

На правах рукописи

Воронина Екатерина Олеговна

**ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИВНЫХ
РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН**

14.01.06 – Психиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Тювина Нина Аркадьевна

Официальные оппоненты:

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

Гарданова Жанна Робертовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, кафедра психотерапии, заведующая кафедрой

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

Защита состоится «_____» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.07 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д 208.040.07
доктор медицинских наук, профессор

Дамулин Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Депрессия - одно из самых распространенных расстройств. Женщины страдают депрессиями в 2 раза чаще, чем мужчины, при этом доля женщин среди всех пациентов с депрессивными нарушениями составляет 72% [Тювина Н.А., 2006]. Большая подверженность женщин депрессивным расстройствам связана как с нейробиологическими, нейроэндокринными факторами, так и с психосоциальными особенностями [Young E. et al., 1998; Вознесенская Т.Г., 2010; Lokuge S. et al., 2011; Romans S. et al., 2013].

Одним из основных этиопатогенетических аспектов возникновения депрессий у женщин является связь их эмоционального состояния с нейроэндокринной системой, обеспечивающей менструально-генеративную функцию. Хотя о нарушениях менструальной функции при депрессиях и менструальных психозах писали ещё Э. Крепелин (1898) и Р. Крафт-Эбинг (1897), вопросы, касающиеся взаимосвязи и взаимовлияния психического состояния и менструально-генеративной функции, остаются малоизученными. С появлением менструации в период пубертата в организме женщины начинают происходить циклические процессы, которые обусловлены нейроэндокринной регуляцией, что способствует возникновению связанных с менструальным циклом колебаний настроения [Тювина Н.А., 1982; Boyle C.A. et al., 1987; Payne J.L., 2003; Татарчук Т.Ф., 2004; Epperson C. et al., 2012; Romans S. et al., 2012; Жилиева Т.В., 2015; Якушевская О.В., 2016]. Женщины имеют вдвое больший риск возникновения депрессии по сравнению с мужчинами, начиная с подросткового возраста, то есть с момента становления менструального цикла [Silverstein B. et al., 2013]. Следует отметить, что первые симптомы, «предвестники», эндогенных депрессивных расстройств появляются сначала в рамках ПМС, возможно задолго до манифестации заболевания, что имеет большое значение для ранней диагностики и профилактики депрессивных расстройств [Тювина Н.А. и соавт., 2015]. Помимо пубертата и другие периоды гормональной перестройки (послеродовый период, менопауза, постменопауза) способствуют возникновению депрессии.

Имеющиеся работы анализируют депрессию в различные периоды жизни женщины, но нет сравнительных исследований депрессий, манифестирующих в эти периоды [O’Hara M., 1994; Сметник В.П., Кулаков В.И., 2000; Юренева С.В., Каменецкая Т.Я., 2007; Epperson C. et al., 2012; Lee P.J. et al., 2015].

С другой стороны, возникновение депрессивных расстройств отражается на менструальной функции. У девочек с колебаниями настроения менархе наступает в более поздние сроки (15–17 лет), чем в популяции, а менструации с самого начала могут быть нерегулярными [Тювина Н.А., 2006; Тювина Н.А. и соавт. 2015]. Однако практически нет работ, в которых были бы специально исследованы характер и степень нарушения менструальной и генеративной функции у женщин, страдающих депрессией, по сравнению с популяцией психически здоровых женщин, а это имеет не только большое медицинское, но и социальное значение.

Наряду с нейроэндокринными факторами в развитии депрессии большая роль отводится поло-ролевым и социальным факторам, что принято определять понятием «гендер» [Hankin B. et al., 2007; Bebbington P. et al., 2012]. В настоящее время женщины занимают особое положение в обществе, семье, поэтому на их поло-ролевой и социальный статус оказывают влияние социально-экономические, культуральные, а также религиозные факторы [Тювина Н.А., 2006; Jahromi M. et al., 2015]. С другой стороны, депрессия оказывает влияние на социальное функционирование женщины, лишая ее способности адекватно выполнять роль матери, жены, справляться с обязанностями по работе, нарушая межличностные отношения с окружающими [Freeman M.P. et al., 2012].

В литературе встречаются немногочисленные работы, в которых освещаются некоторые особенности течения депрессий у женщин по сравнению с мужчинами [Frank E. et al., 1988; Ernst C. et al., 1992; Lai С.Н., 2011;], наличие типичных и атипичных симптомов в структуре депрессивного синдрома [Halbreich U. et al., 2007; Silverstein B. et al., 2013], а также различия эффективности антидепрессантов в зависимости от половой принадлежности пациентов [Kornstein S.G. et al., 2000; Kennedy S.H., 2008; Kasper S. et al., 2012;

Kokras N. et al., 2016]. Однако данные авторов противоречивы и неоднозначны, что, вероятно, связано с различием выборок и дизайнов исследований, и требует дальнейшего изучения этой проблемы.

Цель исследования

Изучение различных аспектов взаимосвязи и взаимовлияния депрессии и менструально-генеративной функции у женщин и особенностей депрессии в зависимости от гендерной принадлежности.

