

На правах рукописи

Тихонова Юлия Гулямовна

**ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА МОНОПОЛЯРНОГО ТЕЧЕНИЯ
(КЛИНИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ)**

14.01.06 – Психиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2019

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

Научный консультант:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

Кинкулькина Марина 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, г. Москва, Отдел терапии психических и поведенческих расстройств, руководитель отдела

Иванов Станислав Викторович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», г. Москва, главный научный сотрудник

Шмилович Андрей Аркадьевич - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, кафедра психиатрии и медицинской психологии лечебного факультета, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГАОУ ВО РУДН Министерства науки и высшего образования РФ)

Защита состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.07 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 библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1) и на сайте организации: <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2019г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д 208.040.07
доктор медицинских наук, профессор

Дамулин Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Депрессия является наиболее распространенным психическим заболеванием, ассоциируемым с высоким риском нетрудоспособности и снижения качества жизни [Brodaty H et al, 2001; Simon GE et al, 2003; Patten SB et al, 2006; Ferrari AJ et al, 2010]. Заболеваемость депрессией оценивается в 4,3% в год и 11,1-14,6% в течение жизни [Greden JF et al, 2001; Simon GE et al, 2003; Andrade L et al, 2003; Vos T et al, 2010; Bromet E et al, 2011]; средняя длительность депрессивного эпизода составляет 6-10 недель [Spijker J et al, 2002], средняя длительность заболевания – 37,7 недель [Ferrari AJ et al, 2010]. Эпидемиологические исследования показывают риск развития повторного депрессивного эпизода в течение жизни в 40-75% [Eaton WW et al, 2008; Hardeveld F et al, 2013; Steinert C et al, 2014], еще выше частота рецидива в клинических исследованиях – 80-90% [Mueller TI et al, 2009; Mocking RJT et al, 2016]. В среднем частота депрессивных эпизодов у больных с рекуррентной депрессией оценивается от 5 [Kessler RC et al, 1998] до 9 [Hardeveld F et al, 2013] фаз в течение жизни. Динамика течения рекуррентной депрессии часто характеризуется ускорением цикла и увеличением степени тяжести с каждым последующим эпизодом, особенно в отсутствие адекватного лечения [Greden JF et al, 2001; Eaton WW et al, 2008; Hardeveld F et al, 2013].

Десятки лет изучений нейробиологических механизмов депрессии, поиски биомаркеров, обладающих диагностической ценностью или способных прогнозировать результат лечения, не принесли значимых, применимых в клинической практике результатов. Одной из причин многие специалисты называют современные диагностические классификации, не учитывающие гетерогенность депрессии и полиморфность ее симптоматики [Kapur S et al, 2012; Nek K et al, 2013; Fried EI et al, 2014; Strawbridge et al, 2017]. В литературе описано, по меньшей мере, 15 депрессивных подтипов, дифференциация которых проводилась на основе выраженности депрессивной симптоматики, конкретных комбинаций симптомов (меланхолическая, атипичная,

психотическая), особенностях дебюта заболевания (возраст начала заболевания, сезонность фаз, послеродовые депрессии), особенностях течения (однократный эпизод, рекуррентное, хроническое течение) [Fried EI et al, 2015; van Loo HM, 2015; Bayes AJ et al, 2018]. Однако, рассматривая концепцию классификации как структуры, построенной на основе единства этиологии и патогенеза, клинико-психопатологических проявлений болезни и их динамики [Краснов ВН, 2010], вопрос типологии депрессии остается нерешенным. Многие ученые высказываются о необходимости изменения диагностических подходов и разработки новой классификации [Lux V et al, 2010; Kapur S et al, 2012; Cuthbert B et al, 2013; Fried EI et al, 2015; Maj M, 2014; 2016].

Терапия депрессий, несмотря на накопленный опыт эмпирических и научных данных, до сих пор остается значимой клинической проблемой. Эффективность психофармакотерапии антидепрессантами по разным данным составляет 40-70% [Мосолов СН, 1995; Bauer M et al, 2013]. Мета-анализы, изучавшие результаты сравнительных исследований, показывают лишь незначительно превосходящую или даже равную эффективность антидепрессантов по сравнению с плацебо [Turner EH et al, 2008; Gibbons RD et al, 2012; Pigott HE et al, 2015]. Несмотря на большое количество работ, до настоящего времени нет убедительных данных преимущества применения той или иной терапевтической тактики; не доказаны факторы, определяющие или влияющие на эффективность лекарственного препарата; алгоритмы лечения депрессии носят скорее рекомендательный характер [Uher R et al, 2011; Bauer M et al, 2013; Trivedi MH, 2016; Fried EI., 2017]. Полиморфность клинической картины депрессии, отсутствие единых диагностических и терапевтических стандартов, методов объективной оценки не позволили выделить унифицированных клинических предикторов.

Наиболее перспективным в определении предикторов эффективности антидепрессивной терапии в настоящее время является фармакогенетический подход. Исследования определили ряд генов-кандидатов в качестве предикторов эффективности терапии антидепрессантами и риска развития

побочных эффектов: гены белков серотонинергической системы, транспортных белков семейства ABC, изофрементов системы цитохрома P-450 [Mullins N, Lewis CM, 2017; Serretti A, 2017]. В России проведено лишь несколько исследований, изучавших влияние *CYP2D6*, *CYP2C19* и *ABCB1* на фармакологический ответ при применении антидепрессантов [Савельева МИ и соавт, 2008; Ташенова АИ и соавт, 2010; Псарева НА и соавт, 2013]. Исследований взаимосвязи генетических особенностей белков-переносчиков серотонина или дофамина с эффективностью или переносимостью антидепрессантов не проводилось. До настоящего времени не оценена прогностическая значимость генетических предикторов в комплексе с клиническими и социо-демографическими характеристиками; не разработаны рекомендации по применению методики фармакогенетического тестирования в клинической психиатрической практике; нет конкретных алгоритмов подбора фармакопрепаратов на основе результатов тестирования. Все вышеперечисленное обуславливает высокую актуальность исследования.

Цель исследования

Комплексный анализ клинико-психопатологической структуры депрессивных расстройств монополярного течения, оценка взаимоотношений психопатологических проявлений депрессивного синдрома и их взаимосвязи с клиническими, социально-демографическими факторами, генетическими маркерами; анализ эффективности и переносимости психофармакотерапии депрессивных расстройств монополярного течения и разработка дифференцированных подходов к терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить психопатологическую симптоматику депрессивных расстройств монополярного течения используя клинико-описательный метод и методы психометрической оценки.
2. Оценить влияние демографических, клинических и генетических факторов на психопатологическую симптоматику депрессивных расстройств монополярного течения.

3. Определить структуру психопатологических проявлений депрессивных расстройств с помощью многофакторных методов статистического анализа комплекса клинических, социо-демографических и генетических характеристик.
4. Оценить эффективность и переносимость психофармакотерапии при лечении депрессивных расстройств монополярного течения.
5. Проанализировать результаты клинической эффективности терапии депрессивных расстройств монополярного течения с учетом полиморфизмов генов, кодирующих белок-переносчик серотонина (*SLC6A4*), белок-переносчик дофамина (*SLC6A3*), изоферменты системы цитохрома P450 CYP2D6, CYP2C19, и трансмембранный белок гликопротеин P (*ABCB1*).
6. Определить факторы, влияющие на эффективность и переносимость психофармакотерапии депрессивных расстройств монополярного течения; оценить их прогностическую значимость.
7. Разработать оптимальные дифференцированные подходы к терапии депрессивных расстройств монополярного течения.

Научная новизна исследования Впервые психопатологическая структура депрессивных расстройств монополярного течения исследована с применением методов многофакторного статистического анализа массива данных, полученных при клинико-описательной и психометрической оценке. Впервые подробно проведен анализ связи факторов риска с различными депрессивными симптомами. На основе полученных данных о взаимосвязи клинических и демографических характеристик с депрессивными симптомами предложены способы стратификации гетерогенной выборки больных монополярной депрессией для последующего выделения клинических вариантов депрессии методами многофакторного статистического анализа. Проведена комплексная оценка эффективности и безопасности психофармакотерапии различных клинических вариантов депрессивных расстройств. Определена связь генетических признаков с особенностями психопатологической симптоматики депрессивных расстройств на основе определения полиморфизмов генов

белков-переносчиков обратного захвата серотонина и дофамина. Получены данные о влиянии на эффективность и переносимость антидепрессивной психофармакотерапии полиморфного маркера 5-HTTLPR гена белка-переносчика серотонина, генетических вариантов полиморфных генов *CYP2D6*, *CYP2C19*. На основе полученных данных разработаны рекомендации по дифференцированной терапии депрессивных расстройств монополярного течения.

Теоретическая и практическая значимость исследования Полученные результаты о клинко-психопатологических особенностях депрессивных расстройств монополярного течения с учетом их динамических характеристик, выделенных клинических типов, прогностической значимости различных факторов риска, позволят повысить точность диагностики депрессивных расстройств монополярного течения, адекватно оценивать тяжесть психического состояния больных с депрессией. Полученные результаты о взаимосвязи генетических изменений различных белков, регулирующих процессы моноаминергической нейротрансмиссии и биотрансформации, с фармакологическим ответом при применении антидепрессантов различных классов, позволили выделить наиболее значимые генетические маркеры эффективности терапии депрессий. На основе комплексного анализа генетических, клинических и социо-демографических характеристик предложены алгоритмы индивидуализации терапевтических рекомендаций для лечения депрессивных расстройств монополярного течения. Применение данных методов в клинической практике позволит повысить эффективность психофармакотерапии депрессии, снизить число побочных эффектов при назначении антидепрессантов, сократить сроки подбора терапии и продолжительности лечения, как стационарного, так и амбулаторного.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Депрессивные расстройства монополярного течения представляют гетерогенную группу состояний, клинко-динамические характеристики

которых определяются различным влиянием клинических, генетических и социо-демографических факторов.

2. Анализ психопатологической симптоматики депрессивных расстройств монополярного течения с помощью различных методов многомерной статистики выделяет основные симптомы, вокруг которых формируются структуры психопатологических проявлений депрессии: депрессивное настроение (тоска, тревога или тоскливо-тревожное настроение), анергия и ангедония. Их выраженность и соотношение, в совокупности с сомато-вегетативными и когнитивными проявлениями, образуют депрессивный симптомокомплекс.

