

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»**

На правах рукописи

Сафарова Татьяна Петровна

**ЭНДОГЕННЫЕ ДЕПРЕССИИ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА:
ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ,
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
(мультидисциплинарное исследование)**

Специальность: 3.1.17. - Психиатрия и наркология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор С.И. Гаврилова**

Москва - 2024

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	24
1.1 Особенности клинической картины депрессий позднего возраста	27
1.2. Особенности патогенеза депрессий позднего возраста	40
1.3. Современные представления о терапии депрессий позднего возраста	56
Глава 2. Характеристика материала и методы исследования	74
Глава 3. Клинико-психопатологические особенности депрессий позднего возраста	88
Глава 4. Клинико-патогенетические особенности депрессий позднего возраста	111
4.1. Факторы воспаления и иммунофенотипы у больных с депрессиями позднего возраста (совместно с лабораторией нейроиммунологии)	113
4.2. Нейропсихологические особенности когнитивной сферы у больных с депрессиями позднего возраста	119
4.2.1. Нейропсихологическое исследование когнитивной сферы у больных с депрессиями позднего возраста по сравнению с группой контроля	121
4.2.2. Нейропсихологические особенности когнитивной сферы у больных с депрессиями позднего возраста различной типологической структуры	126
4.2.3. Нейропсихологические особенностей когнитивной сферы у больных с различными иммунофенотипами	128
Глава 5. Клинико-катамнестическое исследование исходов депрессий позднего возраста	130
5.1. Клинические исходы депрессий позднего возраста	130
5.2. Клинико-биологические корреляции и прогноз течения и исходов депрессий позднего возраста	138
Глава 6. Оптимизация антидепрессивной терапии у больных с депрессиями позднего возраста	148

6.1. Применение церебролизина в комплексной терапии депрессий	152
6.2. Применение астрокса (этилметилгидроксипиридина сукцината) в комплексной терапии депрессий	160
6.3. Применение цитиколина в комплексной терапии депрессий	167
6.4. Применение карницетина в комплексной терапии депрессий	175
6.5. Применение актовегина в комплексной терапии депрессий	189
6.6. Сравнительный анализ результативности разных видов антидепрессивной монотерапии и комплексной терапии	196
Глава 7. Персонализированный подход к терапии депрессий позднего возраста	209
7.1. Разработка персонализированного подхода к назначению комплексной антидепрессивной терапии в сочетании с препаратами нейропротективного и нейротрофического действия у депрессивных больных пожилого возраста на основе выделения предикторов низкого терапевтического ответа (НТО)	209
7.2. Разработка дифференцированного подхода к выбору нейропротективных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии у больных в пожилом возрасте	228
Заключение	241
Выводы	268
Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы	273
Список сокращений и условных обозначений	276
Список литературы	278

Введение

Актуальность исследования

В настоящее время увеличение продолжительности жизни привело к общему старению населения. Во всем мире насчитывается около 700 миллионов людей в возрасте 65 лет и старше, причем ожидается, что к 2050 году их число увеличится в два раза (World Population Ageing, 2019 [414]). По эпидемиологическим данным, третья часть лиц пожилого и старческого возраста страдает психическими расстройствами (Andreas S. et al., 2017 [147]). Наиболее распространенными среди них являются депрессия и деменция (Гаврилова С.И., 2020 [19]). Оценки заболеваемости и распространенности депрессий в позднем возрасте варьируются в широком диапазоне в зависимости от изучаемой популяции и метода диагностики депрессии.

Систематический обзор и метаанализ эпидемиологических исследований показал, что более трети людей пожилого и старческого возраста во всем мире (35,1%) страдает депрессией (Cai H. et al., 2023 [188]). Уровень самоубийств среди депрессивных пожилых больных является одним из самых высоких, по сравнению с другими возрастными группами, особенно среди мужчин (Kuřak-Bejda A. et al., 2021 [286]; Beghi M. et al., 2021 [159]). Депрессии признаются второй по значимости причиной, ведущей к инвалидности. Они приводят к резкому ухудшению качества жизни, утяжеляют течение и прогноз коморбидной соматической патологии, ухудшают комплаентность терапии, ускоряют процессы старения, повышают риск смертности и развития деменции (Смулевич А.Б., 2015 [113]; Каледа В.Г., 2021 [38]; Wei J. et al., 2019 [424]; Hutchinson A.D. et al., 2020 [255]; Wassink-Vossen S. et al., 2022 [422]; Lavretsky H., 2023 [291]).

Депрессии позднего возраста представляют собой группу нозологически и клинически разнородных расстройств, что вызывает серьезные диагностические трудности. Несмотря на высокие показатели распространенности, депрессивные состояния у лиц позднего возраста недостаточно выявляются как в первичном звене медицинской, в том числе психиатрической помощи, так и в больницах общего профиля и домах престарелых, в связи с чем больные не всегда

получают адекватное лечение. По данным литературы, от 40 до 60% таких расстройств остаются нераспознанными (Alamo C. et al., 2014 [131; 132]). Для депрессий пожилого и старческого возраста характерен полиморфизм психопатологической симптоматики, размытость и незавершенность клинической картины, стертый депрессивный аффект с частым отсутствием даже жалоб на сниженное настроение. Нередко депрессии протекают под маской различных соматических заболеваний: сердечно–сосудистых или церебрально–сосудистых, сопровождающихся разнообразными болевыми ощущениями. Все эти особенности поздних депрессий серьезно затрудняют их своевременное распознавание (Гаврилова С.И., 2020 [19]; Иванец Н.Н. с соавт., 2020 [36]; Михайлова Н.М., 2020 [72]).

У большинства пожилых больных (50-68%) депрессии сочетаются с сопутствующими соматическими и неврологическими заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, цереброваскулярная патология. У больных с хронической соматической патологией депрессии развиваются в 2 раза чаще, по сравнению со здоровыми пожилыми людьми, при этом отмечается не только ухудшение течения соматических расстройств, но и утяжеление депрессии (Кинкулькина М.А. с соавт., 2021 [45]; Alexopoulos G.S., 2019 [140]; Hutchinson A.D. et al., 2020 [255]).

На фоне пандемии новой коронавирусной инфекции многие исследователи обратили внимание на негативное влияние ее последствий не только на физическое, но и на психическое здоровье населения (Барденштейн Л.М. с соавт., 2021 [7]; Бархатова А.Н. с соавт., 2023 [9]), прежде всего старших возрастных групп, как переболевших, так и находившихся в условиях коронавирусных ограничений. Появились данные о том, что психоневрологические нарушения, встречающиеся в острый период заболевания, могут продолжаться в течение многих месяцев после выздоровления. Среди них особенно высока частота астении, тревоги и депрессии. По данным метаанализа 31 исследования, проведенного J. Deng с соавторами, в остром периоде заболевания депрессия встречалась у 45 %

больных, а в отдаленные периоды после перенесенной инфекции депрессивные симптомы наблюдались у 11-31% пациентов (Deng J. et al., 2021 [209]). Еще одним частым расстройством у таких больных являются когнитивные нарушения в виде трудностей сосредоточения, внимания, нарушения памяти и исполнительных функций (Мосолов С.Н., 2021 [76]).

Депрессии у больных пожилого и старческого возраста нередко протекают на фоне церебральных изменений сосудистого и нейродегенеративного генеза и часто сочетаются с нарушением когнитивных функций. Подкорковые изменения белого вещества мозга в префронтальных и височных областях имеют среди них особое значение, так как приводят к нарушению лобно-подкорковых связей и развитию лимбической и фронто-стриальной дисфункции (Незнанов Н.Г. с соавт., 2023 [82]; Reynolds C.F. et al., 2019 [367]; Jellinger K.A., 2023 [263]).

Повышенная частота церебральных изменений у больных с поздними депрессиями является одной из причин снижения эффективности и переносимости антидепрессивной терапии.

Несмотря на активное развитие психофармакологии и появление широкого арсенала современных антидепрессантов, терапия депрессивных расстройств в старости вызывает значительные трудности, а ее эффективность составляет 48% (Кюо С.У. et al, 2021 [287]). В позднем возрасте нежелательные эффекты препаратов нередко возникают на низких дозах и появляются раньше терапевтического ответа (Nelson J.C., 2019 [343]; Brender R. et al., 2021 [180]). Учитывая высокую частоту и неблагоприятные последствия депрессий в позднем возрасте, особую актуальность приобретает совершенствование методов их терапии.

Помимо общеизвестных клинических предикторов плохого ответа на антидепрессивную терапию (личностные характеристики больных, клинические особенности депрессий, ситуационно-реактивные моменты и др.), существенное значение при поздних депрессиях имеют такие специфические возрастные факторы, как коморбидная соматическая (особенно сосудистая) патология и церебро-органические изменения с когнитивной дисфункцией (Alexopoulos G.S.,

2019 [140]; Zhao Y. et al., 2023 [435]). Нарушение когнитивного функционирования, сочетающееся с депрессией, при отсутствии адекватной терапии обнаруживает тенденцию к прогрессированию вплоть до развития деменции (Лобзин В.Ю. с соавт., 2020 [63]).

Поскольку эти факторы встречаются у большинства пожилых депрессивных больных, обоснованным является поиск дополнительных биологических маркеров для прогностической оценки терапевтического ответа.

В настоящее время к патогенетическим механизмам развития депрессии относят не только генетическую предрасположенность и дефицит моноаминов, но также гиперкортизолемию, снижение нейропластичности, увеличение уровня воспалительных цитокинов и оксидативный стресс (Клюшник Т.П., с соавт., 2021 [53]; Шмуклер А.Б. с соавт., 2020 [121]; Касьянов Е.Д. с соавт., 2022 [42]; Kuo C.Y. et al., 2021 [287]; Jellinger K.A., 2023 [263]).

При депрессиях активация иммунно-воспалительной системы и оксидативный стресс действуют синергически, запуская процесс нейродегенерации, включающий снижение нейропластичности, редукцию нейрогенеза и усиление апоптоза. Вследствие этого особое значение придается изучению нейроиммунологических и нейрохимических маркеров депрессии и возможности их использования в качестве предикторов эффективности антидепрессивной терапии и прогноза дальнейшего течения заболевания (Bondy E. et al., 2021 [175]; Pitsillou E. et al., 2020 [361]).

Воспаление и метаболическая дисрегуляция, являясь следствием возрастных физиологических изменений, также обнаруживают непосредственную связь с развитием депрессивного расстройства. Например, связь между метаболическим синдромом и депрессией объясняется иммуновоспалительными изменениями, которые присутствуют в обоих состояниях (Martinac M. et al., 2017 [313]; Köhler C.A. et al., 2017 [280]).

У больных с депрессией установлены выраженные изменения нервной ткани. Нейроморфологические и нейровизуализационные исследования головного мозга выявили у пациентов с депрессией уменьшение объемов

гиппокампов, ростральной орбитофронтальной и префронтальной коры, коры лобной и височной областей, базальных ганглиев (Katsuki A. et al., 2020 [268]; Marawi T. et al., 2023 [310]). У таких больных отмечается снижение мозгового нейротрофического фактора. Именно с этим, а также с нарушением метаболизма фосфолипидов, Р субстанции и других нейрокининов, чувствительности глутаматных рецепторов, связывают развитие структурных изменений головного мозга, непосредственно связанных с депрессией. Существенным открытием последних лет стало доказательство того, что деструктивные процессы, происходящие на клеточном уровне при депрессии, частично обратимы под воздействием нейротрофических и/или нейропротективных препаратов. Репарацию ткани мозга и восстановление его функций связывают с феноменом нейропластичности (Brüchle W. et al., 2021 [181]).

Исходя из современных представлений о патогенетических механизмах депрессии, можно ожидать, что повышение эффективности лечения депрессивных расстройств может быть достигнуто путем комплексной терапии, включающей, наряду с антидепрессантами, препараты с непосредственным нейропротективным и нейротрофическим действием. Этот подход представляется особенно актуальным в отношении депрессий у пожилых пациентов, у которых, совместно с депрессивными расстройствами, выявляются признаки нерезко выраженной «возрастной» церебральной патологии (нейродегенеративной, церебрально-сосудистой).

Подбор адекватной психофармакотерапии у больных позднего возраста связан не только с необходимостью повышения ее эффективности, но и, прежде всего, с безопасностью ее проведения (Pericaud A. et al., 2022 [356]). Результативность лечения депрессий позднего возраста до сих пор едва ли можно оценить как успешную. Только у 33,7% пожилых больных депрессией лечение даже современными антидепрессантами приводит к полной ремиссии (Kuo C.Y. et al., 2021 [287]). В связи с этим остро встает вопрос об оптимизации терапии депрессий у больных пожилого и старческого возраста, а отсутствие надежных клинических и/или биологических показателей прогноза дальнейшего

течения заболевания и терапевтического ответа обуславливает необходимость поиска клинико-биологических механизмов, лежащих в основе развития поздних депрессий, с целью выявления и уточнения разных аспектов их патогенеза и разработки возможных клинических и параклинических (нейробиологических) предикторов индивидуальной эффективности терапии у конкретных пациентов для создания персонифицированных подходов к психофармакотерапии и оптимизации лечения этих социально-значимых заболеваний.

Степень разработки темы исследования

Несмотря на активное развитие психофармакологии, эффективность антидепрессивной терапии у больных пожилого и старческого возраста до сих пор остается ниже, чем в молодом и среднем возрасте. Уровня респондеров достигают только 48% больных, а уровня ремиссии - 33,7% больных, что свидетельствует о необходимости улучшения лечения депрессий в позднем возрасте на основе поиска новых технологических подходов (Kuo C.Y. et al., 2021 [287]). Показания к назначению антидепрессивной терапии определяются как клиническими особенностями депрессии, так и спектром психофармакологического действия антидепрессанта. Однако в позднем возрасте эффективность терапии антидепрессантами различных групп не обнаруживает значимых различий (Percicaud A. et al., 2022 [356]). Проблемами, ограничивающими успешность психофармакотерапии у пожилых больных, остаются повышенный риск развития нежелательных явлений, медленное развитие терапевтического ответа и высокая частота «неполных» ремиссий.

