

**МАГОМЕДОВА ДИАНА ОЛЕГОВНА**

**КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕПРЕССИЙ  
В РЕМИССИИ ПРИСТУПООБРАЗНОЙ ШИЗОФРЕНИИ**

14.01.06 – Психиатрия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Москва – 2019**

Диссертационная 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:**

**Шмилович Андрей Аркадьевич** – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, кафедра психиатрии и медицинской психологии, заведующий кафедрой

**Овсянников Сергей Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, профессор кафедры

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ)

**Защита состоится** «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.07 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного Совета Д 208.040.07  
доктор медицинских наук, профессор

**Дамулин Игорь Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования** обусловлена широкой распространенностью депрессивных состояний, развивающихся при шизофрении в период ремиссии (постшизофренических депрессий, ПШД), а так же отсутствием единой точки зрения в отношении их диагностики, типологии и терапевтической тактики.

По данным разных исследователей, их распространенность депрессивных состояний среди больных шизофренией колеблется от 25 до 72%. К настоящему времени опубликовано множество работ, отражающих различные точки зрения на генез этих расстройств. В ряде исследований ПШД рассматриваются как проявление шизофренического процесса (Абрамова И.В., 1988, Siris S.G. et al., 1988, Docherty N.M., 1996). В других работах формирование ПШД расценено как «обнажение» депрессивной симптоматики, существовавшей в сочетании с параноидной в структуре приступа (Craig T.J. et al., 1985, Mueller P.S. 1989). Имеется также мнение о том, что подобные депрессии представляют собой биологическую реакцию организма на «истощивший» его психоз (Чайка Ю.Ю., 1999). Также некоторыми авторами была высказана гипотеза о коморбидности депрессии и шизофрении, подразумевающая, что ПШД является самостоятельным, отдельным от шизофрении, заболеванием (Möller H.J., 1982).

Существуют также точки зрения, что в происхождении ПШД значительную роль играют нейролептическая терапия (Mauri M.C. et al., 1995), ассоциированные с ней экстрапирамидные расстройства (Van Putten T. et al., 1978, Narrow M. et al., 1991, Górná K., et al., 2007, Бубнова Ю.С. и соавт., 2012), негативная симптоматика (Chemerinski E., et al., 2008), и формирование шизофренического дефекта (Andreasen N., 1985, Наджаров Р.А. 1985, Чайка Ю.Ю., 1999,) а также психологическая реакция на перенесенный психоз (Roth S., 1970, Andreasen N., 1985, Ильина Н.А., 2006).

Опубликованы также работы, посвященные выделению клинических форм ПШД и закономерностям их динамики (Шумская К.Н., 1999, Конева О.В., 2009). В ряде исследований (McGlashan T., et al., 1976, Дресвянников В.Л., 2007) депрессии, развивающиеся после шизофренического психоза, подразделяются в

зависимости от сроков возникновения на постпсихотические (непосредственно после редукции симптоматики острого психоза) и постшизофренические (спустя минимум полгода после окончания приступа).

Термин «постшизофреническая депрессия» впервые введен в МКБ-10 только в 1994 г. под рубрикой F20.4. Однако выделение этого расстройства в самостоятельную рубрику не только не решило, но и сделало еще более актуальными вопросы уточнения клинико-диагностических критериев ПШД, психопатологических проявлений и нозологической квалификации.

Подобное разнообразие взглядов и значительная противоречивость данных, касающихся всех аспектов этих расстройств, указывает на несомненную актуальность данной проблематики и необходимость дифференцированного подхода к терапии постшизофренических депрессий с учетом их генеза, клинической картины и прогностической значимости.

**Цель исследования.** Изучение клинических особенностей депрессий в период ремиссии приступообразной шизофрении и предложение рекомендаций по их лечению.

**Задачи исследования.**

1. Определить генез депрессивных расстройств у пациентов с приступообразной шизофренией в период ремиссии.
2. Описать особенности их клинико-психопатологической структуры.
3. Сравнить эффективность различных психофармакотерапевтических средств при лечении больных с постшизофреническими депрессиями.
4. Оценить прогностическую значимость ПШД.
5. Разработать рекомендации по терапии ПШД.

**Научная новизна исследования.** Впервые проведено сравнительное исследование постшизофренических депрессивных расстройств в зависимости от их генеза и сроков возникновения (как вскоре после редукции острого психоза, так и на отдаленных этапах). В соответствии с этим выделено два основных типа ПШД, к каждому из которых подразделяется на два подтипа. Показаны различия в клинико-психопатологической картине этих состояний, а также особенности

течения шизофренического процесса, являющегося «фоном» для того или иного варианта ПШД. Изучена эффективность различных подходов при лечении обоих вариантов постшизофренических депрессий. Показано, что присоединение к схеме лечения антидепрессантов значительно повышает эффективность терапевтических мероприятий и ускоряет выход из депрессивного состояния.

**Практическая значимость результатов исследования.** Выявленные особенности депрессий, развивающихся в ремиссии приступообразных форм шизофрении, будут способствовать их более точной дифференциальной диагностике и улучшению понимания их природы. Разработанные дифференцированные терапевтические подходы позволят более эффективно осуществлять лечение различных вариантов ПШД.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Депрессии, развивающиеся в ремиссии приступообразной шизофрении, не однородны по своему происхождению и срокам формирования.
2. Существует непосредственная связь между генезом, сроками развития депрессий и их клинической картиной.
3. Включение в схему лечения антидепрессантов значительно повышает эффективность терапевтических мероприятий и ускоряет выход из депрессивного состояния.
4. Проведение рациональной психотерапии, наряду с медикаментозным лечением, повышает эффективность терапии ПШД реактивной природы.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Разработанные в исследовании принципы диагностики и терапии депрессивных состояний в ремиссии приступообразной шизофрении применяются в лечебном процессе в клинике психиатрии им. С.С. Корсакова УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет).

