

На правах рукописи

Захарова Наталья Вячеславовна

РЕМИССИИ ПРИ РЕКУРРЕНТНОМ ДЕПРЕССИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ

(эпидемиология, типологическая дифференциация, терапия)

14.01.06 – «Психиатрия»

(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2015

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Романов Дмитрий Владимирович**

Официальные оппоненты:

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор. Московский научно-исследовательский институт психиатрии - филиал ФГБУ ФМИЦПН Минздрава России, главный научный сотрудник отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи

Шмилович Андрей Аркадьевич – доктор медицинских наук, ГОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии.

Ведущая организация ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «08» июня 2015 г. на заседании диссертационного совета

Д 001.028.01 ФГБНУ НЦПЗ по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» [http:// www.ncpz.ru](http://www.ncpz.ru)

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Никифорова И.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность проблемы ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве обусловлена уже тем фактом, что само понятие «ремиссия» до настоящего времени остается во многом неопределенным. Большинство авторов ремиссия квалифицируется как период аффективной болезни, при котором состояние пациента более не соответствует критериям депрессии [Bolland R.J., Keller M.B., 2002; McIntyre R. et al., 2002; Lam R.W., Kennedy S.H., 2004]. При этом атрибуция ремиссии как этапа заболевания, характеризующегося «затуханием» психопатологических проявлений аффективной фазы, вплоть до возвращения к доболезненному состоянию – *restitutio ad integrum* [Ганнушкин П.Б., 1933; Смулевич А.Б., 2013], как правило, не предполагает анализа клинической структуры собственно межфазного периода. Фактически ремиссия определяется с помощью «отрицательной характеристики» – обратное развитие депрессии и возврат к преморбидным конституциональным свойствам без учета интеракции аффективных и патохарактерологических дименсий. Попытки же выделения «положительных» – аффирмативных – признаков ремиссии предпринимаются либо с социально-психологических позиций (качество жизни, благополучие, уровень функционирования, ресоциализация и т.п. [Ryff C.D., Singer B., 1996; Miller I.W. et al., 1998; Rush J., 2000; Fava G.A., 2008]), либо носят преимущественно формализованный характер. Так, существующие стандартизованные критерии ремиссии, предложенные «согласительной комиссией по депрессивной патологии» [Frank E. et al., 1991], основаны на психометрическом подходе и базируются на оценке состояния с помощью Шкалы Депрессии Гамильтона (HDRS-17): состоянию ремиссии соответствует суммарный балл ≤ 7 из 52 максимально возможных. Таким образом, ремиссия не определяется исключительно как полное исчезновение симптомов, а допускает наличие в клинической картине остаточных «минимальных расстройств» (резидуальных симптомов), не препятствующих обычному уровню функционирования. В свою очередь проблема психопатологических проявлений, определяющих клиническую структуру ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве, в отличие от психометрических параметров, остается недостаточно разработанной, а участие патохарактерологических дименсий в становлении ремиссии не учитывается.

Актуальным представляется создание типологической дифференциации ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве, основанной на психопатологической характеристике преобладающей остаточной (резидуальной) симптоматики и учитывающей ее интеракции с патохарактерологическими проявлениями.

Существующие систематики ремиссий [Frank E. et al, 1991; Solomon D.A., 1998; Judd L., Akiskal H. et al., 2002; O'Donovan C., 2004; McIntyre R.S., 2004] представляются недостаточно релевантными, поскольку преимущественно ограничиваются дихотомией «синдромальные» (полные, бессимптомные, интермиссии) и «симптоматические» (неполные), что предполагает учет единственного критерия – отсутствия/наличия резидуальных симптомов. Психопатологическая характеристика таких остаточных расстройств при типологической дифференциации ремиссий учитывается лишь в единичных публикациях [Звагельский Б. Г., 1975; Захарова К. В., 2008; Dombrovski A.Y. et al., 2007].

Сохраняет высокую актуальность проблема терапии ремиссий при рекуррентной депрессии. Неоднозначным представляется требование к лечению в период ремиссии, согласно которому обязательным является обязательная редукция любых резидуальных расстройств и переход симптоматической ремиссии в синдромальную под действием терапии [Городничев А. В., Костюкова Е. Г., Мосолов С. Н., 2009; Kupfer D. J., 1991; Weihs K.L. et al., 2002; Thase M. E. et al., 2002].

Степень разработки темы исследования. В многочисленных публикациях приводится лишь ограниченный набор формализованных характеристик ремиссий при униполярной рекуррентной депрессии (частота, длительность и пр.) [Kennedy N., Abbot R., Paykel E. S., 2004; Rush A. J. et al., 2006; Mattisson C. et al., 2007; Eaton W.W. et al., 2008; Vuorilehto M. S. et al., 2009; Colman I. et al., 2011]. Однако приводимые показатели варьируют в значительных пределах и не позволяют сделать однозначных выводов относительно клинико-эпидемиологических параметров обсуждаемых состояний. Хотя опубликованы данные некоторых крупных проспективных исследований [Ezquiaga E. et al., 1998; Bockting C. L. et al., 2006; Bockting C. L. et al., 2012], ориентированных на оценку динамики аффективного заболевания в течение длительного катамнеза, как правило, такие работы ограничиваются анализом частоты рецидивирования (на основании «кривых выживаемости» Каплана-Майера). В свою очередь отсутствуют исследования, которые бы на современном методологическом уровне с привлечением статистических и математических подходов моделирования учитывали бы основную клиническую закономерность динамики униполярной депрессии (смену периодов «рецидив-ремиссия»).

Хотя в некоторых публикациях [Weissman M. M. et al., 1978; Zuckerman D. M. et al., 1980; Karp J. F. et al., 2004] коморбидные униполярной депрессии расстройства личности анализируются в качестве независимого фактора, участвующего в манифестации аффективного эпизода, определяющего стереотип дальнейшего течения (включая ремиссии) и исхода рекуррентных депрессий, однако попытки определения значимости отдельных типов РЛ и/или патохарактерологических ди-

менсий в отношении клинической структуры и стабильности ремиссии при аффективной патологии крайне ограничены.

Многочисленные исследования противорецидивной терапии на стадии ремиссии при униполярной депрессии [Klerman G. L. et al., 1974; Coppen A. et al., 1978; Gilaberte I. et al., 2001; Hochstrasser B. et al., 2001; Thase M.E. et al., 2001; Klysner R. et al., 2002; Rapaport M. H. et al., 2004; Emslie G. J. et al., 2004; Montgomery S. A. et al., 2004; McGrath P. J. et al., 2006; Kornstein S. G. et al., 2006; Reynolds C. F. et al., 2006], как правило, также осуществляются без учета клинической структуры межфазных промежутков и выявляемых на этом этапе заболевания психопатологических/патохарактерологических образований.