Исходя из анализа материалов современных исследований, до настоящего времени вопросы поиска предикторов терапевтического ответа у депрессивных больных позднего возраста остаются недостаточно разработанными.

Вариабельность многочисленных факторов старения (органические церебральные изменения, когнитивная дисфункция, коморбидная соматическая патология, возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики и др.), в разной степени выраженных у отдельных пожилых больных, приводят к

значительной гетерогенности гериатрических депрессий и трудностям при проведении психофармакотерапии (Кинкулькина М.А. с соавт., 2021 [45]; Masseur Sibille C. et al., 2018 [318]). Необходимо кроме того отметить, что многие авторы отмечают патоморфоз клинических проявлений депрессивных состояний (Аведисова А.С. с соавт., 2013 [1]; Тиганов А.С., 2015 [117]; Краснов В.Н. с соавт., 2023 [59]). Это вновь ставит вопрос о необходимости совершенствования психопатологических аспектов депрессий позднего возраста и разработки их типологии, адекватной для проведения мультидисциплинарных исследований, с целью создания новых подходов к терапии поздних эндогенных депрессий и новых методов прогнозирования их дальнейшего течения.

На сегодняшний день наши знания в области разработки проблемы предикции терапевтического ответа и прогноза дальнейшего течения заболевания в этой группе пациентов остаются достаточно ограниченными и требуют дальнейшего изучения.

В последние годы быстро развивающейся областью здравоохранения является персонализированная медицина. Она основывается на интегративном, координированном и индивидуализированном для каждого больного подходе к анализу условий возникновения, течения заболевания и прогнозирования терапевтического ответа. Разработка мультимодальных критериев в определении терапевтического подхода к каждому конкретному больному включает не только понимание патогенетических механизмов развития болезни, но и определение маркеров риска его развития, активности болезненного процесса и определение мишеней фармакотерапии, рассмотрение с этой точки зрения прогноза эффективности терапии и совершенствование терапевтических подходов (Кибитов А.О. с соавт., 2022 [44]; Fernandes B.S. et al., 2017 [220]).

В настоящее время мировая тенденция перехода к персонифицированной терапии психических болезней требует идентификации у больных предикторов терапевтического ответа (Fernandes B.S. et al., 2017 [220]; Fuh S.C. et al., 2023 [228]). У больных молодого и среднего возраста уже накоплены значительные данные по потенциальным предикторам терапевтического ответа на

антидепрессанты. К ним относятся клинические, нейробиологические, нейрокогнитивные и генетические параметры. К наиболее многообещающим из них относятся фармакогеномная вариабельность и биологические маркеры воспаления (Voegeli G. et al., 2017 [420]; Uher R. et al., 2014 [413]; Perlman K. et al., 2019 [357]).

Разработка персонафицированных мультимодальных подходов в определении особенностей течения, прогноза и необходимой фармакотерапии заболевания с выбором наиболее адекватных терапевтических методов в настоящее время остается малоразработанным направлением исследований.

При этом не вызывает сомнений чрезвычайная актуальность и даже приоритетность таких исследований в условиях «постарения» населения.

Подбор адекватной психофармакотерапии в этой возрастной группе особенно актуален по отношению к часто рецидивирующим и резистентным к терапии депрессиям, что является фактором неблагоприятного прогноза заболевания в целом (Woods A.G. et al., 2019 [429]; Kuo C.Y. et al., 2021 [287]).

Таким образом, неоднозначность прогностической значения как отдельных симптомов, так и психопатологической структуры депрессий позднего возраста для предикции терапевтического ответа и прогноза дальнейшего течения, а также недостаточная разработанность существующих терапевтических рекомендаций обосновали необходимость настоящего мультидисциплинарного исследования.

Одним из возможных путей решения указанных проблем может стать разработка персонафицированных мультидисциплинарных подходов к диагностике и терапии эндогенных депрессий позднего возраста с выделением их клинико-биологических диагностических и прогностических маркеров, предикторов терапевтического ответа и выбора на этом основании индивидуальных терапевтических стратегий.

Цель исследования

Совершенствование систематики, разработка прогноза течения и персонифицированных подходов к терапии эндогенных депрессий позднего возраста на основании клинико-биологических характеристик заболевания.

Задачи исследования

1. Изучение клинико-психопатологической и нозологической структуры невыборочной когорты пожилых больных с эндогенными депрессиями, госпитализировавшихся в отделение гериатрической психиатрии за период с 2014 по 2021гг.
2. Выявление клинико-биологических коррелятов краткосрочных и отдаленных исходов депрессий в позднем возрасте.
3. Определение групп риска неблагоприятного течения эндогенных депрессий позднего возраста.
4. Проведение сравнительного анализа эффективности различных видов психофармакотерапии у больных с депрессиями позднего возраста.
5. Разработка рациональных методик, направленных на оптимизацию антидепрессивной терапии у больных с поздними эндогенными депрессиями.
6. Определение предикторов терапевтического ответа на антидепрессивную терапию у больных пожилого и старческого возраста.
7. Разработка алгоритма применения персонифицированной терапии эндогенных депрессий позднего возраста.

Объект исследования

Когорта больных в возрасте 60 лет и старше, проходивших стационарное лечение по поводу депрессивного эпизода в рамках эндогенных аффективных расстройств (по классификации МКБ-10) в отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ за период с 2014 по 2021гг.

Предмет исследования

Депрессии позднего возраста, формирующиеся в рамках эндогенной психической патологии аффективного спектра: депрессивный эпизод (ДЭ) в

рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) (F33.0 - F33.3), биполярного аффективного расстройства (БАР) (F31.3 - F31.4) и однократный ДЭ (F32.0) (по классификации МКБ-10).

Общая гипотеза

Дальнейший прогресс научных знаний в решении проблем депрессий позднего возраста невозможен без использования интегративного подхода, включающего в себя результаты клинических, параклинических и нейробиологических методов исследования. Это касается как вопросов клинической типологии, течения, исходов и прогностических критериев депрессий позднего возраста, так и разработки новых методов персонафицированной терапии.

Изучение роли клинико-иммунологических особенностей статуса пожилых больных с эндогенными депрессиями может способствовать новому взгляду на их клиническую типологию и являться важным объективным показателем предикции прогноза дальнейшего течения заболевания.

Исходя из современных представлений о патогенетических механизмах депрессии, можно ожидать, что повышение эффективности лечения депрессивных расстройств позднего возраста может быть достигнуто путем комплексной терапии, включающей в себя, наряду с антидепрессантами, препараты нейропротективного и нейротрофического действия, повышающие процессы нейропрогрессии.

Выявление и систематизация клинико-биологических параметров эндогенных депрессий позднего возраста в когорте госпитализированных в психиатрический стационар больных позволит на основе мультидисциплинарного подхода установить предикторы эффективного терапевтического ответа на антидепрессивную терапию и предикторы дальнейшего течения заболевания.

Разработанные на этом основании унифицированные персонафицированные стратегии лечения эндогенных депрессий позднего возраста помогут оптимизировать проводимую психофармакотерапию, будут

способствовать достижению полноценных терапевтических ремиссий и сокращению сроков госпитализации больных пожилого и старческого возраста.

Научная новизна исследования

В настоящее время многими исследователями отмечается патоморфоз клинических проявлений депрессивных состояний (Аведисова А.С. с соавт., 2013 [1]; Тиганов А.С., 2015 [117]; Краснов В.Н. с соавт., 2023 [59]), что требует изучения клинико-психопатологических особенностей депрессий позднего возраста и создания их типологии, адекватной для проведения мультидисциплинарных исследований. В исследовании разработана типология депрессий позднего возраста и впервые применена бинарная модель, основанная на превалировании в их структуре психопатологических расстройств, относящихся к категориям негативной и позитивной аффективности (Смулевич А.Б. с соавт., 1997 [114], Смулевич А.Б., 2003 [111]). Усовершенствована клинико-психопатологическая структура эндогенных депрессий позднего возраста с учетом современного патоморфоза их клинических проявлений. Установлен полиморфизм их психопатологической симптоматики, включающий сочетание депрессивных расстройств с тревожными, сенесто-ипохондрическими, диссомническими и когнитивными нарушениями.

В исследовании впервые выявлены нейропсихологические особенности когнитивной деятельности пациентов с эндогенными депрессиями позднего возраста: ухудшение нейродинамических параметров их психической активности, отражающих снижение функций подкорковых областей мозга, а также симптомы со стороны заднелобных и теменно-височных структур головного мозга.

В отличие от предыдущих работ (Балашова Е.Ю. с соавт., 2022 [6]), в исследовании впервые выявлены значимые различия когнитивного функционирования больных с позитивной и негативной аффективностью. У пожилых больных с преобладанием негативной аффективности выявлена сочетанная дисфункция со стороны лобных, подкорковых и височных структур преимущественно левого полушария. У больных из группы с позитивной

аффективностью когнитивный статус характеризовался преимущественно недостаточностью со стороны подкорковых структур мозга. Выявленные особенности важно учитывать при организации и проведении с такими больными индивидуального и группового когнитивного тренинга.

Настоящее исследование является мультидисциплинарным и позволившим получить новые данные о патогенезе депрессий позднего возраста, разработать предикторы течения и терапевтического ответа при эндогенных депрессиях позднего возраста с учетом совокупного взаимовлияния ряда клинических, биологических и нейропсихологических параметров, в то время как в ранее проведенных исследованиях изучались лишь отдельные аспекты этой проблемы (Jellinger K.A., 2023 [263]).

В последнее время внимание исследователей направлено на изучение роли дисрегуляции иммунной системы и системного воспаления в патогенезе депрессий, в частности, депрессий позднего возраста. В настоящем исследовании, в отличие от других работ, (Köhler C.A. et al., 2017 [280]; Huang X. et al., 2021 [254]; Kuo C.Y. et al., 2021 [287]) впервые выделены клинко-биологические иммунофенотипы эндогенных депрессий позднего возраста, отличающиеся как уровнем иммунологических маркеров, так и клинко-психопатологическими характеристиками больных.

В работе впервые выделены и систематизированы клинко-иммунологические особенности пожилых депрессивных больных, которые могут служить дополнительным важным прогностически значимым клинко-биологическим маркером течения, краткосрочных и отдаленных исходов заболевания, последующего когнитивного снижения и терапевтического ответа, в отличие от других исследований, где изучались отдельные аспекты (Rozing M.P. et al., 2019 [372]; Huang Y. et al., 2021 [253]; Sonsin-Diaz N. et al., 2020 [400]; Fried E.I. et al., 2020 [227]; Osimo E.F. et al., 2020 [351]; Veltman E.M. et al., 2018 [417]).

В связи с неудовлетворительной эффективностью антидепрессивной терапии у большей части пожилых пациентов, основное внимание

исследователей направлено на поиск безопасных и эффективных методов аугментации антидепрессивной терапии (Beyer J.L. et al., 2018 [171]; Alexopoulos G.S., 2019 [140]; Brender R. et al., 2021 [180]).

В настоящей работе изучены особенности проведения и эффективность психофармакотерапии в невыборочном госпитальном контингенте больных пожилого и старческого возраста с эндогенными депрессивными расстройствами. В отличие от других исследований (Nuñez N.A. et al., 2022 [349]; Maruf A.A. et al., 2022 [315]; Lenze E.J. et al., 2023 [293]; Kverno K.S. et al., 2021 [288]), впервые разработаны новые мультимодальные терапевтические подходы, повышающие эффективность и безопасность антидепрессивной терапии у больных позднего возраста с депрессивными расстройствами. Впервые разработаны методики аугментации антидепрессивной терапии, основанные на применении мультимодальной терапии, в которой сочетается использование антидепрессантов нового поколения и препаратов с нейропротективными, нейротрофическими и нейрометаболическими свойствами.

Чрезвычайно важным направлением исследований в настоящее время является поиск предикторов терапевтического ответа на антидепрессивную терапию. У больных молодого и среднего возраста уже накоплены значительные данные по потенциальным предикторам терапевтического ответа на антидепрессанты (Perlman K. et al., 2019 [357]), но особую важность приобретает поиск предикторов низкого ответа на антидепрессивную терапию у больных с депрессиями в позднем возрасте.

Этот важный вопрос в настоящее время привлекает внимание исследователей, однако остается мало разработанным (Tunvirachaisakul C. et al., 2018 [411]).

В настоящем исследовании выделены клинические и биологические предикторы низкого терапевтического ответа на антидепрессивную терапию у депрессивных больных пожилого и старческого возраста, имеющие прогностическую ценность. Кроме того, впервые разработаны алгоритмы определения показаний к применению персонализированной терапии депрессий

позднего возраста с целью повышения ее эффективности и безопасности в наиболее сложных для терапии случаях.

Теоретическая и практическая значимость работы

Сформулированные в диссертационном исследовании методологические принципы в дальнейшем могут быть использованы как в научной, так и в практической деятельности врачей. Полученные в диссертационной работе данные существенно расширяют теоретические знания в отношении понимания этиологии и патогенеза депрессивных расстройств, реализующиеся в рамках эндогенной аффективной патологии у лиц пожилого и старческого возраста. Разработанные терапевтические методики будут способствовать оптимизации оказания помощи стационарным больным позднего возраста с депрессивными расстройствами. Разработка рациональной мультимодальной терапии у данного контингента больных позволит достигать более выраженного и быстрого терапевтического ответа, имеющего особое практическое значение для сокращения сроков пребывания пожилых депрессивных больных в стационаре. Данная методика лечения также будет способствовать более полноценному выходу из депрессии с предотвращением развития неполных ремиссий, приводящих к ухудшению качества жизни пожилых пациентов и угрозе раннего рецидивирования. Разработанные терапевтические методики также приведут к уменьшению финансовых затрат на стационарное лечение пожилых больных с эндогенными депрессивными психическими расстройствами.

