР II (Akiskal H.S., Benazzi F., 2005). Однако, АтД практически не рассматривают в рамках психогенных (невротических, реактивных) депрессий, хотя именно они часто включают симптомы, характерные для АтД. В зарубежной литературе встречается информация о том, что симптомы АтД могут манифестировать после сильного стресса, что может расцениваться как значимый реактивный компонент в генезе АтД (Farabaugh A.H. et al., 2004). Существует также взгляд, что атипичная депрессия возникает в качестве реакции декомпенсации в ответ на действие стрессогенных факторов (Benazzi F., 1999; Matza L.S. et al., 2003; Rybakowski J.K. et al., 2007; Аведисова А.С. и др., 2012).

Практически не проводились сравнительные исследования особенностей клиники и терапии АтД различного генеза, включая ПД. Таким образом, высокая актуальность исследования подтверждается необходимостью уточнения диагностических критериев АтД, клинических особенностей в зависимости от её нозологической принадлежности, терапевтических подходов.

### **Степень разработанности темы исследования**

Накопленные на сегодняшний день данные свидетельствуют о возможности сравнительного рассмотрения феномена АтД в рамках БАР, РДР и ПД. В литературе указана высокая частота атипичных депрессий в рамках первых двух нозологий. В свою очередь, данные об атипичных депрессиях в рамках ПД в плане их распространённости, дифференциальной диагностики и 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 рекуррентного депрессивного расстройства, биполярного аффективного расстройства, психогенных депрессий. Впервые разработаны рекомендации по терапии атипичных депрессий в структуре различных нозологий на основании проведенной сравнительной оценки эффективности различных схем 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 АтД. В исследовании показана клиническая гетерогенность феномена атипичной депрессии в рамках разных нозологий. Предложенные варианты схем психофармакотерапии позволят проводить более эффективное и безопасное лечение атипичной депрессии в каждой группе. Таким образом, результаты исследования курсов эффективной психофармакотерапии атипичных депрессий в рамках БАР, РДР и ПД могут быть использованы для оптимизации лечения этой категории больных амбулаторно и в стационаре.

## **Методология и методы исследования**

В основу работы положен традиционный клинико-психопатологический метод, дополненный данными психометрических исследований, позволяющих объективизировать полученные данные. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью Statistica 13.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Атипичная депрессия широко распространена - 30,8% исследуемой выборки, нозологически гетерогенна и встречается в рамках БАР, РДР и ПД.
2. Атипичная депрессия имеет общие клинико-динамические особенности, характерные для данного синдрома в целом, не смотря на принадлежность к разным нозологиям.
3. Атипичная депрессия имеет определенные клинические особенности в зависимости от нозологической принадлежности.
4. Для терапии атипичной депрессии более эффективны схемы, включающие антидепрессанты как в составе монотерапии, так и в комбинации с психотропными препаратами других групп.

## **Степень достоверности научных положений и выводов**

Высокая степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы обусловлена использованием достаточного клинического материала, отбором пациентов с учетом разработанных критериев включения, применением адекватных методов исследования и высокоточных методов статистической обработки полученных данных с помощью пакета профессиональных программ статистического анализа.

## **Апробация результатов исследования**

Основные результаты диссертации были представлены 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 2021г.); 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 2022г.). Диссертационная работы была апробирована 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.).

### **Личный вклад автора**

Вклад автора определяется выбором направления исследования, анализом и обобщением имеющихся литературных данных, постановкой целей и задач, выборе методов для их реализации, обчётом полученного материала с применением методов описательной и аналитической статистики, с дальнейшим обобщением и анализом полученных результатов, подготовке публикаций по теме исследования.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные в ходе исследования диагностические и терапевтические рекомендации используются 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). Полученные данные используются 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).

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Представленная диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.06 – «Психиатрия», занимающейся изучением клинических, социально-психологических и биологических основ психических заболеваний, их клинических проявлений, патогенеза, лечения, профилактики и реабилитации психических больных. Результаты проведённого исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 4 специальности «Психиатрия».

## **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ (список приведен в конце автореферата), из них 6 – в журналах, включённых в перечень ведущих периодических изданий ВАК РФ и индексируемых в Scopus; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2.