3. Эффективность психофармакотерапии депрессивных расстройств монополярного течения в большей степени зависит от клинических, динамических и генетических характеристик, чем от особенностей проводимой антидепрессивной фармакотерапии.

4. Эффективность применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в значительной степени определяется генотипом больных по полиморфному маркеру 5-HTTLPR гена серотонинового транспортера: носительство короткого аллеля отрицательно влияет на ответ на терапию и уровень достижения ремиссии.

5. Переносимость антидепрессантов зависит от генетических вариантов *CYP2D6* и *CYP2C19*: носительство нефункциональных аллелей сопровождается более частым развитием и большей выраженностью нежелательных лекарственных явлений.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты работы используются в практической деятельности в клинике психиатрии им. С.С. Корсакова УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и внедрены в учебный процесс кафедры психиатрии и наркологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора является определяющим на всех этапах исследования. Автором выбрано главное направление исследования, сформулированы цель и задачи, разработан дизайн исследования, соответствующий современным требованиям доказательной медицины. Автор самостоятельно осуществляла набор пациентов в исследование, сбор анамнестических данных, клинико-психопатологическое, психометрическое и физикальное обследование, наблюдение больных в динамике. Автором лично создана электронная база данных, проведена статистическая обработка обобщенного материала, сделаны научные выводы и изложены практические рекомендации.

Апробация работы Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы психиатрии», посвященной 125-летию клиники психиатрии им. С.С. Корсакова (Москва, декабрь 2012), научно-практической конференции «Современные аспекты терапии психических расстройств» (Москва, апрель, 2013), Всероссийской научно-практической конференции "Психосоматические и соматопсихические расстройства в современной медицине" (Москва, октябрь 2014), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «XVI Съезд психиатров России» (Казань, сентябрь 2015); научно-практической конференции "Новые подходы к терапии основных психических заболеваний" (Москва, апрель, 2016), научно-практической конференции «Терапия психических расстройств» (Москва, апрель 2018).

Диссертация апробирована на конференции кафедры психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет) (протокол № 15 от 11 декабря 2018 г.).

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, конкретно пункту 4 специальности «Психиатрия».

Структура диссертации Диссертационная работа изложена на 298 страницах текста (основной текст – 264 страницы) и содержит введение, 4 главы, заключение, практические рекомендации, список цитированной литературы из 374 источников (из них 45 отечественных, 329 иностранных). Диссертация содержит 57 рисунков, 30 таблиц и 10 клинических иллюстраций.

Публикации По материалам диссертации опубликовано 23 печатных работы (список приведен в конце автореферата), из них 17 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки РФ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинического материала и методов исследования

В наблюдательном исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 18 до 75 лет (включительно), получавшие стационарное или амбулаторное лечение на базе Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Пациентам были разъяснены все потенциальные выгоды и риски, связанные с участием в исследовании. Все включенные в исследование больные подписали информированное согласие. Исследование было одобрено Локальным Комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Все исследуемые соответствовали критериям МКБ-10 для первого депрессивного эпизода F32, рекуррентного депрессивного расстройства F33, дистимии F34,1 и невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств, при наличии клинической депрессии, F4. Клиническая картина на момент включения в исследование характеризовалась симптоматикой депрессивного расстройства от легкой до тяжелой степени с суммарным баллом по шкале Монтгомери-Асберга не менее 13 баллов. В исследование не включались: больные с биполярным течением аффективной

патологии; наличием галлюцинаторных расстройств; бредовой симптоматики, несоответствующей аффекту; выраженными когнитивными расстройствами (деменция умеренной и тяжелой степени); злоупотребляющие психоактивными веществами; больные с острой соматической и неврологической патологией, больные для которых выявлена явная связь начала заболевания депрессией с соматической болезнью. Клиническое состояние больных оценивалось с использованием клинико-психопатологического метода и психометрических шкал: Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), Шкала общего клинического впечатления (CGI), Госпитальная шкала депрессии и тревоги (HADS), Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Шкала комплаентности Мориски-Грин. Квалификация психопатологических синдромов проводилась в соответствии с критериями, приведенными в руководстве по психиатрии под ред. А.С. Тиганова (1999).

На первом этапе проведен скрининг 450 больных согласно критериям включения. Из исследования были исключены пациенты, у которых при подробном расспросе в анамнезе были выявлены гипоманиакальные или смешанные состояния, несмотря на клинический диагноз, соответствующий монополярному течению аффективной патологии. В дальнейшем из исследования были исключены: больные, у которых в течение 12 недель наблюдения развивались галлюцинаторные расстройства, бред, несоответствующий аффекту, или психопатологические расстройства более высокого регистра; больные, отказавшиеся в течение 12 недель наблюдения от участия в исследовании; больные, не явившиеся на очередной осмотр. Таким образом, в окончательный анализ было включено 388 больных. Основные клинико-демографические характеристики больных, включенных в исследование, представлены в Таблице 1.

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

Показатели	абс, (%)/средн±ст.откл.
Общее число больных; абс. (%)	388 (100%)
Мужчин / Женщин	74 (19,1%) / 314 (80,9%)
Средний возраст; лет	47,2±14,0

продолжение таблицы

Семейное положение; состоит в браке/не состоит в браке	188 (48,5%) / 200 (51,5%)
Образование; высшее/среднее и средне-специальное	198 (51,0%) / 190 (49,0%)
Трудовая занятость; работает/не работает (в т.ч. пенсия, инвалидность)	196 (50,5%) / 192 (49,5%)
Национальность; русский/другое	347 (89,4%) / 41 (10,6%)
Индекс массы тела (0 день); <18/18-25/>25	30 (7,7%) / 255 (65,7%) / 103 (26,5%)
Конституция; астения/нормостения/гиперстения	51 (13,1%) / 255 (65,7%) / 82 (21,1%)
Хронические соматические заболевания; да/нет	219 (56,4%) / 169 (43,6%)
Сопутствующая неврологическая патология; да/нет	51 (13,1%) / 337 (86,9%)
Табакокурение; да/нет	153 (39,4%) / 235 (60,6%)
Органические факторы; да/нет	224 (57,7%) / 164 (42,3%)
Наследственная отягощенность по психической патологии; да/нет	179 (46,1%) / 209 (53,9%)
Перинатальная патология; да/нет	57 (14,7%) / 331 (85,3%)
Невротические реакции в детском возрасте; да/нет	97 (25,0%) / 291 (75,0%)
Личностные аномалии в преморбиде; да/нет	156 (40,2%) / 232 (59,8%)
<i>Диагноз (МКБ-10)</i>	
Депрессивный эпизод; F32.1-3	89 (22,9%)
Рекуррентное аффективное расстройство, депрессивный эпизод; F33.1-3	245 (63,1%)
Дистимия; F34.1	23 (5,9%)
Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства; F4	31 (8,0%)
Средняя длительность заболевания; лет	13,4±12,1
Средний возраст начала заболевания; лет	34,9±14,6
Первый депрессивный эпизод	96 (24,7%)
Тип течения: рекуррентный	225 (58,0%)
Тип течения: хронический	67 (17,3%)
Среднее число депрессий в анамнезе	3,5±4,1
Средняя длительность последней ремиссии; лет	1,1±1,6
Средняя длительность ремиссий; лет	3,3±5,0

Генетические исследования. Группа из 188 больных обследована по полиморфным маркерам гена серотонинового транспортера 5-HTTLPR, STin2 и гена дофаминавого транспортера 3'-VNTR. В группе из 98 больных изучены полиморфизмы гена CYP2D6: rs1135840, rs1065852, rs28371725, rs16947, rs3892097; CYP2C19: rs4244285, rs12248560, rs4986893; ABCB1: rs1045642, rs2032582 (3095G>A и 3095G>T), rs1128503. Молекулярно-генетические исследования проводились согласно стандартного протокола для молекулярно-генетических исследований. Результаты анализировались с помощью

специализированного программного обеспечения для фрагментного анализа GeneMapper 5.0 и с помощью программного обеспечения по двум каналам VIC и FAM.

Результаты анализа генетической структуры представлены в Таблицах 2-7. Распределение частот аллелей и генотипов по изучаемым маркерам соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$) для европеоидной популяции [Kunugi H et al, 1997; Kang A.M. et al, 1999; Hicks JK et al, 2013]; представленная выборка была репрезентативна по изучаемому параметру – частотам генотипов и аллелей.

Таблица 2. Распределение генотипов по маркерам 5-HTTLPR, STin2 гена SLC6A4, 3'-VNTR гена SLC6A3 (n=188)

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

Таблица 3. Частота аллельных вариантов CYP2D6 среди больных с депрессивными расстройствами (n=98)

Аллель	Частота в исследовании	Распространенность среди европеоидов [Hicks JK et al, 2013]
*1	0,50	0,52
*2	0,26	0,27
*4	0,23	0,18
*10	0,03	0,03
*41	0,05	0,09

Таблица 4. Распределение генотипов CYP2D6 среди больных с депрессивными расстройствами (n=98)

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

продолжение таблицы

*2/*41	3 (3,1%)	«промежуточные» метаболизаторы
*4/*4	8 (8,2%)	«медленные» метаболизаторы
*4/*41	1 (1,0%)	«промежуточные» метаболизаторы

Таблица 5. Частота аллельных вариантов *CYP2C19* среди больных с депрессивными расстройствами (n=98)

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

Таблица 6. Распределение генотипов *CYP2C19* среди больных с депрессивными расстройствами (n=98)

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

Таблица 7. Распределение генотипов *ABCB1* среди больных с депрессивными расстройствами (n=98)

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

Все больные с депрессивными расстройствами (n = 388) получали психофармакотерапию. Всем больным назначались антидепрессанты в виде монотерапии или комплексной терапии с препаратами других психофармакологических групп (антипсихотиками, нормотимиками, транквилизаторами). Выбор антидепрессанта производился в соответствии с синдромальной структурой депрессии, соматическим состоянием больного, возрастом, переносимостью. Доза подбиралась индивидуально, в соответствии

с психическим состоянием больного и переносимостью, с учетом терапевтических доз, рекомендованных при лечении больных с депрессивными расстройствами [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению депрессивных расстройств, 2013; Bauer M et al, 2013].