Цель и задачи. Целью настоящего исследования является клинико-эпидемиологический и психопатологический анализ ремиссий при рекуррентной депрессии с определением их формализованных параметров и клинической структуры при учете коморбидных соотношений с расстройствами личности, направленный на построение типологической дифференциации и оптимизацию методов терапии.

Задачи:

1. Определение клинико-эпидемиологических характеристик ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве с построением математической модели «рецидив-ремиссия»;
2. Характеристика психопатологической структуры ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве;
3. Анализ вклада в формирование ремиссий расстройств личности, коморбидных рекуррентной депрессии;
4. Типологическая дифференциация ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве с учетом коморбидных соотношений аффективных и патохарактерологических расстройств;
5. Разработка дифференцированных лечебно-реабилитационных стратегий в период ремиссии при рекуррентном депрессивном расстройстве.

Научная новизна работы. В отличие от существующих аналогов [Городничев А. В., Костюкова Е. Г., Мосолов С.Н., 2009; Kupfer D. J., 1991; Weihs K. L. et al., 2002; Thase M. E. et al., 2002] ремиссии при рекуррентной депрессии впервые рассмотрены в контексте представлений о континуальной природе аффективного заболевания в качестве самостоятельной клинической категории, не уступающей по прогностической значимости депрессивным фазам заболевания. Впервые предложена типологическая дифференциация ремиссий, не ограничивающаяся учетом психометрических и социальных параметров [Захарова К.В., 2008; Dombrovski

A.Y. et al., 2007; Steunenberг B. et al., 2010; Hung C-I . et al., 2013], но предполагающая анализ интеракций аффективного и патохарактерологического рядов. Впервые при рекуррентной депрессии продемонстрирована гетерогенность механизмов коморбидности аффективных и патохарактерологических расстройств, определяющая клиническую структуру ремиссий, что выходит за рамки существующих представлений о РЛ как о факторе, способствующем рецидивированию депрессии [Cyranowski J. M. et al., 2004; Grilo C. M. et al., 2010; Steunenberг B., et al., 2010]. Впервые, исходя из данных клинико-эпидемиологического исследования, определены распространенность/соотношение различных типов ремиссий, соответствующие формализованные характеристики которых в доступных публикациях значительно варьируют [Eaton W.W. et al., 2008; Vuorilehto M.S. et al., 2009; Rush A.J. et al., 2012]. Впервые предложены дифференцированные в соответствии с разработанной типологической дифференциацией терапевтические вмешательства, направленные как на достижение противорецидивного эффекта, так и купирование резидуальных расстройств.

Теоретическая и практическая значимость исследования обусловлена решением актуальной для клинической психиатрии задачи определения клико-эпидемиологических и психопатологических характеристик ремиссий при униполярной рекуррентной депрессии с учетом особенностей коморбидных соотношений с патохарактерологическими дименсиями. Теоретическая значимость исследования определяется проверкой и подтверждением гипотезы, согласно которой симптоматические и синдромальные ремиссии представляют собой состояния различного клинического генеза, обнаруживающие независимый стереотип формирования и дальнейшего развития. Практическая значимость исследования определяется разработкой типологической дифференциации ремиссий, релевантной как в прогностическом плане, так и в отношении осуществления дифференцированной психофармакотерапии. Полученные результаты могут быть использованы при подготовке и переподготовке врачей-психиатров, а также в практической работе психоневрологических учреждений, проводящих терапию и реабилитацию больных с депрессивными расстройствами. Методологические принципы, лежащие в основе настоящего исследования, могут быть применены для дальнейших научно-практических разработок в данной области.

Методология исследования. Дизайн исследования предусматривал формирование нескольких выборок (эпидемиологической, «математического моделирования», клинической, терапевтической) из числа пациентов, обследованных на двух клинических базах: в отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (зав. отд. академик РАН А. Б. Смулевич)

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – академик РАН А.С. Тиганов) и в Научно-образовательном клиническом центре «Психосоматическая медицина» (директор – акад. РАН А.Б. Смулевич) ГБОУ ВПО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корреспондент РАН П.В. Глыбочко). Осуществлялось обследование пациентов как в состоянии ремиссии (приглашенных для участия после целенаправленного скрининга архивной документации с глубиной ретроспекции 10 лет), так и на момент рецидива аффективного заболевания, по поводу которого осуществлялось лечение на одной из указанных клинических баз. С целью уточнения показателей распространенности верифицированных ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве проведено масштабное анкетирование с применением специально разработанной модульной системы учета характеристик аффективной патологии.

Эпидемиологическую выборку составили 450 набл. (314 женщин, 136 мужчин, средний возраст $45,4 \pm 13,3$ лет); выборку математического моделирования – 172 набл. (44 муж., 128 жен., средний возраст – $46,9 \pm 13,6$ лет), случайным образом отобранных среди больных эпидемиологической выборки;

Критерии включения в эпидемиологическую выборку: 1) аффективные расстройства, сопровождающиеся депрессивными нарушениями; 2) лечение (на момент обследования или в прошлом) по поводу аффективного заболевания, сопровождающегося депрессией в условиях стационара в учреждениях психиатрического/психотерапевтического профиля; 3) информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии невключения* при формировании эпидемиологической выборки: шизофрения (F2), зависимость от психоактивных веществ (F1), органическое поражение ЦНС, деменция (F0).

Путем последовательной стратификации с применением дифференцированных критериев включения/невключения из эпидемиологической сформирована клиническая выборка – 186 набл. (130 женщин, 56 мужчин; средний возраст $45,8 \pm 15,3$ лет).

Критерии включения в клиническую выборку: 1) диагноз рекуррентного депрессивного расстройства непсихотического уровня, согласно критериям МКБ-10 (F33.0, F33.1, F33.2); 2) не менее трех эпизодов униполярной депрессии непсихотического уровня (F33); 3) длительность периода между депрессивными эпизодами (ремиссии) более 6 месяцев; 4) возраст 30-65 лет. *Критерии невключения в клиническую выборку:* 1) хронические депрессии, протекающие без ремиссий; 2) биполярное аффективное расстройство (F31), циклотимия (F34.0).

Оценка психопатологических и патохарактерологических¹ параметров пациентов клинической выборки проводилась клиническим (психопатологическое обследование с обязательным привлечением объективных данных, полученных от родственников и из медицинской документации), и психометрическим методом². Клиническая оценка психического статуса осуществлялась в соответствии со стандартными критериями психопатологических синдромов по МКБ-10 [Московский центр ВОЗ, 2003], по DSM-IV-TR [2000] и DSM-5 [2013], на расширенных консилиумах с участием сотрудников отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ и НОКЦ «Психосоматическая медицина» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова под руководством академика РАН А.Б. Смулевича.