## **Объем и структура работы**

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

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика клинического материала и методов исследования**

Исследование проводилось с 2019 по 2021 г.г. амбулаторно и стационарно в Клинике психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Согласно поставленным задачам, *критерии включения* больных в исследование были следующими: наличие на момент обследования симптомов АтД по критериям DSM-V; подписанное информированное добровольное

согласие пациента на участие в исследовании; возраст от 18 до 65 лет; отсутствие тяжелой соматической патологии. *Критериями невключения* являлись: депрессивное состояние в рамках расстройств шизофренического спектра; органических депрессий; депрессий, сочетанных с алкоголизмом и наркоманией; нежелание или неспособность пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании; беременность, кормление грудью; несоответствие указанным возрастным границам; тяжелая декомпенсированная соматическая патология на момент проведения 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.

Данные регистрировались в специально разработанной регистрационной карте обследования, в которую включались социально-демографические характеристики больных, анамнез жизни и заболевания, соматический, неврологический и психический статусы в начале исследования и в динамике на фоне терапии, проводимое лечение, его побочные действия и результаты.

На первом этапе исследования были изучены сравнительные социально-демографические характеристики и клинико-психопатологические особенности исследуемых групп.

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 проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности различных схем психофармакотерапии АтД в трех группах. Для лечения АтД у обследованных пациентов использовались различные психотропные средства и их сочетания (по усмотрению лечащего врача). Многие пациенты за время исследования перенесли не один эпизод депрессии и соответствующее количество раз обращались за медицинской помощью (амбулаторной или стационарной), в связи с чем за указанный период наблюдения было проанализировано 212 атипичных депрессивных эпизодов, из которых у больных БАР -106, РДР -53, ПД-28.

Для объективизации состояния и динамики психического состояния пациентов в исследовании были использованы следующие психометрические шкалы: MADRS, Q-LES-Q-SF, CGI-S и CGI-I. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistica13.

Общая социально-демографическая характеристика выборки представлена в **Таблице 1**.

Таблица 1 - Социально-демографические показатели

Показатель	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
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]
Мужчины, n (%)	17 (48,6)	4 (22,2)	6 (25,0)
Женщины, n (%)	18 (51,4)	14 (77,8)	18(75,0)
Уровень образования, n (%):			
• высшее образование;	21 (60,0)*	8 (44,4)*	7 (29,2)
• неоконченное высшее образование;	7 (20,0)	7 (38,9)	13 (54,2)*
• среднее профессиональное образование;	4 (11,4)	1 (5,6)	3(12,5)
• неоконченное среднее профессиональное образование.	3 (8,6)	2 (11,1)	1 (4,2)
Трудовой статус, n (%):			
• работают;	16 (45,7)	7 (38,9%)	9 (37,5%)
• не работают.	19 (54,3)	11 (61,1%)	15 (62,5%)

Продолжение таблицы 1

Семейный статус, n (%):			
• проживают в браке;	15 (42,9)*	5 (27,8)	3 (12,5)
• одиноки;	16 (45,7)	13 (72,2)	20 (83,3)*
• разведены.	4 (11,4)	-	1 (4,1)

Пациенты распределялись по подгруппам в зависимости от назначенной им схемы психофармакотерапии по усмотрению лечащего врача (**Таблица 2**).

Таблица 2 - Схемы психофармакотерапии атипичных депрессий, применявшиеся в исследовании.

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%)	-	-

*АД-антидепрессант, НЛ-нейролептик, НТ-нормотимик*  
\*– p <0,05; \*\*- p <0,001

Пациенты получали в стандартных терапевтических дозах нормотимики; типичные и атипичные нейролептики; антидепрессанты из групп СИОЗС, СИОЗСН, мелатонинергический антидепрессант агомелатин, ТЦА, серотониновый модулятор и стимулятор – вортиоксетин. В некоторых случаях применялись анксиолитики для усиления противотревожной терапии коротким курсом до 2-3-х недель в начале лечения (**Таблица 3**).

Таблица 3 - Препараты и дозы, применявшиеся в исследовании

Антидепрессант	Дозы (мг)	Нейролептик	Дозы, мг
	<b>СИОЗС</b>	Алимемазин	5-20
Пароксетин	20-30	Арипипразол	5-10
Флувоксамин	50-200	Кветиапин	6,25-200
Флуоксетин	20-40	Клозапин	50-200
Эсциталопрам	10-20	Оланзапин	5-20
	<b>СИОЗСН</b>	Перфеназин	2-8
Венлафаксин	75-225	Сульпирид	50-200
Дулоксетин	30-120	Тиаприд	100-200
	<b>ТЦА</b>	Тиоридазин	10-30
Амитриптилин	25-200	<b>Нормотимик</b>	<b>Дозы, мг</b>
Кломипрамин	75-150	Вальпроевая кислота	300-1000