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

Для анализа полученных данных применялись методы статистической обработки, рекомендованные для медико-биологических исследований [Реброва ОЮ, 2002, 2010; Буреева НН, 2007; Pituch KA, Stevens JP, 2016]. Математическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0. Параметры выборки оценивались стандартными методами описательной статистики для распределения, отличного от нормального. Сравнительный анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики. Для номинальных переменных использовались критерий хи-квадрат с поправкой Йетса, критерий Фишера (для групп менее 5-ти человек). Сравнение количественных переменных в независимых группах проводилось с помощью U-теста Манна-Уитни и теста Краскела-Уоллиса. Связь между количественными признаками оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения

шансов OddsRatio (OR) с 95% доверительным интервалом. Анализ влияния нескольких независимых переменных на выраженность депрессии или отдельных депрессивных симптомов проводился с использованием регрессионного анализа. Степень влияния оценивалась с помощью стандартизированного коэффициента регрессии Beta. Анализ влияния нескольких независимых переменных на ответ на терапию проводили с использованием логистической регрессии. Многофакторный анализ депрессивной симптоматики с целью определения возможности группирования на отдельные типы проводился с использованием факторного и кластерного анализов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Депрессивные расстройства монополярного течения отличались полиморфизмом и были представлены широким спектром психопатологической симптоматики: типичными симптомами депрессии (сниженное настроение, психомоторная ретардация или ажитация, тоска, тревога, снижение побуждений и интересов, нарушения сна с затрудненным засыпанием и ранними пробуждениями, снижение аппетита и веса, идеаторное обеднение с депрессивным окрасом мышления и формированием депрессивных идей сверхценного или бредового (соответствующих аффекту) характера, суицидальные мысли); атипичной симптоматикой (гиперсомния, увеличение аппетита и веса). У больных с депрессивными расстройствами помимо проявлений депрессивного синдрома наблюдались такие симптомы как эмоциональная лабильность, психическая и физическая истощаемость, когнитивные расстройства, сенестопатии и ипохондрия, obsessions и фобии, психопатоподобные симптомы. Синдромальная квалификация депрессивных расстройств (Тиганов А.С., 1999) показала следующее распределение депрессивных синдромов. Наиболее часто наблюдались тревожно-депрессивный (27,1%) и меланхолический (21,9%) синдромы; у 13,4% больных в клинической картине наиболее ярко была представлена сенесто-ипохондрическая

симптоматика; психопатологическая симптоматика с превалированием проявлений апатии наблюдалась у 15,7% больных; адинамии – 7,9%; депрессии с явным дисфорическим компонентом отмечены у 5,7% больных. Бред, конгруэнтный аффекту, развивался у 5,2% пациентов. Наиболее редко в нашем исследовании наблюдались анестетические формы депрессии – 3,1% больных.

При психометрической оценке с помощью шкалы MADRS тяжесть депрессии до начала терапии оценена как легкая (суммарный балл MADRS 15-25) у 25,1% больных; умеренная (суммарный балл MADRS 26-30) – 31,2%; тяжелая (суммарный балл MADRS >30) – 43,7%. Средний суммарный балл по шкале MADRS до начала терапии соответствовал $30,7 \pm 8,9$. Средний суммарный балл при оценке с помощью шкалы HADS составил: субшкала «тревога» - $12,8 \pm 3,6$ баллов; субшкала «депрессия» – $12,2 \pm 3,0$ балла. Средний суммарный балл по шкале MMSE составил $25,3 \pm 2,9$.

Был проведен анализ влияния различных клинико-анамнестических характеристик на тяжесть депрессии. Статистически значимая ассоциация с суммарным баллом по шкале MADRS была получена для пола больных – женщины страдали более тяжелой депрессией ($p=0,001$). Возраст больных положительно коррелировал с тяжестью депрессии ($r=0,418$; $p<0,001$). Семейный статус различно коррелировал с выраженностью депрессивной симптоматики: депрессия протекала менее выражено у больных, находящихся в браке, тогда как вдовы пациенты страдали наиболее тяжелой депрессией ($p=0,028$). Средние значения тяжести депрессии по MADRS существенно не отличались в группах больных с разным уровнем образования. Бóльшая выраженность депрессии наблюдалась у неработающих больных ($p<0,001$). Здесь явно влияние вмешивающегося фактора – у неработающих больных была выше длительность заболевания ($p<0,001$), которая в свою очередь прямо коррелировала с тяжестью депрессии ($r=0,466$; $p=0,001$).

В нашем исследовании в подавляющем большинстве были представлены больные депрессией женского пола – 314 (80,9%) по сравнению с 74 (19,1%) мужчинами. Учитывая важность влияния фактора пола на развитие и течение

психопатологической симптоматики [Kessler RC et al, 1997; Grigoriadis S et al, 2007; Abate КН, 2013], мы провели сравнительный анализ социо-демографических и клинических характеристик у больных разного пола, изучили отличия текущей психопатологической симптоматики. Мужчины в исследуемой выборке больных с депрессивными расстройствами монополярного течения были моложе женщин (43,8 и 49,9 лет, соответственно; $p=0,012$), чаще страдали сопутствующей личностной патологией (45,9% по сравнению с 29,9%; $p=0,009$) и имели больший индекс массы тела (26,7 по сравнению с 25,1; $p=0,043$). Женщины чаще страдали сопутствующей соматической патологией (60,2% по сравнению с 40,5%; $p=0,023$). Для мужчин выявлен более ранний дебют заболевания депрессией (31,4 и 36,5 лет, соответственно; $p=0,009$) при сравнительно схожих значениях длительности болезни (12,1 и 13,8 лет, соответственно; $p=0,178$). Рекуррентное течение аффективной патологии было характерно для более чем половины больных без значимых отличий по полу (52,7% и 59,2%, соответственно). Хронический тип течения депрессии чаще наблюдался у мужчин по сравнению с женщинами (31,1% и 14,1%, соответственно; $p=0,007$). При анализе текущего депрессивного эпизода для женщин получена большая тяжесть депрессии (средний суммарный балл MADRS 27,9 и 30,9, соответственно; $p=0,001$), но на данный результат влияли вмешивающиеся факторы. Так, для женщин была показана связь тяжести депрессии с возрастом ($r=0,440$; $p=0,007$) и сопутствующей соматической патологией ($p=0,038$). Учитывая, что женщины в исследуемой выборке были старше и чаще страдали хроническими соматическими болезнями, выявленные в исследовании отличия тяжести переживаемой депрессии скорее обусловлены именно этими факторами, нежели гендерными особенностями клинической картины депрессивных расстройств. Гендерные различия, полученные при сравнении суммарной тяжести депрессии, определялись более выраженными у женщин тревогой (средний балл MADRS 3,6 по сравнению с 3,1; $p=0,001$), нарушениями сна (3,4 по сравнению с 3,0; $p=0,019$) и аппетита (2,4 по сравнению с 2,1; $p=0,011$), концентрации внимания

3,1 по сравнению с 2,6; $p=0,001$). При этом симптом ангедонии был определен как более значимый для мужчин (3,8 по сравнению с 3,4; $p=0,027$). Больные мужского пола в нашем исследовании меньше жаловались на собственно сниженное настроение (MADRS 2=2,8 по сравнению с 3,4; $p<0,001$). Средние значения депрессии, оцененной с помощью шкалы HADS, у мужчин и женщин составляли 11,3 и 12,2, соответственно ($p=0,052$), при этом оценка врачом статуса больных показывает для обоих полов соотносимый уровень выраженности симптома гипотимии (MADRS 1=3,3 по сравнению с 3,5; $p=0,754$). Разница выраженности симптома сниженного настроения при субъективной оценке, полученная в нашем исследовании, вполне согласуется с данными литературы. Женщины более активно по сравнению с мужчинами предъявляют жалобы на душевные переживания, а при психометрической оценке склонны давать большее число подтверждающих ответов [Angst J et al, 1984; Kornstein SG et al, 2000], что не позволяет получить достоверных результатов при использовании опросников и шкал самооценки депрессии.

Был проведен анализ влияния различных клинико-анамнестических характеристик на выраженность отдельных депрессивных симптомов. При анализе корреляции возраста и тяжести отдельных депрессивных симптомов выявлена умеренная связь большей выраженности объективно наблюдаемой гипотимии и старшего возраста ($r=0,412$). Возраст больных также слабо коррелировал с высказываемой печалью ($r=0,305$), нарушениями сна ($r=0,385$) и аппетита ($r=0,329$). Для других депрессивных симптомов связь с возрастом была определена как слишком слабая или статистически незначимая.

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

депрессивных идей и собственно симптома гипотимии. Совокупная тяжесть депрессии также коррелировала с трудоспособностью больных.

Уровень образования показал влияние на такие депрессивные симптомы как нарушения сна ($p=0,006$), концентрации внимания ($p=0,015$), усталость ($p=0,029$), ангедония ($p=0,015$) и суицидальные идеи ($p=0,041$). При этом бо́льшая выраженность инсомнии, нарушений концентрации внимания и анергии были характерны для больных с высшим образованием, тогда как бо́льшая суицидальность – для больных со средним и средне-специальным образованием.

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

Индекс массы тела показал умеренную отрицательную связь с симптомами тревоги ($r=-0,520$) и нарушениями аппетита ($r=-0,414$), а также слабо коррелировал с анергией ($r=-0,366$) и ангедонией ($r=-0,352$). У больных с сопутствующей соматической патологией были более выражены тревога ($p=0,026$), нарушения сна ($p=0,006$), аппетита ($p=0,034$), анергия ($p=0,012$) и депрессивные идеи ($p=0,042$). Церебрально-органические факторы были связаны с повышенной тревожностью ($p=0,005$) и нарушениями сна ($p=0,033$).

Психопатологически отягощенная наследственность приводила к бо́льшим значениям по всем пунктам шкалы MADRS, кроме симптома суицидальных мыслей – здесь статистическая значимость наблюдалась на уровне тенденции ($p=0,071$). Наличие перинатальной патологии приводило к более высоким показателям тревоги ($p=0,043$), нарушений сна ($p=0,02$), аппетита ($p=0,013$), концентрации внимания ($p=0,028$). Наличие невротических эпизодов в детском

возрасте было связано с более выраженными симптомами инсомнии ($p < 0,001$), анергии ($p = 0,001$) и ангедонии ($p < 0,001$). Преморбидная личностная патология коррелировала с более высокими значениями по всем пунктам шкалы MADRS кроме симптома высказываемой печали ($p = 0,181$) и нарушений концентрации ($p = 0,133$).