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы доложены на ежегодной научно-практической конференции «Актуальные проблемы терапии психических расстройств» кафедры психиатрии и наркологии

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет) (26 апреля 2017 г.).

Диссертация апробирована на конференции кафедры психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет) (протокол № 29 от 28 июня 2017 г.).

**Личный вклад автора** является определяющим на всех этапах исследования. Автором самостоятельно были выполнены все этапы научно-квалификационной работы: анализ литературных источников, сбор материала исследования, наблюдение и лечение пациентов с ПШД, обработка клинических данных, их статистический анализ, обобщение полученных результатов, исследованы различные терапевтические тактики, выявлены наиболее эффективные из них, результаты исследования изложены автором в тексте диссертации.

**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 проведенного исследования соответствуют области исследования специальности «Психиатрия».

**Структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 117 страницах текста (основной текст – 101 страница) и содержит введение, 4 главы, заключение, практические рекомендации, список цитированной литературы из 150 источников (из них 65 отечественных, 85 иностранных). Диссертация содержит 10 рисунков, 17 таблиц и 4 клинических иллюстрации.

**Публикации.** По результатам работы опубликовано 4 печатных работы (список приведен в конце автореферата), из них 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки РФ.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными целью и задачами для исследования было отобрано 88 пациентов, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в клинике психиатрии им. С.С. Корсакова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), УКБ №3 в период с 2014 по 2017 гг. Изучено 200 эпизодов постшизофренической депрессии\*. *Критериями включения* являлись: верифицированный диагноз шубообразной или рекуррентной шизофрении в соответствии с критериями МКБ-10; период лекарственной ремиссии; наличие депрессивной симптоматики, не достигающей психотического регистра; информированное добровольное согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения*: возраст меньше 17 и старше 60 лет; наличие у пациентов тяжелой декомпенсированной соматической и неврологической патологии; органическое поражение головного мозга, диагностированное согласно критериям МКБ-10; синдром зависимости от алкоголя и других психоактивных веществ, соответствующий критериям МКБ-10; беременность и послеродовой период; отказ от участия в исследовании.

Состояние больных оценивалось клинико-психопатологическим *методом* на момент начала исследования, а также в динамике на фоне применяемого лечения. В дальнейшем проводилось катamnестическое наблюдение в течение  $2,37 \pm 0,58$  года. Для сбора клинического материала была разработана индивидуальная регистрационная карта, включающая все данные, необходимые для выполнения задач исследования.

Для объективизации полученных данных использовались стандартизированные психометрические шкалы: шкала депрессии Калгари у больных шизофренией (Calgary depression schizophrenia scale, CDSS), субшкала оценки негативных симптомов, входящая в шкалу оценки позитивных и

---

\* один и тот же больной мог перенести несколько эпизодов депрессии в течение периода наблюдения

негативных синдромов (Negative Subscale PANSS), а также в рамках шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) – субшкала оценки тяжести заболевания (CGI-Severity, CGI-S) и субшкала оценки улучшения состояния (CGI-Improvement, CGI-I). Статистическая обработка проводилась с использованием программных пакетов Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2010.

Социально-демографические характеристики обследованных больных представлены в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных больных

Показатель	Значение
Количество больных	88 (100,00%)
Количество эпизодов депрессии	200 (100,00%)
<b>Пол:</b> Мужской	54 (61,4%)
Женский	34 (38,6%)
<b>Возраст</b>	21 – 60 лет (37,6±3,5)
<b>Образование:</b> Высшее	60 (68,18%)
Неоконченное высшее	16 (18,18%)
Среднее-специальное	12 (13,64%)
<b>Трудоустроенность:</b> Работает/учится	22 (25,00%)
Не работает/инвалид	66 (75,00%)
<b>Семейное положение:</b> Состоят в браке	34 (38,64%)
Никогда не состояли в браке	44 (50,00%)
В разводе	10 (11,36%)

Исследованы особенности течения болезни на всем ее протяжении.

Характеристики, изученные в исследовании, отображены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристики течения заболевания

Показатель	Значение
Общая длительность болезни	2,2 до 28 лет (13,2±1,9)
Количество психотических приступов, предшествовавших развитию ПШД	1 – 7 (2,3±0,3)
Длительность болезни до развития первого эпизода ПШД	0,3 до 23,3 лет (6,8±1,4)
Продолжительность депрессивных приступов (мес.)	1 мес. – 4,7 лет (4,2±0,8 мес.)
Тяжесть депрессивной симптоматики (CDSS)	7 – 27 баллов (16,72±0,72)
Выраженность негативной симптоматики (PANSS negative)	7 – 49 баллов (27,6±1,1)
Клиническая структура приступа, предшествовавшего развитию ПШД	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Параноидные 84 (42,0%)</li> <li>▪ Депрессивно-параноидные 90 (45,0%)</li> <li>▪ Маниакально-параноидные 20 (10,0%)</li> <li>▪ С кататонической симптоматикой 6 (3,0%)</li> </ul>

При рассмотрении особенностей депрессивного синдрома было обнаружено, что часть депрессий развивается в четкой связи с теми или иными психотравмирующими факторами, тогда как другие депрессии формируются непосредственно в структуре шизофренического процесса. На основании этого наблюдения все изученные случаи были разделены клинико-психопатологическим методом на 2 группы. Таким образом, *группу 1* составили *эндогенные* депрессии – 162 случая (81,00%) у 62 больных (70,45%), *группу 2* представляли собой *реактивные* депрессии – 38 случаев (19,00%) у 26 больных (29,55%). Разница в количестве наблюдений обуславливается относительной редкостью реактивных состояний у больных шизофренией в виду имеющейся у них негативной симптоматики той или иной степени выраженности.

В таблице 3 представлена сравнительная характеристика социально-демографических показателей больных в обеих группах.