Всем больным клинической выборки проводилось всестороннее соматическое и неврологическое обследование по общепринятой схеме с оценкой результатов физикальных, лабораторных и параклинических показателей (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ, ЭЭГ, КТ, МРТ) с привлечением при необходимости специалистов-консультантов.

Выборка математического моделирования (172 набл.) формировалась на базе эпидемиологической случайным образом с целью построения математической модели аффективного заболевания, направленной на прогнозирование его динамики. Методология этого фрагмента работы предусматривала введение понятия «периода» - интервала аффективного заболевания, длительностью не менее двух недель, характеризующегося стабильностью психопатологической картины. Выделены (1) период «депрессии» (обострение заболевания – клинически завершенная депрессия) и формальной ремиссии, включая периоды (2) «субдепрессии» (субсиндромальная депрессия дистимического уровня), (3) синдромальной «полной ремиссии», (3) симптоматической «ремиссии с редкими пиками» (транзиторные «вспышки» депрессии реже раза в месяц), (4) симптоматической «ремиссия с частыми пиками» (транзиторные «вспышки» депрессии чаще раза в месяц).

Методология терапевтического фрагмента исследования предполагала сочетание ретроспективного и проспективного (катамнестического) дизайна. Соответ-

¹Оценка конституционально-личностного предрасположения проводилась не только с использованием современных операциональных критериев РЛ по классификации Американской психиатрической ассоциации DSM-5, но и дублировалась оценкой с опорой на авторские критерии личностной патологии и соматоперцептивных акцентуаций по А.Б. Смулевичу [2013].

²Формализованная оценка состояния на момент обследования проведена с помощью психометрических методик: «Шкала депрессии Гамильтона» (HDRS-17), «Шкала общего клинического впечатления» (CGI-S). Состояние ремиссии, согласно международным критериям [Frank E. et al., 1991], констатировано в случае суммарного балла не более 7 по HDRS-17 и 1 балла по CGI-S. В терапевтическом фрагменте исследования психометрическая оценка также предполагала использование шкалы LSEQ (Leeds Sleep Evaluation Questionnaire) – «опросник для оценки сна Leeds».

ственно, исследование терапии на стадии ремиссии при рекуррентном депрессивном расстройстве проводилась в три этапа: (1) ретроспективный анализ поддерживающей психофармакотерапии, осуществлявшейся пациентам клинической выборки до включения в настоящее исследование; (2) проспективное (катамнестическое) натуралистическое исследование стратегий и методов поддерживающей психофармакотерапии симптоматических и синдромальных ремиссий больных клинической выборки; (3) анализ эффективности терапии современным мелатонинергическим антидепрессантом (агомелатином) инсомнической резидуальной симптоматики на стадии симптоматической ремиссии.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием методов дескриптивной и аналитической статистики, реализованных с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 21.0. При сравнении показателей применялись непараметрические критерии. Для выявления значимости межгрупповых различий использовались критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 , Z-тест для оценки различий долей. Для оценки статистической значимости различий для показателя длительности периодов разного типа при математическом моделировании был использован критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Состояния, соответствующие верифицированной ремиссии рекуррентного депрессивного расстройства, широко распространены в контингенте больных аффективной патологией и характеризуются трехкратным преобладанием симптоматических ремиссий над синдромальными.

2. Психопатологическая структура ремиссий (симптоматических/синдромальных) при рекуррентном депрессивном расстройстве неоднородна и определяется коморбидными соотношениями двух психопатологических рядов: аффективного заболевания с рекуррентным течением в форме униполярных депрессивных фаз и конституционально обусловленных патохактерологических дименсий.

3. Симптоматические ремиссии формируются при аффинитете рекуррентной депрессии к РЛ с признаками аффективного диатеза либо реактивной лабильности, что приводит к образованию «общих» симптомов – резидуального циклотимического симптомокомплекса (транзиторные «пики», «вспышки») либо протрагированных неаффективных резидуальных расстройств (характерогенной дистимии, тревожно-фобических, соматоформных) соответственно.

4. Синдромальные ремиссии формируются при «репульсии» (отталкивании) рекуррентной депрессии и РЛ преимущественно шизоидного/шизотипического круга при отчуждении витальных симптомов аффективной фазы.

5. Терапевтические вмешательства в период ремиссии должны проводиться с учетом клинической гетерогенности изученных состояний – не только с выделением синдромальных/симптоматических ремиссий, но и с учетом психопатологической структуры резидуальных расстройств.

Достоверность научных положений и выводов обеспечивается репрезентативностью собранного, обобщенного и проанализировано лично автором клинического материала, адекватностью и комплексностью методов исследования (психопатологического, клинико-эпидемиологического; статистического, включая математическое моделирование), соответствующим поставленным задачам.

Апробация результатов исследования. Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены на V Национальном Конгрессе по социальной и клинической психиатрии «Психическое здоровье как фактор социальной стабильности и гармоничного развития общества» 11-13.12. 2013 г., Конференции молодых ученых, посвященной 110-летию со дня рождения А.В. Снежневского 20.05.2014 г., на 27 конгрессе Европейской Коллегии Нейропсихофармакологии (27th ECNP Congress, 18-21 October 2014, Berlin, Germany), а также обсуждены на внутриотделенческих конференциях отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ.

Апробация диссертации состоялась «05» марта 2015 г. на совместной конференции в ФГБНУ НЦПЗ и НОКЦ «Психосоматическая медицина» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Внедрение результатов исследования. Основное содержание, результаты исследования и выводы получили отражение в 7 публикациях, из них 4 опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Результаты настоящего исследования внедрены в практическую деятельность Филиала №3 ГБУЗ «Городская поликлиника №68» (городская поликлиника № 117) департамента здравоохранения г. Москвы, филиала №2 (психоневрологический диспансер) ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №13» департамента здравоохранения г. Москвы. Материалы диссертации используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении семинаров со слушателями факультета повышения квалификации и клиническими ординаторами кафедры психиатрии и психосоматики института послевузовского профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 214 страницах машинописного текста (основной текст 188 страниц, приложение 26 страниц) и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 264 наименования (из них отечественных – 59, иностранных – 205). Приведено 9 таблиц, 35 рисунков и 3 клинических наблюдений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате анализа эпидемиологической выборки исследования (450 набл.) установлена распространенность верифицированных ремиссий при униполярной депрессии (соответствующая частоте рекуррентной депрессии с тремя и более фазами) – 41,3% (186 из 450 набл.). При этом распространенность верифицированных симптоматических и синдромальных ремиссий составила 31,3% и 10,0% соответственно (141 и 45 набл.), а соотношение симптоматические/синдромальные ремиссии – 3 : 1.