Фактор психогенного провоцирования дебюта депрессии не показал значительного влияния на выраженность каких-либо депрессивных симптомов. Более 85% пациентов в исследуемой выборке указывали на наличие психотравмирующих ситуаций до начала болезни; 71,7% больных подтвердили наличие связи начала заболевания депрессией с психотравмирующими ситуациями различного характера.

Длительность заболевания в умеренной степени была связана с тяжестью симптомов гипотимии (объективно оцениваемой, но не высказываемой самими больными; $r = 0,418$ и $0,101$, соответственно), нарушений сна ($r = 0,439$) и аппетита ($r = 0,380$), а также слабо коррелировала с выраженностью депрессивных мыслей ($r = 0,300$). Пессимистически окрашенное мышление было также характерно для больных с бóльшим числом депрессивных эпизодов в анамнезе ($r = 0,374$); для них же был характерен более высокий показатель объективной печали ($r = 0,315$), тогда как для симптома высказываемой печали связи не получено ($r = 0,148$). Для больных с более длительной последней ремиссией были характерны менее выраженные жалобы на сниженное настроение, усталость, ангедонию, депрессивные и суицидальные идеи.

Наиболее значимые результаты получены при сравнении выраженности депрессивных симптомов в группах больных с различным типом течения. Критерий Краскела-Уоллиса показывает статистически значимые отличия между группами по всем пунктам шкалы MADRS кроме нарушений аппетита.

На следующем этапе был проведен анализ различными методами многомерной статистики (факторный, кластерный) с целью проверки гипотезы о наличии клинических типов в группе расстройств настроения депрессивного спектра. Однако значительная неоднородность депрессивных состояний в

исследуемой выборке не позволила выделить группы больных с характерными симптомокомплексами. Полученные данные о взаимосвязи различных клинических и демографических признаков с клиническими проявлениями депрессии были использованы при проведении регрессионного анализа, целью которого являлась оценка степени влияния различных характеристик на симптомы депрессии. Результат показал, что из социо-демографических характеристик наиболее значительное влияние на психопатологические особенности депрессивных расстройств в исследуемой выборке имели возраст больных и уровень образования. Также наблюдалась ассоциация с вариативностью оцениваемых депрессивных симптомов таких факторов риска, как отягощенная психопатологически наследственность, расстройства личности до начала заболевания и сопутствующая соматическая патология. Наибольшее влияние на изменчивость психопатологических проявлений депрессивных расстройств имели характеристики самого заболевания: длительность заболевания, тип течения, число перенесенных депрессивных эпизодов и длительность последней ремиссии. При этом фактор течения заболевания имел выраженное влияние практически на все изучаемые депрессивные симптомы. Полученные результаты дали нам основание стратифицировать исследуемую выборку больных с различными депрессивными расстройствами по типу течения. В нашем исследовании наблюдались больные с первым депрессивным эпизодом (96 больных), рекуррентной депрессией (225 больных) и хроническим типом течения (отсутствие полной ремиссии в течение последних двух лет) (67 больных).

Сравнительный анализ социо-демографических и клинических характеристик больных с первым депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессией показал приблизительно схожее распределение по таким признакам как пол, семейный статус, образование, наследственная отягощенность психической патологией, патология личности в преморбиде. Длительность заболевания рекуррентной депрессией (в среднем около 15 лет) объясняла более старший возраст и бóльший процент нетрудоспособных в этой группе

больных. Эти же больные чаще страдали сопутствующей соматической и органической патологией, что можно объяснить и старшим возрастом и подверженностью больных с длительно текущей депрессией развитию соматических заболеваний [Greden JF, 2001; Katon W et al, 2009; Nabi H et al, 2011]. Более высокий индекс массы тела у больных рекуррентной депрессией возможно обусловлен длительным применением антидепрессантов и коморбидной соматической патологией. В группе с первым депрессивным эпизодом наблюдалось большее количество больных с астеническим типом телосложения, перинатальной патологией и различными невротическими проявлениями в детском возрасте.

Тяжесть депрессии и когнитивных расстройств при первом эпизоде была ниже, чем у больных с повторными депрессивными фазами. При рекуррентной депрессии выраженность депрессивной симптоматики коррелировала с возрастом, длительностью течения, числом фаз, сопутствующей соматической и органической патологией. Также в этой группе большая тяжесть депрессии отмечена у пациентов с высшим образованием и занимающихся деятельностью, связанной с интеллектуальными нагрузками. Для первого эпизода выявлена слабая связь более молодого возраста с большей тяжестью депрессии и обратная связь массы тела с выраженностью депрессивной симптоматики. В обеих группах более тяжелой депрессией страдали женщины, больные с отягощенной наследственностью и не состоящие в браке. Когнитивные расстройства у больных рекуррентной депрессией были более выраженными и коррелировали с тяжестью депрессии.

Результаты исследования показали различия психопатологической картины депрессивных переживаний у больных с впервые развившейся депрессией и по мере течения рекуррентной аффективной патологии. При оценке по шкале MADRS первый депрессивный эпизод характеризовался наименьшей тяжестью с преобладанием в клинической картине тревоги (MADRS 3), анергии (MADRS 7), жалоб на нарушения концентрации внимания (MADRS 6) и подавленное настроение (MADRS 2), при этом объективно

наблюдаемый симптом гипотимии в среднем был оценен ниже (MADRS 1). Ангедония (MADRS 8) была представлена меньше в жалобах больных с впервые развившейся депрессией; при рекуррентном течении являлась основным симптомом клинической картины наряду с гипотимией, анергией, тревогой и нарушениями сна. У больных рекуррентной депрессией симптом высказываемой печали (MADRS 2), имеющий при более ранних эпизодах сравнимые с симптомом объективной печали (MADRS 1) значения, с пятого депрессивного эпизода приобретает тенденцию отставать, достигая максимального разрыва с симптомом наблюдаемой печали у больных с наиболее длительным анамнезом. При этом психометрическая оценка депрессии по шкале HADS имеет динамику, схожую с показателями суммарного балла MADRS. Таким образом, у больных с бóльшим числом перенесенных фаз собственно жалобы на подавленное настроение звучат менее интенсивно, однако анализ клинической картины с помощью психометрических методов (как объективной врачебной, так и самооценки) показывают значительную выраженность гипотимии. Более часто при рекуррентной депрессии наблюдались пессимистические мысли (MADRS 9) вплоть до формирования идей депрессивного содержания, при этом максимальная их выраженность отмечается у больных с более чем 10 депрессивными эпизодами в анамнезе. У этих же больных чаще присутствовали суицидальные мысли и тенденции (MADRS 10), менее выражены тревожные переживания (как по шкале MADRS, так и по шкале HADS), но суммарная тяжесть депрессии наиболее высока.

Таким образом, выявлена неоднородность сравниваемых групп в исследуемой выборке: присутствие в группе с первым депрессивным эпизодом больных с астеническим типом телосложения, перинатальной патологией и невротическими реакциями в детстве; развитие в этой же группе более тяжелой депрессии у более молодых и пациентов с меньшим весом. Достоверных различий по таким факторам как наследственность и расстройства личности не выявлено. Тяжесть впервые развившейся депрессии была ниже и симптомы

анергии и тревоги были более значимы по сравнению с ангедонией и гипотимией. Динамические характеристики рекуррентной группы отображают постепенное утяжеление депрессии с каждым последующим эпизодом, с все более интенсивным звучанием депрессивных и суицидальных идей, но меньшими жалобами на тревогу и сниженное настроение у пациентов с наиболее длительным анамнезом.

На следующем этапе был проведен кластерный анализ психопатологической симптоматики в группах больных с различным типом течения.

В группе больных с хроническим типом течения анализ не позволил выделить отчетливые клинические типы наблюдаемой депрессивной патологии вследствие значительной неоднородности относимых к данной группе расстройств. В МКБ-10 не описаны критерии длительно текущей депрессии, кроме дистимии. DSM-V определяет устойчивое депрессивное расстройство как состояние с сохраняющейся на протяжении не менее 2-х лет депрессивной симптоматикой различной тяжести, при отсутствии полной ремиссии на срок более чем 2 месяца. Согласно данным критериям к хроническим депрессиям относят рекуррентную депрессию с неполной ремиссией и возвратом болезни менее чем через два месяца после достижения ремиссии; некурабельные депрессии; дистимическое расстройство; «двойную» депрессию, когда психопатологические проявления дистимии достигают уровня клинической депрессии; затяжные «застывшие» депрессии. В нашем исследовании больные с отсутствием полной ремиссии в течение последних двух лет представляли группу гетерогенных депрессивных состояний, разбиение которых с помощью математической обработки данных, полученных при психометрической оценке, не позволило выделить типичные симптомокомплексы.

Процедура кластеризации данных в группах больных с первым депрессивным эпизодом и рекуррентной депрессией была схожей с использованной ранее при кластеризации всей когорты больных. С помощью иерархического анализа была определена возможность разбиения больных с

первым депрессивным эпизодом на 3 кластера. Метод k-средних Мак-Кина позволил выделить различные комбинации депрессивных симптомов в полученных кластерах. Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик показал достоверные различия между кластерами.

Расстройства первого кластера были представлены депрессией с доминирующими симптомами тоскливого настроения, утраты интересов и побуждений, сопровождающиеся чувством бессилия, бесперспективности, никчемности, бессмысленности существования. Депрессивное мироощущение приводило к формированию депрессивного мышления с развитием идей самообвинения, виновности, ипохондрических переживаний сверхценного, а иногда и бредового характера. При этом показатели суицидального риска для таких больных показаны как невыраженные. В этом кластере отмечена бóльшая по сравнению с другими кластерами доля мужчин, отсутствие связи с наследственностью, органической или соматической патологией.