Таблица 3. Сравнение социально-демографических данных больных в двух группах

Показатель	1. Эндогенные	2. Реактивные
Количество больных	62 (70,45%)	26 (29,55%)
Количество эпизодов депрессии	162 (81%)	38 (19%)
<b>Пол:</b> Мужской	36 (58,06%)	18 (69,23%)
Женский	26 (41,94%)	8 (30,77%)
<b>Возраст</b>	40,97±3,68	33,15 ±6,96
<b>Трудоустроенность:</b> Работает/учится	8 (12,90%) *	14 (53,85%) *
Не работает/инвалид	54 (87,10%) *	12 (46,15%) *
<b>Образование:</b> Высшее	44 (70,97%)	16 (61,54%)
Неоконченное высшее	8 (12,90%)	8 (30,77%)
Среднее-специальное	10 (16,13%)	2 (7,69%)
<b>Семейное положение:</b> Состоят в браке	26 (41,94%)	8 (30,77%)
Никогда не состояли в браке	26 (41,94%) *	18 (69,23%)*
В разводе	10 (16,12%)*	0

\*  $p \leq 0,05$

В группе 1 было отмечено достоверно большее число неработающих и инвалидизированных больных по сравнению с группой 2; тогда как работающих либо учащихся пациентов достоверно больше в группе 2, чем в группе 1. По семейному положению в группе 1 было достоверно больше больных, находящихся на момент исследования в разводе; в то время как в группе 2 наибольшее число больных никогда не состояли в браке, а разведенных не было

вовсе, что может быть объяснено более молодым возрастом пациентов этой группы. Эти данные свидетельствуют о лучшей социально-трудовой адаптации больных во 2-й группе.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В каждом отдельном случае было проанализировано течение шизофренического процесса на всем его протяжении, а так же структура психотических эпизодов и следующих за ними депрессивных. При анализе клинической картины депрессивных состояний у больных обеих групп были выделены тоскливые, тревожные, апатические и астенические депрессии (таблица 4). Выявлено достоверное преобладание более аффективно «ярких», т.е. тоскливых и тревожных депрессивных состояний в группе 2, чем в группе 1. В свою очередь, апатические и астенические депрессивные состояния встречались лишь в группе 1.

Таблица 4. Клиническая структура депрессий

	<b>1. Эндогенные</b>	<b>2. Реактивные</b>
Тоскливые	24 (14,82%) *	33 (86,84%) *
Тревожные	54 (33,33%) *	5 (13,16%) *
Апатические	48 (26,63%) *	0
Астенические	36 (22,22%) *	0

\*  $p \leq 0,05$

Анализ тяжести депрессивных эпизодов по шкале Калгари (CDSS) не выявил достоверных различий в обеих группах (таблица 5).

Таблица 5. Тяжесть депрессивного приступа

	<b>1. Эндогенные</b>	<b>2. Реактивные</b>
Легкая	54 (33,33%)	18 (47,37%)
Умеренная	98 (60,50%)	18 (47,37%)
Тяжелая	10 (6,17%)	2 (5,26%)
Средний балл (CDSS)	17,17±0,77	14,79±1,77

При изучении клинической картины психотических приступов, предшествовавших развитию депрессии, в обеих группах достоверных различий также не обнаружено (таблица 6).

Таблица 6. Клиническая картина предшествующих психотических приступов

Типы приступов	1. Эндогенные	2. Реактивные
Параноидные и галлюцинаторно-параноидные	64 (39,51%)	18 (47,37%)
Депрессивно-параноидные	80 (49,38%)	16 (42,10%)
Маниакально-параноидные	12 (7,41%)	4 (10,53%)
С кататонической симптоматикой	6 (3,70%)	0

При анализе течения заболевания было выявлено, что эндогенные депрессии отличаются достоверно большей продолжительностью, нежели реактивные. Количество психотических приступов, предшествовавших развитию депрессивного состояния, в группе 1 также было достоверно больше, чем в группе 2; как и продолжительность ремиссии после перенесенного психоза до момента развития депрессии. Негативная симптоматика была достоверно более выраженной у больных в группе 1, по сравнению с группой 2 (таблица 7).

Таблица 7. Характеристики течения заболевания

Показатель	1. Эндогенные	2. Реактивные
Длительность депрессивных приступов (мес.)	5,89±0,94 *	3,61±1,02 *
Количество психотических приступов, предшествовавших депрессии	2,81±0,31 *	2,11±0,35 *
Продолжительность ремиссии до момента развития депрессии (мес.)	70,19±15,05 *	27,75±9,50 *
Выраженность негативной симптоматики (PANSS negative)	29,19±1,08 *	20,61±2,91 *

\* Достоверные различия с учетом доверительных интервалов

Было установлено, что значительная часть постпсихотических депрессий развивается в течение первых 6 мес. после манифеста шизофренического процесса, тогда как остальные – на более отдаленных этапах, что подтверждается при графическом отображении сроков развития депрессий (рисунок 1). На основании этой закономерности как эндогенные, так и реактивные депрессии были подразделены на ранние и поздние (рисунок 2).

К числу ранних эндогенных депрессий относились состояния, развивавшиеся непосредственно после редукции острой психопатологической симптоматики – подгруппа 1А (22 эпизода (11%)) – *постпсихотические депрессии*, поздние же эндогенные депрессии были обозначены как *отсроченные аффективные эпизоды* – подгруппа 1В (140 эпизодов (70%)).