Теоретико-методологическая основа

Диссертационное исследование выполнено в отделе гериатрической психиатрии (руководитель – д.м.н., проф. С.И. Гаврилова) в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – д.м.н., проф. Т.П. Ключник) в период с октября 2014 по декабрь 2021гг. Общая численность обследованных пациентов составила 333 больных пожилого и старческого возраста (60 лет и старше), проходивших стационарное лечение в геронтопсихиатрической клинике ФГБНУ НЦПЗ по поводу депрессивного эпизода в рамках эндогенной аффективной патологии (F 31, 32, 33) по классификации МКБ-10. Средняя

длительность стационарного наблюдения составила 60 дней, а последующего катamnестического наблюдения в катamnестической когорте пациентов – 3 года.

Методы исследования

Исследование проводилось с использованием клинико-психопатологического, клинико-иммунологического, клинико-катamnестического, психометрического, нейропсихологического, нейровизуализационного и статистического методов.

Комплексная стандартизованная методика обследования больных и последующая обработка результатов с применением статистических методов исследования и оценкой степени достоверности полученных данных, достаточный объем обследованных больных с поздними эндогенными депрессиями, формирование сопоставимых по социо-демографическим и клиническим характеристикам групп сравнения обеспечивают репрезентативность и достоверность полученных результатов.

Критерии включения

В работу были включены больные в возрасте 60 лет и старше, поступавшие в геронтопсихиатрический стационар в связи с актуальной депрессивной симптоматикой в рамках диагностических рубрик F 31, 32, 33 по классификации МКБ-10.

Критерии невключения

Наличие у больных депрессивных состояний, обусловленных острыми и хроническими (в стадии декомпенсации) соматическими заболеваниями, инфекционными заболеваниями, органическими заболеваниями головного мозга, наличие деменции различной этиологии или иных психических заболеваний.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клинико-психопатологическая картина депрессий у больных пожилого и старческого возраста отличается полиморфизмом психопатологической симптоматики и сочетанием аффективных расстройств с симптомами неаффективного ряда (тревожными, ипохондрическими и когнитивными нарушениями).

2. Клинико-биологическое исследование пациентов с эндогенными депрессиями позднего возраста обнаружило существование двух иммунофенотипов (А и В): «иммунологическая картина» группы иммунофенотипа А (с повышенной активностью ЛЭ и ингибитора - $\alpha 1$ -ПИ) соответствовала сбалансированному иммунному ответу, направленному на восстановление гомеостаза. Иммунофенотип В характеризовался сниженной активностью ЛЭ и ее ингибитора - $\alpha 1$ -ПИ, что соответствовало дисбалансу протеазно-ингибиторной системы.
3. Выделенные иммунофенотипы коррелируют с клиническими особенностями депрессий: в группе больных с иммунофенотипом А преобладали пациенты с позитивной аффективностью (со сложными депрессиями, коморбидными с тревожными и сенесто-ипохондрическими нарушениями). В группе больных с иммунофенотипом В преобладали пациенты с негативной аффективностью (с затяжными апатико-адинамическими депрессиями), с более ранней манифестацией, большей продолжительностью заболевания, с неполными ремиссиями и большей отягощенностью больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.
4. Установлено, что особенности клинического течения и исхода заболевания тесно коррелируют с клинико-биологическими параметрами и определяют как краткосрочный прогноз, так и качество вариантов исходов на более отдаленных этапах. Более благоприятное течение заболевания с формированием ремиссий высокого качества на всех этапах наблюдения отмечалось у больных с иммунофенотипом А. У больных с иммунофенотипом В преобладало неблагоприятное течение заболевания с формированием ремиссий низкого качества (с резидуальными депрессивными расстройствами, развитием на их фоне повторных депрессивных фаз и/или хронификацией депрессии).
5. На основании выявленных закономерностей течения и профиля клинико-биологических маркеров разработаны методики оптимизации антидепрессивной терапии у больных пожилого и старческого возраста,

основанные на применении мультимодальной терапии, сочетающей комплексное использование антидепрессантов нового поколения и препаратов с нейропротективными, нейротрофическими и нейрометаболическими свойствами, обеспечивающие прокогнитивный эффект и повышающие безопасность терапии.

6. Установлены предикторы низкого терапевтического ответа (НТО) на антидепрессивную терапию в пожилом возрасте: неблагоприятные социальные условия (одинокое проживание), наличие МРТ/КТ признаков лейкоараиозиса и субклинические нарушения памяти у больных. Для пациентов, имеющих предикторы НТО, разработаны персонализированные показания к назначению мультимодальной антидепрессивной терапии: обязательным показанием к назначению мультимодальной терапии является наличие у пожилых депрессивных больных 2-х и более предикторов НТО. Включение в терапевтическую схему любого из исследованных в работе нейропротективных препаратов приводит к значимому повышению эффективности лечения по сравнению с контрольной группой.

Апробация результатов исследования

Основные положения и результаты диссертационного исследования были представлены на 24th European Congress of Psychiatry 12-15 March 2016, Madrid; WPA Inter Zonal Congress 3-6 of May, 2017, Vilnius; Lithuania; 3rd EAN Congress 24-27 June 2017, Amsterdam, The Netherlands; VIII Международном Интернет Конгрессе специалистов по внутренним болезням, 12-15 февраля 2019г, Москва; XI Международном конгрессе «Нейрореабилитация» 14 - 15 марта 2019 г., Москва; XXIV Международной научно-практической конференции «Пожилой больной и качество жизни», 30 сентября 2019г., Москва; Международном конгрессе «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств», 17-18 октября 2019 г., Санкт-Петербург; XXV Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни», 30 сентября–1 октября 2020 г., Москва; III Международном

форуме по когнитивным нейронаукам «COGNITIVE NEUROSCIENCE», 11 – 12 декабря 2020 г., Екатеринбург; XXVI Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни», 30 сентября–1 октября 2021 г., Москва; XVII съезде психиатров России совместно с международным Конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению», 15–18 мая 2021 года, Санкт-Петербург; Научно-практической конференции «Траектория психических расстройств в возрастном аспекте: от детского возраста к пожилому», 17 декабря 2021 г., Москва; XXVII Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни», 3-4 октября 2022 г., Москва; 7-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы и возможные пути решения» 31 октября 2022 г., Москва; Международной конференции «Ананьевские чтения–2022: 60 лет социальной психологии в СПбГУ: от истоков — к новым достижениям и инновациям», 18-21 октября 2022г., Санкт-Петербург; 32th European Congress of Psychiatry, 6-9 April 2022 in Budapest, Hungary; XXIY Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 2023; XXVIII Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни», 2-3 октября 2023 г., Москва; Ежегодной научно-практической конференции «Траектория психических расстройств в возрастном аспекте» 26 октября 2023 г.

Публикации результатов исследования

Основные положения диссертационной работы, результаты и выводы отражены в 87 публикациях, из них – 29 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (в том числе 23 опубликованы в журналах, индексируемых в базе данных Scopus); Глава «Аффективные расстройства», раздел «Депрессия» в «Руководстве по гериатрической психиатрии» под редакцией проф. С.И. Гавриловой, также в методических рекомендациях:

«Комплексная терапия депрессий позднего возраста с использованием комбинированного антидепрессивного, нейропротективного и нейротрофического подхода. Технология лечения», «Комплексная терапия патологической реакции горя в позднем возрасте. Технология лечения».

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования были внедрены в практическую работу в ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. Н.А. Алексеева департамента здравоохранения г. Москвы», в ГБУЗ "Психиатрическая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы", в филиал № 4 ГБУЗ «Психиатрическая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы, в ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина» департамента здравоохранения г. Москвы и в практическую работу клиники ФГБНУ НЦПЗ.

Личный вклад автора в работу

Работа выполнена автором в отделе гериатрической психиатрии (руководитель – проф. С.И. Гаврилова) на базе ФГБНУ НЦПЗ (директор – д.м.н., профессор Т.П. Ключник). Все этапы диссертационной работы выполнены лично автором. Автором разработан дизайн исследования, проведен анализ методологической основы, как теоретической, так и практической – с последующим созданием базы проведения работы. Лично автором сформулированы цель и задачи исследования, критерии включения и невключения. Автором производился набор больных в соответствии с целями и задачами исследования, набор выборок больных для параклинических исследований, а также и обследование больных, вошедших в группу катамнестического наблюдения. Автором проводилось клинко-психопатологическое и психометрическое обследование пациентов, обработка и анализ полученных результатов, в том числе с использованием статистического метода для установления степени достоверности полученных данных.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 315 страницах текста (основной текст – 275 страниц) и содержит введение, 7 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшего развития темы, список используемых сокращений, список цитированной литературы из 436 источников (из них 129 отечественных, 307 иностранных). Диссертация содержит 16 рисунков и 44 таблицы.

Глава 1

Обзор литературы

Группа аффективных расстройств объединяет клинически и генетически неоднородные заболевания, характеризующиеся многолетним непрогредиентным течением и периодическим возникновением аффективных фазовых состояний (депрессивных, маниакальных, смешанных) с полной их обратимостью и без формирования негативных личностных изменений или признаков слабоумия.

Первые упоминания о нарушениях настроения - меланхолии и мании относятся к I веку н.э. и принадлежат Гиппократу и ученику его школы Арегею Каппадокийскому (Angst J. et al., 2001 [148]). На протяжении многих лет депрессию называли меланхолией. Циклотимия рассматривалась как преморбидный темперамент, на фоне которого впоследствии мог развиваться маниакально-депрессивный психоз (Mason B.L. et al., 2016 [317]).

Позднее нарушения настроения изучало множество учёных. В конце 18 века французский психиатр Ф. Пинель описал, как при меланхолии изменяется настроение и интерес к окружающему миру. Также он отметил роль наследственности и неправильного воспитания в возникновении меланхолии. В первой половине 19 века считалось, что меланхолия является психологическим недугом и может быть устранена психологическими методами лечения. Во второй половине 19 века медицина достигла больших успехов в изучении депрессий. Первые завершённые концепции аффективного расстройства относятся к XIX веку и принадлежат французским психиатрам. В 1854 г. Жан Фальре впервые выделил две отдельные формы циркулярного аффективного психоза, а Габриель Франсуа Байярже дал описание сдвоенным маниакальным и депрессивным приступам в рамках циркулярного психоза как единого заболевания.

Термин депрессия (от лат. *depressio* - подавление) появился сравнительно недавно - в XIX веке, а широкое распространение он получил только в 20-30 годах XX века. Идеи Фальре и Байярже оказали влияние на психиатрию в

Германии. В 1882 году Карл Людвиг Кальбаум описал циклотимию, а в 1896 году Эмиль Крепелин объединил различные клинические состояния в общую группу маниакально-депрессивного психоза (МДП). Он установил, что меланхолические, маниакальные и смешанные состояния представляют собой фазы одного заболевания МДП, которое длится на протяжении всей жизни больного. Эмиль Крепелин отграничил маниакально-депрессивный психоз от раннего слабоумия или же шизофрении, тем самым выделив его в самостоятельное заболевание с фазным течением и отсутствием дефицитарных расстройств шизофренического типа. Он же определил циклотимию как наиболее мягкую форму циркулярной болезни или как преморбидный темперамент, из которого развивается МДП.

В 1957 г. немецкий психиатр Карл Леонгард впервые провел отчетливое разделение моно- и биполярных психозов. К монополярным психозам им были отнесены фазные аффективные состояния, характеризующиеся возникновением только депрессивных или только маниакальных фаз, а к биполярным - с наличием как депрессивных, так и маниакальных состояний. Проводимые клинко-генетические исследования позволили Леонгарду, а затем швейцарскому психиатру Ангсту (1966) высказать мнение о нозологической самостоятельности моно- и биполярных психозов. Такие представления о клинической и генетической гетерогенности аффективных психозов получили широкое распространение в современной психиатрии.

В настоящее время в современной международной классификации болезней (МКБ-10) депрессивные нарушения входят в раздел «Аффективные расстройства настроения», где сохраняется разделение всех аффективных психозов на депрессивные и биполярные (МКБ, 1994) [69]; DSM-IV [210]). Аффективные расстройства позднего возраста как отдельная категория не выделяются.

В современной классификации DSM-V (2013) [143, 211] сохраняется разделение аффективных расстройств на «Депрессивные расстройства» и «Биполярные и родственные расстройства». Эти состояния относятся к нозологически разнородным, а диагноз устанавливается по различным

сочетаниям в клинической картине маниакальных и/или депрессивных эпизодов. В разделе «Депрессивные расстройства» выделяются единичный и рекуррентный эпизоды большого депрессивного расстройства, при котором никогда не бывает маниакальных/гипоманиакальных эпизодов.

В МКБ-11 все аффективные расстройства объединены в одну категорию, с подразделением на депрессивный и биполярный варианты.