Симптоматика второго кластера была представлена тяжелой депрессией с доминирующими аффектами тоски и тревоги, утратой способности испытывать радость, снижением психической и физической активности, депрессивными и суицидальными идеями. В этом кластере чаще наблюдался характерный для эндогенной депрессии ритм суточных колебаний депрессивных переживаний. Больные были более молодыми по сравнению с другими кластерами, чаще имели психопатологически отягощенную наследственность. Тяжесть депрессии была значимо выше, но длительность депрессии была меньшей по сравнению с длительностью эпизода у больных в других кластерах. Также для данной группы показаны отличия (наблюдавшиеся на уровне статистической тенденции): бóльшее присутствие больных гиперстенического типа телосложения и меньшая доля больных, подтверждающих связь начала заболевания с психотравмирующей ситуацией.

В третьем кластере отмечены наименее тяжелые депрессии, с неярко выраженными симптомами печали, тоски и ангедонии. Для больных были характерны жалобы на усталость, вялость, психическую и физическую

слабость, неспособность справляться с жизненными проблемами, тревогу, нарушения сна, способности концентрировать внимание. Отмечено более длительное, постепенное нарастание депрессивной симптоматики, не достигавшей уровня тоскливого настроения со значительным снижением интереса и способности получать удовольствие. Больные третьего кластера были старше по сравнению с другими кластерами; для них отмечено более частое наличие коморбидной соматической патологии и органических факторов в анамнезе.

У больных *рекуррентной депрессией* кластерный анализ выделил четыре группы с различающейся клинической картиной. В первом и третьем кластерах клиническую картину можно характеризовать как меланхолическая депрессия. Депрессии в этих группах различались по степени тяжести, но психопатологический профиль депрессивных расстройств был схож и представлен типичным набором основных депрессивных симптомов: сниженное настроение, апатия, утрата интересов и побуждений, психомоторная ретардация, нарушения сна и аппетита. Депрессивный аффект характеризовался глубокой тоской или тоскливо-тревожным настроением с чувством никчемности, бесперспективности, виновности, высоким риском формирования идеаторных расстройств и суицидальных мыслей. Тяжесть депрессии в третьем кластере была наибольшей по сравнению с другими группами, ремиссия перед настоящим эпизодом была наиболее короткой; больные, представленные в данном кластере, были старше и более длительно страдали рекуррентной депрессией. При этом для данной группы больных была показана обратная корреляция тяжести депрессии с возрастом начала заболевания ($r=-0,423$; $p=0,018$), длительностью последней ремиссии ($r=-0,691$; $p=0,001$) и прямая корреляция с длительностью заболевания ($r=0,723$; $p<0,001$). Для больных первого кластера было получено влияние генетических особенностей на психопатологическую симптоматику. Носительство S-аллеля полиморфизма 5-HTTLPR повышало выраженность таких симптомов как гипотимия ($F=9,43$;

$p=0,006$), депрессивные идеи ($F=5,54$; $p=0,028$) и суицидальные мысли ($F=21,16$; $p=0,001$).

Во втором кластере тяжесть депрессивного настроения и анксиозных переживаний была выражена меньше, при этом расстройства витальных влечений (нарушения сна и аппетита) имели более высокие значения, чем аффективные симптомы. Наиболее значительными для данного кластера были симптомы анергии и ангедонии, сопровождаемые снижением физической активности, темпа деятельности, замедлением и обеднением мышления, жалобами на отсутствие побуждений к деятельности, эмоциональную отстраненность, равнодушие, чувство физической слабости. Пессимистически окрашенное мышление на фоне идеаторного обеднения приводило к формированию сверхценных или бредовых идей обвинения и самоуничтожения, содержание которых перекликалось с основными депрессивными переживаниями. Больные трактовали снижение побуждений, эмоционального реагирования как собственную никчемность, несостоятельность, равнодушие к близким и пр. Динамические характеристики депрессивных расстройств у больных в данной группе отличались длительным течением заболевания, но с меньшим числом перенесенных фаз и с более длительной последней ремиссией. Для данного кластера было получено, что носительство S-аллеля полиморфизма 5-HTTLPR повышает тяжесть симптомов анергии ($F=6,89$; $p=0,010$) и ангедонии ($F=4,26$; $p=0,041$), но уменьшает выраженность симптома тревоги ($F=8,94$; $p=0,003$).

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

Результаты многомерного статистического анализа депрессивной симптоматики с использованием кластерного и факторного методов определили осевые симптомы, вокруг которых формируются структуры психопатологических проявлений депрессивных расстройств: депрессивное настроение (тоска, тревога или тоскливо-тревожное настроение), апатия и снижение способности чувствовать. Выраженность этих симптомов, их соотношение переменны, что в совокупности с когнитивными и соматовегетативными проявлениями депрессии формирует психопатологическую структуру депрессивного симптомокомплекса. Таким образом, результаты дименсионального подхода, используемого в данной работе для разработки феноменологической типологии депрессии, согласуются с клинико-описательными исследованиями, выделяя главным структурным компонентом депрессии нарушения эмоциональной и мотивационно-волевой составляющих аффекта [Нуллер ЮЛ, 1981, 2008; Краснов ВН, 2010; Вертоградова ОП и соавт, 2012].

Терапия депрессивных расстройств монополярного течения

Все больные с депрессивными расстройствами (n=388) получали психофармакотерапию. Преимущественно назначались антидепрессанты классов селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (42%) и трициклические антидепрессанты (ТЦА) (33,5%). Из СИОЗС наиболее часто применялись флувоксамин (13,9%) и пароксетин (11,3%); реже использовались флуоксетин (6,2%), сертралин (4,9%) и эсциталопрам (5,7%). Из ТЦА наиболее часто назначался амитриптилин (14,2%); у 11,6% больных психофармакотерапия проводилась с применением пипофезина; реже использовались клوميпрамин (5,4%) и имипрамин (2,3%). Из антидепрессантов других классов чаще использовались мirtазапин (8,2%), миансерин (6,4%) и венлафаксин (5,2%); реже применялись агомелатин (2,6%) и милнаципран (2,1%). Такое распределение антидепрессантов совпадает с данными литературы о частоте назначений антидепрессантов в российской клинической

практике [Козырев ВН и соавт, 2003; Сердюк О и соавт, 2010; Краснов ВН и соавт, 2013]; в зарубежной литературе также наиболее используемым антидепрессантом из ТЦА является амитриптилин, из СИОЗС – пароксетин, флуоксетин и циталопрам [Papakostas GI et al, 2008; Lockhart P, Guthrie B, 2011; Pyas S, Moncrieff J, 2012].

Обращает на себя внимание высокая частота назначений пипофезина – 11,6% пациентов. Традиционно, в клинической практике пипофезин назначается при легких и умеренных депрессиях [Вертоградова ОП, 1980; Авруцкий ГЯ, Недува АА, 1988; Тювина НА и соавт, 2007], при лечении болезни зависимости [Иванец НН и соавт, 2009; Роскошная ДВ и соавт, 2013], и, учитывая его хорошую переносимость, отсутствие холинолитического эффекта и кардиотоксичности, при терапии соматогенных депрессий, у больных пожилого возраста и при наличии тяжелой соматической патологии [Акарачкова ЕС и соавт, 2007 Стаценко МЕ и соавт, 2009]. Однако отсутствие побочных эффектов пипофезина обычно отмечается при назначении невысоких доз (суточная доза до 100 мг). В нашем исследовании максимальная доза пипофезина была значительно выше (225 мг в сутки); средняя терапевтическая также высока – 107,5 мг в сутки, что выше средних суточных доз других препаратов класса ТЦА. Амитриптилин применялся в дозах от 25 мг до 200 мг, средняя суточная доза составила – 84,7 мг. Схожий спектр применяемых доз отмечался у кломипрамина (25 мг-250 мг; 75,3 мг/сут.) и имипрамина (25 мг-200 мг; 77,4 мг/сут.). Среди СИОЗС вариабельность суточной дозы отмечена при применении флувоксамина – от 25 мг до 275 мг, при средней суточной дозе 132,7 мг. Остальные СИОЗС применялись преимущественно в средних дозах; максимальные суточные дозы не превышали рекомендованных максимальных терапевтических доз. Стоит отметить, что, несмотря на бóльшее «терапевтическое окно», средние показатели суточных доз применяемых в исследовании ТЦА ниже средних суточных доз препаратов класса СИОЗС. Такое распределение прослеживается при сравнении частоты назначения антидепрессантов и по данным литературы [MacDonald TM et al, 1996;

Donoghue J, 2000, 2001]. Так, данные эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании ($n=750000$), показали, что ТЦА назначаются преимущественно в дозах от 50 мг до 80 мг; только у 13,1% пациентов суточные дозы ТЦА достигали рекомендованных для терапии депрессий доз 125 мг и выше, тогда как 99,9% СИОЗС применялись в терапевтических дозах [Donoghue J et al, 1996].

Среди препаратов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, венлафаксин назначался не только чаще милнаципрана, но и в бóльших дозах (137,8 мг/сут. и 57,6 мг/сут., соответственно). Средние терапевтические дозы миансерина, мirtазапина и агомелатина составляли 35,7 мг/сут., 31,6 мг/сут., 37,5 мг/сут., соответственно.

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

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

В большинстве случаев нейролептики применялись в низких и крайне низких дозах. Нейролептики добавлялись к антидепрессивной терапии преимущественно с целью усиления седативного действия антидепрессантов, купирования симптомов тревоги и бессонницы (включая тревогу и бессонницу, вызванные антидепрессантами с активирующим действием), для усиления действия антидепрессантов при психотических депрессиях. 23,2% больных из числа получавших комбинированную терапию с антипсихотиком получали нейролептики в средних терапевтических дозах; такая терапия преимущественно проводилась больным с психотической депрессией, тяжелой депрессией с высоким суицидальным риском, при явлениях психомоторной ажитации. Наиболее часто при комбинированной терапии применялся кветиапин – 37,4% от всех назначений нейролептиков. Большая часть больных получала кветиапин в дозах от 12,5 мг до 100 мг. Терапевтической мишенью кветиапина была аугментация противотревожного и седативного действия антидепрессантов у больных с тревожной руминацией, невыраженной ажитацией. В 26,1% случаев назначений кветиапина суточная доза была доведена в течение 12 недель наблюдения до терапевтической 150-400 мг. В 17,1% случаев от всех назначений комбинированной терапии с нейролептиком назначался галоперидол, преимущественно в малых дозах – от 0,3 мг до 1,5 мг. У 13,8% больных применялся хлорпротиксен в дозах от 15 мг до 50 мг. Реже применялись другие антипсихотики: трифлуоперазин - 6,5% больных, получавших терапию нейролептиками; клозапин – 5,7%; флупентиксол – 4,9%; перфеназин – 4,9%; арипипразол – 4,1%; оланзапин – 3,3%; сульпирид - 2,4%.