Результаты анализа клинической структуры ремиссий в клинической выборке (186 набл.) с учетом вклада в их формирование патохарактерологических дименсий позволили верифицировать их психопатологические характеристики и дополнить дихотомическую дифференциацию ремиссий (симптоматические/синдромальные). В результате исследования подтверждена рабочая гипотеза, согласно которой различия между симптоматическими и синдромальными ремиссиями при рекуррентной депрессии обусловлены не только (и не столько) эффектом проводимой терапии, сколько заложены в клинических закономерностях развития эндогенной аффективной болезни. То есть, симптоматические и синдромальные ремиссии концептуализируются как состояния различного клинического геноза, обнаруживающие независимый стереотип формирования и дальнейшего развития, а не последовательные этапы связанного с введением психотропных средств (или естественного) затухания болезненного процесса. Соответственно, типологическая дифференциация симптоматических и синдромальных ремиссий, а также их клинический прогноз, определяются (наряду с другими факторами) структурой коморбидных соотношений двух психопатологических рядов: конституциональной патологии и эндогенной патологии с рекуррентным течением депрессивных фаз. Симптоматические и синдромальные ремиссии формируются на различной конституциональной почве, что определяет либо аффинитет к аффективным симптомокомплексам, либо алекситимию в отношении депрессии соответственно.

Симптоматические/неполные ремиссии (141 набл.: 103 женщины, 38 мужчин; средний возраст $48,1 \pm 11,5$ лет) формируются, в соответствии с исходной гипотезой, при перекрывании рекуррентного депрессивного расстройства и РЛ с явлениями аффективного диатеза.

В ряду конституциональных характерологических аномалий, обнаруживающих аффинитет к аффективным расстройствам, протекающим с симптоматическими ремиссиями, выделяются два типа РЛ.

К первому типу (54,6% - 77 набл.) относятся конституциональные аномалии аффективного круга (циклоидное, гипертимное, пограничное РЛ) с признаками аффективного/циклотимического диатеза [Akiskal H. S., Akiskal K., 1992; Perugi G., Fornano M., Akiskal H. S., 2011]. Последний характеризуется *аффективной лабильностью* [Kleist K., 1920; Ганнушкин П. Б., 1933], сопряженной с неустойчивостью аффективного фона, сопровождающимся склонностью к возникновению стёртых, протекающих на субклиническом уровне гипотимических эпизодов (подпороговые аффективные расстройства [Helmchen H., Linden M., 2000]).

Второй тип РЛ (45,4% - 64 набл.) объединяет характерологические аномалии, не относящиеся по категориальной классификации к «классическим» аффективным РЛ: личностные девиации преимущественно драматического (истерическое, нарциссическое РЛ) и тревожного кластеров (тревожно-мнительный характер по С. А. Суханову [1903])³, но обнаруживающие тенденцию к ассоциации с аффективными расстройствами. Такая тенденция реализуется в рамках свойственной траектории развития этой группы РЛ реактивной (симптоматической) лабильности, в части случаев (24 набл.) – с транзиторными нарушениями по типу невротической/соматоформной вегетативной дисфункции с неустойчивостью аффективного и вегетативного фона.

При анализе клинической картины симптоматических ремиссий выделено два типа психопатологических феноменов, определяющих клиническую картину межфазных периодов: (I) **резидуальный циклотимический симптомокомплекс** [vonLeuter H., 1968], представленный проявлениями не подвергшихся полному обратному развитию манифестных аффективных фаз; (II) **«общие» симптомы**, сформировавшиеся в результате амальгамирования конституциональных и протрагированных аффективных расстройств.

Клиническую картину **резидуального циклотимического симптомокомплекса** определяют чаще всего (76,6% - 108 набл.) транзиторные (от нескольких

³Данные об аффинитете РЛ тревожного кластера к аффективным расстройствам представлены в целом ряде публикаций [Суханов С. А., 1903; Читлова В. В., 2013; Shimoda M., 1950; Tellenbach H., 1961; Sanderson W., Beck A., Keswani L., 1992; Fava M. et al., 1996; Karam E. G. et al., 2010].

дней до двух недель) «симптоматические пики» или «вспышки» – «symptompeaks» или «blips/flurries» [Frank E. et al., 1991; Karp J. F. et al., 2004; Segal Z. V. et al., 2010]. Картина таких «вспышек» повторяет структуру ранее перенесенных эпизодов депрессии и сопровождается манифестацией наиболее морбидных проявлений аффективной фазы (витальная тоска, суточный ритм, идеи вины, суицидальная идеация), что соответствует описаниям «кратковременных» («brief») депрессивных эпизодов [Paskind H. A., 1929; Angst J., 1994; Ayuso-Mateos J. L. et al., 2010]. В части наблюдений (26,9%) клиника резидуального циклотимического симптомокомплекса представлена и более продолжительными (до двух-трех месяцев) субсиндромальными резидуальными симптомами, выступающими в качестве «депрессивного флера» [Вовин Р.Я. и соавт., 2003], наблюдающимися при обратном развитии клинически выраженного аффективного эпизода. Такая протрагированная («застывшая») симптоматика собственно аффективной фазы в этих случаях чаще всего исчерпывается апатией, ангедонией, нарушениями сна и пищевого поведения.

Клиническая картина резидуальных **«общих» симптомов**, реализующихся в рамках коморбидных соотношений рекуррентной депрессии и РЛ второго типа, обнаруживающих аффинитет к аффективной патологии (тревожно-мнительные личности, истерическое и нарциссическое РЛ), в свою очередь определяется клиническими феноменами двух рядов в зависимости от доминирования вклада проявлений депрессии либо патохарактерологических дименсий.

С одной стороны, речь идет о персонификации манифестных аффективных симптомокомплексов, когда депрессивные расстройства, по выражению Н. von Lauter (1968), «внедряются в структуру личности» (дистимия с явлениями пессимизма, уныния, безрадостности). С другой – об амплификации конституционально свойственных невротических стигм и психопатологических комплексов (латентных, субсиндромальных), достигающих уровня синдромально завершённых клинических образований (тревожно-фобические расстройства с паническими атаками, соматоформные расстройства – явления соматизации с алгиями, органоневротическими и ипохондрическими расстройствами). Указанное положение соотносится с позицией Н. von Lauter (1968), согласно которой меланхолия может вызывать оживление скрытых невротических конфликтов, а актуализировавшийся во время эпизода депрессии невроз не всегда затухает вслед за редукцией аффективных расстройств и может принимать затяжное течение, приобретая характер резидуальных симптомов и определяя клиническую структуру симптоматической ремиссии.