Высокая медико-социальная актуальность депрессивных нарушений в позднем возрасте определяется их широкой распространенностью на фоне мировых демографических сдвигов и постарения населения. Депрессии, наравне с деменциями, устойчиво лидируют среди эпидемиологических показателей психических расстройств в пожилом и старческом возрасте. По мнению большинства исследователей, их распространенность в старших возрастных группах более высокая, чем в молодом и среднем возрасте, и по различным популяционным эпидемиологическим данным составляет от 10 до 38% (Kok R.M., et al., 2017 [285]; Kessler R. et al., 2013 [272]; Kleisiaris C. et al., 2013 [278]; Baldwin R., et al., 2004 [156]; Lurpa M. et al., [301]; Leach L.S., 2012 [292]).

Распространенность клинически значимых депрессивных симптомов возрастает по мере увеличения возраста больных: на 20–25 % у лиц в возрасте 85 лет и старше и примерно на 30–50 % у лиц в возрасте 90 лет и старше по сравнению с лицами в возрасте от 75 до 79 лет (Lurpa M. et al., 2012 [301]).

Современный систематический обзор и метаанализ эпидемиологических исследований показал, что более трети пожилых людей во всем мире (35,1%) страдает депрессией (Cai H. et al., 2023 [188]).

Депрессивные расстройства в позднем возрасте оцениваются как одна из главных причин «бремени» современного общества, связанного с психическими заболеваниями, а большое депрессивное расстройство – как одна из основных причин суицидов. Депрессия в пожилом и старческом возрасте приводит к сокращению продолжительности полноценной жизни и затратам на помощь больным, является второй по значимости причиной, ведущей к инвалидности

(Ferrari A.J., 2013 [221]). Депрессивные расстройства утяжеляют течение коморбидной соматической патологии, ускоряют процессы старения, повышают риск смертности и развития деменции (Baldwin R. et al., 2004 [156]; Kok R.M. et al., 2017 [285]).

Несмотря на высокие показатели распространенности, депрессивные состояния у лиц позднего возраста недостаточно выявляются как в первичном звене медицинской, в том числе психиатрической помощи, так и в больницах общего профиля и в домах для престарелых, в связи с чем больные не всегда получают адекватное лечение. По данным литературы, от 40 до 60% таких расстройств остаются нераспознанными (Alamo C. et al., 2014 [131, 132]).

1.1. Особенности клинической картины и течения депрессий позднего возраста

Депрессии в позднем возрасте представляют собой группу нозологически и клинически разнородных расстройств, из-за чего они вызывают серьезные диагностические трудности и требуют широкого спектра различных терапевтических мероприятий.

Формирование депрессивных расстройств в позднем возрасте происходит на фоне патопластического влияния процессов старения, что оказывает воздействие на психопатологическую структуру поздних депрессий. Общей особенностью психических расстройств позднего возраста являются размытость и клиническая незавершенность психопатологических синдромов, что в полной мере относится и к поздним депрессиям. В период инволюции и старения происходит стирание четкости границ нозологических форм, ослабление глубины клинических проявлений и частое сочетание аффективных состояний с симптомами неаффективного ряда (Sheehan V. et al., 2009 [389], Сафарова Т.П. 2019 [101]).

Хотя в позднем возрасте встречаются практически все клинические разновидности депрессий, характерные для более ранних возрастных периодов, процессы старения оказывают существенное влияние на клинические

особенности аффективных фаз, их частоту и общее течение заболевания. По этой причине аффективные расстройства в этой возрастной группе проявляются многообразными атипичными симптомами, которые затрудняют их распознавание.

Важной клинической особенностью поздних депрессий является полиморфизм психопатологической симптоматики, мозаичность клинической картины, в которой сочетаются симптомы, характерные для разных подтипов депрессий (Шахматов Н.Ф., 1996 [120]). С увеличением возраста депрессивная симптоматика приобретает размытый, незавершенный характер, с преобладанием астено-анергических и адинамических явлений (Пятницкий А.Н., 1986 [91]).

К классическим депрессивным психопатологическим расстройствам в позднем возрасте часто присоединяются расстройства невротического регистра: соматоформные расстройства в виде разнообразных алгий и соматовегетативных симптомов, ипохондрические фобии (нозофобии, страх инвалидизации, танатофобии), конверсионные проявления, навязчивости. Наиболее высок удельный вес специфических для периода старения симптомов, связанных с возрастными изменениями психической деятельности. В структуре депрессий позднего возраста чаще всего встречаются тревога, ипохондрия, бредовые и мнестико-интеллектуальные нарушения. Доминирование перечисленных возрастных симптомов определяет особые разновидности депрессий позднего возраста (Михайлова Н.М., 2004 [71]; Михайлова Н.М., 2020 [72]).

Тревога, как ведущий симптом поздних депрессий, была описана многими авторами (Шумский Н.Г., 1968[123]; Рохлина М.Л., 1965[92]; Вертоградова О.П. и соавт., 1986 [12]). При тревожно-ажитированной депрессии в клинической картине симптомы подавленности сочетаются с переживанием страха, тревоги и двигательным возбуждением. Ипохондрическая депрессия характеризуется сочетанием тревожно-депрессивного настроения с соматизированными и ипохондрическими расстройствами, частота которых составляет от 47 до 97%. Многие авторы считают наличие большого количества соматических жалоб

основной клинической особенностью депрессии старческого возраста (Alexopoulos G.S. et al., 2002 [135]). Ипохондрические расстройства при поздних депрессиях могут проявляться как изолированно, так и в сочетании с соматоформными расстройствами. Возможна ипохондрическая фиксация на компонентах самой депрессии, таких как отсутствие аппетита, похудание, слабость, нарушения сна или на физическом здоровье и проявлениях хронических соматических заболеваний. Ипохондрические расстройства могут сочетаться с разнообразными патологическими ощущениями от мигрирующих алгий с преимущественной локализацией в области брюшной полости, вегетативных расстройств в виде тошноты, потливости, артериальной гипертензии, тахикардии, до более сложных сенестопатических ощущений. Собственно депрессивные симптомы часто скрываются за массивными соматоформными расстройствами. Сенестоипохондрические расстройства часто сопровождаются тревогой со страхом надвигающейся телесной катастрофы. Характерна тенденция к трансформации сверхценных ипохондрических опасений в нигилистический бред.

Бредовые симптомы в структуре депрессий позднего возраста также отличаются характерными особенностями. Типичные для депрессий идеи самообвинения и самоуничужения в старости встречаются реже, чем в более ранних возрастных периодах (Ефименко В.Л., 1975 [29]). Ранее было показано, что развернутые депрессивно-бредовые состояния в позднем возрасте относительно редки, а отдельные проявления бредовых расстройств в виде общей подозрительности и бредовой трактовки отдельных ситуаций с характерным для этого возраста содержанием, например, идеями ущерба, бреда малого размаха, в структуре старческих депрессий встречаются часто (Штернберг Э.Я., 1971 [122]). Бредовые расстройства обычно наблюдаются в клинической картине психотических депрессий, соответствующих описаниям “инволюционной меланхолии”.

К меланхолическим депрессиям позднего возраста относятся, как правило, тяжелые депрессии с витализацией депрессивного аффекта вплоть до

непереносимой боли, тяжести или жжения в груди, с тягостным, тоскливо-тревожным настроением, с заторможенностью вплоть до ступора или возбуждением вплоть до раптуса, угнетением витальных влечений (аппетита) и побуждений к деятельности. Характерны суточные колебания с утренними ухудшениями состояния. Содержание переживаний определяется идеями малоценности, самоуничтожения, самообвинения, иногда осуждения, ипохондрическими сверхценными или бредовыми идеями, вплоть до развития бреда Котара. Бредовые нарушения могут включать широкий спектр идей с характерной возрастной тематикой: от идей ущерба, обнищания, греховности, наказания до мегаломанических нигилистических и меланхолических переживаний с бредом громадности, вплоть до меланхолической парафрении с темой материального разорения, банкротства, гибели родных и мира.

Существенной особенностью депрессий позднего возраста является наличие когнитивных нарушений в виде трудностей концентрации внимания, снижения скорости обработки информации, затруднений в принятии решений и нарушением исполнительных функций.

Под исполнительными функциями обычно понимают комплекс достаточно сложных психических процессов, который обеспечивает планирование и выполнение определенных задач. С исполнительной дисфункцией связывают микроструктурные аномалии белого вещества префронтальной области, в связи с чем была выдвинута теория разобщения, согласно которой такие изменения могут увеличить риск депрессии в пожилом возрасте (Murphy C.F. et al., 2007 [337]), приводить к более тяжелому течению болезни и низкому терапевтическому ответу на антидепрессивную терапию (Alexopoulos G.S. et al., 2005 [136]; Morimoto S.S. et al., 2011 [329]; Kiosses D.N. et al., 2005 [276]; Morimoto S.S. et al. 2015 [330]). Примерно 30-40% пожилых людей с большой депрессией проявляют признаки исполнительной дисфункции при когнитивном исследовании (Alexopoulos G.S. et al., 2008 [137, 138]).

Конструкция исполнительного функционирования состоит из многочисленных областей, включая, но не ограничиваясь, когнитивную гибкость, беглость речи, оперативную память, организацию и планирование. Проведенный метаанализ 8 исследований, направленный на выявление областей исполнительной функции, предсказывающих плохой ответ на антидепрессивную терапию, показал, что планирование и организация были единственными областями исполнительной функции, которые в значительной степени связаны с отсутствием ответа на антидепрессанты (Pimontel M. et al., 2016 [360]).

У пожилых депрессивных больных широко распространены субъективные жалобы на снижение памяти, в большинстве своем связанные с тревожными опасениями и не подтверждающиеся психометрическими оценками. Примерно у 1/3 больных пожилого возраста на фоне депрессии наблюдается развитие реальных, но обратимых после выхода из депрессии когнитивных расстройств (Morimoto S.S. et al., 2015 [330]; Alexopoulos G.S. et al., 2008[138]; Яковлева О.Б. 1995 [125]). Тяжесть их колеблется от замедления скорости реакций, нарушений концентрации внимания, воспроизведения, счета, трудностей решения комплексных задач до более редкой (5-7%) выраженной познавательной дисфункции с элементами фиксационной амнезии, дезориентировкой и даже до развития спутанности сознания, трудно отличимой от состояний органического происхождения. Такие депрессии получили название “депрессивной псевдодеменции” или “обратимой деменции”. В большинстве случаев эти расстройства обратимы и редуцируются при снижении интенсивности депрессивной симптоматики. Данные катамнестических наблюдений показали, что почти у половины больных (43%), перенесших состояние депрессивной псевдодеменции, в последующие 2-3 года развивается деменция, несмотря на обратное развитие аффективных расстройств и восстановление мнестико-интеллектуальных функций непосредственно после перенесенной депрессивной фазы (Alexopoulos G. S. et al., 1993 [133]).

Некоторые исследователи связывают наличие жалоб на снижение памяти у пожилых депрессивных больных с выраженностью депрессии (Schweizer S. et al., 2018 [384]). Другие связывают эти жалобы с наличием у пожилых больных поражений подкоркового белого вещества мозга, рассматривая их как предвестники синдрома мягкого когнитивного снижения (Yates J.A. et al., 2017 [433]). По мнению некоторых авторов, жалобы на снижение памяти относятся к смешанному клинико-органическому параметру, отражающему как реальные когнитивные расстройства, так и депрессивную идеаторную заторможенность, апатию и/или тревогу в сочетании с заниженной самооценкой больных (Захарова К.В. с соавт., 2018 [31]).

Своевременная идентификация когнитивных расстройств при поздних депрессиях важна не только для дифференциальной диагностики депрессий от деменций, но и для подбора соответствующей терапии и оценки последующего течения заболевания в целом (Петрова Н.Н. с соавт., 2015 [90]; Wiels W. et al., 2020 [420]). Такие больные отличаются замедлением развития терапевтического ответа, значительным повышением риска развития лекарственных осложнений, тенденцией к затягиванию депрессивных фаз и ухудшению качества следующей за ними ремиссии (Alexopoulos G. S. et al., 2008[138]; Mitchell A.J. et al., 2005 [325]; Papakostas G.I. et al., 2015 [354]).

*Клинические проявления депрессий позднего возраста в
рамках хронических расстройств настроения*

Среди дистимий, характерных для позднего возраста, можно выделить 3 типа состояний: 1) резидуальные дистимии - хронические субдепрессии в виде “неполных” ремиссий после больших депрессивных эпизодов; 2) “постадаптационные” дистимии - субдепрессии невротического уровня, являющиеся по механизму своего развития как бы хронификацией дезадаптационных депрессий; 3) “старческие” дистимии - органически окрашенные хронические малые депрессии.

Резидуальные дистимии формируются в результате неполного выздоровления после перенесения больших депрессий в старости (особенно депрессивно-бредовых психозов по типу инволюционной меланхолии). Личностные изменения у большинства таких больных (астенизация, тревожность, реактивная лабильность, снижение энергетического уровня) не являлись конституциональными особенностями, а были проявлениями неполных ремиссий. Они часто сопровождаются в дальнейшем переходом к течению в виде двойных депрессий, но часть из них удовлетворяет критериям дистимии и может протекать без последующего рецидивирования.

К постадаптационным дистимиям относят хронификацию (с течением более 2 лет) некоторых дезадаптационных (реактивных) депрессий. Резидуальная хронификация реактивных депрессий в старости является достаточно частым состоянием. Так, по данным (Смулевич Н.А., 1989 [115]), более чем в 50% случаев реактивных депрессий позднего возраста у таких больных после прохождения ими классических этапов депрессивной или аффективно-шоковой реакции и развернутой реактивной депрессии не отмечалось полного выздоровления. У них наблюдалось формирование постреактивного депрессивного развития личности в виде стойкого субдепрессивного фона настроения с чувством безнадежности, уныния, апатии и подавленности. Причем в одних случаях такие резидуальные субдепрессивные состояния сопровождались психосоматическими и ипохондрическими расстройствами, в других - усилением эгоцентризма, раздражительности, психопатизацией истерического круга и формированием сверхценного комплекса “культы умершего”.