Задачи исследования

1. Изучить характеристики менструально-генеративной функции у женщин, страдающих депрессивным расстройством, по сравнению со здоровыми женщинами.
2. Определить характеристики менструально-генеративной функции у женщин, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством, в зависимости от периода, в котором отмечался дебют депрессии.
3. Выявить прогностически значимые для развития рекуррентной депрессии особенности менструально-генеративной функции.
4. Исследовать клинические особенности рекуррентных депрессивных расстройств у женщин по сравнению с мужчинами.
5. Установить клинические особенности рекуррентных депрессивных расстройств у женщин в зависимости от периода, в котором отмечался дебют депрессии.

Научная новизна работы

Впервые проведено исследование отдельных качественных и количественных показателей менструальной и генеративной функции у женщин с РДР по сравнению с популяцией психически здоровых женщин, что имеет не только медицинское, но и большое социальное значение. Впервые проведено исследование менструально-генеративной функции у женщин, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством в зависимости от периода жизни женщины, в который манифестировало заболевание (пубертат, послеродовой,

пременопауза, постменопауза, вне периодов гормональной перестройки). Впервые выявлены прогностически значимые для развития рекуррентной депрессии особенности менструально-генеративной функции. Показана прогностическая роль ПМС в возникновении и дальнейшем течении РДР. Установлено, что клиническая картина и течение РДР у женщин и мужчин имеют определенные гендерные отличия.

Теоретическая и практическая значимость работы

Взаимовлияние депрессии и менструально-генеративной функции необходимо учитывать не только при оценке психического и гинекологического статуса женщин, но и при назначении терапии. Лечение депрессии у таких больных способствует восстановлению менструальной и детородной функции. Выявление и проведение терапии ПМС необходимо для назначения адекватной терапии депрессии и профилактики последующих эпизодов.

Полученные данные позволят более эффективно диагностировать депрессивные расстройства у женщин, более адекватно проводить лечение и прогнозировать течение РДР, способствуя тем самым восстановлению менструальной и повышению детородной функции. Эти данные представляют интерес не только для психиатров, но и для акушеров, гинекологов, эндокринологов в плане оценки нарушения менструальной функции у женщин с депрессивным расстройством, учета возможной провоцирующей роли периодов гормональной перестройки в возникновении депрессии и назначения адекватной терапии этих расстройств.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Менструальная функция оказывает влияние на возникновение и течение депрессии у женщин. У женщин депрессия чаще дебютирует в периоды гормональной перестройки (пубертат, послеродовой период, пременопауза, постменопауза). В возникновении и течении РДР большую роль играет ПМС.
2. Депрессия оказывает влияние на менструально-генеративную функцию у женщин: нарушается менструальный цикл, что отражается на

детородной функции. Депрессия также затрагивает социальную и семейную адаптацию, что негативно сказывается на генеративной функции.

3. РДР у женщин и у мужчин в целом обладает чертами, свойственными эндогенным депрессиям, но имеет ряд клинических особенностей и особенностей течения, связанных с наличием у женщин менструально-генеративной функции и их социально-психологическим и поло-ролевым статусом.

Методология и методы исследования

Научно-исследовательская работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. В основу работы положены традиционный клиничко-психопатологический и клиничко-катамнестический методы, дополненные для объективизации полученных данных психометрическими исследованиями - тяжесть депрессии оценивали с помощью шкалы MADRS (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale). Обследование пациентов и здоровых женщин проводилось с применением специально разработанной карты-опросника. Для статистического анализа использовались следующие компьютерные программы: Microsoft Excel 2010, Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc.).

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным объемом выборки, применением адекватных научных методов исследования, использованием не только метода клиничского анализа, но и применением адекватных шкал, современных методов статистического анализа, аналитической математики; логичностью и обоснованностью выводов, полученных на основании результатов исследования; а также использованием обширного литературно-библиографического материала и его анализом.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены на ежегодных научно-практических конференциях «Новые подходы к терапии основных психических заболеваний» кафедры психиатрии и наркологии ЛФ ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва, 26 апреля 2017 г.; Москва, 25 апреля 2018 г.).

Диссертация апробирована на конференции кафедры психиатрии и наркологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 22 от «20» июня 2018 г.).

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим на всех этапах исследования и состоит в выборе направления исследования, постановке цели и задач, разработке дизайна исследования, анализе и обобщении полученных данных. Автором самостоятельно проведены отбор пациентов, сбор анамнестических данных, клиничко-психопатологическое и клиничко-катамнестическое обследование. Самостоятельно создана электронная база данных, проведена статистическая обработка клинических данных, их анализ и обобщение. На основе полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации и изложены в тексте диссертации.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты используются в учебно-педагогической работе кафедры психиатрии и наркологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Разработанные диагностические и терапевтические рекомендации применяются в лечебном процессе в Клинике психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 (УКБ №3) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

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». Отрасли наук: медицинские науки.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста (основной текст - 126 страниц) и содержит введение, 4 главы (обзор литературы по теме исследования, характеристика клинического материала и методов исследования, результаты исследования, заключение), выводы, практические рекомендации, список условных сокращений, указатель цитированной литературы из 167 источников (из них 33 отечественных и 134 зарубежных). Диссертация содержит 25 таблиц, 5 рисунков и 3 клинических иллюстрации с анализом.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ (список приведен в конце автореферата), из них 5 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Минобрнауки России, 4 - цитируемые в международной базе Scopus.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинического материала и методов исследования

Исследование проводилось с 2014 по 2017 г. в условиях амбулатории и стационара Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Клиническим и клинико-катамнестическим методом обследовано 307 человек: 187 пациентов (120 женщин и 67 мужчин) в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством – РДР (F 33. по МКБ-10) с наличием не менее двух эпизодов депрессии, подписавших информированное добровольное согласие на участие в исследовании, а также 120 психически здоровых женщин того же возраста. В исследование не включали пациентов с первым или единичным эпизодом депрессии, страдающих декомпенсированными соматическими и неврологическими заболеваниями, беременных женщин, а также пациентов, отказавшихся подписать согласие на участие в исследовании. Для исследования была разработана специальная карта-

опросник. Для объективизации полученных данных использовались психометрические исследования - тяжесть депрессии оценивали с помощью шкалы MADRS (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale).