Продолжение таблицы 3

<b>Мелатонинергический АД</b>		Карбамазепин	200-400
Агомелатин	25-50	Ламотриджин	75-250
<b>Серотониновый модулятор и стимулятор</b>		Лития карбонат	300-1200
Вортиоксетин	10-20	Топирамат	75-200
<b>Транквилизатор</b>		<b>Дозы, мг</b>	
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин		0,5-1,5	
Гидроксизин		25-100	
Этифоксин		50-200	

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Среди пациентов с АД больше всего оказалось с диагнозом БАР (46%), меньше всего - с РДР (23%), группа ПД заняла промежуточное положение (31%). Основные показатели течения заболевания представлены в **таблице 4**.

Таблица 4 - Основные показатели течения заболевания

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 (91,7%)*
• от 5 до 10;	6 (17,1%)	4 (22,2%)	2 (8,3%)
• от 10 до 20;	12 (34,3%)**	4 (22,2%)	0
• более 20.	4 (11,4%)	0	0
Средняя продолжительность депрессивного эпизода (M±δ), мес:	3,8±2,1	5,4±3,4	8,5±5,3**
*– p < 0,05; **– p < 0,01; ***– p < 0,001			

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, тем выше был показатель ИМТ.

До манифестации заболевания у пациентов с БАР аффективные колебания субклинического уровня встречались значительно чаще, чем в группе РДР (65,6% и 22,2% соответственно;  $p < 0,01$ ).

Наследственность пациентов в группах БАР и РДР значительно чаще была отягощена аффективными расстройствами (48,6% и 44,4% соответственно), по сравнению с группой 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. В группе БАР с сопоставимой частотой выделялись циклоидный, гипертимный, демонстративный преморбид (28,6, 22,9, 17,1% соответственно); в группе РДР – эмоционально-лабильный вариант встречался чаще, чем демонстративный (50 и 11,1% соответственно;  $p < 0,05$ ), также выделялся психастенический (27,8%); в группе ПД – психастенический преобладал по сравнению с демонстративным (83,3, 8,3% соответственно;  $p < 0,001$ ). Во всех группах характерным оказалось наличие обменно-эндокринных (19,5%) и сердечно-сосудистых заболеваний (14,3%). В группе БАР значительно чаще встречались обменно-эндокринные заболевания (31,4%;  $p < 0,05$ ); РДР - сердечно-сосудистые (38,9%;  $p < 0,05$ ); ПД – кожные и заболевания, связанные с желудочно-кишечным трактом (по - 25%;  $p < 0,05$ ). Сочетанное употребление алкоголя и ПАВ встречалось только среди пациентов группы БАР в 11,4% случаев. Почти в половине случаев (44,2%) во всей выборке регистрировался избыточный вес на основании ИМТ.

Различия в частоте атипичных симптомов не были статистически значимыми, за исключением гиперфагии, которая встречалась чаще в группе ПД (83,3%), по сравнению с группой БАР (57,1%;  $p < 0,05$ ). Остальные характеристики депрессивного эпизода в каждой группе представлены

в **таблице 5**: жалобы на адинамию преобладали в группе РДР, по сравнению с группой ПД; идеи самообвинения в группе БАР и РДР встречались одинаково часто, превышая эти показатели по сравнению с группой ПД; в группах БАР и РДР пациенты со сниженным аппетитом встречались чаще, чем в группе ПД; в группе ПД пациенты с поверхностным ночным сном встречались чаще, чем в группе БАР. У большинства обследованных пациентов преобладал тревожный аффект, однако, в группе ПД тревога регистрировалась значительно чаще, чем в группе РДР и группе БАР; тоскливое настроение достоверно чаще отмечалось у обследованных из группы РДР, чем в группе ПД, группа БАР занимала промежуточное положение. Суточные колебания самочувствия с ухудшением в утренние часы были более свойственны группам БАР и РДР, в отличие от ПД; ухудшение самочувствия в вечернее время в группе РДР выявлялось чаще, чем в группе БАР. Пациенты, имеющие сезонные колебания с преобладанием ухудшения самочувствия в осенне-зимний период, наиболее часто встречались в группах БАР и РДР, значительно реже в группе ПД. Сезонные колебания с ухудшением весной отмечались только в группе БАР. У пациентов с РДР жалобы на дереализацию регистрировались значительно чаще, чем в группах БАР и ПД. Суицидальные мысли возникали чаще в группе РДР, по сравнению с ПД, суицидальные попытки в анамнезе также. Панические атаки беспокоили чаще пациентов группы БАР по сравнению с группой ПД. Ипохондрические включения чаще регистрировались в группе ПД, по сравнению с БАР.