При эндореактивной субдепрессии в клинической картине тесно переплетаются реактивные и депрессивные (эндогенные) симптомы. Наиболее полное их клиническое описание дал Weitbrecht H.J. (1952, 1958, 1972), относивший к ним возникающие преимущественно вслед за психотравмирующими событиями (психо- или соматогениями) неглубокие гипотимные состояния с длительным течением, постепенным “соскальзыванием”

от чисто реактивных переживаний к “витализации” депрессивных расстройств с мрачно-угрюмым фоном настроения, развитием разнообразных сенесто-вегетативных нарушений и вторичной ипохондрии с повышенным чувством болезни и психопатическими чертами поведения. В отличие от истинных реактивных депрессий, они характеризуются более стертым и мягко протекающим дебютом самой психогении и довольно быстрым присоединением соматизированных и ипохондрических расстройств, по поводу которых такие больные чаще всего и обращаются к врачам общей практики.

К “старческим” дистимиям относят хронические малые депрессии с выраженной аффективной лабильностью, астено-невротической симптоматикой или сенильной психопатизацией и отдельными неглубокими психоорганическими расстройствами (умеренным когнитивным снижением, не достигающим уровня деменции).

Особенности течения депрессивных расстройств в позднем возрасте

Течение депрессивных состояний в позднем возрасте считается менее благоприятным, чем в более ранние возрастные периоды.

Депрессивные состояния, впервые возникшие в позднем возрасте, могут быть единичным эпизодом болезни и завершиться полной ремиссией. Однако чаще поздние депрессии отличаются повышенным риском повторного рецидивирования, вероятность которого в первые два года после развития манифестной фазы составляет 60 - 70%. Характерными особенностями течения депрессий в позднем возрасте являются возрастание частоты повторных фаз и сокращение продолжительности ремиссий (Незнанов Н.Г. с соавт., 2013 [78]; Blazer D. et al., 2003 [172]). Для позднего возраста характерно возрастание частоты затяжных депрессий, длительностью до 12 - 18 месяцев.

Особенностью течения поздних депрессий является также ухудшение исходов отдельных депрессивных фаз, с формированием неполных ремиссий с резидуальными депрессивными симптомами и развитие так называемых «двойных депрессий», когда на фоне стойкой гипотимии возникают повторные

очерченные депрессивные фазы. Частота встречаемости неполных ремиссий, по сравнению со средним возрастом, в старости увеличивается в 2-3 раза и составляет от 54% в инволюционном возрасте до 72% у пациентов старше 70 лет. (Kessler R.C. et al., 2003 [272]). Именно неполные ремиссии приводят к формированию неблагоприятного течения с «двойными депрессиями», повышению риска рецидивирования и суицидального риска, ухудшению качества жизни и ускорению процесса старения (Mitchell A.J. et al., 2005 [325]).

Суициды у депрессивных больных позднего возраста

Депрессия является основной причиной самоубийства среди лиц пожилого возраста (Cuijpers P. et al., 2002 [206]; Vonnewyn A. et al., 2009 [176];). В возрасте после 65 лет частота суицидов возрастает до 9%, а после 80 лет до 35% (Shah A. et al., 2007 [388]). По данным Национального института здравоохранения США, число суицидов у лиц старше 85 лет в 6 раз выше по сравнению с общей популяцией. Установлено, что около двух третей пожилых, покончивших жизнь самоубийством, страдали депрессивными расстройствами. Большинство покончивших с собой пожилых пациентов в течение месяца, предшествовавшего суицидальной попытке, обращались за помощью к своему лечащему врачу (Conwell Y., 2001 [199]). Выявление пациентов с высоким суицидальным риском в учреждениях первичной медицинской помощи является наилучшей возможностью предотвратить самоубийство у пожилых людей. Депрессивные расстройства представляют наиболее важный предрасполагающий к суицидальным действиям фактор. В наибольшей степени это относится к депрессиям, протекающим с ажитацией, идеями виновности, нарушением сна, ипохондрическими переживаниями, суицидальными идеями и серьёзными соматическими заболеваниями. Другими факторами риска суицидального поведения являются мужской пол, старческий возраст, состояния, сопровождающиеся хроническим болевым синдромом, функциональными ограничениями и социальной изоляцией.

Чаще самоубийства совершают одинокие люди, которые оказываются неприспособленными к трудностям повседневной жизни, что усугубляет

ощущение безнадежности и сознание собственной ненужности (Краснов В.А., 2011 [58]).

Выделяют три основных направления предотвращения суицидального поведения в пожилом возрасте: 1) поддержание и улучшение физического здоровья, 2) лечение депрессии в первичном медицинском звене и социальная помощь, 3) выявление суицидальных мыслей и усилия, направленные на их предотвращение.

Депрессии позднего возраста и коморбидные заболевания

По данным литературы, у большинства пожилых больных с депрессиями встречается полиморбидная соматическая патология (50-68%), которая требует постоянной терапии (Gunn J.M. et al., 2012 [238]). Депрессия ухудшает течение и прогноз соматических заболеваний, усиливая клинические проявления болезни, замедляя выздоровление, ухудшает комплаентность в отношении терапии, снижает качество жизни и социальную адаптацию (Смулевич А.Б., 2015 [113]; Палеев Н.Р. с соавт., 2009 [86]; Александровский Ю.А. с соавт., 2018 [2]; Рукавишников Г.В. с соавт. [94]; Blazer D.G., 2005 [173]). В свою очередь, бремя симптомов соматической болезни, дистресс, обусловленный хроническими соматическими заболеваниями, усугубляют течение депрессивных расстройств, способствуют более ранней и повышенной смертности (Cuijpers P. et al., 2002 [206]; Рукавишников Г.В. с соавт., 2020 [93]). В крупномасштабном исследовании, проведенном на материале первичной медицинской помощи, выявлено, что хронические органические заболевания и ослабленное соматическое здоровье являются негативными прогностическими признаками, свидетельствующими о вероятности возникновения новых депрессивных эпизодов в течение года (Пайкель Ю.С., 2006 [85]).

По данным Katona C.L. (Katona C. et al., 2002 [267]), депрессии встречаются в 2 раза чаще у пожилых людей, страдающих соматическими и неврологическими заболеваниями, по сравнению со здоровыми пожилыми людьми. Чаще депрессии формируются на фоне соматических заболеваний с хроническим течением, таких

как нарушения мозгового кровообращения, гипертоническая болезнь, ИБС, заболевания органов дыхания, онкологические заболевания.

Наиболее тесно связаны с развитием депрессий неврологические заболевания (например, эпилепсия, инсульт, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.), патология эндокринной системы (например, сахарный диабет, гипотиреозидизм), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкопатология (Raymond W., 2012 [365]; Rise I.V. et al., 2016 [369]). Депрессивные расстройства встречаются более чем у половины больных с болезнью Альцгеймера на стадии мягкой и умеренной деменции (56,1% и 55,5% соответственно), а по мере прогрессирования деменции от умеренной к тяжелой частота депрессивных расстройств несколько уменьшается (до 45,3%) (Колыхалов И.В., 2015 [54]).

Депрессии относятся к факторам, провоцирующим и утяжеляющим течение кардиологических заболеваний (ИБС, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь) за счет усиления соматических, болевых и вегетативных симптомов. Сочетание депрессии с кардиальной патологией ухудшает прогноз, осложняет терапию, повышает риск повторных госпитализаций и их длительность. Риск заболеваемости ИБС и артериальной гипертензией у пациентов с депрессией (в том числе, у перенесших депрессивное расстройство ранее) в 2-3 раза выше, чем у пациентов без аффективной патологии (Janszky I. et al., 2007 [261]; Janszky I. et al., 2010 [262]).

Постинсультная депрессия снижает выживаемость после инсульта. Депрессия значительно ухудшает качество жизни пациентов с инсультом, ухудшает эффективность реабилитационных мероприятий из-за снижения у больных мотивации к восстановлению нарушенных функций и служит фактором риска развития деменции. Постинсультные депрессии развиваются почти у трети пациентов. Пик их частоты приходится на 3—6 месяцев после инсульта с постепенным уменьшением ее частоты в период от 2 до 3 лет. По данным М.А. Савиной, в остром периоде после перенесенного инсульта депрессивные

расстройства выявлялись у 35% больных, через 3 месяца – у 44% больных, через полгода – у 41%, а через год у 31% больных (Петрова Е.А. с соавт., 2009 [89]).

При сочетании депрессии с сахарным диабетом их течение и прогноз (степень тяжести, осложнения, эффективность лечения и смертность) хуже, чем для каждого из этих заболеваний в отдельности (Schmitz N. et al., 2014 [383]).

Наиболее высока вероятность развития депрессии на поздних этапах течения онкологического заболевания. По данным Weckmann M. (Weckmann M., 2010 [423]) депрессии выявляются у 75% больных с терминальной стадией рака. К факторам риска развития депрессий при онкологических заболеваниях относят депрессию в анамнезе, тяжесть соматического состояния, инвалидизацию, наличие сильных болей и побочные эффекты терапии.

Хотя старческая популяция отличается повышенным суицидальным риском, высокий уровень смертности при поздних депрессиях в большей степени связан с коморбидными соматическими заболеваниями (особенно сердечно- и церебрально-сосудистыми). Указанные особенности поздних депрессий требуют целенаправленного «гериатрического» подхода к лечению и ведению депрессий в позднем возрасте, включающего не только лечение самой депрессии, но и коморбидных соматических заболеваний, церебрально-органической патологии и учета стрессово-ситуационных моментов.

Прогноз депрессии в позднем возрасте

Благоприятный прогноз большой депрессии в рамках эндогенного психоза является одной из главных особенностей этого заболевания, однако это касается самих фаз, а не заболевания в целом. Важная роль в прогнозе заболевания отводится длительности аффективных фаз, их клинической картине, частоте рецидивирования и наличию резидуальных депрессивных расстройств в ремиссиях.

Частота полного выхода из фаз в позднем возрасте уменьшается по сравнению со средним возрастом в 2-3 раза и составляет от 28,4 до 39,5%, значительно снижаясь по мере увеличения возраста больных от 46,5% в

инволюционном до 28% в 70 лет и старше. Столь значительное сокращение полного выхода происходит не за счет тенденции поздних депрессий к истинной хронификации, а из-за ухудшения качества ремиссий и сохранения резидуальной депрессивной симптоматики.

Собственно хронические депрессии с застывшей многолетней монотонной клинической картиной без признаков ремиссии (преимущественно при тревожно-ипохондрических бредовых депрессиях) встречаются в старости примерно с той же частотой, что и в среднем возрасте (от 16,5 до 19% против 9-20% в среднем). В отличие от случаев хронификации, частота неполных ремиссий при поздних депрессиях необычайно высока и варьирует от 25 до 60%. Формирование неполных ремиссий в позднем возрасте обычно сопровождается ухудшением дальнейшего прогноза заболевания, с переходом к практически непрерывному течению по типу «двойных депрессий». Именно неполные ремиссии приводят к формированию неблагоприятного течения с «двойными депрессиями», повышению риска рецидивирования и суицидального риска, ухудшению качества жизни и ускорению процесса старения. Среди многочисленных факторов, приводящих к ухудшению исходов депрессии в старческом возрасте, можно выделить следующие: сложность и тяжесть депрессии, наличие тяжелых «инвалидизирующих» хронических соматических заболеваний, дезадаптационных реактивных моментов и преморбидных личностных особенностей (Mitchell A.J. et al., 2005 [325]).

Кроме того, у людей пожилого и старческого возраста, по сравнению с больными молодого и среднего возраста, чаще возникают рецидивы депрессии (Mulsant B.H. et al., 2006 [335]; Reynolds C.F. et al., 2006 [368]; Tew J.D. et al., 2006 [408]).

Отдаленный прогноз поздних депрессий отличается резким возрастанием таких неблагоприятных исходов, как деменция и повышение показателей смертности. Частота исходов в деменцию разной этиологии (сосудистую, смешанную, атрофическую) нарастает с увеличением срока наблюдения от 11%

до 14,5%. Особенно большой группой риска развития деменции в отдаленные периоды наблюдения являются больные с синдромом депрессивной псевдодеменции в предшествующих фазах. Риск смертности у таких больных достигает 30-33% (при 4-хлетнем и более катамнезе) (Яковлева О.Б. с соавт., 2011 [126]).

1.2. Особенности патогенеза депрессий позднего возраста

В настоящее время существует множество теорий патогенеза депрессий, но ни одна из них полностью не объясняет механизм их формирования. В обзоре речь идет преимущественно о патогенезе эндогенных депрессий, хотя в позднем возрасте в патогенетические механизмы депрессивных расстройств могут быть вовлечены различные биологические механизмы: психогенные, соматогенные, органические. К патогенетическим механизмам развития депрессии в настоящее время относят не только генетическую предрасположенность и дефицит моноаминов, но также гиперкортизолэмию, увеличение уровня воспалительных цитокинов, снижение нейропластичности, оксидативный стресс (Мазо Г.Э. с соавт., 2021 [66]; Сафарова Т.П., 2020 [102]; Belmaker R.H. et al., 2008 [161]; Sanacora G. et al., 2012 [379]; Maes M. et al., 2011 [304, 305]).

Первой теорией, описывающей возможный патогенез депрессивных расстройств, была моноаминовая теория. Согласно этой теории, одним из ведущих механизмов развития депрессии является дефицит одного из трех основных биогенных аминов в ЦНС: норадреналина, дофамина и особенно серотонина. Эта теория является основой для создания основных классов антидепрессантов и объясняет биологические механизмы их действия (Мосолов С.Н., 2012 [75]).