Эффективность психофармакотерапии была средней. К 12-й неделе терапии общая доля больных, ответивших на лечение, составила 61,6%; ремиссии достигли 48,7% больных. За 12 недель терапии средний суммарный балл MADRS снизился на 18,2 балла. Редукция значений шкалы HADS составила 6,7 баллов по каждой из субшкал.

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

значительно не отличалась. При сравнении эффективности различных классов антидепрессантов также значимой разницы не выявлено. В группе больных, получавших терапию антидепрессантами класса ТЦА, начальная тяжесть депрессии была статистически значимо выше ($p=0,001$). При анализе переменных, описывающих группы больных, получавших антидепрессанты классов ТЦА и СИОЗС, именно фактор тяжести депрессии до начала терапии в наибольшей степени дискриминировал группы ($p=0,006$), т.е. наибольший вклад в принятие врачом решения о выборе между классами СИОЗС и ТЦА вносила тяжесть депрессии. При анализе эффективности терапии тяжелой депрессии ($MADRS>30$) ответ на терапию различными классами антидепрессантов уже существенно отличался. Доля респондеров в группе больных с тяжелой депрессией, получавших ТЦА, составила 60,1%; СИОЗС – 44,9% ($p=0,077$).

Сравнительный анализ эффективности применяемых тактик терапии депрессивных расстройств показал, что несколько хуже эффективность терапии в группе больных, получавших один антидепрессант (59,3%); наиболее высокой была эффективность терапии у больных, получавших комбинированную терапию с нейролептиком и нормотимиком. Однако при сравнительном анализе достоверной разницы между показателями ответивших на терапию в группах выявлено не было ($p=0,566$). Отдельно проанализирована группа больных, получавших терапию комбинацией антидепрессанта с нейролептиком в средних дозах. Таких больных было 19 человек: 12 из них (63,2%) получали кветиапин в дозах от 150 мг до 400 мг; по 3 человека принимали оланзапин 5-10 мг/сут. или галоперидол 5-15 мг/сут; 1 пациент получал трифтазин в дозе 10 мг в сутки. Эффективность терапии в данной группе больных оставила 84,2% респондеров к 12-й неделе. При сравнении эффективности монотерапии антидепрессантом и терапии с добавлением нейролептика в терапевтической дозе получено достоверное преимущество комбинированной терапии ($ОШ=3,667$ [1,037; 12,961]). Однако данный результат был получен на малой группе больных и на несопоставимых группах, и для подтверждения его

необходимо провести дальнейшие исследования с обязательной рандомизацией групп больных.

При сравнительном анализе ответа на терапию в группах больных с различным типом течения было получено статистически значимо меньшее ($p < 0,001$) число респондеров в группе больных с хроническим течением депрессии (38,8%) по сравнению с первым депрессивным эпизодом (65,6% респондеров) и рекуррентной депрессией (66,7% респондеров). При анализе уровня достижения ремиссии показатели были хуже в группах с хронической и рекуррентной депрессией по сравнению с больными с первым депрессивным эпизодом – 38,8%, 46,2% и 61,5% больных в ремиссии, соответственно. При анализе скорости развития антидепрессивного эффекта наибольшая редукция депрессивной симптоматики отмечена в первые 4 недели терапии. В последующие недели терапии снижение тяжести депрессии происходило более медленно. При этом можно отметить, что средняя тяжесть хронической депрессии хоть и продолжила снижаться, но существенно меньше, чем в начале терапии – средний суммарный балл MADRS снизился в первые 4 недели лечения на 10,1 баллов, тогда как в последующие 8 недель – на 3,2 балла. В то же время антидепрессивный эффект при лечении рекуррентной депрессии продолжил развиваться без значительного снижения скорости в течение всех 12 недель терапии. В группе больных с впервые развившейся депрессией максимальная редукция симптоматики наблюдалась в первые 4 недели терапии (-11,7 баллов); в последующие 8 недель средний суммарный балл по шкале MADRS снизился на 5,9 баллов.

При сравнительном анализе эффективности терапии групп больных с различными клиническими типами депрессивных расстройств, полученными нами ранее при кластерном анализе, не было выявлено значительных отличий, как в уровне ответа на терапию, так и в уровне достижения ремиссии. При анализе больных с первым депрессивным эпизодом получено следующее распределение респондеров в кластерах: первый – 60,0%; второй – 59,5%; третий – 83,3%. Значимость отличий не достигала уровня достоверности

($p=0,109$). Уровень достижения ремиссии в кластерах больных с впервые развившейся депрессией составил – 53,3%, 57,1% и 79,2%, соответственно ($p=0,114$). При анализе психофармакотерапии выявлено, что монотерапия одним антидепрессантом чаще проводилась при лечении больных в третьем кластере (70,8%), тогда как добавление нейролептика в схему терапии чаще требовалось у больных первого кластера по сравнению с третьим кластером (30,0%). В третьем кластере чаще применялись антидепрессанты класса СИОЗС (45,8%). ТЦА наиболее часто применялись при терапии больных во втором кластере (30,9%), но сравнение между кластерами не выявило статистической значимости ($p=0,256$). При анализе частоты применения антидепрессантов других классов не получено значимых отличий.

При анализе больных с рекуррентным течением аффективной патологии большее число респондеров наблюдалось в первом и четвертом кластерах – 69,7% и 73,2%, соответственно, по сравнению с 58,8% и 55,6% во втором и третьем кластерах, соответственно. Уровень статистической значимости отличий не достигал достоверных значений – 0,219. Ремиссии достигли 47,5%, 44,1%, 38,9% и 50,0% больных в четырех кластерах последовательно. Значимость отличий составила 0,748. Анализ психофармакотерапии показал, что монотерапия одним антидепрессантом чаще использовалась при лечении больных в четвертом кластере (41,2%) по сравнению с третьим кластером ($p=0,062$). Соответственно, больные третьего кластера чаще получали комбинированную терапию антидепрессантом с нейролептиком и/или нормотимиком (77,7%). При анализе применяемых антидепрессантов выявлено, что наиболее редко ТЦА использовались у больных четвертого кластера (21,4%) и наиболее часто у больных третьего кластера (44,4%) по сравнению с другими кластерами – 36,7%, 32,3% в первом и втором кластерах, соответственно ($p=0,112$). СИОЗС чаще назначались при терапии больных второго (47,1%) и четвертого (39,3%) кластеров по сравнению с первым (34,3%) и третьим кластерами (22,2%) ($p=0,161$).

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

При оценке переносимости антидепрессивной терапии учитывались частота возникновения и характер побочных эффектов. После начала антидепрессивной терапии на появление нежелательных лекарственных явлений (НЛР) пожаловались 251 пациент (64,7%). Более всего пациенты жаловались на ксеростомию (26,5%), увеличение веса (24%), седацию (23,7%) и запоры (18,6%), диспепсические проявления (11,3%). Реже наблюдались тремор (9,3%), появление/обострение тревоги или бессонницы (9,1%), головная боль (8,5%), тахикардия или ортостатическая гипотензия (8,2%), нарушения аккомодации (6,4%), затруднения мочеиспускания (5,4%) и нарушения менструального цикла (4,1%). Сравнение переносимости терапии антидепрессантами различных классов показало бóльшую долю нежелательных лекарственных явлений при применении антидепрессантов класса ТЦА по сравнению с другими классами ($p=0,042$).

Развивавшиеся при применении антидепрессантов нежелательные лекарственные явления соответствовали фармакологическим свойствам лекарственных средств, не носили характер стойких. При адекватном подборе дозировок сохраняющиеся побочные эффекты купировались, иногда требовалось применение симптоматической терапии. Результаты оценки частоты их развития и тяжести соответствовали данным литературы [Bauer M et al, 2002, 2013; Linde K et al, 2015; Kennedy SH et al, 2016; Cipriani A et al, 2018].

Предикторы эффективности и переносимости терапии депрессивных расстройств монополярного течения

Для определения генетических предикторов эффективности и переносимости терапии депрессивных расстройств был проведен анализ взаимосвязи генетических полиморфизмов с фармакологическим ответом при применении определенных антидепрессантов или класса антидепрессантов. В молекулярно-диагностические исследования включались больные, получавшие монотерапию антидепрессантом. При необходимости (для купирования тревоги, бессонницы) допускалось кратковременное назначение препаратов других клинико-фармакологических групп – нейролептиков в малых дозах, транквилизаторов, снотворных. При смене антидепрессанта в срок до 12 недель терапии, добавлении другого антидепрессанта больной исключался из исследования.

Учитывая, что в литературе полиморфизм 5-HTTLPR преимущественно ассоциируется с эффективностью СИОЗС [Kim DK et al, 2000; Serretti A et al, 2007, 2017; Porcelli S et al, 2011, 2012] мы проанализировали взаимосвязь генетических изменений по данному маркеру с числом респондеров в группах больных, принимавших антидепрессанты классов СИОЗС и ТЦА. При анализе взаимосвязи уровня антидепрессивного ответа и генетических вариантов в группах больных, принимавших различные антидепрессанты, было получено, что в группе СИОЗС больные с генотипами LS и SS хуже отвечали на терапию по сравнению с генотипом LL; доля респондеров составила 47,4%, 36,8% и 81,8%, соответственно ($p=0,001$). Уровень достижения ремиссии при применении СИОЗС также был значительно ниже у больных с генотипами LS и SS ($p=0,011$). В группе ТЦА столь значительных отличий в ответе на терапию и уровне достижения ремиссии между группами с различными генотипами по маркеру 5-HTTLPR получено не было.

Проведен сравнительный анализ эффективности терапии антидепрессантами разных классов в группах больных с различными генотипами. Выявлено, что носители S-аллеля хуже отвечают на терапию

СИОЗС по сравнению с ТЦА – 47,4% респондеров по сравнению с 70,9%, соответственно ($p=0,020$).

При анализе ассоциации антидепрессивного ответа с полиморфизмом STin2 гена *SLC6A4* не получено достоверных подтверждений влияния данного маркера на эффективность антидепрессантов любых классов.