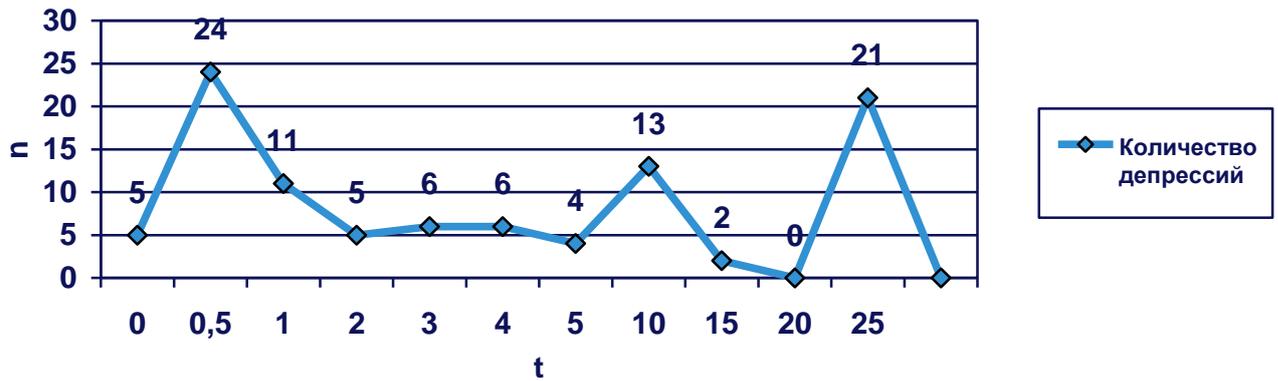


Рисунок 1. Сроки развития депрессий



Рисунок 2. Систематика постпсихотической депрессии

Ранние реактивные депрессии были напрямую связаны с меньшей выраженностью у больных негативной симптоматики и представляли собой психопатологическую реакцию на наличие психического заболевания и сопутствующих ему ограничений. Эти состояния обозначены нами как *нозогенные* ПШД – подгруппа 2А (20 случаев (10%)). Поздние же реактивные депрессии – *психогенные* ПШД, подгруппа 2В (18 случаев (9%)) – представляли собой реакцию больных на различные психотравмирующие ситуации в семье или на работе.

Эта закономерность наглядно подтверждается при расчете средних значений продолжительности ремиссии после редукции симптоматики острого психоза до момента развития ПШД (таблица 8).

Таблица 8. Длительность ремиссии до момента развития депрессии (мес.)

1. Эндогенные		2. Реактивные	
1А. Постпсихотические депрессии	1В. Отсроченные аффективные эпизоды	2А. Нозогенные	2В. Психогенные
1,76±1,50 *	81,92±16,77 *	9,89±4,11 *	43,80±15,33 *

\* Достоверные различия с учетом доверительных интервалов

При сравнении этого показателя между обеими подгруппами в каждой группе, получены существенные достоверные различия. Так, в группе эндогенных ПШД постпсихотические депрессии развиваются спустя довольно краткий промежуток времени после редукции психоза тогда как отсроченные аффективные эпизоды – на значительно более отдаленных этапах. В группе реактивных ПШД нозогенные депрессии возникают через 0,5 – 1 год после редукции шизофренического психоза, а психогенные развиваются значительно позже – спустя годы.

В подгруппу постпсихотических депрессий вошли 22 (13,58%) эпизода депрессии у 14 (22,58%) больных. Подгруппа отсроченных аффективных эпизодов оказалась наиболее многочисленной – 140 (86,42%) случаев депрессии у 48 (77,42%) больных. По социально-демографическим показателям обе подгруппы были однородны.

При анализе клинической картины (таблица 9) выявлено достоверное преобладание депрессий апатической структуры в подгруппе 1А, по сравнению с подгруппой 1В, а также в рамках самой подгруппы 1А по сравнению с депрессиями какой-либо другой структуры.

Таблица 9. Клиническая структура эндогенных ПШД

	1А. Постпсихотические депрессии	1В. Отсроченные аффективные эпизоды
Тоскливые	4 (18,18%)	20 (14,29%)
Тревожные	2 (9,09%) *	52 (37,14%) *
Апатические	14 (63,64%) *	34 (24,29%) *
Астенические	2 (9,09%)	34 (24,29%)

\*  $p \leq 0,05$

В то же время в подгруппе 1В достоверно чаще встречаются тревожные депрессии, нежели в подгруппе 1А, а также их удельный вес достоверно больше в пределах самой подгруппы 1В по сравнению с прочими депрессиями.

Исследование степени выраженности депрессивной симптоматики не выявило достоверных различий между подгруппами (таблица 10). Таким образом, как для постпсихотических депрессий, так и для отсроченных аффективных эпизодов может быть характерна любая степень тяжести. В целом для депрессий обоих подтипов эндогенных ПШД более характерна симптоматика умеренной степени тяжести.

Таблица 10. Тяжесть эндогенного депрессивного приступа (CDSS)

	<b>1А. Постпсихотические депрессии</b>	<b>1В. Отсроченные аффективные эпизоды</b>
Легкая	8 (36,36%)	46 (32,86%)
Умеренная	12 (54,55%)	86 (61,43%)
Тяжелая	2 (9,09%)	8 (5,71%)
Средний балл по CDSS	17,23±0,99	17,16±0,83

Анализ продолжительности депрессий не выявил достоверных различий между обеими подгруппами (таблица 11). Аналогично не обнаружено различий и в количестве психотических приступов, предшествовавших развитию депрессии.

Таблица 11. Характеристики течения заболевания в группе эндогенных ПШД

<b>Показатель</b>	<b>1А. Постпсихотические депрессии</b>	<b>1В. Отсроченные аффективные эпизоды</b>
Длительность депрессивных приступов (мес.)	2,82±1,02	4,59±1,54
Количество психотических приступов, предшествовавших депрессии	3,55±1,03	2,69±0,31
Выраженность негативной симптоматики (PANSS negative)	33,91±1,92 *	28,44±1,17 *

\* Достоверные различия с учетом доверительных интервалов

Негативная симптоматика была достоверно более выраженной в подгруппе 1А по сравнению с подгруппой 1В.

При изучении клинико-психопатологической структуры предшествовавших шизофренических психозов было выявлено, что формирование эндогенных ПШД возможно после психотических приступов любой структуры из рассмотренных в

исследовании: параноидных/ галлюцинаторно-параноидных, депрессивно-параноидных, маниакально-параноидных, а также после приступов с выраженной кататонической симптоматикой (таблица 12).