Действие антидепрессантов обеспечивается их регуляторным влиянием на содержание моноаминергических нейротрансмиттеров в синаптической щели и в пресинаптических структурах, а также на число и чувствительность постсинаптических рецепторов. Основным недостатком моноаминовой теории является то, что она не объясняет причину дефицита моноаминов в ЦНС и не

соотносится с отсроченным действием антидепрессантов. Это послужило основанием для поиска новых концепций, которые полностью бы объясняли механизмы формирования депрессивных расстройств.

В последние годы было установлено, что патогенетические механизмы депрессии связаны не только с нарушениями моноаминергической синаптической передачи, дисфункцией нейроэндокринных систем и т.д., но и с нарушениями циркадианной системы, характеризующейся дезорганизацией эндогенных (внутренних) ритмов организма. К настоящему времени одной из концепций развития депрессивных расстройств является хронобиологическая, основывающаяся на том, что депрессивные состояния нередко сопровождаются десинхронизацией биологических ритмов, которые представляют собой периодические колебания в функциях организма. Одним из биологических ритмов организма являются циркадианные ритмы, соответствующие колебаниям в рамках примерно 24-часового периода.

Нарушения циркадных ритмов могут изменять целый ряд основных биологических процессов, таких как сон-бодрствование, высвобождение гормонов, температуру тела (уплощение суточных колебаний температуры) и другие важные физические функции. При изучении патофизиологических показателей при депрессиях, отражающих нарушения циркадианного ритма сон-бодрствование, был обнаружен целый ряд биохимических отклонений. Среди них - снижение ночной концентрации мелатонина в плазме крови, нарушение периодичности колебаний концентраций пролактина, кортизола, тиреостимулирующего гормона и многое другое (Koenigsberg H.W. et al., 2004 [279]).

В рамках хронобиологической концепции большое место в патогенезе депрессии отводится нарушениям сна. Раннее выявление и лечение нарушений сна некоторые исследователи рассматривают как способ профилактики рекуррентной депрессии (Lam R.W., 2008 [289]), а также предикции рецидива заболевания (Mendlewicz J., 2008 [320]; Mendlewicz J., 2009 [321]).

Подтверждением этого служат данные эпидемиологических исследований, свидетельствующие о том, что более чем у 80% взрослых, страдающих депрессией, присутствуют нарушения сна (Mendlewicz J., 2008 [319]). У пожилых людей бессонница является наиболее распространенной жалобой (Buysse D.J., 2004 [185]), и частота ее возрастает с увеличением возраста (Foley D. et al., 2004 [222]). Нарушения сна не только сопровождают депрессию, но и являются мощным стрессогенным фактором, особенно при необходимости социальной активности пациента. Нарушения циркадных ритмов и депрессивные расстройства рассматривают как два главных взаимосвязанных изменения, характерных для пожилого возраста (Costa I. et al., 2013 [203]).

В рамках биоритмологической теории депрессии был разработан первый мелатонинергический антидепрессант агомелатин (вальдоксан), который восстанавливает циркадные ритмы и приводит к нормализации структуры сна: у больных с депрессией увеличивается длительность фазы медленного сна без изменения продолжительности и количества фаз быстрого сна, изменяется выраженность депрессивной симптоматики в течение суток, что приводит к нивелированию аффективного расстройства (Иванов С.В., 2009 [37]; Калын Я.Б. с соавт., 2015 [40]).

Большинство современных теорий патогенеза депрессий основывается на патофизиологической роли стресса, который является одним из триггерных механизмов развития депрессивных расстройств (Hammen C., 2005 [245]; Незнанов Н.Г. с соавт., 2015 [79, 80]). Одним из важнейших компонентов физиологической реакции организма на стресс является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Активация в результате воздействия стресса центральных структур мозга приводит к выработке гормонов коры надпочечников—глюкокортикоидов («гормонов стресса»). Последние способны воздействовать на структуры мозга, ответственные за эмоционально-стрессовую реакцию (префронтальная кора и гиппокамп) и нарушать процессы нейропластичности. Хроническое воздействие психотравмирующих событий

приводит к хронической активации механизмов защиты и адаптации мозга, с последующим их истощением.

Поздний возраст отличается накоплением депримирующих негативных жизненных событий, оказывающих стрессогенное воздействие. Среди триггерных факторов, вызывающих депрессивные расстройства в позднем возрасте, наряду с соматическими заболеваниями, изменениями жизненного стереотипа, особое место занимают обусловленные возрастом потери, переживание одиночества (Незнанов Н.Г. с соавт., 2015 [79]; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [83]). Смерть близкого человека, в первую очередь утрата эмоционально значимого лица, рассматривается как необратимый и невосполнимый дистресс. При этом в позднем возрасте речь идет о воздействии стресса как на психическую, так и на соматическую сферу больного. Отсюда многоплановый характер реагирования больных, повышающий возможные риски для здоровья, в том числе и смертности, для пожилых и старых людей (Кекелидзе З.И., 2011 [43]). По мнению Anderson P. (Anderson P., 2007 [146]), во многих проведенных в Европе и США исследованиях показана повышенная смертность среди лиц пожилого возраста, перенесших смерть близкого человека. Обнаружено почти 3-кратное увеличение самоубийств среди вдовцов, увеличение на 21% частоты ненасильственной смерти у мужчин и на 17 % у женщин в первые месяцы после потери близкого человека. В популяционном исследовании пожилых людей, страдающих депрессивным расстройством, обнаружено, что 48% оказывались под влиянием по крайней мере одного тяжелого жизненного события в период, предшествующий развитию заболевания. В контрольной группе пожилых без признаков депрессии оказалось только 23% лиц, перенесших подобные тяжелые стрессогенные события (Anderson P., 2007 [146]).

В работах Корнилова В.В. была установлена связь между патологической реакцией горя и депрессией, развившейся после утраты эмоционально значимого лица, с последующим ускоренным развитием когнитивных нарушений и

деменции (вследствие нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга) (Корнилов В.В., 2017 [55]; Корнилов В.В., 2018 [56]).

Высказывается предположение, что следующая за чрезмерным или хроническим стрессом длительная редукция процесса нейрогенеза может вызывать повреждение гиппокампальной пластичности и способствовать развитию когнитивных симптомов при депрессии (Lucassen P. J. et al., 2010 [300]).

Роль иммунной системы в патогенезе депрессий и теория нарушения нейрональной пластичности.

Процессы нейропластичности тесно связаны с нарушениями в иммунной системе и с процессами нейровоспаления. Основным направлением в изучении связи депрессии и иммунных нарушений стала цитокиновая гипотеза. Посредством цитокинов происходит регуляция воспаления, специфического и неспецифического иммунного ответов. Их продукция в иммунной системе оказывает влияние на нервную систему (Незнанов Н.Г. с соавт., 2015 [79]). В настоящее время анализ иммунных механизмов развития психических заболеваний является предметом активного научного интереса. Прежде всего рассматривается роль воспалительных реакций как неспецифического патофизиологического механизма хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и психических. В качестве воспалительных маркеров рассматривают молекулы цитокинов (интерлейкины – IL-1 β , -2, -6, 8), факторов некроза опухоли α (ФНО- α), а также белки острой фазы воспаления, повышенное содержание которых выявляется в крови пациентов с эндогенными психическими расстройствами (шизофренией, шизоаффективным расстройством и депрессией) (Зозуля С.А. с соавт., 2017 [32]; Ключник Т.П. с соавт., 2017 [51, 52]; Alexopoulos G.S. et al., 2011 [139]).

Роль воспалительных цитокинов была впервые предложена в качестве "макрофагальной теории депрессии" в 1991 году Smith R.S. (Smith R.S., 1991 [396]). Позже эта теория была расширена с выявлением повышенных уровней

интерлейкина-6 (IL-6) и С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с депрессией (Berk M. et al., 1997 [167]; Berk M. et al., 2013 [168]).

Воспаление и метаболическая дисрегуляция являются возрастными физиологическими изменениями и связаны с депрессивным расстройством. Например, связь между метаболическим синдромом и депрессией объясняется иммуновоспалительными изменениями, которые присутствуют в обоих состояниях (Caruon L., et al., 2008 [191]; Martinac M. et al., 2017 [313]). Метаанализы последовательно демонстрируют связь между депрессией и воспалением, в том числе при отсутствии системных воспалительных заболеваний (Caruon L., 2008 [191]; Köhler C.A. et al., 2017 [280]).

Считается, что воспаление, измеряемое повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, встречается примерно у 25% всех пациентов с депрессией (Osimo E.F., et al., 2019 [350]; Osimo E.F. et al., 2020 [351]). В старости существует множество источников воспаления, включая стрессовые ситуации, неправильное питание, отсутствие физической активности, хронические заболевания, включая ожирение, курение, измененная проницаемость кишечника, кариес зубов и плохой сон (Berk M. et al., 2013 [168]).

Кроме того, существует точка зрения, что современный образ жизни повышает восприимчивость к нарушению регуляции воспаления и хроническому стрессу. Эти процессы способствуют увеличению провоспалительных цитокинов в периферической крови и приводят к депрессии (Rantala M.J. et al., 2018 [364]), усиливаемой процессами старения. Депрессия неизменно ассоциируется с ускоренным старением, о чем свидетельствуют более короткая длина теломер, старение мозга и эпигенетические маркеры (Alexopoulos G.S., 2019 [140]).

Важнейшим клеточным элементом врожденного иммунитета, участвующим в реализации воспаления и фагоцитоза, является продуцируемая нейтрофилами лейкоцитарная эластаза (ЛЭ). ЛЭ – сериновая протеаза, содержащаяся в азурофильных гранулах нейтрофилов, активация которых является важнейшим звеном воспалительных реакций и сопровождается высвобождением ЛЭ во

внечелочное пространство. Субстратом ЛЭ являются белки внечелочного матрикса, включая эластин, протеогликаны, коллаген и фибронектин стенок кровеносных сосудов в зоне патологического процесса; при заболеваниях мозга – стенок сосудов гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (Yang H. et al., 2019 [431]). «Физиологическое» воспаление, направленное на восстановление нарушенного гомеостаза, как правило, сопровождается повышением активности как ЛЭ, так и ее ингибитора $\alpha 1$ -ПИ, являющегося одновременно и острофазным белком.

При развитии воспалительных реакций нейтрофилы крови направляются к очагу инфекции или деструкции ткани по градиенту концентрации хемотаксических факторов, происходит их адгезия на сосудистых эндотелиальных клетках и выброс во внечелочное пространство ряда протеолитических ферментов и цитотоксических соединений, содержащихся в их азурофильных гранулах, в том числе и ЛЭ. Показано, что при патологическом процессе в мозге ЛЭ способна нарушать проницаемость гематоэнцефалического барьера (Armao D., et al., 1997 [149]). $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор ($\alpha 1$ -ПИ) - острофазный белок, синтезирующийся печенью и способствующий ограничению протеолитической активности ЛЭ. Патологический процесс в мозге может быть связан также с активацией приобретенного иммунитета, вследствие чего происходит повышение уровня аутоантител сыворотки крови к нейроантигенам (Клюшник Т.П. с соавт., 2001 [46]). В дальнейшем исследовались отдельные иммунологические показатели как врожденного, так и приобретенного иммунитета с целью изучения их вовлеченности в генез эндогенной депрессии (Maes M., et al., 2013 [306]). В исследованиях был выявлен ряд иммунологических показателей, коррелирующих с такими клиническими характеристиками, как острота и тяжесть патологического процесса при эндогенных, в том числе аффективных психозах (Клюшник Т.П. с соавт., 2009 [47]; Клюшник Т.П. с соавт., 2015 [49]). Так, было показано, что активность протеолитического фермента лейкоцитарной эластазы, выбрасываемого во внечелочное пространство при активации нейтрофилов различными неспецифическими стимулами, в том числе

эндогенными, тесно связана с остротой болезненного процесса при эндогенных аффективных психозах в разных возрастных группах.

Вместе с тем, исследованиями последних лет установлено, что хроническое воспаление, ассоциированное с длительным повышением уровня воспалительных факторов, способствует нарушению проницаемости ГЭБ и трансмиграции форменных элементов крови, включая и нейтрофилы, в мозг (Huang X. et al., 2021 [254]). В научной литературе приводятся документированные свидетельства проникновения нейтрофилов в мозг, полученные на экспериментальных моделях, а также на пациентах с инсультом и такими нейродегенеративными заболеваниями как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз (Yao H.W. et al., 2020 [432]; Sayed A. et al., 2020 [381]; Smyth L. et al., 2022 [397]; Prinz M. et al., 2017 [363];).

Исследования этих авторов показывают прямую связь между притоком нейтрофилов в мозг и тяжестью его повреждения, что позволяет рассматривать нейтрофилы в связи со вторичными необратимыми повреждениями головного мозга (Chen R. et al., 2021 [193]; Ключник Т.П. с соавт., 2021) [53]).

Изучение маркеров воспаления при мягком когнитивном снижении (МКС) и деменции при болезни Альцгеймера показало связь выраженности когнитивного снижения и степени деменции с активностью ЛЭ (Ключник Т.П. с соавт., 2017 [51]; Андросова Л. В. с соавт., 2017 [4]).

Ранее нейробиологические маркеры большого депрессивного расстройства изучались у больных, находящихся в состоянии депрессивного эпизода по сравнению с ремиссией. В настоящее время значительное внимание уделяется изучению накопления маркеров болезни в зависимости от длительности заболевания и числа перенесенных фаз. Основное внимание уделяется изменениям маркеров болезни, участвующих в реорганизации нервной системы в повторных фазах. Это маркеры, связанные с иммунной активацией, окислительным стрессом и хроническим воздействием глюкокортикоидов. В совокупности эти изменения указывают на дисбаланс в иммунной системе с

увеличением активации микроглии и снижением астроглиальной активации и, вероятно, развитие внеклеточной глутаматной дисрегуляции. Многие из этих дисбалансов связаны с процессами, обусловленными повышенным окислительным стрессом, апоптозом и нейродегенерацией (Halaris A., et al., 2017 [242]).