Клиническая структура **синдромальных ремиссий** (45 набл.), в отличие от симптоматических, лишена резидуальных симптомов как в форме резидуального циклотимического симптомокомплекса, так и по типу «общих» симптомов. Соот-

ветственно межприступный период определяется особенностями траектории РЛ, а именно – стабильностью патохарактерологической структуры. В основе представлений о генезе синдромальных ремиссий (согласно выдвинутой в исследовании гипотезе) лежит положение об отсутствии коморбидных связей между проявлениями характерологических аномалий и депрессией.

Синдромальные ремиссии формируются у лиц с РЛ неаффективного круга, относящихся к экспансивному полюсу психопатий (гиперэргичных или стеничных по Б.В. Шостаковичу, [Шостакович Б. В., 1988; Шостакович Б. В., 2006]). По категориальным характеристикам они квалифицируются преимущественно в рамках РЛ кластера А (31 из 45 набл. – 68,9%): экспансивные шизоиды и шизотипическое РЛ с чертами фершробен. Кроме того, наблюдались обсессивно-компульсивное (9 из 45 набл. – 20,0%) и истерическое (5 из 45 набл. – 11,1%) РЛ. Хотя квалификация РЛ неаффективного круга соотносится в литературе в первую очередь с категориальной характеристикой РЛ драматического и тревожного кластера (В и С по DSM-IV соответственно), однако в значительной части случаев (кластер А по DSM-IV) в структуре конституциональных аномалий выступают дименсии аффективного спектра. При этом их статика и динамика не соответствует параметрам аффективного диатеза. У таких больных отмечается отчётливый гипертимический радикал. Однако гипертимия в этих случаях по своим психопатологическим характеристикам (диссоциированность аффекта, сохраняющего экспансивные и двигательные модальности, но лишённого вместе с тем витальности и эмоционального сопровождения) относится к проявлениям «аффективной размерности» [Смулевич А. Б., 2012] психопатологического (шизофренического) диатеза [Циркин С. Ю., 1995; Rado S., 1953] – гипертимия у шизотипических личностей с чертами «фершробен». Проявления повышенного аффекта в рассматриваемых случаях обнаруживают ригидность (стойкий монотонно приподнятый фон настроения с оттенком самодовольства, самоуверенности, «непробиваемого» оптимизма), лишены признаков динамики (аффективной и реактивной лабильности), свойственной РЛ с признаками аффективного диатеза, и соответственно при манифестации аффективного заболевания не перекрываются с симптомокомплексами депрессивных фаз, а напротив, по выражению E. Verbeck (1960) «несут защитные функции» в отношении манифестных проявлений эндогенной болезни⁴.

⁴Сведения о «протективной роли» РЛ кластера А в отношении депрессии содержатся также в публикациях некоторых современных исследователей. Так, S.S. Pardi et al. (1997) при катamnестическом наблюдении больных, госпитализированных по поводу депрессии коморбидной РЛ, обнаружил, что тогда как РЛ кластера В и С повышают вероятность последующего рецидива, то аномалии кластера А, напротив, ассоциированы с ростом вероятности пребывания в ремиссии. S.S. Pardi et al. признают, что не могут объяснить факт протективного эффекта РЛ кластера А в отношении рецидивов депрессии, однако предполагают, что

Патохарактерологическая структура (учитывая весь спектр указанных конституциональных аномалий, формирующих картину синдромальных ремиссий) объединяется общими чертами – облигатными личностными дименсиями, определяющими их объединение в пределах **РЛ с явлениями сегментарной деперсонализации** [Ladee G. A., 1966]. Последняя приобретает, в плане верификации выдвигаемой рабочей гипотезы, особое значение. Если в описаниях G. A. Ladee определение «сегментарная деперсонализация» соотносится с отчуждением проявлений соматической патологии, то применительно к нашей казуистике термин приобретает более широкое значение, распространяясь и на категорию психических расстройств. При этом речь идёт об отчуждении осознания витальных проявлений депрессии, клинически реализующемся затяжными диссоциативными реакциями, манифестирующими в связи с симптоматикой депрессивной фазы. Возникающее в структуре таких реакций изменение восприятия (вплоть до отщепления за пределы самосознания, исключаящего рефлекссию) витальных чувств, относящихся к соматопсихической и аффективной сферам, сопровождается делегированием процесса интерпретации собственных болезненных проявлений (депрессивных симптомов) другим лицам – обычно близким родственникам [Whitmer G., 2001]. Подобный модус реагирования на аффективное заболевание определяет патологическое поведение в болезни [Pilowsky I., 1986] по типу гипонозогнозии с несвоевременным обращением за специализированной помощью и низкой приверженностью терапии.

Пациентам, наряду с отчуждением осознания витальных проявлений депрессии, обусловленным сегментарной деперсонализацией, свойственен субъективно ориентированный перфекционизм (с завышенными индивидуальными личностными стандартами). При этом, будучи трудоголиками с высокой активностью и профессиональной продуктивностью, чему в свою очередь способствует соматоперцептивная акцентуация [Lemke R., 1951] в форме соматотонии, они лишены неврозизма. На протяжении жизни (как в преморбиде, так и в периоды синдромальных ремиссий) пациенты обнаруживают высокий уровень самообладания (интернальный локус контроля с ориентированностью на внутренние установки и склонность приписывать ответственность за результаты своей деятельности собственным способностям и усилиям), а также устойчивость по отношению к экзогенным стрессо-

выявленная закономерность, возможно, связана со свойственной аномалиям личности этого круга (шизоидному, шизотипическому, паранойальному) некоторой степенью социального отчуждения («social detachment»), обеспечивающего меньшую уязвимость к депрессогенным влияниям ситуаций [Greenberg et al., 1996].

вым воздействиям (за исключением реакций на травмирующие события, относящиеся к ограниченной категории ключевых переживаний) и эндогенным сдвигам.

Резюмируя данные о психопатологической неоднородности ремиссий при рекуррентной депрессии с учетом роли патохарактерологических дименсий, сформулированы теоретические положения о механизмах формирования симптоматических и синдромальных ремиссий.

В основе становления симптоматические ремиссий, в соответствии с тестируемой гипотезой, лежит ассоциация между РЛ и депрессией, сопровождающаяся образованием «общих» симптомокомплексов. Амальгамирование манифестных психопатологических расстройств, выступающих в рамках аффективной фазы, и проявлений конституционально обусловленной, т.е. перманентно существующей психической патологии, чаще всего приводит к формированию психопатологических образований, которые и определяются в рамках «резидуального цилотимического симптомокомплекса» и «общих» симптомов. Именно в связи с тенденцией к ретардации «общие» симптомы препятствуют полной редукции проявлений аффективной фазы и формируют таким образом «синдром отложенного выздоровления» («delayed recovery syndrome») [Fava G. et al., 2007] – симптоматическую ремиссию с ретенцией проявлений депрессии на уровне субсиндромальных расстройств.