Анализ VNTR–полиморфизма гена переносчика дофамина (*SLC6A3*) не выявил статистически значимых отличий в уровне ответа на терапию или достижения ремиссии для больных с различными генотипами. Возможно, на отсутствие результатов повлияло малое число больных гомозиготных носителей короткого аллеля. Именно для короткого аллеля в литературе описана взаимосвязь с худшим ответом при терапии антидепрессантами [Kim DK et al, 2000; Serretti A et al, 2007, 2017; Porcelli S et al, 2011, 2012].

Проведен сравнительный анализ влияния генетических полиморфизмов цитохрома P-450 и гликопротеина Р на эффективность терапии. Не выявлено ассоциации генетических изменений *CYP2D6*, *CYP2C19*, *ABCB1* с числом респондеров и уровнем достижения ремиссии. При анализе скорости развития антидепрессивного ответа получены достоверные отличия динамики редукции суммарного балла MADRS у гомозиготных носителей *CYP2D6**4 в первые 2 недели терапии. У таких больных, определяемых как «медленные» метаболизаторы, в первые 2 недели антидепрессивной терапии снижение суммарного балла MADRS было статистически значимо больше, чем у больных с фенотипами «распространенного» и «промежуточного» метаболизма. В дальнейшие недели терапии редукция депрессивной симптоматики была сравнительно равной в двух группах или более выраженный антидепрессивный эффект наблюдался в группе больных с «распространенным» или «промежуточным» фенотипами, но эти отличия не достигали уровня достоверности.

При анализе взаимосвязи частоты НЛР и генетических вариантов *CYP2D6* выявлено, что генотип *4/*4 статистически значимо ассоциирован с риском развития побочных эффектов. При сравнении частоты НЛР выявлено, что

больные с гомозиготным носительством *4 хуже переносят терапию антидепрессантами (кроме пипофезина) по сравнению с гетерозиготными носителями и больными без аллеля *4 ($p=0,045$). У носителей генотипа *4/*4 также развиваются более выраженные побочные эффекты при терапии антидепрессантами, метаболизируемыми *CYP2D6* ($p<0,001$). Больным с генотипом *4/*4 антидепрессанты (кроме пипофезина) назначались только в минимальных и средних дозах - сравнение этой группы больных с носителями других аллельных вариантов выявило статистически значимые отличия ($p=0,016$).

Учитывая, что изофермент *CYP2C19* участвует в метаболизме лишь некоторых антидепрессантов, мы изучили влияние генетических изменений *CYP2C19* на переносимость в группах больных, получающих амитриптилин, эсциталопрам, кломипрамин и сертралин, для которых имеются указания, что их биотрансформация происходит с участием изофермента *CYP2C19* [Samer CF et al, 2013]. При сравнении частоты развития НЛР у носителей различных генотипов и фенотипов статистически значимых ассоциаций не получено. Для носителей нефункционального аллеля *2 (генотипы *1/*2 и *2/*2) выявлена бóльшая выраженность НЛР, чем у больных с фенотипом «распространенного» метаболизма (генотип *1/*1) – средний суммарный балл по шкале UKU 4,2, по сравнению с 2,5 ($p=0,028$). Для носителей фенотипов «медленного» или «быстрого» метаболизмов не получено значимых ассоциаций с переносимостью или эффективностью антидепрессивной терапии, что вероятно обусловлено малым числом больных.

Ни для одного из изучаемых полиморфизмов гена *ABCB1* не выявлено статистически значимой ассоциации с эффективностью терапии, уровнем достижения ремиссии, скоростью развития антидепрессивного эффекта, частоты развития и выраженности побочных эффектов.

Был проведен анализ влияния различных клинико-анамнестических факторов на эффективность антидепрессивного лечения. Для группы больных с впервые развившейся депрессией выявлены следующие прогностические

факторы: положительные предикторы – более высокая приверженность терапии, применение ТЦА; отрицательные предикторы – наличие сенесто-ипохондрической и дисфорической симптоматики, более высокий уровень тревоги, отягощенность соматическими заболеваниями. Логистический регрессионный анализ выделил наиболее значимые факторы, влияющие на уровень респондеров при терапии первого депрессивного эпизода, - приверженность терапии (ОШ = 5,4 [1,8; 16,6]) и тяжесть депрессии (ОШ = 6,2 [1,2; 31,6]). Сравнение ответа на терапию в группах с использованием антидепрессантов различного механизма действия показывает более высокую эффективность лечения при применении ТЦА по сравнению с СИОЗС. С целью определения вмешивающихся факторов на результат сравнения эффективности двух различных классов антидепрессантов при терапии первого депрессивного эпизода, мы провели анализ клинико-анамнестических показателей и не выявили статистически значимых отличий при сопоставлении характеристик обеих групп. При оценке характеристик отдельно каждой группы, было выделено статистически значимое влияние на эффективность лечения препаратами класса СИОЗС генетического полиморфизма 5-HTTLPR - наличие S-аллеля достоверно ассоциировалось с меньшим числом респондеров (ОШ = 6,2 [1,4; 28,4]). Для группы больных, получавших ТЦА, такой взаимосвязи получено не было.

Для больных с рекуррентной депрессией определены следующие факторы, влияющие на прогноз эффективности терапии депрессивных расстройств. Положительные предикторы: полнота последней ремиссии, психогенное провоцирование текущего обострения, меньшая длительность заболевания, приверженность терапии. Неблагоприятным прогностическим признаком при лечении являлись тяжесть депрессии и сенесто-ипохондрический синдром. Более раннее начало заболевания также отрицательно влияло на эффективность терапии, но этот результат не был статистически значимым ($p=0,08$). Эффективность применения антидепрессантов класса СИОЗС или ТЦА при лечении рекуррентной депрессии значимо не отличалась, но депрессии в группе

больных, получавших ТЦА, были тяжелее ($p=0,02$). По другим характеристикам больные рекуррентной депрессией, получавшие лечение ТЦА или СИОЗС, статистически значимо не отличались. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных рекуррентной депрессией тем или иным классом антидепрессантов, были различными. Так, для СИОЗС наиболее значимым параметром был выделен генетический полиморфизм 5-HTTLPR – носительство S-аллеля приводило к достоверно худшему ответу (ОШ = 3,4 [1,3; 8,9]). На эффективность ТЦА статистически значимо влияли тяжесть депрессии до начала терапии (суммарный балл MADRS) ($p=0,01$) и возраст дебюта заболевания ($p=0,02$).

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

ВЫВОДЫ

1. Психопатологическая структура депрессивных расстройств монополярного течения определяется выраженностью и соотношением симптомов депрессивного настроения (тоски, тревоги или тоскливо-тревожного настроения), анергии и ангедонии, которые в совокупности с сомато-вегетативными и когнитивными проявлениями формируют депрессивный симптомокомплекс.

2. Социо-демографические, клинические и генетические характеристики различно влияют на психопатологические проявления депрессии. Проведенный многофакторный анализ с ранжированием прогностической значимости факторов, показал, что наибольшее влияние на изменчивость психопатологических проявлений депрессивных расстройств имели следующие характеристики заболевания: тип течения, длительность заболевания, число перенесенных депрессивных эпизодов и длительность последней ремиссии.

3. Гетерогенность депрессивных расстройств монополярного течения при анализе типологической структуры требует предварительной стратификации на основе признака, в наибольшей степени определяющего вариативность психопатологической симптоматики.

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

- a. Меланхолическая депрессия тяжелой и умеренной степени выраженности с характерными для эндогенного аффективного заболевания признаками: суточные колебания симптоматики, наследственная отягощенность, более молодой возраст начала заболевания, более быстрое развитие депрессивной симптоматики, отсутствие связи с психотравмирующей ситуацией.
- b. Депрессия легкой и умеренной тяжести, с преобладанием в клинической картине апатии, адинамии, жалоб на тревогу, нарушения сна и концентрации внимания; более длительным, постепенным нарастанием депрессивной симптоматики, не достигающей уровня тоскливого настроения; коморбидная с соматической и органической патологией.
- c. Тоскливо-апатическая депрессия умеренной тяжести с выраженным идеаторным компонентом, сверхценными или бредовыми идеями,

соответствующими настроению; у мужчин развивается чаще; не выражена связь с наследственностью, органической или соматической патологией.

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

- a. Депрессия наибольшей тяжести с тоскливой и тревожно-тоскливой симптоматикой, выраженной психомоторной ретардацией, расстройствами витальных влечений, депрессивными идеями и выраженными суицидальными тенденциями. Характерные признаки: более старший возраст, большая длительность заболевания, большее число перенесенных депрессивных эпизодов, более короткая ремиссия перед настоящим эпизодом.
- b. Депрессия умеренной и тяжелой степени с тоскливой и тревожно-тоскливой симптоматикой; генетический признак (S-аллель 5-HTTLPR) ассоциирован с большей выраженностью симптомов гипотимии, депрессивных и суицидальных идей.
- c. Апатическая депрессия умеренной и тяжелой степени с выраженными симптомами анергии, ангедонии, психомоторной ретардации, депрессивными идеями; характерно длительное течение заболевания, но меньшее число перенесенных фаз и более длительная последняя ремиссия; носительство S-аллеля 5-HTTLPR повышает тяжесть анергии и ангедонии и снижает выраженность тревоги.
- d. Депрессия с преобладанием тревожно-апатического аффекта, наименьшей тяжестью, длительностью заболевания и меньшим числом перенесенных фаз.

Больные с хроническим типом течения депрессии (отсутствие полной ремиссии в течение последних двух лет) представляли группу гетерогенных депрессивных состояний, что не позволило при анализе психопатологической структуры выделить типичные симптомокомплексы.

5. Эффективность психофармакотерапии депрессивных расстройств монополярного течения средняя (доля респондеров – 61,6%, уровень достижения ремиссии – 48,7%). Уровень достижения ремиссии при терапии рекуррентной депрессии значительно ниже, чем у больных с первым депрессивным эпизодом (46,2% и 61,5%, соответственно). Наименьшая доля респондеров и уровень достижения ремиссии (38,8%) в группе больных с хронической депрессией.

6. При лечении тяжелой депрессии эффективность сочетания антидепрессанта с нейролептиком в средних терапевтических дозах выше, чем монотерапия антидепрессантом. Применение трициклических антидепрессантов более эффективно при лечении тяжелой депрессии по сравнению с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, но сопровождается более частым развитием нежелательных лекарственных явлений.