Для выявления особенностей менструально-генеративной функции и клиничко-психопатологических особенностей депрессивных состояний у больных женщин по сравнению со здоровыми, а также особенностей клиники и течения РДР у женщин по сравнению с мужчинами, были выделены основная и две контрольные группы. В основную группу были включены 120 больных женщин, контрольные группы составили 120 здоровых женщин и 67 мужчин с РДР.

В рамках решения поставленных задач для сравнения отдельных показателей менструально-генеративной функции в плане их прогностического значения все женщины основной группы разделялись на подгруппы в зависимости от периода, в котором отмечался дебют депрессии: подгруппа 0 – дебют депрессии не связан с периодами гормональной перестройки (n=34, 28,3%); подгруппа 1 - депрессия дебютировала в период пубертата (n=39, 32,5%); подгруппа 2 - депрессия дебютировала в послеродовом периоде (n=15, 12,5%); подгруппа 3 - депрессия дебютировала в пременопаузе (n=14, 11,7%); подгруппа 4 - депрессия дебютировала в постменопаузе (n=18, 15,0%); а также в зависимости от настоящего жизненного периода: 1. Репродуктивный период (n=64, 53,3%), 2. Пременопаузальный период (n=21, 17,5%), 3. Постменопаузальный период (n=35, 29,2%).

Больные основной группы были сопоставимы по возрасту как с контрольной группой женщин (медиана возраста - 45,0 [32,5; 54,0] и 42,5 [36,0; 52,0] лет, соответственно, $p=0,576$, так и с группой мужчин (медиана возраста 45,0 [32,5; 54,0] и 47,0 [40,5; 54,0], соответственно $p=0,254$). Длительность депрессивного расстройства у женщин и мужчин была сопоставима и статистически не отличалась (8,0 [4,0; 16,0] лет у женщин и 6,0 [2,5; 12,0] лет у мужчин, $p=0,161$). Тяжесть депрессии у женщин составила 27,0 [26,0; 28,0] баллов, у мужчин - 27,0[26,0;27,5] баллов по шкале MADRS ($p=0,704$).

Для статистического анализа использовались следующие компьютерные программы: Microsoft Excel 2010, Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc.). Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных (в %) показателей. Анализ соответствия распределения значений признака характеристикам нормального распределения проводился с применением метода Колмогорова–Смирнова. Поскольку большинство количественных признаков не отвечали законам нормального распределения, их описывали с помощью медианы (Me) и квартилей (Me [25%; 75%]), для оценки статистической достоверности различий между группами использовали непараметрические методы статистики: при сравнении двух независимых групп по количественным показателям – метод Манна–Уитни; более двух независимых групп – метод Краскела–Уоллиса. При сравнении независимых групп по качественным показателям – метод χ^2 , при необходимости – двусторонний точный критерий Фишера.

Уровень достоверности был принят как достаточный при $p < 0,05$; в случае множественных сравнений применяли поправку Бонферрони и определяли уровень достоверности различий как $p = 0,05/n$, где n – количество попарных сравнений на одном и том же массиве данных. В том случае, если различия достоверны без учета множественности исследований, но не достигают уровня достоверности при использовании поправки Бонферрони, уровень достоверности определялся как статистическая тенденция.

Силу ассоциаций предполагаемого предиктора с вероятностью развития депрессии оценивали по значениям показателя отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала. В ряде случаев нами проводился разведочный корреляционный анализ. В связи с использованием ранговых признаков при этом использовалась τ -корреляция Кендалла.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования изучалась менструально-генеративная функция у больных женщин по сравнению со здоровыми, а также особенности

менструально-генеративной функции и клинические особенности депрессии у женщин, страдающих РДР, в зависимости от периода, в котором отмечался дебют депрессии.

Сравнительный анализ социально-демографических показателей у женщин, страдающих РДР, и психически здоровых женщин показал, что больные женщины хуже адаптированы в социальном плане. Несмотря на одинаковый уровень образования ($p=0,160$), большинство женщин основной группы не работают (50,4%, $p<0,001$). В контрольной группе достоверно преобладали работающие женщины - 80 (66,7%) человек, $p<0,001$. Количество пенсионеров в основной и контрольной группе статистически не различалось - 15 (12,6%) и 19 (15,8%) человек, соответственно, $p=0,579$. Следует отметить, что 41 (35,0%) больная основной группы была уволена в связи с заболеванием. При анализе семейного положения была выявлена худшая адаптация женщин, страдающих депрессией. Замужем было достоверно больше здоровых женщин (71,7%, $p<0,001$), в разводе находилось достоверно больше больных женщин (21,7%, $p=0,002$). Различия в частоте овдовевших - 9 (7,5%) больных и 7 (5,8%) здоровых женщин, $p=0,796$ - и никогда не вступавших в брак - 25 (20,8%) больных и 19 (15,8%) здоровых женщин, $p=0,404$ - не достигли статистически значимого уровня.