Механизм формирования синдромальных ремиссий взаимосвязан со структурой соотношений конституциональной патологии с явлениями сегментарной деперсонализации, гетерономной расстройств депрессивного круга. В этих случаях на первый план выступает не аффинитет к аффективным симптомокомплексам (как это наблюдается при симптоматических ремиссиях), но алекситимия в отношении проявлений меланхолии. Соответственно аффективные симптомокомплексы рекуррентного расстройства, выступая изолированно (без образования общих симптомов), вне связи с перманентно существующей конституциональной патологией, подвержены редукции до латентного уровня, без ретенции резидуальных расстройств, что и соответствует картине синдромальных ремиссий

Таким образом, представленная типологическая дифференциация ремиссий при рекуррентном депрессивном расстройстве, определяющаяся гетерогенными патогенетическими механизмами, обусловленными особенностями взаимодействия аффективного заболевания и РЛ, предполагает различные паттерны коморбидности, а соответственно – необходимость дифференцированного подхода к определению прогноза и осуществлению терапии.

Различная прогностическая значимость ремиссий подтверждена при анализе выборки математического моделирования (172 наб.). В результате учета 759 за-

вершенных «периодов» болезни показано, что наименее прогностически благоприятными среди «формальных ремиссий» оказались периоды «субдепрессии», соответствующие картине симптоматической ремиссии с протрагированной дистимией. Последние, определяя состояние между клинически завершенными депрессивными эпизодами (фактически отражая течение по типу «двойной депрессии»), статистически значимо ($p < 0,05$) отличаются по продолжительности (6,5 мес) от остальных типов ремиссий – синдромальных и симптоматических с пиками, т.е. могут рассматриваться как наиболее значимые в отношении риска рецидива депрессии. В свою очередь синдромальные ремиссии и симптоматические ремиссии с редкими «вспышками/пиками» прогностически наиболее благоприятны в отношении риска рецидива, обнаруживая максимальную продолжительность – 31,5 и 46,0 мес. соответственно. Симптоматические ремиссии с частыми «вспышками/пиками» в прогностическом плане занимают промежуточное положение между симптоматическими ремиссиями с протрагированной дистимией и синдромальными/симптоматическими ремиссиями с редкими «вспышками/пиками» при медианной продолжительности 19,0 мес.

Разработка **методов дифференцированной терапии** ремиссий при рекуррентной депрессии в зависимости от представленной клинической типологии (симптоматические/синдромальные) и психопатологии резидуальных симптомов осуществлялась в специально организованном трехэтапном терапевтического исследования.

На первом этапе проведен ретроспективный анализ стратегий рутинной поддерживающей/противорецидивной психофармакотерапии у пациентов клинической выборки (186 набл.), проведенный дифференцированно для первых трех ремиссий, продемонстрировал закономерности трансформации подходов к лечению во времени. Так, отмечен рост доли больных, получающих регулярное противорецидивное лечение (от 13,9% в 1 ремиссию до 53,3% в 3 ремиссию; $p < 0,05$); втрое возрастает число больных на поддерживающей монотерапии антидепрессантами (11,2% против 33,9%; $p < 0,05$), многократно повышается потребность в аугментации атипичными антипсихотиками или нормотимиками (2,7% против 19,4%; $p < 0,05$). Такая динамика коррелирует с тенденцией к трансформации части ремиссий, поначалу (после первых эпизодов) квалифицируемых как синдромальные, в ремиссии с резидуальной симптоматикой – симптоматические. Относительно стабильной остается доля пациентов, прибегающих к нерегулярному (эпизодическому) приему психотропных средств (25,8%, 27,9% и 24,2% в 1,2,3 ремиссии соответственно) в отсутствие постоянного поддерживающего лечения. Речь идет преимущественно о больных с симптоматическими ремиссиями, определяющими-

ся редкими (не чаще раза в месяц – в среднем 2-3 раза в год) «пиками» по типу резидуального циклотимического симптомокомплекса. Однако даже после третьего эпизода депрессии оставалась доля больных (22,6%), не получавших психофармакотерапии на постоянной основе (пациенты с длительными синдромальными ремиссиями, сохранявшими свои типологические характеристики и после третьего эпизода депрессии).

Второй этап – терапевтическое исследование, включавшее катамнестическое наблюдение (до 1,5 лет) за 52 пациентами из числа больных клинической выборки (27,9%), состояние которых на момент первичного обследования соответствовало критериям депрессивного эпизода, продемонстрировал гетерогенность ответа на терапию. Анализ редукции остаточной симптоматики осуществлялся как клинически, так и с помощью шкалы Гамильтона (HDRS-17). Доля ремиттеров (полная редукция резидуальных расстройств) при симптоматической ремиссии с явлениями резидуального циклотимического симптомокомплекса составила 75,0% (15 набл.), при симптоматической ремиссии с общими симптомами – 42,1% (8 набл.). Различия долей между подгруппами статистически значимы ($p < 0,05$).

Купирования проявлений **резидуального циклотимического симптомокомплекса**, согласно полученным данным оказавшегося наиболее успешным (почти 2/3 больных – 75,0% - ответили на терапию), удалось достичь при применении средних и даже низких доз тимолептиков, относящихся как к последним поколениям антидепрессантов (СИОЗС, СИОЗСН), так и ТЦА. Антидепрессанты назначались как в режиме монотерапии (16% курсов), так и – преимущественно – в сочетании с нормотимиками (42% курсов), реже (16% курсов) – в комбинации с атипичными антипсихотиками (кветиапин, сульпирид, оланзапин).

В качестве психофармакотерапии, эффективной в отношении **«общих» симптомов**, редукция которых отмечалась менее чем в половине случаев (45,0%) и представленных, с одной стороны, персонифицированными аффективными симптомокомплексами (характерогенная дистимия), а с другой – конституционально свойственными, но амплифицированными невротическими стигмами (ТФР, СФР), также оказались стратегии комбинированной терапии. Последние предполагали сочетание антидепрессантов последних поколений с транквилизаторами (34% курсов) и антипсихотиками (40% курсов) – как традиционными (галоперидол, хлорпротиксен), так и атипичными (кветиапин, рисперидон, оланзапин, сульпирид). Как правило, препараты назначались в терапевтических дозах. Соответственно, стратегии психофармакотерапии при преобладании в клинической картине ремиссий «общих» симптомов, должны учитывать устойчивость психопатологической симптоматики к воздействию психотропных средств.

Согласно результатам терапии *синдромальных ремиссий*, лишенных резидуальных расстройств, поддерживающая терапия направлена на предотвращение рецидивов, поскольку частота рецидивов при синдромальной ремиссии, несмотря на проводившуюся натуралистическую психофармакотерапию, при катамнестическом наблюдении (30,8%) не обнаруживает статистически значимых отличий от соответствующих показателей для симптоматических ремиссий (31,6-35,0%). Учитывая патохарактерологическую структуру, соответствующую преимущественно шизоидному/шизотипическому РЛ, прежде всего, предпочтительны невысокие дозы атипичных антипсихотиков, затем - нормотимиков и антидепрессантов.