Старение приводит к нарушению периферических иммунных реакций и периферического иммунитета центральной нервной системы. Такие иммунные реакции могут приводить к нарушениям в функционировании эмоциональных и когнитивных сетей, имеющих отношение к развитию депрессии. Сопутствующие соматические заболевания, связанные с иммунной дисрегуляцией, также могут способствовать развитию поздних депрессий (Alexopoulos, G. S. et al., 2011 [139]; Vakunina N. et al., 2015 [154]; Martínez-Cengotitabengoa M. et al., 2016 [314]).

Современные исследования, направленные на поиск связей между клиническими подтипами депрессий позднего возраста, отдельными депрессивными симптомами, нейровоспалением и течением депрессий в позднем возрасте, зачастую имеют противоречивые результаты, что может объясняться различными связями между специфическими депрессивными симптомами и воспалением.

В ряде исследований были предприняты попытки поиска корреляций между наличием воспалительных маркеров и клиническими подтипами депрессий у больных пожилого и старческого возраста (Veltman E.M., 2018 [417]; Yang C. et al., 2018 [430]).

В исследовании Veltman E.M. и соавт. (Veltman E.M., 2018) [417]) разные клинические подтипы поздних депрессий были исследованы на различия в маркерах воспаления, включая С-реактивный белок (CRP), интерлейкин-6 (IL-6) и липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), а также параметры кортизола. Однако в этой когорте пожилых людей с депрессией не было выявлено различий в показателях нейровоспаления и кортизола и подтипами депрессии. Авторы приходят к выводу о вероятной связи депрессий

позднего возраста со многими патофизиологическими процессами, вовлеченными в процесс старения, что может оказывать влияние на полученные результаты.

В обзоре исследователей (Yang C., 2018 [430]) были предприняты попытки идентификации подтипов депрессий (меланхолических и немеланхолических) на основе биомаркеров, отражающих основные патологические процессы, такие как нейровоспаление. В результате анализа данных авторы делают предварительный вывод о том, что маркеры периферического воспаления имеют дополнительную ценность для разграничения меланхолической и немеланхолической подтипов депрессии и необходимости проведения дальнейших исследований с использованием более широкой панели воспалительных маркеров и подтипов депрессий.

Существует гипотеза, связывающая дисфункциональный метаболизм глюкозы в головном мозге с развитием нейродегенеративных изменений и хронической депрессией. Такие нарушения могут вызвать начало болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний. Эта гипотеза может быть изложена следующим образом: хроническое воспаление слабой степени и обусловленное стрессом повышение уровня глюкокортикоидов вызывает нечувствительность к рецептору инсулина и снижает доступность глюкозы, необходимой для оптимальной функции нейронов. Активация триптофан-кинуренинового пути провоспалительными цитокинами и увеличение циркулирующих глюкокортикоидов при депрессии приводят к увеличению синтеза диabetогенных метаболитов кинуренина, которые ингибируют активность инсулина. Транспорт глюкозы в астроциты и нейроны нарушается, способствуя тем самым нарушению метаболизма. Структурное разрушение митохондрий при депрессии снижает синтез высокоэнергетических фосфатов, которые поддерживают функцию нейронов. Такие долговременные изменения в мозге могут способствовать нейродегенеративным изменениям, наблюдаемым у пациента с хронической депрессией, и, возможно, могут способствовать

увеличению распространенности болезни Альцгеймера у этих больных (Benarroch E.E., 2014 [162]; Mergenthaler P. et al., 2013 [322]; Li C.T. et al., 2015 [297]).

Мозг является динамичным органом, в котором дегенерация и регенерация находятся в непрерывном процессе. Нейродегенерация - это неспецифический термин. Дегенерация может варьироваться от обширной гибели нейронов и уменьшения вещества головного мозга до различных степеней дегенерации в тонких нейрональных структурах, таких как дендриты, шипы и аксоны без гибели нейронов. Напротив, нейрогенез мозга взрослого человека, как было показано, происходит в тех участках мозга, которые важны для поведенческих эффектов антидепрессантов (Santarelli L. et al., 2003 [380]; Kheirbek M.A. et al., 2014 [275]; Miller B.R. et al., 2015 [324]). Существуют и доказательства нейрогенеза в мозге взрослого человека (Nordanskog P. et al., 2010 [348]; Spalding K.L. et al., 2013 [401]; Bergmann O. et al., 2015 [166]).

Нейропластичность - термин, подразумевающий способность мозга и нервной системы структурно и функционально изменяться, подвергаться реорганизации в ответ на факторы внешней или внутренней среды (Fossati P. et al., 2004 [225]). Нейрональная пластичность реализуется на клеточном уровне путем модификации роста дендритов и аксонов, реорганизацией и образованием новых синапсов, удлинением дендритов, разрастанием аксонов и даже нейрогенезом, т.е. с образованием новых нервных элементов из так называемых «стволовых» клеток зубчатой извилины.

В последние годы активно исследуется наличие структурных и функциональных изменений в головном мозге у больных депрессиями посредством разнообразных нейровизуализационных методик: магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы. Благодаря новым технологиям было доказано, что при аффективных нарушениях и ряде других психических расстройств происходят выраженные морфологические изменения нервной ткани, причем не только на ультрамикроскопическом уровне (в виде атрофии синапсов и

шипиков, укорочения дендритов, гибели части нейронов), но и на макроструктурном уровне (в виде уменьшения объема ряда мозговых структур).

Одной из последних теорий развития депрессий стала теория нарушения нейрональной пластичности, согласно которой депрессия может быть связана с нарушением структурной и функциональной пластичности клеток нейрональной сети, образованной нейронами префронтальной коры, коры поясной извилины, миндалины и гиппокампа. Нейроморфологические и нейровизуализационные исследования головного мозга выявили у депрессивных пациентов уменьшение объема гиппокампа, ростральной орбитофронтальной и префронтальной коры, коры переднего отдела поясной и зубчатой извилины, базальных ганглиев. Их причиной является уменьшение количества нейрональных синапсов, дендритов и аксонов, их толщины, длины и ветвистости (Sheline Y.I. et al., 2003 [390]; Kays J.L. et al., 2012 [269]; Bennett M.R., 2011 [163]; Ernst A. et al., 2015 [217]; Marawi T. et al., 2023 [310]).

Подавление процессов нейропластичности, являющееся одной из биологических концепций патогенеза депрессии, приводит к усилению процессов элиминации нейронов путем апоптоза. Апоптоз включает разнообразные внутриклеточные механизмы в виде увеличения «вязкости» липидного слоя клеточных мембран, снижения плотности и функциональной активности нейрорецепторов, оксидативного стресса, эксайтотоксичности с повреждением митохондриальной транспортной цепи (Hanson N.D. et al., 2011 [248]). Эти процессы особенно выражены у больных позднего возраста, поскольку физиологическое старение само по себе сопровождается усилением образования свободных радикалов, увеличением «вязкости» в нейрональных мембранах, снижением энергетического метаболизма и процессов биосинтеза в клетке.

Ген нейротрофического фактора мозга (BDNF) в норме поддерживает жизнеспособность нейронов головного мозга, но в условиях стресса экспрессия гена BDNF может быть подавлена. Стресс может вызывать снижение концентрации серотонина, а также приводить сначала к повышению, а затем к

истощению концентрации норадреналина и дофамина. Эти изменения концентрации моноаминов вместе с дефицитом BDNF могут приводить к апоптозу и атрофии нейронов гиппокампа и других областей мозга, таких как префронтальная кора.

Кроме того, предполагается, что морфологические изменения при депрессиях являются следствием цитотоксического действия ряда агентов, прежде всего возбуждающих аминокислот (глутамат, NMDA), а также кальция. Этим деструктивным процессам способствуют повышенное содержание кортикостероидов (главным образом кортизола), характерное для состояний дистресса и депрессии, дефицит основного тормозного нейротрансмиттера ЦНС – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), гипогликемия, частичная ишемия нервной ткани, вызванная нарушениями системного или локального мозгового кровотока.

Доказательство вклада нарушений процессов нейрональной пластичности в патогенез депрессии дало основание некоторым авторам признать большое депрессивное расстройство умеренно выраженным нейродегенеративным заболеванием (Афтанас Л.И., 2017 [5]).

В некоторых работах было показано, что депрессия является частым предшественником болезни Альцгеймера и выявляется у больных до того, как когнитивные симптомы становятся очевидными (Geerlings M.I. et al., 2000 [231]; Visser P.J. et al., 2000 [419]), а умеренные когнитивные нарушения при депрессии увеличивают риск развития деменции как минимум в два раза (Modrego P.J. et al., 2004 [327]). Однако связь между депрессией и деменцией сложна. Например, депрессивные симптомы могут сопровождать болезнь Альцгеймера, особенно на ранних стадиях заболевания (Visser P.J. et al., 2000 [419]; Benoit M. et al., 2012 [165]), а те больные, у кого в анамнезе встречаются большие депрессии, более склонны к развитию болезни Альцгеймера (Harwood D.G. et al., 1999 [249]). Эти данные позволили авторам выдвинуть гипотезу о том, что депрессия может быть предиктором или фактором риска развития болезни Альцгеймера (Harwood D.G. et

al., 1999 [249]; Green R.C. et al., 2003 [235]). В работе Грейс и Маслия суммированы возможные молекулярные механизмы нейродегенерации при болезни Альцгеймера, многие из которых частично совпадают с теми, которые, возникают при большой депрессии (Crews L. et al., 2010 [204]).

В обзоре Halaris A, Leonard B. (Halaris A. et al., 2017 [242]) рассматриваются некоторые биологические факторы, которые способствуют прогрессирующей дисфункции головного мозга в пожилом возрасте вследствие длительного нейровоспаления слабой степени тяжести при депрессивных эпизодах. Известно, что хроническое воспаление ускоряет апоптоз нейронов и астроцитов, что может быть причиной дисфункции головного мозга. Кроме того, некоторые провоспалительные цитокины активируют нейротоксические производные пути триптофан-кинуренин. Это приводит к синтезу глутаматного агониста NMDA, хинолиновой кислоты и метаболитов кинуренина, которые инициируют окислительный стресс и резистентность к рецептору инсулина. Как следствие этих изменений, в сочетании со структурным и функциональным дефектом в митохондриях мозга, нарушается транспорт глюкозы в мозг. Из-за последующего снижения метаболической энергии, необходимой для поддержания функции мозга, клетки мозга преждевременно умирают. Эти изменения могут обеспечить связь между хроническим воспалением с одной стороны и депрессией и деменцией с другой, по крайней мере, у некоторых больных.

В настоящее время хорошо известна прогрессирующая природа нейродегенеративных процессов у больных, страдающих болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона. Лечение этих заболеваний может замедлить дегенеративный процесс в лучшем случае на несколько лет (Green R.C. et al., 2003 [235]; Cortes F. et al., 2007 [202]), восстановление первоначальной функции мозга обычно считается невозможным. При других заболеваниях головного мозга, таких как биполярное аффективное расстройство и рекуррентное депрессивное расстройство, вопросы нейродегенерации, регенерации и нейропротекции представляют большой интерес в течение многих лет.

Ряд психотропных препаратов (антидепрессанты, атипичные антипсихотики) и электросудорожная терапия вызывают активацию нейрогенеза у животных. В работе Эрнста и соавторов (Ernst A. et al., 2015 [217]) показано мощное воздействие традиционных антидепрессантов на индукцию нейрогенеза у крыс, но эти препараты не способны восстановить потерю памяти и когнитивный дефицит у больных, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, например, болезнью Альцгеймера. У больных, которых лечат антидепрессантами, когнитивные нарушения часто остаются и после улучшения настроения. Некоторые авторы связывают возможное антидегенеративное действие этих препаратов не с нейрогенезом, а с другими механизмами действиями антидепрессантов, такими как активация глиальных клеток с увеличением концентрации серотонина (5-НТ) (Chung Y.C. et al., 2010 [196]; Ubhi K. et al., 2012 [412]; Handa J. et al., 2016 [247]).

Существует «сосудистая» гипотеза депрессий, которая связана с сердечно-сосудистыми факторами риска и цереброваскулярной болезнью (Круглов Л.С. с соавт., 2017 [62]; Lyness J.M., 2002 [302]; Van Straaten I.C. et al., 2003 [415]). Аргументом в пользу концепции "сосудистой" депрессии являются МРТ-находки у пациентов с поздним дебютом депрессии. С помощью нейровизуализационных методик обнаружено два вида структурных поражений мозга у пациентов с депрессией, преимущественно пожилого возраста. Во-первых, было обращено внимание на более частую встречаемость поражения глубинного белого вещества (зоны гиперинтенсивности сигнала от белого вещества в T2 режиме МРТ) головного мозга у пожилых пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми сверстниками соответствующего возраста. Во-вторых, пациенты с депрессией позднего возраста имеют более выраженную атрофию мозга, особенно лобных долей (Van Straaten I.C. et al., 2003 [415]).