Таблица 12. Клиническая картина предшествующих психотических приступов

Типы приступов	1А. Постпсихотические депрессии	1В. Отсроченные аффективные эпизоды
Параноидные и галлюцинаторно-параноидные	12 (54,55%)*	52 (37,14%)*
Депрессивно-параноидные	8 (36,36%)*	72 (51,43%)*
Маниакально-параноидные	2 (9,09%)	10 (7,14%)
С кататонической симптоматикой	0	6 (4,29%)

\*  $p \leq 0,05$

Постпсихотические ПШД развиваются преимущественно после параноидных и галлюцинаторно-параноидных психозов. В свою очередь, отсроченные аффективные эпизоды достоверно чаще формируются после приступов депрессивно-параноидной структуры.

Таким образом, эндогенные ПШД в целом развиваются у менее сохранных пациентов, с большей выраженностью негативной симптоматики и низким уровнем социально-трудовой адаптации. Наиболее выраженная негативная симптоматика отмечается у больных с постпсихотическими ПШД по сравнению с отсроченными аффективными эпизодами. Для эндогенных ПШД характерен, в целом, менее «яркий» апатический и астенический аффект. Тем не менее, среди отсроченных аффективных эпизодов отмечается большая частота тревожно-депрессивных состояний по сравнению с постпсихотическими депрессиями. Достоверных различий в тяжести и продолжительности депрессивного синдрома между депрессиями обоих подтипов нет. Формированию постпсихотических депрессий чаще предшествуют параноидные и галлюцинаторно-параноидные шизофренические психозы. Отсроченные аффективные эпизоды развиваются чаще после приступов депрессивно-параноидной структуры.

Реактивные ПШД подразделены на нозогенные (подгруппа 2А), возникающие в ремиссии на ранних сроках, и психогенные (подгруппа 2В), формирующиеся позднее. В подгруппу 2А вошли 20 (52,63%) эпизодов депрессии

у 12 (46,15%) пациентов в возрасте, в среднем,  $25,33 \pm 3,06$  лет. К подгруппе 2В отнесены 18 (47,37%) эпизодов депрессии у 14 (53,85%) пациентов со средним возрастом  $39,86 \pm 10,51$  лет. Больные в подгруппе 2А достоверно моложе, чем в подгруппе 2В. По половому составу подгруппы оказались неоднородны. В подгруппе 2В не оказалось женщин, что обусловлено особенностями подбора пациентов для исследования (преимущественно в мужском отделении).

Нозогенные депрессии развивались у обследованных больных с высоким уровнем критического отношения к болезни. Эти состояния формировались вскоре после редукции острой психопатологической симптоматики как ответ на осознание больным факта наличия у него психического заболевания и связанные с ним последующие социально-трудовые ограничения, а также на ощущение собственной измененности после перенесенного психоза. Психогенные депрессии развивались на более поздних этапах шизофренического процесса в ответ на разнообразные психотравмирующие ситуации, такие как смерть близких, развод или разрыв романтических отношений, ссоры с близкими, потеря работы или сложности в трудоустройстве. Эти состояния имеют ряд атипичных черт. Среди жалоб больных доминирующей является ощущение «внутреннего беспокойства», «чувство тревоги». Однако, несмотря на такую аффективную «окраску» этих депрессий, в жалобах больных произошедшая психотравмирующая ситуация отражалась неотчетливо за счет выраженной негативной симптоматики.

В трудоустроенности различий выявлено не было. Уровень образования в обеих подгруппах оказался высоким, при этом больные в подгруппе 2А чаще имели незаконченное высшее образование, что объясняется их более молодым возрастом; в подгруппе 2В большее число больных имело высшее образование. В семейном положении больных достоверных различий между двумя подгруппами не выявлено.

По доминирующему аффекту среди реактивных ПШД встречались тоскливые и тревожные депрессии (таблица 13). Было установлено, что для нозогенных депрессий более характерен тоскливый аффект, чем для психогенных, у которых наблюдались исключительно тревожно-депрессивные

состояния. При этом, если рассматривать отдельно нозогенные депрессии, можно отметить, что тоскливый аффект встречается все же реже, нежели тревожный.

Таблица 13. Клиническая структура реактивных ПШД

	<b>2А. Нозогенные</b>	<b>2В. Психогенные</b>
Тоскливые	8 (40,00%) *	0
Тревожные	12 (60,00%) *	18 (100%) *

\*  $p \leq 0,05$

Изучение тяжести депрессивной симптоматики (таблица 14) позволило установить, что среди нозогенных депрессий достоверно чаще встречаются депрессивные состояния легкой выраженности (80,00%) по сравнению с психогенными (11,11%). В свою очередь, психогенные депрессии чаще характеризуются умеренной тяжестью симптоматики. Эту закономерность иллюстрирует суммарный балл по шкале Калгари (CDSS) достоверно меньший в подгруппе 2А, чем в подгруппе 2В.