Менструально-генеративная функция в группах больных и психически здоровых женщин изучалась по целому ряду показателей, таких как возраст менархе, регулярность менструального цикла, болезненность менструаций и т.д.

При анализе менструальной функции было выявлено, что у женщин, страдающих депрессией, первая менструация наступала достоверно позже - в 14,0 [13,0; 14,0] лет, по сравнению со здоровыми женщинами. Женщины основной и контрольной групп эмоционально по-разному воспринимали первую менструацию: у женщин с РДР появление менструации достоверно чаще вызывало неадекватную эмоциональную реакцию в виде страха, испуга или, наоборот, радости и восторга (таблица 1).

Таблица 1 - Характеристика менархе

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p
Возраст начала менструаций	14,0 [13,0; 14,0]	13,0 [12,0; 14,0]	<0,001*
Менструация установилась не сразу	22 18,3%	25 20,8%	0,626
Психическое восприятие менархе			
адекватное	109 90,8%	119 99,2%	0,012* (0,041* – испуг)
испуг, страх	8 6,7%	1 0,8%	
радость	3 2,5%	0 0,0%	

* – достигнут статистически достоверный уровень

Больные женщины имели достоверно меньшую продолжительность менструаций - 5,0 [4,0; 5,0] дней против 5,0 [5,0; 6,0] дней, $p < 0,001$. Здоровые женщины имели достоверно чаще регулярный менструальный цикл - 109 (90,8%) здоровых женщин против 61 (51,3%) женщины с РДР, $p < 0,001$, что объясняется тем, что у больных женщин во время депрессии менструации становились нерегулярными или даже исчезали совсем на период тяжелого приступа, также нерегулярность цикла наблюдалась в период становления ремиссии. Статистически достоверных различий в продолжительности менструального цикла, количестве менструальных выделений, частоте встречаемости болезненных менструаций, изменений менструального цикла после замужества или родов выявлено не было.

Женщины с РДР отличались от здоровых женщин более ранним наступлением менопаузы: медиана возраста - 50,0 [46,0; 52,0] и 52,0 [50,0; 53,0] лет, соответственно, однако различия не достигли статистически значимого уровня ($p = 0,133$), что в данном случае, возможно, связано с недостаточным объемом выборки этой возрастной группы. Однако явления пременопаузы у женщин с депрессиями появлялись достоверно раньше, с 48,0 [45,0; 50,0] лет, а в контрольной группе - с 50,0 [48,0; 52,0] лет ($p = 0,035$). Продолжительность пременопаузы была достоверно больше у женщин основной группы - 2,0 [1,0; 4,0]

года у больных женщин по сравнению с 1,0 [1,0; 3,0] годом у здоровых ($p=0,037$), также у них достоверно чаще наблюдались вегетативно-сосудистые проявления пременопаузы, в том числе приливы жара, потливость ($p=0,015$).

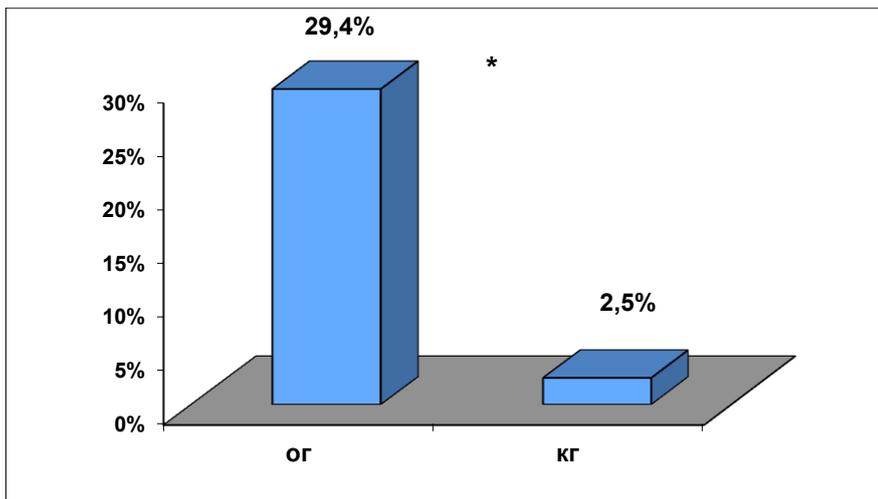
Группы больных и здоровых женщин достоверно отличались по целому ряду показателей детородной функции. У включенных в основную группу отмечалось достоверно меньшее число женщин с наличием беременностей в анамнезе - 91 (75,8%) больная женщина против 103 (85,8%) здоровых женщин, $p=0,049$. Достоверно меньшим было и количество беременностей - 1,0 [1,0; 3,0] против 2,0 [1,0; 3,0], $p=0,013$, и количество родов - 1,0 [1,0; 2,0] против 2,0 [1,0; 2,0], $p<0,001$, приходящихся на одну женщину. Количество детей у здоровых женщин было достоверно больше, чем у женщин с РДР - 1,5 [1,0; 2,0] детей у здоровых и 1,0 [0,0; 2,0] – у больных, $p=0,001$, несмотря на то, что достоверно большее количество женщин контрольной группы прибегало к искусственному прерыванию беременности - 46,2%, $p=0,020$. С другой стороны, у большего количества женщин основной группы отмечались самопроизвольные выкидыши - 8,9%, $p=0,048$. Напротив, токсикозы первой и второй половины беременности у больных женщин наблюдались достоверно реже, чем у здоровых – у 37,1% больных, $p=0,049$, и у 6,7% больных, $p=0,036$, соответственно). По наличию гинекологических заболеваний и операций, в том числе оргоуносящих (гистерэктомия, экстирпация матки с придатками, овариэктомия), не было выявлено достоверных различий между группами. После родов менструальная функция восстанавливалась достоверно дольше у здоровых женщин - через 3,0 [2,0; 3,0] месяца против 6,0 [3,0; 9,0] месяцев, $p<0,001$, что, вероятно, связано с более продолжительным периодом грудного вскармливания. Только 3 (2,5%) женщины из основной группы, по сравнению с 15 (12,5%) в контрольной, субъективно «ощущали» овуляцию ($p=0,003$), что возможно, связано с меньшим количеством овуляторных циклов у женщин, страдающих депрессиями, по сравнению со здоровыми.