Таблица 5 – Основные характеристики депрессивного эпизода, n (%)

Типичные симптомы	БАР (n=35)	РДР (n=18)	ПД (n=24)
Адинамия	13(37,1%)	10(55,6%)*	6(25,0%)
Идеаторная заторможенность	12(34,3%)	11(61,1%)	9(37,5%)
Ангедония	2(5,7%)	1(5,6%)	1(4,2%)
Идеи самообвинения	23(65,7%)	13(72,2%)*	9(37,5%)

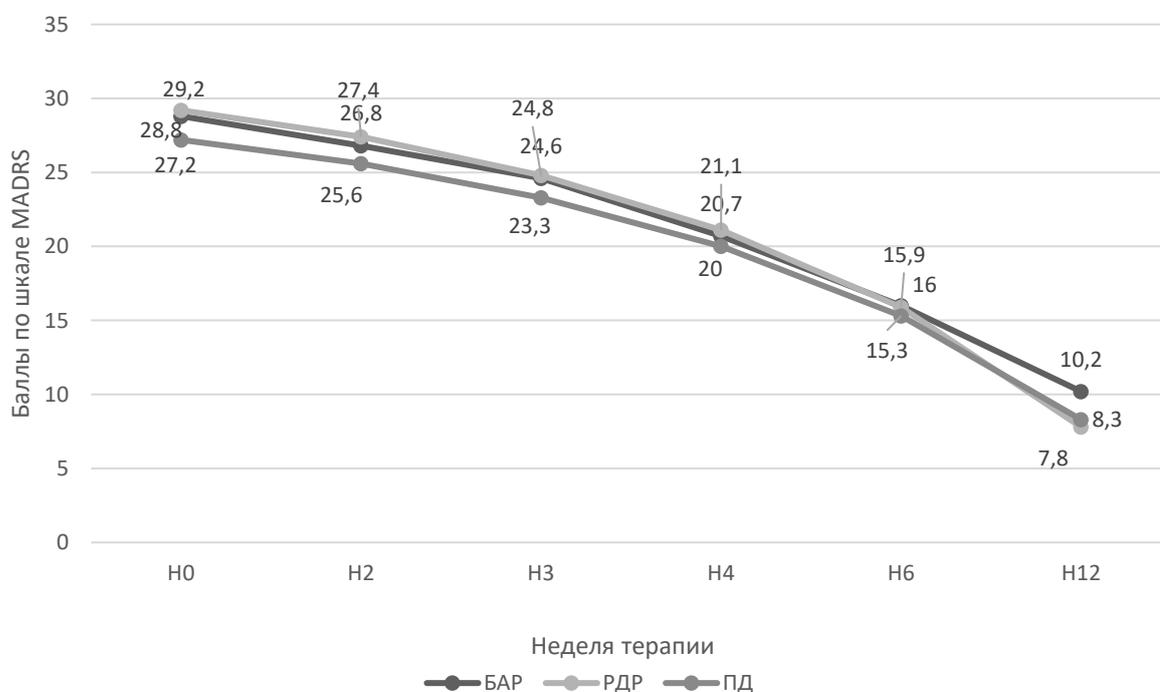
Продолжение таблицы 5

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%)
Снижение внимания	24(68,6%)	13(72,2%)	21(87,5%)
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%)
<b>Преобладающий аффект:</b> тревожный апатический тоскливый	(57,1%) (20%) (22,9%)	(50%) (5,6%) (44,4%)*	(83,3%)* (4,2%) (12,5%)
<b>Суточные колебания:</b> утром хуже вечером хуже	10(28,6%) 5(14,3%)	4(22,2%) 5(27,8%)	2(8,3%)** -
<b>Сезонные колебания:</b> осень-зима весна	15(42,9%)* 3(8,6%)	7(38,9%)* -	3(12,5%) -
Суицидальные мысли	21(60,0%)	13(72,2%)*	10(41,7%)
Суицидальные попытки в анамнезе	9(25,7%)	8(44,4%)*	4(16,7%)
<b>Коморбидные симптомы:</b>	<b>БАР (n=35)</b>	<b>РДР (n=18)</b>	<b>ПД (n=24)</b>
Обсессивно-компульсивные симптомы	4(11,4%)	1(5,6%)	2(8,3%)
Обсессивно-фобические симптомы	6(17,1%)	3(16,7%)	4(16,7%)
Панические атаки	18(51,4%)*	6(33,3%)	5(20,8%)
Ипохондрические включения	5(14,3%)	5(27,8%)	9(37,5%)*
Плаксивость	16(45,7%)	9(50,0%)	11(45,8%)
Раздражительность	18(51,4%)	9(50,0%)	8(33,3%)
*– p <0,05; **- p <0,01; ***- p <0,001			