7. Результаты фармакогенетического исследования показали, что S-аллель генетического полиморфизма 5-HTTLPR отрицательно влияет на эффективность и уровень достижения ремиссии при применении СИОЗС. Не выявлена связь 5-HTTLPR с эффективностью ТЦА. Носители S-аллеля хуже отвечают на терапию СИОЗС по сравнению с ТЦА.

8. Скорость развития антидепрессивного эффекта у носителей генотипа *CYP2D6**4/*4 в первые 2 недели терапии статистически значимо выше по сравнению с генотипами *1/*1, *1/*2, *1/*4, *1/*10, *1/*41, *2/*2, *2/*4, *2/*41, *4/*41. Генотип *CYP2D6**4/*4 статистически значимо ассоциирован с большей частотой и выраженностью нежелательных лекарственных явлений при терапии антидепрессантами, метаболизируемыми *CYP2D6*.

9. Генотипы *CYP2C19**1/*2 и *CYP2C19**2/*2 статистически значимо ассоциированы с большей выраженностью нежелательных лекарственных явлений при терапии антидепрессантами, метаболизируемыми *CYP2C19*, по сравнению с генотипом *CYP2C19**1/*1.

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

11. При ранжировании предикторов эффективности антидепрессивной терапии наиболее значимым положительным прогностическим фактором является приверженность терапии; наименее благоприятные факторы - тяжесть депрессии и сенесто-ипохондрическая симптоматика. При терапии СИОЗС наибольшую отрицательную прогностическую значимость имеет фактор носительства S-аллеля полиморфизма 5-HTTLPR.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике и оценке тяжести депрессивных расстройств монополярного течения необходимо учитывать влияние различных факторов на психопатологическую структуру депрессии. Фактор пола определяет бóльшую выраженность депрессии у женщин за счет таких компонентов как тревога и сомато-вегетативные нарушения. Женщины более открыто рассказывают о своих душевных переживаниях и склонны давать бóльшее число подтверждающих ответов, что необходимо учитывать при использовании шкал самооценки. Уровень образования ассоциирован с различными депрессивными симптомами – у лиц со средним и средне-специальным образованием больше выраженность суицидальных мыслей. Психопатологически отягощенная наследственность и преморбидная личностная патология способствуют бóльшей выраженности депрессивных расстройств.

2. Терапия депрессивных расстройств, учитывая их гетерогенность, должна быть дифференцированной в зависимости от различных клинических и социальных факторов. Наиболее значимым предиктором эффективности лечения

является приверженность терапии, важной задачей является удержание пациента в терапевтической программе, повышение его мотивации к лечению.

3. Для оптимизации антидепрессивной терапии рекомендуется применять индивидуализированный подход с использованием методов фармакогенетического тестирования. Подбор терапии с учетом результатов молекулярно-генетических исследований обеспечивает повышение эффективности терапии, снижение риска развития и выраженности нежелательных лекарственных явлений, а также более быстрый подбор терапии, что способствует повышению комплаентности.

4. При выборе антидепрессивной фармакотерапии целесообразно проводить генотипирование по маркерам изоферментов системы цитохрома Р-450 CYP2D6 и CYP2C19. У носителей генотипа *CYP2D6*4/*4* и аллельного варианта *CYP2C19*2* необходима адекватная корректировка дозировок с назначением более низких стартовых доз и более медленным титрованием.

5. Перед назначением СИОЗС целесообразно проводить генетические исследования полиморфного маркера гена серотонинового транспортера 5-HTTLPR. S-аллель по данному маркеру отрицательно влияет на эффективность СИОЗС. У гомозиготных носителей S-аллеля предпочтительно применение ТЦА с обязательным учетом сопутствующей соматической патологии.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., **Тихонова Ю.Г.**, Авдеева Т.И. Современное состояние и перспективы исследований депрессии (вопросы клиники и классификации). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118. № 10. С. 76-81.
2. Ivanets N.N., Kinkulkina M.A., **Tikhonova Y.G.**, Avdeeva T.I., Izyumina T.A., Ragimov A.A., Dashkova N.G., Kuznetsov O.E., Matveev A.V., Orlov S.V. Association between the 5-httlpr polymorphism of the serotonin transporter gene with the efficiency and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017. Т. 47. № 4. С. 386-392.
3. Ivanets N.N., Kinkulkina M.A., Avdeeva T.I., **Tikhonova Y.G.**, Lukyanova A.V. Increasing the efficacy of the psychopharmacotherapy of late depression: optimization of treatment duration. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017. Т. 47. № 8. С. 877-889.

4. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., **Тихонова Ю.Г.**, Изюмина Т.А., Авдеева Т.И., Морозов Д.И. Генетические и клинические предикторы эффективности терапии депрессивных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117. № 10. С. 55-64.
5. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И., **Тихонова Ю.Г.**, Лукьянова А.В. Повышение эффективности психофармакотерапии поздних депрессий: оптимизация длительности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016. Т. 116. № 4. С. 16-27.
6. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И., **Тихонова Ю.Г.**, Лукьянова А.В. Повышение эффективности психофармакотерапии поздних депрессий: комбинация и замена антидепрессантов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016. Т. 116. № 5. С. 43-51.
7. Ivanets N.N., Kinkulkina M.A., **Tikhonova Y.G.**, Izyumina T.A. Venlafaxine in the treatment of moderate and severe depression: approaches to increasing treatment efficacy. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2016. Т. 46. № 5. С. 529-533.
8. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., **Тихонова Ю.Г.**, Авдеева Т.И., Рагимов А.А., Дашкова Н.Г., Кузнецов О.Е., Матвеев А.В., Изюмина Т.А., Орлов С.В. Связь полиморфизма 5-HTTLPR гена серотонинового транспортера с эффективностью и переносимостью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016. Т. 116. № 2. С. 46-51.
9. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И., **Тихонова Ю.Г.**, Волков А.В., Морозов Д.И. Депрессии при противовирусной терапии хронического гепатита С. *Диагностика и дифференцированное лечение*. – М.: ООО «Издательство «Медицинской информационное агентство», 2015. – 280с.
10. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И., **Тихонова Ю.Г.**, Лукьянова А.В. Эффективность психофармакотерапии поздних депрессий оптимизация длительности терапии. В книге: *XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы"*. Тезисы. Ответственный редактор Незнанов Н.Г.. 2015. С. 935.
11. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И., **Тихонова Ю.Г.**, Лукьянова А.В. Эффективность психофармакотерапии поздних депрессий комбинации и замена антидепрессантов. В книге: *XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы"*. Тезисы. Ответственный редактор Незнанов Н.Г.. 2015. С. 936.
12. Иванец Н.Н., **Тихонова Ю.Г.**, Кинкулькина М.А., Рагимов А.А., Дашкова Н.Г. Взаимосвязь полиморфизма 5-HTTLPR гена серотонинового транспортера с эффективностью и переносимостью СИОЗС. В книге: *XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы"*. Тезисы. Ответственный редактор Незнанов Н.Г.. 2015. С. 937.
13. Изюмина Т.А., Кинкулькина М.А., **Тихонова Ю.Г.** Венлафаксин в лечении умеренных и тяжелых депрессий. В книге: *XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы"*. Тезисы. Ответственный редактор Незнанов Н.Г.. 2015. С. 938.
14. Иванец Н.Н., **Тихонова Ю.Г.**, Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И. Современное состояние и перспективы развития фармакогенетических исследований в области терапии депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115. № 3. С. 113-121.

15. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., **Тихонова Ю.Г.**, Изюмина Т.А. Венлафаксин при лечении умеренных и тяжелых депрессий: пути повышения эффективности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115. № 1. С. 30-34.
16. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И., **Тихонова Ю.Г.** Отдаленные последствия длительного неконтролируемого употребления анксиолитических и снотворных препаратов в пожилом возрасте: проблема лекарственной зависимости. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115. № 7. С. 47-59.
17. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., **Тихонова Ю.Г.**, Авдеева Т.И., Рагимов А.А., Дашкова Н.Г., Кузнецов О.Е., Матвеев А.В., Изюмина Т.А., Максимова Т.Н., Орлов С.В., Лукьянова А.В. Взаимосвязь полиморфизмов генов белков-переносчиков серотонина и дофамина (SLC6A4, SLC6A3) с переносимостью антидепрессантов разных классов. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2015. Т. 17. № 3. С. 13-21.
18. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., **Тихонова Ю.Г.**, Рагимов А.А.О., Дашкова Н.Г., Кузнецов О.Е., Матвеев А.В., Изюмина Т.А., Максимова Т.Н., Орлов С.В., Лукьянова А.В., Сысоева В.П. Взаимосвязь полиморфизмов генов белков - переносчиков серотонина и дофамина (SLC6A4, SLC6A3) с эффективностью антидепрессантов. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2015. Т. 17. № 1. С. 4-11.
19. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., **Тихонова Ю.Г.**, Авдеева Т.И., Рагимов А.А., Дашкова Н.Г., Кузнецов О.Е., Матвеев А.В. Оценка прогностической значимости генетических изменений CYP2D6 при развитии побочных эффектов антидепрессивного лечения. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2015. Т. 17. № 5-6. С. 46-51.
20. Иванец Н.Н., **Тихонова Ю.Г.**, Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И. Лечение депрессии: современное состояние и перспективы развития фармакогенетических исследований. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 10. С. 108-116.
21. Морозов Д.И., **Тихонова Ю.Г.**, Кинкулькина М.А., Иванец Н.Н. Депрессия у больных хроническим гепатитом с при проведении противовирусной терапии (клинико-психопатологическая квалификация и нозологическая трактовка). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012. Т. 112. № 11. С. 4-12.
22. Авдеева Т.И., **Тихонова Ю.Г.** Психопатологическая симптоматика поздних депрессий: статистическое моделирование методом кластерного анализа. В Сборнике тезисов *Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы психиатрии»*, 2012, с.81-83.
23. Кинкулькина М., Игнатова Т., Авдеева Т., Волков А., **Тихонова Ю.**, Иванец Н., Мухин Н. Депрессии у больных хроническим вирусным гепатитом С. *Врач*. 2008. № 7. С. 19-23.