Третий этап, предполагавший анализ эффективности терапии современным мелатонинергическим антидепрессантом (агомелатин) резидуальной симптоматики на стадии симптоматической ремиссии в группе больных (24 набл.), отобранных из клинической выборки, продемонстрировал, что агомелатин может рассматриваться в качестве эффективного средства терапии инсомнических резидуальных расстройств. Статистически значимые различия анализируемых параметров цикла «сон-бодрствование» продемонстрированы с помощью шкалы Гамильтона и LSEQ.

Динамика среднего суммарного балла HDRS-17 по визитам характеризуется статистически значимым ($p < 0,05$) снижением по сравнению с исходным: с 8,8 баллов на начальном визите до 3,7 на завершающем визите. Статистически значимые ($p < 0,05$) различия по сравнению с исходным баллом фиксируются уже на 3 визите (2 неделя терапии). Анализ отдельных пунктов шкалы Гамильтона показал, что на начальном этапе лечения такое снижение в значительной степени происходит за счет индекса нарушений сна (субшкала инсомнии HDRS-17 - пункты 4, 5, 6). Динамика этого индекса превышает скорость уменьшения показателей собственно гипотимии, что особенно очевидно в первые две недели и характеризует первичный ответ. Положительная динамика среднего суммарного показателя по сравнению с исходным нулевым уровнем по шкале LSEQ также зафиксирована уже на втором визите: 32,4+31,5 (мм), значительно улучшилась в первые 3 недели – 48,7+32,3мм ($p < 0,01$), V4 - 60,7+29,7мм ($p < 0,001$).

Полученные на 3 этапе терапевтического исследования данные позволяют предполагать идентичность симптомов-мишеней при аффективной патологии как в структуре клинически завершённой депрессии, так и на этапе относительной стабилизации патологического процесса, а как следствие – возможность осуществления преимущественной психофармакотерапии в период ремиссии, как естественного, последующего за купированием депрессивного эпизода, этапа лечения аффективной болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование репрезентативных выборок – эпидемиологической (450 набл.), представленной пациентами психиатрической сети с аффективными заболеваниями; выборки «математического моделирования» (172 набл.), сформированной на основе эпидемиологической выборки; клинической (186 набл.), включающей больных с верифицированными ремиссиями; и терапевтической выборки (52 набл.), позволило сформулировать следующие выводы:

1. Ремиссии, выступающие в ряду рекуррентного депрессивного расстройства характеризуются (по данным эпидемиологического исследования) высокой распространенностью (41,3% - 186 из 450 набл.) при доминировании в их составе симптоматических (31,3% - 141 набл.) над синдромальными (10,0% - 45 набл.) в соотношении 3 : 1.

2. Ремиссии (симптоматические/синдромальные), в формировании которых соучаствуют проявления как рекуррентной униполярной депрессии, так и конституционально обусловленных аномалий, по механизмам коморбидности аффективных и патохарактерологических расстройств гетерогенны.

2.1. При симптоматических ремиссиях, клиническая картина которых представлена резидуальными, включающими амальгамированные аффективные и патохарактерологические расстройства, симптомами, коморбидные соотношения определяются аффинитетом проявлений депрессии и конституционально обусловленного аффективного (циклотимического) диатеза либо реактивной лабильности.

2.2. При синдромальных ремиссиях, клиническая картина которых определяется патохарактерологическими расстройствами, коморбидные соотношения реализуются «репульсией» (отталкиванием) проявлений депрессии и РЛ с явлениями сегментарной деперсонализации.

3. Симптоматические ремиссии, клиническая картина которых полиморфна и определяется остаточными циклотимическими, дистимическими, патохарактерологическими симптомокомплексами, ТФР, СФР, клинически неоднородны и в зависимости от динамических показателей резидуальных симптомов подразделяются на ремиссии с протрагированной дистимией и ремиссии с редкими/частыми депрессивными «вспышками/пиками».

4. Синдромальные ремиссии, клиническая картина которых мономорфна и исчерпывается дименсиональными структурами РЛ кластера А (DSM-5): ригидность аффекта, сегментарная деперсонализация, перфекционизм, интернальный

локус контроля, – являются унифицированным межприступным образованием, статика и динамика которого определяется патохарактерологическими расстройтвами.

5. Симптоматические и синдромальные ремиссии при рекуррентной депрессии обладают различной прогностической значимостью.

5.1. Симптоматические ремиссии с протрагированной дистимией статистически значимо короче синдромальных и симптоматических ремиссий со «вспышками/пиками», прогностически наименее благоприятны в отношении риска рецидива.

5.2. Синдромальные ремиссии и симптоматические ремиссии с редкими «вспышками/пиками», обнаруживая максимальную продолжительность, прогностически наиболее благоприятны в отношении риска рецидива.

5.3. Симптоматические ремиссии с частыми «вспышками/пиками» в прогностическом плане занимают промежуточное положение между симптоматическими ремиссиями с протрагированной дистимией и синдромальными/симптоматическими ремиссиями с редкими «вспышками/пиками».

6. Эффективность психофармакотерапевтических вмешательств обнаруживает зависимость от типологической принадлежности ремиссии, природы резидуальных симптомов и вклада коморбидных патохарактерологических дименсий, что определяет необходимость дифференцированного комбинированного подхода к их лечению.

6.1. При симптоматических ремиссиях с картиной резидуальной циклотимической симптоматикой (депрессивные «вспышки/пики») лечение наиболее успешно: ответ на терапию составляет 75,0% и достигается при применении средних/низких доз тимолептиков и нормотимиков.

6.2. При симптоматических ремиссиях с резидуальными симптомами типа характерогенной дистимии и ТФР/СФР терапия менее успешна (ответ – 45,0%), что требует интенсивной психофармакотерапии (антидепрессанты последних поколений и транквилизаторы/антипсихотики в высоких терапевтических дозах).

6.3. При синдромальных ремиссиях цель медикаментозного воздействия – предотвращение рецидивов за счет комбинированной психофармакотерапии небольшими дозами атипичных антипсихотиков, нормотимиков, антидепрессантов.

7. Психокоррекционные мероприятия, дополняющие медикаментозную терапию, проводятся с учетом клинических характеристик ремиссий.

7.1. При симптоматических ремиссиях, клиническая картина которых характеризуется преобладанием резидуального циклотимического симптомокомплекса

(депрессивные «вспышки/пики»), эффективны методики, применимые при депрессивных расстройствах.