Таблица 14. Тяжесть реактивных ПШД (CDSS)

	<b>2А. Нозогенные</b>	<b>2В. Психогенные</b>
Легкая	16 (80,00%) *	2 (11,11%) *
Умеренная	2 (10,00%) *	16 (88,89%) *
Тяжелая	2 (10,00%)	0
Суммарный балл (CDSS)	10,50±1,77 **	19,19±0,76 **

\*  $p \leq 0,05$  \*\* Достоверные различия с учетом доверительных интервалов

Клиническая структура и количество шизофренических психозов, перенесенных больным до развития депрессивного состояния, не играют существенной роли в формировании как нозогенных, так и психогенных ПШД (таблицы 15, 16). Длительность депрессий в обеих подгруппах оказалась

Таблица 15. Клиническая картина предшествующих психотических приступов

<b>Типы приступов</b>	<b>2А. Нозогенные</b>	<b>2В. Психогенные</b>
Параноидные и галлюцинаторно-параноидные	8 (44,45%)	10 (50,00%)
Депрессивно-параноидные	6 (33,33%)	8 (40,00%)
Маниакально-параноидные	4 (22,22%)	2 (10,00%)

Таблица 16. Характеристики течения заболевания в группе реактивных ПШД

Показатель	2А. Нозогенные	2В. Психогенные
Длительность депрессивных приступов (мес.)	3,4±0,85	3,83±1,20
Количество психотических приступов, предшествовавших депрессии	1,89±0,41	2,30±0,58
Выраженность негативной симптоматики (PANSS negative)	12,67±1,67 *	27,75±2,72 *

\* Достоверные различия с учетом доверительных интервалов

симптоматики у больных в подгруппе 2А значительно меньше, чем в подгруппе 2В (таблица 16).

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что реактивные ПШД формируются у более сохранных больных, с менее выраженной негативной симптоматикой и более качественной социально-трудовой адаптацией. Депрессии этого типа отличаются более яркой аффективной «окраской» по сравнению с эндогенными. Длительность реактивных депрессивных состояний примерно эквивалентна для обоих подтипов. Характер, а также количество предшествующих психотических приступов не влияют на вероятность развития того или иного подтипа депрессий. Нозогенные депрессии характерны, в среднем, для более молодых больных и представлены тоскливым и тревожным аффектом легкой степени тяжести. Психогенные ПШД встречаются у больных более старшего возраста и проявляются тревожно-депрессивной симптоматикой, чаще умеренной степени тяжести. При этом в жалобах больных психотравмирующая ситуация отражена неотчетливо.

Выбор наиболее эффективного подхода к лечению постпсихозических депрессий – одна из основных проблем, рассматриваемых в настоящем исследовании. При лечении обследованных больных применялись два различных терапевтических подхода: продолжение приема нейролептиков (НЛ), применяемых в качестве поддерживающей терапии, с повышением их дозировок или же комбинированная терапия нейролептиками и антидепрессантами (АД) различных фармакологических групп. Непосредственно в ходе представленного исследования были пролечены 72 случая ПШД, из них 50 случаев эндогенных депрессий и 22 случая реактивных (рисунок 3).

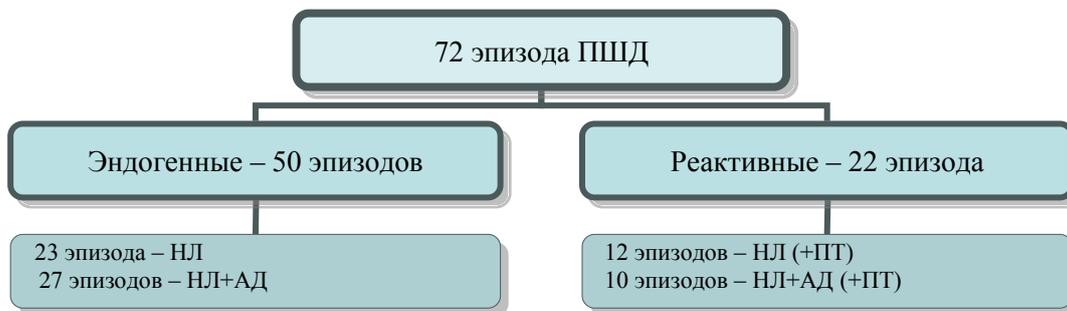


Рисунок 3. Используемые в исследовании подходы к терапии

В группе эндогенных депрессий (группа 1) в 23 случаях применялась монотерапия атипичными НЛ, а в 27 случаях – комбинированная терапия НЛ+АД. В группе реактивных депрессий (группа 2) в 12 случаях реактивных депрессий применялась монотерапия атипичными НЛ, и в 10 случаях – комбинацией НЛ+АД. Использовались следующие препараты: атипичные НЛ – клозапин до 350 мг/сут., рисперидон до 6 мг/сут., арипипразол до 15 мг/сут.; АД группы СИОЗС – пароксетин до 40 мг/сут., ГЦА – мirtазапин до 45 мг/сут., миансерин до 60 мг/сут., ТЦА – амитриптилин до 75 мг/сут., кломипрамин до 75 мг/сут.

Степень тяжести депрессивной симптоматики в обеих группах отображена на рисунке 4. Контроль эффективности терапии проводился на 2-й, 6-й и 10-й неделе лечения. На 10 неделе лечения в группе эндогенных депрессий симптоматика умеренной выраженности сохранялась в 6,00%, депрессия легкой степени отмечалась в 18,00%, полного или почти полного выздоровления удалось достичь у 76,00% больных. В группе реактивных депрессий в 18,18% выявлялась легкая депрессивная симптоматика, а в 81,82% достигнуто выздоровление.