Статистически достоверных различий в возрасте начала половой жизни у лиц, включенных в основную и контрольную группу, выявлено не было ($p=0,878$).

Однако по показателям регулярности и удовлетворенности половой жизнью группы имели достоверные отличия: достоверно большее число здоровых женщин имели регулярную половую жизнь и испытывали чувство удовлетворенности ($p < 0,001$), что может быть обусловлено как самим депрессивным состоянием, притупляющим эмоции и чувства и сопровождающимся снижением сексуального влечения, аноргазмией и уменьшением контактов с партнером, так и с особенностями семейного статуса женщин с депрессиями (лишь 50,0% женщин основной группы имеют семью).

Предменструальный синдром (ПМС) у больных женщин наблюдался чаще, чем у здоровых женщин - 78 (65,0%) и 68 (56,7%) женщин, соответственно, однако различия не достигли статистически значимого уровня ($p = 0,186$). У больных женщин ПМС наступал достоверно в более раннем возрасте, чем у психически здоровых женщин - медиана возраста 18,0 [16,0; 25,0] лет и 26,0 [18,0; 30,0] лет, соответственно, $p < 0,001$. Продолжительность ПМС в контрольной группе по сравнению с основной отмечалась достоверно бóльшая - 6,5 [4,0; 9,0] и 5,0 [4,0; 7,0] дней, соответственно, $p = 0,034$, а его симптомы исчезали позднее. Симптомы ПМС у больных и здоровых женщин были представлены в равной степени комплексом обменно-эндокринных, вегетативно-сосудистых и психических нарушений. У здоровых психопатологическая симптоматика в структуре ПМС была представлена астеническими, дисфорическими, истерическими нарушениями, а у больных женщин – симптомами самой депрессии, такими как снижение настроения, активности, тревога, нарушения сна.

Анализ вышеперечисленных показателей менструальной и генеративной функции выявил, что сочетание таких факторов, как нерегулярный менструальный цикл и менархе позже 13 лет может служить предиктором развития депрессивного расстройства (отношение шансов составило ОШ=16,3 [4,7; 53,3]) (рисунок 1).



* – достигнут статистически достоверный уровень

Рисунок 1 - Сочетание наступления менархе позже 13 лет с нерегулярным менструальным циклом в исследуемых группах

Было также выявлено, что у большинства женщин начало болезни было связано с периодами гормональной перестройки - у 71,7% женщин депрессия манифестировала в периоды гормональной перестройки (пубертат, послеродовой период, климактерий), и лишь у 28,3 % обследуемых женщин депрессия дебютировала в периоды жизни, не связанные с гормональной перестройкой.

При сравнении особенностей менструально-генеративной функции у женщин в зависимости от периода, в который дебютировала депрессия, было определено, что манифестация РДР в период пубертата ассоциирована с наибольшими нарушениями менструального цикла и детородной функции. Наиболее часто у таких больных во время депрессивного приступа наблюдались такие нарушения менструального цикла, как дисменорея, аменорея или олигоменорея - у 21 (53,9%) женщины. ПМС наиболее часто развивался у больных с дебютом депрессии в период пубертата - 32 (82,1%) женщины, наиболее редко – в случае дебюта заболевания в постменопаузе - 7 (38,9%) женщин. Наиболее ранний возраст начала ПМС был у женщин с манифестацией депрессивного расстройства в пубертате - медиана возраста - 17,5 [16,0; 19,5] лет, и послеродовом периоде - медиана возраста - 16,0 [15,0; 23,0] лет, наиболее поздний – у женщин с началом депрессии в пременопаузе - медиана возраста - 25,0 [16,0;