7.2. При симптоматических ремиссиях с протрагированной дистимией, ТФР, СФР, показаны психокоррекционные методики, применяемые при патохарактерологических и невротических расстройствах.

7.3. При синдромальных ремиссиях эффективны психотерапевтические методики, направленные на компенсацию патохарактерологических девиаций РЛ, сопряженных с явлениями сегментарной деперсонализации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты настоящего исследования позволяют считать целесообразной терапевтическую поддержку и наблюдение у специалистов пациентов с различными типами ремиссий при рекуррентном депрессивным расстройством на стадии ремиссии. Данные, полученные в результате катамнестического наблюдения, подтверждают сведения литературы о сохранении риска рецидивирования развернутых депрессивных эпизодов как при персистировании субсиндромальных аффективных и неаффективных феноменов (симптоматические ремиссии), так и в случаях полной редукции явлений аффективного заболевания (синдромальные ремиссии). Однако в свете полученных данных, постановка вопроса о полном, вслед за обратным развитием манифестных проявлений аффективной фазы, купировании остаточной симптоматики (т.е. достижение полной/синдромальной/ремиссии) как конечной цели психофармакотерапии симптоматической ремиссии [Zajacka J. M., 2003] без учёта психопатологической структуры резидуальных симптомов, представляется малореалистичной. При преобладании в клинической картине ремиссии резидуальных персонифицированных аффективных расстройств, проявлений конституциональной, достигающей уровня психопатологического диатеза личностной патологии, возможности медикаментозного воздействия ограничены. Основная задача психофармакотерапии в этих случаях – стабилизация резидуальных расстройств и предотвращение рецидивов.

Таким образом, дифференцированный подход к назначению психофармакотерапии необходимо осуществлять с учетом психопатологической структуры ремиссии.

1. Терапия резидуального циклотимического симптомокомплекса, наиболее курабельного в отношении проявлений субсиндромальных аффективных

расстройств, предусматривает назначение средних и низких доз антидепрессантов, (ТЦА, СИОЗС, СИОЗСН) в режиме монотерапии или в сочетании с нормотимиками и/или антипсихотиками последних генераций. При этом мишенью дополняющих фармакотерапию психокоррекционных методик могут выступать подходы, используемые при депрессивных расстройствах.

2. Стратегии психофармакотерапии при преобладании в клинической картине ремиссий «общих» симптомов, должны учитывать устойчивость психопатологической симптоматики к воздействию психотропных средств, обусловленную коморбидностью персонифицированных аффективных симптомокомплексов депрессивного расстройства (характерогенная дистимия) и конституционально обусловленных невротических феноменов (ТФР, СФР). Оправдано назначение антидепрессантов в среднетерапевтических дозах в сочетании с курсами транквилизаторов и/или антипсихотиками – как атипичными, так и конвенциональными. В плане психотерапевтических вмешательств показаны психокоррекционные методики, применяемые при патохарактерологических и невротических расстройствах.

3. Роль медикаментозного воздействия **при синдромальных ремиссиях** – предотвращение рецидивов с помощью небольших доз атипичных антипсихотиков, нормотимиков, антидепрессантов. Психотерапевтические тактики, учитывая обнаруженные у больных синдромальными ремиссиями проявления сегментарной деперсонализации, алекситимии в отношении манифестных проявлений аффективных фаз с отчуждением витальных чувств, относящихся к соматопсихической и аффективной сферам, реализующиеся патологическим поведением в болезни, должны сводиться к психообразовательным подходам, нацеленным на коррекцию диссоциативного симптомокомплекса и своевременное обращение за специализированной помощью в случаях очередных рецидивов депрессии.

Приоритетными в **перспективе дальнейшей разработки темы** могут стать клинико-эпидемиологические исследования ремиссий при рекуррентной депрессии с широким привлечением методов математического моделирования, направленных на построение моделей течения аффективного заболевания с учетом поиска закономерностей чередования аффективных фаз и ремиссий. Такое направление представляется адекватным в отношении построения персонифицированного прогноза динамики рекуррентной депрессии. Также перспективны катamnестические исследования, нецеленные на верификацию параметров (продолжительность, методы и пр.) поддерживающей терапии при длительных синдромальных ремиссиях. Актуальной представляется также детальная разработка проблемы терапевтической тактики в отношении явлений сегментарной деперсонализации и алекситимии .

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Захарова Н.В. Ремиссии при аффективных заболеваниях (эпидемиология, психопатология, клинический и социальный прогноз, вторичная профилактика) / А.Б. Смулевич, А.В. Андриющенко, Д.В. Романов, // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. – № 3. – С. 4-13.
2. Захарова Н.В. Ремиссии при рекуррентном депрессивном расстройстве: эпидемиология, типологическая дифференциация, терапия. / А.Б. Смулевич, А.В. Андриющенко, Д.В. Романов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2014. – Т. 16. – № 3. – С. 4-13.
3. Захарова Н.В. Эффективность и безопасность применения Вальдоксана (агомелатина) при лечении депрессий в междисциплинарных отделениях общемедицинской сети (наблюдательная программа ФОРУМ) / А.Б. Смулевич, А.В. Андриющенко, А.Ю. Бражников, Д.В. Романов, М.А. Самушия, Я.К. Галецкайте, Б.А. Волель // Психические расстройства в общей медицине. – 2014. – № 2. – С. 24-40.
4. Захарова Н.В. Клинико-статистическая прогностическая модель течения рекуррентной депрессии в общей медицине и психиатрической сети (методологические аспекты, перспективы поиска предикторов) / А.В. Андриющенко, А.Б. Смулевич, Н.И. Брико, Ю.А. Шуляк, Д.В. Романов, Д.Ф. Пушкарев, А.Ю. Бражников, А.Н. Герасимов, А.Э. Мелик-Пашаян, Е.В. Миронова // Психические расстройства в общей медицине. – 2014. – № 3-4. – С. 15-24.
5. Захарова Н.В. Ремиссии при аффективных заболеваниях (эпидемиология, типология, терапия). Материалы конференции молодых ученых, посвященной 110-летию со дня рождения А.В. Снежневского. Журнал «Психиатрия» - в печати.
6. Захарова Н.В. Ремиссии при аффективных заболеваниях (эпидемиология, психопатология, клинический и социальный прогноз, вторичная профилактика) / А.Б. Смулевич, А.В. Андриющенко, Д.В. Романов // Материалы Пятого национального конгресса по социальной и клинической психиатрии «Психическое здоровье – фактор социальной стабильности и гармоничного развития общества», 11-13 декабря, 2013. С.138
7. Zakharova N.V. Remission of recurrent unipolar depression: clinical types and impact of personality disorders / A.B. Smulevich, A.V. Andryushchenko, D.V. Romanov // Abstracts of 27th ECNP Congress, 18-21 October 2014, Berlin, Germany – P.2.b.044