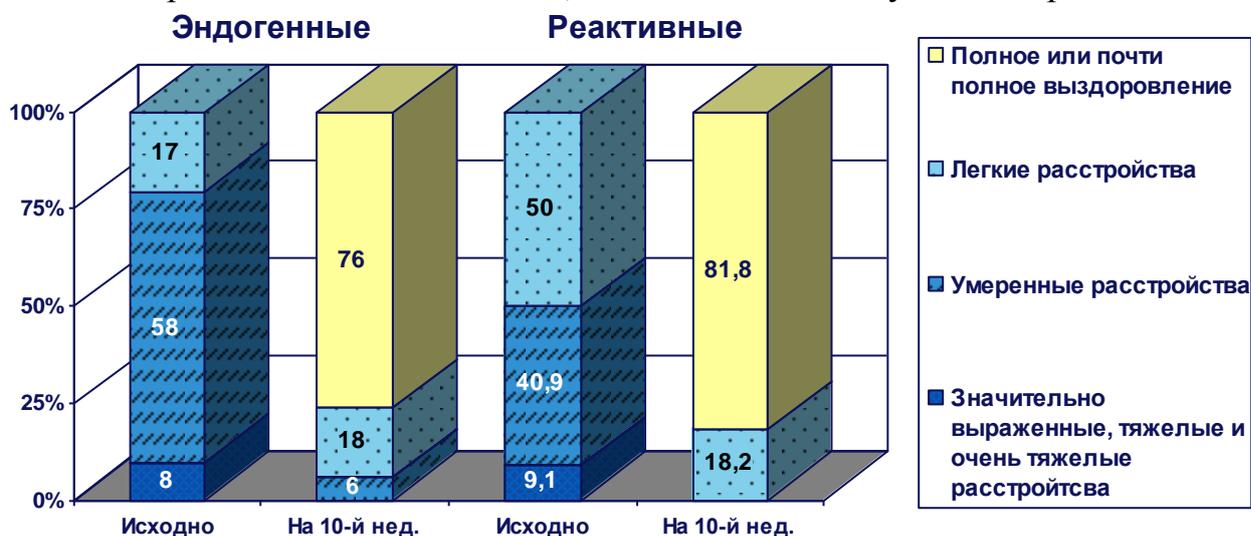


Рисунок 4. Динамика состояния больных на фоне лечения (CGI)

На момент начала лечения исходный показатель тяжести эндогенных депрессий по CDSS составлял  $17,17 \pm 0,77$  балла (рисунок 5). При оценке динамики состояния больных спустя 2 недели отмечено, что лечение эндогенных ПШД только лишь нейролептиками не принесло значимых результатов –  $15,15 \pm 0,78$  балла. В этом случае лечение по данной схеме прекращалось, и к терапии добавлялись антидепрессанты. Комбинированная же терапия доказала свою эффективность в лечении депрессий данного типа.

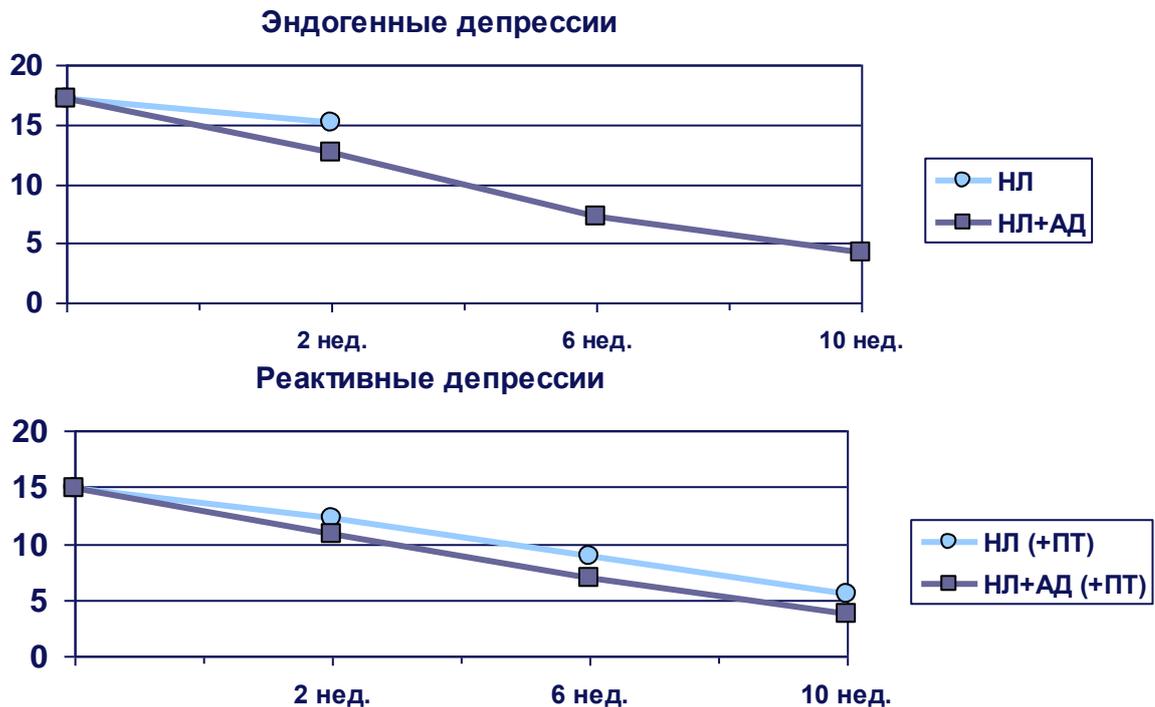


Рисунок 5. Динамика состояния больных при различных схемах психофармакотерапии (средний балл по CDSS)

На 2-й неделе лечения отмечено уменьшение выраженности депрессии до  $12,68 \pm 0,95$  балла, на 6й неделе – до  $7,23 \pm 0,82$  балла, и к концу 10-й недели терапии показатели по CDSS достигли  $4,20 \pm 0,99$  балла, что клинически соответствует отсутствию депрессии.

Исходное значение тяжести реактивных депрессий составляло  $14,79 \pm 1,77$  балла (CDSS). При лечении ПШД данного типа с применением только НЛ на 2-й неделе отмечено уменьшение тяжести депрессивной симптоматики до  $12,24 \pm 1,27$  балла, на 6-й неделе – до  $8,93 \pm 0,93$  балла, и в конце 10-й недели – до  $5,43 \pm 0,56$  балла. При использовании комбинированной терапии улучшение

состояния больных было более заметным. При оценке состояния на 2-й неделе лечения средний суммарный балл по CDSS насчитывал  $10,83 \pm 1,02$ , на 6-й неделе –  $6,99 \pm 1,19$ , и на исходе 10-й недели он составлял  $3,72 \pm 0,79$ . В обоих случаях достигнутые показатели клинически соответствовали отсутствию депрессии.