30,0] лет. Бóльшую продолжительность ПМС имели женщины, депрессия которых манифестировала в периоды, не связанные с гормональной перестройкой - 5,0 [4,0; 8,0] дней, в пубертатный - 5,5 [4,0; 7,0] дней, и послеродовой период - 5,0 [4,0; 6,0] дней. Меньшей продолжительностью ПМС характеризовались женщины с дебютом заболевания в пременопаузе - 4,0 [3,0; 5,0] дня, и постменопаузе - 4,0 [4,0; 5,0] дня. Женщины, у которых депрессия дебютировала в период пубертата, отличались также худшими показателями половой жизни - наличие сексуальной удовлетворенности у 7 (18%) женщин и худшими показателями репродуктивной функции, такими как наличие беременностей (48,7%) и родов (53,1%), количество беременностей - 0,0 [0,0; 2,0], родов - 1,0 [0,0; 1,0] и детей - 0,0 [0,0; 1,0], приходящихся на одну женщину. Таким образом, наиболее неблагоприятными и злокачественными в плане влияния на менструально-генеративную функцию являются депрессии, манифестирующие в пубертате. Относительно благоприятными в плане влияния на репродуктивную функцию можно считать депрессии, которые начинаются у женщин в постменопаузе, т.к. к моменту дебюта заболевания женщины уже реализовали свою детородную функцию.

При анализе структуры и особенностей течения депрессии у женщин в зависимости от периода дебюта заболевания, были также выявлены некоторые особенности. На уровне статистической тенденции группы отличались по наличию сезонности, тяжести депрессии и длительности ремиссии. Сезонность была наиболее характерна для депрессий, начало которых не связано с периодами гормональной перестройки (29,4%). При оценке наличия сезонности у женщин по подгруппам в зависимости от настоящего жизненного периода не было выявлено никаких связей. Таким образом, период, в который дебютировала депрессия, оказывает влияние на наличие сезонности депрессии. Сезонность более характерна для депрессий, дебютировавших в периоды жизни женщины, не связанные с гормональной перестройкой. Вероятно, такие депрессии имеют свою цикличность. Они отличаются большей тяжестью - 27,0 [26,0; 29,0] баллов по

оценке общего балла по шкале MADRS, но имеют более длительную ремиссию - 97,0 [60,0; 120,0] месяцев.

На втором этапе проводился сравнительный анализ клинических особенностей депрессивных расстройств у женщин и мужчин.

Сравнительный анализ социально-демографических показателей у женщин и мужчин, страдающих РДР, выявил некоторые различия. Женщины были несколько более адаптированы в семейном плане: большее количество мужчин находилось в разводе (28,4%) или никогда не вступали в брачные отношения (28,4%), а в браке находилось больше женщин (50,0%), чем мужчин, но различия не достигли уровня достоверности ($p=0,396$, $p=0,325$, $p=0,056$, соответственно). У женщин отмечалось несколько более выраженное ухудшение эмоционального климата в семье во время болезни, так как эмоциональные взаимоотношения в семье в большей степени зависят от женщины, однако различия не достигли статистически значимого уровня ($p=0,154$). Высокая частота больных - 41 (35,0%) женщина и 21 (31,3%) мужчина, потерявших работу из-за болезни, показывает значительную степень их социальной дезадаптации ($p=0,817$). Число работающих мужчин было достоверно выше, чем работающих женщин - 38 (56,7%) и 44 (37,0%), соответственно, $p=0,013$, а неработающих женщин - несколько больше, чем неработающих мужчин - 60 (50,4%) и 25 (37,3%), соответственно, $p=0,104$, что вероятно, обусловлено не только болезнью, но и социальным статусом женщины-домохозяйки, а также более низким пенсионным возрастом. Таким образом, мужчины более заняты работой, но меньше адаптированы в семейном плане, несмотря на одинаковый уровень образования: более половины и женщин, и мужчин имели высшее образование - 68 (56,7%) женщин и 39 (58,2%) мужчин, $p=0,279$.

При оценке течения депрессии было выявлено, что у женщин депрессия дебютировала достоверно в более раннем возрасте по сравнению с мужчинами - медиана возраста - 30,0 [24,0; 44,0] лет у женщин и 39,5 [33,0; 48,0] лет у мужчин, $p=0,018$. У женщин отмечалось большее число депрессивных эпизодов - 4,0 [3,0;

6,0] против 2,0 [2,0; 3,5], $p < 0,001$. Продолжительность депрессивных эпизодов у мужчин и женщин достоверно не отличалась, однако средняя длительность ремиссии была достоверно больше в группе женщин - 33,0 [24,0; 45,0] месяца, $p = 0,020$, что, вероятно, может быть связано с более ранним началом депрессии у женщин. Полной ремиссии достоверно чаще удавалось добиться у мужчин - 79,1%, $p < 0,001$, что связано с наличием депрессивной симптоматики в рамках ПМС у женщин в начале депрессивной фазы, а также обострениями состояния перед менструацией на выходе из депрессии.

При сравнении клинической картины депрессии у женщин и мужчин было установлено, что у женщин ведущим аффектом являлась тревога (54,2%, $p = 0,039$), у мужчин - тоска (56,7%, $p < 0,001$). Апатические депрессии наиболее редко встречались как в группе женщин, так и в группе мужчин, но достоверно чаще у женщин - 17,5%, $p = 0,046$ (рисунок 2).