## Терапия атипичных депрессий при БАР, РДР и ПД

Исходный средний балл по шкале MADRS у пациентов всех групп был сопоставим (29,2, 28,8 и 27,2 соответственно;  $p > 0,05$ ). Распределение по степени тяжести депрессии к началу исследования: в группе БАР – 60% -со средней степенью, 40% - с тяжелой; РДР – 50% со средней и 50% с тяжелой; ПД – 79,2% со средней и 20,8% с тяжелой. Ни в одной из групп не было легкой формы депрессии. Таким образом, в группе ПД чаще отмечалась депрессия средней степени тяжести, по сравнению с группой РДР (79,2 и 50% соответственно;  $p < 0,05$ ), тяжелая степень депрессии чаще фиксировалась в группе РДР, по сравнению с группой ПД (50 и 20,8% соответственно;  $p < 0,05$ ). Степень редукции симптоматики у пациентов каждой из трех групп от начала лечения до 12-ой недели терапии была разной (**Рисунок 1**), однако различия не достигали статистической значимости: при БАР она составляла 64,6%, при РДР – 73,3%, при ПД – 69,5% ( $p > 0,05$ ).

Рисунок 1 - Динамика среднего балла по шкале MADRS у пациентов трех групп



Результаты, полученные при анализе редукции баллов по шкале MADRS, подтверждаются динамикой показателей по шкалам CGI-S и CGI-I (Рисунок 2-3). К концу 12 недели терапии ни в одной из групп не зарегистрировано 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 2 - Динамика состояния пациентов трех групп по шкале CGI-S до начала терапии (Н0) и на 12-й неделе лечения (Н12) ( $p < 0,05$ )

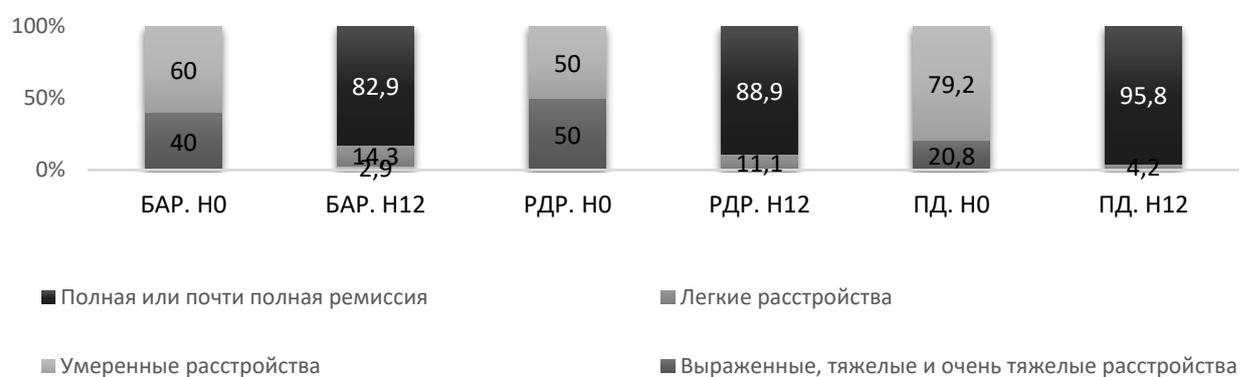


Рисунок 3 - Динамика состояния пациентов трех групп по шкале CGI-I в начале 2-й недели (Н2) и в конце 12-й недели лечения ( $p < 0,05$ )



Внутри каждой группы проводилось сравнение редукции симптоматики по шкале MADRS в зависимости от применяемой схемы лечения. В группе БАР меньшая эффективность была отмечена при применении схем, не включавших АД, что выявлялось уже с начала 2-й недели терапии и сохранялось до конца исследования. Число пациентов, у которых снижение балла по шкале MADRS составляло  $\geq 50\%$ , было достоверно выше среди

пациентов, получавших АД: 75,0% - при использовании схемы АД + НЛ; 77,1% - при использовании схемы АД + НТ и 78,1% – схемы АД + НТ + НЛ по сравнению с 44,0% при назначении монотерапии НТ ( $p < 0,001$ ) и с 48,6% – при применении схемы НТ + НЛ ( $p < 0,05$ ).