Таким образом, при лечении реактивных ПШД обе терапевтические схемы показали примерно сходную эффективность с некоторым превалированием комбинированной терапии, однако это также связано с тем, что больным с этим типом депрессий в обоих случаях помимо медикаментозного лечения проводилась также рациональная психотерапия (ПТ) в связи с той или иной психотравмирующей ситуацией.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что достоверно более эффективно применение комбинированной терапии НЛ+АД при лечении эндогенных постшизофренических депрессий и предпочтительно – при лечении реактивных ПШД.

## **ВЫВОДЫ**

1. В зависимости от генеза постшизофренические депрессии подразделяются на 2 типа: эндогенные и реактивные, каждый из которых делится на 2 подтипа.

2. Эндогенные ПШД являются частью основного шизофренического процесса. Эндогенные ПШД могут формироваться как непосредственно после редукции острой психотической симптоматики в ходе становления ремиссии – постпсихотические депрессии, так и на ее более отдаленных этапах – отсроченные аффективные эпизоды. По сравнению с реактивными ПШД, для этих состояний характерен, в целом, менее «яркий» апатический и астенический аффект умеренной тяжести. В среднем, они развиваются у пациентов с более выраженными проявлениями шизофренического дефекта, и низким уровнем социально-трудовой адаптации.

2.1. Постпсихотические ПШД преимущественно развиваются после психозов параноидной и галлюцинаторно-параноидной структуры,

характеризуются апатическим и астеническим аффектом и протекают на фоне значительно выраженной негативной симптоматики.

2.2. Отсроченные аффективные эпизоды формируются чаще после депрессивно-параноидных приступов. В клинической картине этого варианта ПШД, помимо апатических и астенических расстройств, отмечается большая частота тревожно-депрессивных состояний. Депрессии этого типа сопровождаются умеренно выраженной негативной симптоматикой.

3. Реактивные постшизофренические депрессии представляют собой ответ на различного рода психотравмирующие обстоятельства. Подобные депрессии формируются у больных с меньшей выраженностью шизофренического дефекта и более качественной социально-трудовой адаптацией. Эти состояния развиваются спустя меньшее количество шизофренических психозов и на относительно более ранних сроках ремиссии. Клиническая картина реактивных ПШД отличается более яркой аффективной «окраской». Реактивные постшизофренические депрессии подразделяются на ранние – нозогенные, и поздние – психогенные.

3.1. Нозогенные депрессии представляют собой психологическую реакцию больного на наличие психического заболевания, в том числе, на ощущение собственной измененности после перенесенного психоза, а также на связанные с этим последующие социально-трудовые ограничения. Для данного типа депрессий характерен аффект тоски и тревоги легкой выраженности. Контингент этой группы отличается более молодым возрастом и наименьшей выраженностью негативной симптоматики.

3.2. Психогенные постшизофренические депрессии формируются на более поздних этапах шизофренического процесса в ответ на разнообразные психотравмирующие события. Эти состояния протекают на фоне умеренной или, реже, тяжелой негативной симптоматики и имеют атипичные черты. По клинической структуре они представляют собой тревожно-депрессивные состояния умеренной тяжести, однако, несмотря на выраженность аффективной

симптоматики, в жалобах больных произошедшая психотравмирующая ситуация отражена неотчетливо за счет выраженной негативной симптоматики.

4. Применение комбинированной терапии нейролептиками (атипичными) и антидепрессантами (СИОЗС, ГЦА, ТЦА) более эффективно для лечения постшизофренических депрессий, нежели монотерапия нейролептиками.

4.1. Лечение эндогенных ПШД при помощи только НЛ оказалось недостаточно эффективным. Более эффективно в лечении депрессий данного типа использование комбинации НЛ + АД.

4.2. При лечении реактивных ПШД более эффективна комбинированная терапия нейролептиками и антидепрессантами. Необходимо присоединение рациональной психотерапии для повышения эффективности лечения.

5. Реактивные и, особенно, нозогенные ПШД являются маркером более благоприятного течения болезни. Их развитие отражает высокий уровень критического отношения больных к психотравмирующим ситуациям, в том числе к факту наличия у больного психического заболевания. Эндогенные ПШД свидетельствуют о менее благоприятном прогнозе. Однако среди них отсроченные аффективные эпизоды прогностически благоприятнее постпсихотических депрессий, поскольку больший удельный вес аффективной патологии в течении болезни свидетельствует о менее выраженном шизофреническом дефекте, большей сохранности личности больного и более благоприятном течении процесса.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для улучшения диагностики важно принимать во внимание клинические и типологические особенности депрессивных состояний у больных шизофренией в ремиссии. Включение в схему лечения антидепрессантов значительно повышает эффективность терапевтических мероприятий и ускоряет выход из депрессивного состояния.

2. При лечении ПШД, в особенности эндогенного характера, следует рекомендовать включение в схему лечения антидепрессантов.

3. Наряду с медикаментозным лечением, рекомендуется проведение рациональной психотерапии пациентам с реактивным типом ПШД.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Данилов Д.С., Магомедова Д.О. «Опыт перевода с клозапина на арипипразол больных приступообразными формами шизофрении в период лекарственной ремиссии»// **Психиатрия и психофармакотерапия.** – 2013. – № 15(6). – С.23-29.

2. Данилов Д.С., Магомедова Д.О. «Эффективность терапии сертралином больных шизофренией с депрессивной симптоматикой в период лекарственной ремиссии»// **Психиатрия и психофармакотерапия.** – 2014. – №6(6). – С.36-43.

3. Данилов Д.С., Магомедова Д.О., Мацнева М.Е. «Обоснованность применения антидепрессантов при лечении шизофрении (современный взгляд на проблему с позиции доказательной медицины)»// **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2016. – №8(1). – С.71-81.

4. Тювина Н.А., Магомедова Д.О., Морозова В.Д. Типология и клинические особенности депрессий в период ремиссии при приступообразной шизофрении// **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2017. – №9(3). – С.24-30.