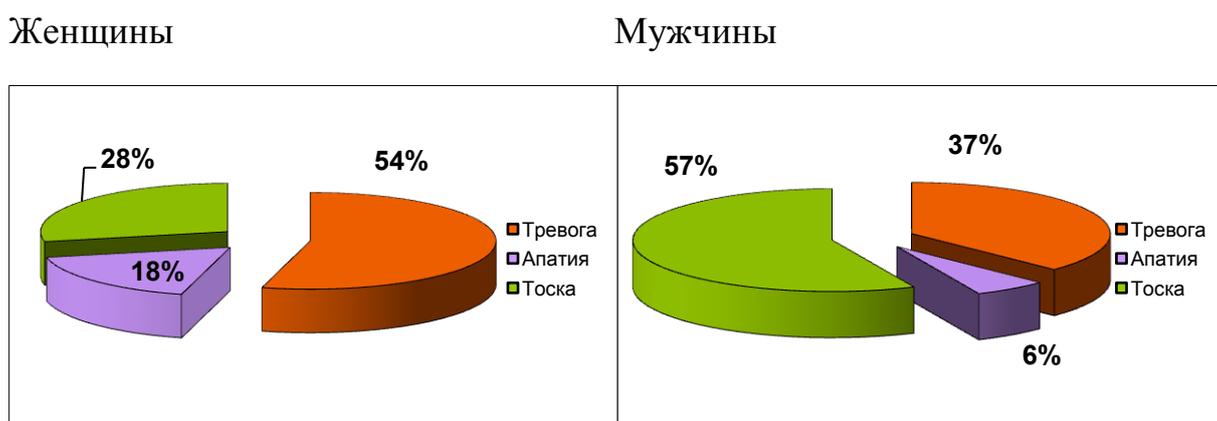


Рисунок 2 - Ведущий аффект в структуре депрессии

При анализе клинических особенностей РДР было выявлено, что такие типичные для эндогенной депрессии симптомы, как замедление мышления, ангедония, уменьшение продолжительности сна и ранние утренние пробуждения, суточные колебания настроения с ухудшением состояния в утренние часы, снижение либидо были характерны для большинства женщин и мужчин. В структуре депрессии у женщин достоверно чаще, чем у мужчин, встречались: идеи самообвинения и самоуничтожения (85,0%, $p < 0,001$); избегание контактов с окружающими (68,3%, $p = 0,026$); суицидальная активность (суицидальные мысли,

намерения или попытки) - 35,0%, $p < 0,001$; отсутствие сил, слабость, постоянное чувство усталости (83,8%, $p = 0,009$); двигательное возбуждение (44,7%, $p < 0,001$); нарушение засыпания (59,8%, $p = 0,017$); отсутствие чувства сна (30,4%, $p < 0,001$); суточные колебания настроения (77,3%, $p < 0,001$); снижение аппетита (79,2%, $p = 0,023$), а также колебания массы тела как в сторону снижения (63,1%, $p < 0,001$), так и увеличения (10,7%, $p = 0,014$). У мужчин же достоверно чаще отмечались: снижение мотивации (94,0%, $p < 0,001$), изменение двигательной активности в виде заторможенности (89,6%, $p < 0,001$), соматические симптомы: запоры - 31,3%, $p = 0,036$, тахикардия - 79,1%, $p < 0,001$, панические атаки - 47,8%, $p = 0,001$, коморбидность со злоупотреблением алкоголем - 34,3%, $p < 0,001$.

Исходя из отличий клинических особенностей и течения депрессии, выявленных при сравнении депрессий у женщин в зависимости от дебюта заболевания, и при сравнении характеристик депрессии у женщин и мужчин было сделано предположение об отличии характера рекуррентного депрессивного расстройства в зависимости от дебюта заболевания в периоды жизни женщины, связанные или не связанные с гормональной перестройкой. Разведочный корреляционный анализ позволил выделить параметры, связанные с этой характеристикой: преобладание тоски как ведущего аффекта, снижение массы тела, идеи самообвинения и самоуничтожения, снижение мотивации и внутреннее напряжение (MADRS 3). Было выявлено, что для женщин, депрессия которых манифестировала в периоды, не связанные с гормональной перестройкой, характерна бóльшая встречаемость тоски как ведущего аффекта, меньшая частота снижения массы тела и идей самообвинения. Такие симптомы эндогенной депрессии были более характерны для депрессий у мужчин. Это позволяет предположить, что характеристики депрессий у женщин с дебютом в периоды, не связанные с гормональной перестройкой, приближены к характеристикам депрессий у мужчин и, соответственно, можно предположить, что такие депрессии занимают промежуточное положение между депрессиями у женщин и мужчин. Различия между вышеописанными группами не достигли статистически значимого уровня, что, возможно, в данном случае связано с недостаточным

объемом выборки, и подтверждение этой гипотезы требует дальнейшего более тщательного изучения.

ВЫВОДЫ

1. Менструально-генеративная функция у женщин, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством, по сравнению со здоровыми женщинами, снижена и имеет свои особенности:

1.1 У женщин, страдающих РДР, нарушается менструальный цикл: менархе наступает позже, чем в популяции; длительность самой менструации меньше, менструальный цикл менее регулярный, а на период тяжелого приступа менструации могут прекращаться; после родов менструальная функция восстанавливается раньше, чем у здоровых, в связи с более коротким периодом грудного вскармливания или его отсутствием; явления пременопаузы возникают раньше, а ее продолжительность бóльшая, чем в популяции.