В группе РДР большая эффективность была отмечена при монотерапии АД, где количество респондеров было достоверно выше - 93,2% по сравнению с 65,4% при использовании схемы АД + НЛ ( $p < 0,05$ ), а также по сравнению с 66,1% - при комбинации АД + НТ ( $p < 0,05$ ) и 68,5% – АД + НТ + НЛ ( $p < 0,05$ ).

В группе ПД также наибольшая эффективность установлена при монотерапии АД, где число респондеров было значимо выше (91,5%) по сравнению с 64,3% при использовании схемы АД + НЛ ( $p < 0,05$ ), а также по сравнению с 59,9% - АД + НТ ( $p < 0,05$ ) и 62,1% – АД + НТ + НЛ ( $p < 0,05$ ).

Во всех группах применялись АД в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Чаще всего использовались: агомелатин, венлафаксин, вортиоксетин и amitриптилин. В группе БАР при оценке эффективности терапии (путем сравнения разницы баллов по шкале MADRS до начала и в конце лечения) в зависимости от использованного в схеме АД лучшие результаты демонстрировало применение агомелатина, вортиоксетина и СИОЗС ( $p < 0,01$ ); в группе РДР - агомелатина, СИОЗСН и СИОЗС ( $p = 0,01$ ); ПД - агомелатина и вортиоксетина ( $p < 0,001$ ). Назначение конкретных НЛ и НТ значимого влияния на результаты терапии не оказало, за исключением присоединения к схеме лечения АД сульпирида в группе ПД (по сравнению с отсутствием в схеме лечения нейрорептика) ( $p < 0,05$ ). Наиболее часто применяемыми и эффективными оказались препараты, не усиливающие основную симптоматику атипичной депрессии (не повышающие дневную сонливость, тревогу, аппетит, не вызывая тем самым прибавку в весе).

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 ( $p < 0,01$ ).

## 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 использовать современные препараты, 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Тювина НА, Прохорова СВ, Максимова ТН, **Вербицкая МС**. Когнитивные нарушения при депрессии и болезни Альцгеймера: дифференциальная диагностика и подходы к терапии. // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2019. – Т.11, № 3. – С.116-123. [Scopus].
2. Тювина НА, **Вербицкая МС**, Столярова АЕ. Атипичная депрессия: критерии выделения, систематика, подходы к терапии. // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2020. – Т.12, №2. – С. 98–103. [Scopus].
3. **Вербицкая МС**, Кренкель ГЛ. Атипичные депрессии: клинические особенности при различных аффективных расстройствах. // В кн.: 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 МС**, Тювина НА, Кренкель ГЛ, Ефремова ЕН, Столярова АЕ. Атипичная депрессия при биполярном аффективном расстройстве:

клинический случай. // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2020. – Т. 12, №6. – С. 144–150. [Scopus].

5. Тювина НА, Столярова АЕ, Морозова ВД, **Вербицкая МС.** Гендерные различия в клинической картине депрессии и течении биполярного аффективного расстройства. // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2021. – Т. 13, №2. – С. 47–55. [Scopus].

6. **Вербицкая МС.** Коморбидность атипичного депрессивного синдрома с психическими и соматическими расстройствами. // В кн.: 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 МС,** Тювина НА, Тюльпин ЮГ, Кренкель ГЛ. Сравнительная оценка психофармакотерапии атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий. // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2022. - № 1. – С. 52-59 [Scopus].

8. Тювина НА, **Вербицкая МС,** Кренкель ГЛ, Ефремова ЕН. Клинические особенности атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий. // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2022. - № 2. – С. 56-63 [Scopus].

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – антидепрессант

АтД – атипичный депрессивный синдром

БАР – биполярное аффективное расстройство

ИМТ – индекс массы тела

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

НЛ – нейролептик

НТ – нормотимик (стабилизатор настроения)

ПАВ – психоактивные вещества

ПД – психогенные депрессии

РДР – рекуррентное депрессивное расстройство

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (антидепрессанты «двойного действия»)

ТЦА – трициклические антидепрессанты

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