1.2 Сочетание таких факторов, как нерегулярный менструальный цикл и менархе позже 13 лет, может служить предиктором развития депрессивного расстройства.

1.3 ПМС отмечается более, чем у половины женщин. Начало ПМС в более раннем возрасте, а продолжительность его короче, чем в популяции. В структуре ПМС преобладают симптомы депрессии, выраженные при легкой и умеренной депрессии в инициальном периоде и в период становления ремиссии, что имеет прогностическое значение в течении заболевания.

1.4 Для женщин с депрессиями характерно снижение репродуктивной функции: отмечается меньшая частота беременностей, родов, искусственных аборт, увеличивается частота самопроизвольных выкидышей, а также уменьшается количество беременностей, родов и детей, приходящихся на одну женщину, по сравнению с психически здоровыми женщинами.

2. Большинство депрессий у женщин (71,7 %) дебютирует в периоды гормональной перестройки (пубертат, послеродовой период, пременопауза, постменопауза). Сравнение менструально-генеративной функции у женщин с РДР в зависимости от периода манифестации заболевания (пубертат, послеродовой период, пременопауза, постменопауза, вне периодов гормональной перестройки) показало, что:

2.1 В подгруппе с дебютом РДР в период пубертата нарушения менструально-генеративной функции встречаются чаще и выражены в большей степени, чем в случае манифестации заболевания в другие периоды жизни женщины. Такие депрессии являются наиболее злокачественными в плане влияния на менструально-генеративную функцию.

2.2 Меньше всего менструально-генеративная функция страдает у женщин с началом заболевания в постменопаузе. У этих женщин репродуктивная функция практически не отличается от психически здоровых женщин, они наиболее адаптированы в семейном и социальном плане.

3. При сравнении клинической картины депрессий в зависимости от периода манифестации заболевания (пубертат, послеродовой период, пременопауза, постменопауза, вне периодов гормональной перестройки) было установлено, что для женских депрессий с началом заболевания вне периодов гормональной перестройки более характерна сезонность в течении заболевания, большая тяжесть депрессии, но более длительная ремиссия.

4. При сравнении клинической картины и течения РДР у женщин и мужчин, установлено, что

4.1 У женщин отмечается более раннее начало заболевания с большим числом депрессивных эпизодов и менее качественными ремиссиями, что обусловлено взаимовлиянием менструально-генеративной функции и депрессии.

4.2 И для женщин, и для мужчин характерны основные клинические проявления эндогенной депрессии, такие как замедление мышления,

ангедония, уменьшение продолжительности сна и ранние утренние пробуждения, суточные колебания настроения с ухудшением состояния в утренние часы, снижение либидо.

4.3 У женщин в структуре депрессии чаще отмечаются тревога, двигательное возбуждение, суицидальная активность (суицидальные мысли, намерения или попытки), суточные колебания настроения, идеи самообвинения, избегание контактов с окружающими, отсутствие сил, слабость, усталость, нарушение засыпания и отсутствие чувства сна, снижение аппетита, колебания веса.

4.4 У мужчин чаще наблюдаются тоска, снижение мотивации, двигательная заторможенность, соматические симптомы (тахикардия, запоры), панические атаки, сопутствующие заболевания дыхательной, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем. У мужчин выше коморбидность со злоупотреблением алкоголем.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Зависимость возникновения и течения депрессивного расстройства у женщин от периодов гормональной перестройки необходимо учитывать при профилактике, лечении и прогнозировании рекуррентного депрессивного расстройства. Наиболее неблагоприятное течение расстройства с началом в пубертате, которое сопровождается более выраженными нарушениями менструально-генеративной функции, а сами же показатели нарушения менструального цикла и детородной функции свидетельствуют о тяжести депрессивного расстройства.
2. При лечении депрессии у женщин необходимо выявлять и учитывать наличие ПМС, в рамках которого проявляются предвестники депрессий. По наличию и отсутствию ПМС можно оценить глубину депрессивного расстройства, становление и качество ремиссии и необходимость продолжения терапии.

3. Гендерные отличия депрессии у женщин, связанные с их социальным, семейным статусом, а также особенности клинических проявлений депрессии необходимо учитывать при назначении более адекватной терапии и организации профилактики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тювина Н.А., Балабанова В.В., **Воронина Е.О.** Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2015. – Т. 7. - №2. – С. 75-79
2. Тювина Н.А., Балабанова В.В., **Воронина Е.О.** Депрессии у женщин, манифестирующие в период климактерия // **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.** – 2017. – Т. 117. - №3. – С. 22-27
3. Тювина Н.А., Балабанова В.В., **Воронина Е.О.** Гендерные особенности терапии депрессии у женщин // **Психиатрия и психофармакотерапия.** – 2017. – Т. 19. - №5. – С. 25-31
4. Тювина Н.А., Балабанова В.В., **Воронина Е.О.** Гендерные особенности терапии депрессии у женщин // **Дневник психиатра.** – 2017. – №02-04. – С. 9-12
5. Тювина Н.А., **Воронина Е.О.,** Балабанова В.В., Гончарова Е.М. Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** - 2018 – Т. 10. - №2. – С. 45-51
6. Иванец Н.Н., Тювина Н.А., **Воронина Е.О.,** Балабанова В.В. Особенности депрессивных расстройств у женщин и мужчин // **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.** – 2018. – Т.118. - №.11. - С. 15-19