Субкортикальные изменения по типу избыточного уплотнения белого вещества головного мозга у пожилых больных с депрессией описаны и другими авторами (Steffens D.C., et al., 2002 [402]; Taylor W.D. et al., 2005 [404]). Больные с

депрессией имеют несколько зон более выраженного поражения белого вещества, в частности, верхний продольный пучок, лобно-затылочный пучок, наружная капсула и нижний продольный пучок. Эти зоны находятся под областями мозга, связанными с когнитивными и эмоциональными функциями. Отмечена взаимосвязь выраженности гиперинтенсивности белого вещества с нарушением исполнительных функций, памяти и скорости протекания психических процессов. Предполагается, что стратегическая локализация очагов гиперинтенсивности белого вещества может играть определяющую роль в развитии депрессий позднего возраста. С описанными выше морфологическими изменениями связывают склонность депрессии к персистированию и развитию когнитивных нарушений (Jacobsen J. S. et al., 2005 [259]). Связанное с возрастом изменение белого вещества головного мозга коррелирует с гипертензией, эти изменения также могут быть ассоциированы с разными заболеваниями, такими как мигрень, транзиторные ишемические атаки, ишемические инсульты и болезнь Альцгеймера. Следовательно, структурное повреждение головного мозга ишемического происхождения можно рассматривать как фактор, подтверждающий гипотезу, согласно которой в основе некоторых депрессий лежит цереброваскулярное заболевание.

Накопление данных о наличии гипергомоцистеинемии у депрессивных больных и участии гомоцистеина в синтезе нейротрансмиттеров привело к формированию гомоцистеиновой гипотезы депрессии (Folstein M. et al., 2007 [224]). Гомоцистеин является промежуточным продуктом метаболизма метионина, играющего важную роль в обменных процессах ЦНС (метилирование белков, липидов, ДНК и РНК) и синтезе нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина и допамина). Было выявлено, что уровень гомоцистеина у больных с депрессией выше, чем у здоровых людей. Установлено, что уровень гомоцистеина зависит от возраста больных, и его концентрация достоверно выше у пациентов старческого возраста (Яковлева О.Б. с соавт., 2015 [127]; Мирошниченко И.И. с соавт., 2014 [70]). Повышенный риск летальности имеют

от 20 до 50% больных, у которых депрессия сочетается с повышением уровня гомоцистеина.

Таким образом, несмотря на большое число гипотез относительно патогенеза депрессии, они являются не взаимоисключающими, а скорее взаимодополняющими, что отражает системную многофакторную природу депрессивных расстройств, в первую очередь позднего возраста депрессий. При этом многие из этих гипотез тесно связаны между собой. Можно предположить, что депрессия в позднем возрасте – это гетерогенный клинический синдром с множественной этиологией депрессивных расстройств, которые имеют разный прогноз из-за вовлечения различных патогенетических механизмов.

1.3. Современные представления о терапии депрессий позднего возраста

Процессы старения и сопутствующие факторы могут существенно влиять на возможности проведения психофармакотерапии. Возрастные изменения органов и систем оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов (ухудшение абсорбции, замедление метаболизма в печени, снижение экскреции, удлинение периода полувыведения с кумулятивным эффектом и т.п.). У больных, получающих одни и те же дозы психотропных препаратов, их концентрация в плазме крови может варьироваться в широких пределах. Эта вариабельность в большей степени выражена у людей пожилого возраста, что затрудняет разработку общих рекомендаций по оптимальным дозировкам исключительно на основе фармакокинетических принципов и, в свою очередь, определяет некоторые клинические эффекты, в частности, побочные реакции и процессы интеракции препаратов. Вследствие этого затруднительно предсказать необходимую дозу в каждом конкретном случае. Нежелательные взаимодействия лекарственных средств, связанные с полифармакотерпией, повышают риск развития побочных эффектов и осложнений. Сочетание перечисленных факторов приводит к тому, что побочные действия препаратов в старости часто появляются раньше терапевтического ответа, а лекарственные осложнения возникают на низких дозах препарата и по своим последствиям носят опасный характер (Baldwin R. et al.,

2004 [156]; Allan C.L. et al., 2013 [141]; Lotrich F.E. et al., 2005 [298]; Katona C. et al., 2002 [267]; Meyers B.S. 2002 [323]; Bondy B., 2002 [174]; Jacobson S. A. et al., 2007 [260]).

Подбор терапии геронтопсихиатрическим больным сопровождается особыми трудностями также и в связи с высокой отягощенностью данной возрастной группы коморбидными соматическими и неврологическими расстройствами, что оказывает влияние на переносимость и безопасность терапии (возникновение побочных эффектов и осложнений). Ограниченные возможности использования психотропных средств у пожилых больных с депрессией из-за угрозы утяжеления соматической патологии или риска нежелательного взаимодействия с одновременно назначаемыми для лечения соматической патологии препаратами могут приводить к снижению их терапевтической эффективности (Шестакова Р.А. с соавт., 2022 [120]). По эпидемиологическим данным, не менее чем у 80% лиц, страдающих в пожилом возрасте психическими заболеваниями, диагностируется как минимум одно коморбидное хроническое заболевание, требующее специальной терапии (Jacobson S. A et al., 2007 [260]; Blazer D. G., 2005 [172]). Кроме того, сопутствующая поликоморбидная соматическая патология может оказывать влияние и на тяжесть депрессии (Kohn R. et al., 2006 [281]).

Еще одной важной причиной низкой эффективности и плохой переносимости антидепрессивной терапии в позднем возрасте является наличие у пожилых депрессивных больных органических церебральных изменений сосудистого и/или нейродегенеративного генеза, сопровождающих старение мозга. Особое значение среди них имеют подкорковые мелкоочаговые и диффузные изменения белого вещества мозга, уменьшение размеров гиппокампа, объёма и толщины ростральной орбитофронтальной и префронтальной коры, базальных ганглиев. Нарушая лобно-подкорковые связи (феномен разобщения), они приводят к развитию фронто-стриальной и лимбической дисфункции. Происхождение таких подкорковых изменений связывается как с ишемическими,

так и нейродегенеративными процессами (демиелинизация и глиоз паренхимы мозга, снижение нейропластичности нейронов). Наличие подобных изменений может объяснять не только развитие самой депрессии в позднем возрасте («фронтостриальная дисфункция» за счет прерывания подкорково-фронтальных нейрональных связей), но и частоту возникновения когнитивных расстройств у таких больных (Alexopoulos G.S., 2002 [134]; Heiden A., 2005 [250]; Reppermund S. et al., 2014 [366]; Sexton C. E. et al., 2012 [387]).

Своевременная идентификация когнитивных расстройств при поздних депрессиях важна и для подбора соответствующей терапии, и для оценки последующего течения заболевания в целом. В большинстве случаев когнитивные расстройства у пожилых больных с депрессией обратимы и редуцируются при снижении интенсивности депрессивной симптоматики (исключением являются случаи депрессии, развившейся на фоне деменции). При отсутствии адекватной антидепрессивной терапии эти расстройства обнаруживают тенденцию к прогрессированию и даже развитию деменции. У депрессивных больных с когнитивными расстройствами, не достигающими уровня деменции, повышен риск развития лекарственных осложнений. Такие больные отличаются замедленным развитием терапевтического ответа, тенденцией к развитию неполных последующих ремиссий и повышенным риском развития деменции (Panza F. et al., 2010 [353]; Mitchell A.J. et al., 2005 [325]; Evans V. C. et al., 2014; [218]; Круглов Л.С. с соавт., 2012 [61]; Сафарова Т.П. 2020 [103]).

Для лечения аффективных расстройств в позднем возрасте преимущественно используется психофармакотерапия. В комплексе с психофармакотерапией применяется психотерапия, а также нелекарственные методы биологической терапии, например, электросудорожная терапия (ЭСТ).

Психофармакотерапевтические методы включают использование разных классов психотропных препаратов, таких как антидепрессанты, анксиолитики, гипнотики, нейролептики, стабилизаторы настроения, метаболические и

нейропротективные препараты. Основными препаратами для медикаментозной терапии депрессивных расстройств являются антидепрессанты.

При выборе конкретного антидепрессанта для пожилого больного необходимо учитывать не только особенности клинической картины депрессии, но и сопутствующие соматические и неврологические заболевания, тяжесть состояния больного, особенности психофармакологических эффектов препарата, профиль побочного действия, особенности лекарственного взаимодействия и предыдущие положительные и отрицательные реакции на подобные препараты (Alexopoulos G.S., 2019 [140]; Baldwin R.C. et al., 2002 [157]; Костюкова Е.Г. с соавт., 2013 [57]).

В настоящее время, несмотря на большое количество антидепрессантов различных групп, эффективность антидепрессивной терапии в позднем возрасте до сих пор остается ниже, чем в молодом и среднем возрасте (Alexopoulos G.S., 2019 [140]; Tedeschini E. et al., 2011 [406]). Больные пожилого и старческого возраста отличаются более медленным развитием терапевтического ответа, большей частотой неполных выходов из депрессий и большей частотой рецидивирования по сравнению с больными молодого и среднего возраста (Незнанов Н.Г. с соавт., 2013 [78]; Mulsant B.H. et al., 2006 [335]; Reynolds C.F. et al., 2019 [367]; Mitchell A.J., 2005 [325]).

В сравнительно-возрастном исследовании по изучению течения депрессии с 15-летним проспективным наблюдением у больных молодого, среднего и пожилого возраста были выявлены как сходства, так и различия. В исследовании авторы (Mueller T.I. et al., 2004 [333]) рассматривали первичный эпизод большой депрессии и время повторения депрессивных фаз в четырех разных возрастных группах: от 17 до 30 лет, от 31 до 50 лет, от 51-64 лет и от 65 до 79 лет. Результаты показали одинаковое время восстановления (выхода из депрессивной фазы) для всех возрастных групп, но время до первого рецидива депрессии было значительно короче в самой старшей возрастной группе. Кроме того, в этой группе отмечался более высокий уровень сопутствующих соматических

заболеваний. Различий в уровне назначаемых доз препаратов между четырьмя группами выявлено не было. Авторы приходят к выводу, что у пожилых больных по сравнению с более молодыми пациентами с РДР риск рецидива депрессии выше.

Большой риск рецидивирования и большее число сопутствующих соматических заболеваний у больных пожилого и старческого возраста с депрессией отмечают и другие исследователи, которые приходят к выводу о том, что соматическая коморбидность является фактором риска более низкого терапевтического ответа и плохой переносимости антидепрессантов (Azar A.R. et al., 2011 [152]; Avari J. N. et al., 2014 [151]).

Многие авторы отмечают, что фактором риска раннего рецидива депрессии и большей ее продолжительности являются неполные ремиссии с сохранением резидуальных депрессивных расстройств, в том числе и когнитивных нарушений (Gotlib I.H. et al., 2010 [234]; Kessing L.V., 2015 [271]; Hybels C.F. et al., 2005 [257]; Baldwin R.C. et al., 2006 [157]). Частота неблагоприятных исходов депрессий в виде неполных выходов или ее хронификации в позднем возрасте отмечается у 52,7 - 54,8% больных. Как рецидивирование, так и хронификация депрессии приводят к нарушению психосоциального функционирования больных и снижению качества их жизни. Основными целями лечения гериатрических депрессий считаются достижение полной ремиссии, снижение риска суицидальных поступков, оптимизация функционирования больных и профилактика рецидивов (Kok R.M. et al., 2009 [282, 283]; Keller M.B., 2003 [270]; Glover J.A. et al., 2017 [232]).

Для лечения депрессий используются все группы современных антидепрессантов, которые, за исключением агомелатина, разработаны в соответствии с моноаминовой теорией депрессии (Мосолов С.Н., 2012 [76]). При выборе антидепрессанта для больных пожилого и старческого возраста в первую очередь необходимо учитывать профиль возможных побочных эффектов и риск лекарственного взаимодействия.

Препаратами выбора для лечения депрессий в позднем возрасте являются антидепрессанты новых поколений: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НаССА), специфические серотонинергические антидепрессанты (ССА), селективные ингибиторы обратного захвата преимущественно норадреналина (СИОЗН), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А (ОИМАО-А), мелатонинергические антидепрессанты. Эти препараты имеют более безопасный профиль побочных эффектов (отсутствие холинолитического действия, влияния на гистаминовые и мускариновые рецепторы и др.), меньший риск передозировки и использования в суицидальных целях. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) используются значительно реже из-за более высокого риска развития нежелательных эффектов и токсического действия при передозировке, что ограничивает их применение.

В научной литературе последних лет доминируют представления об одинаковой терапевтической эффективности всех известных на сегодняшний день антидепрессантов. При выборе конкретного препарата предлагается руководствоваться в основном профилем его побочных эффектов. Ряд метаанализов доказал более высокую эффективность антидепрессивной терапии по сравнению с плацебо при лечении депрессий у больных позднего возраста. По данным обзора (Кок R.M. et al., 2012 [284]), обобщающего результаты 51 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) эффективности антидепрессантов у пожилых пациентов с острой депрессивной фазой, все классы антидепрессантов (ТЦА, СИОЗС и другие антидепрессанты) были более эффективными, чем плацебо, в достижении терапевтического ответа. Между классами антидепрессантов не было выявлено различий в показателях ремиссии или терапевтического ответа. ТЦА также были одинаково эффективны по сравнению с СИОЗС в достижении терапевтического ответа у пациентов с более тяжелой депрессией. Авторы приходят к выводу о том, что лечение антидепрессантами пожилых пациентов с депрессией является эффективным,

однако различий в эффективности между разными классами антидепрессантов обнаружено не было. Эти выводы подтверждаются и другими исследователями. Кокрейновский метаанализ общей эффективности антидепрессантов в пожилом возрасте по сравнению с плацебо выявил большую эффективность антидепрессантов (ТЦА, СИОЗС и ИМАО) по сравнению с плацебо при лечении пожилых больных с депрессией. Для достижения оптимального терапевтического эффекта антидепрессивную терапию рекомендуется проводить не менее 6 недель (Wilson K., et al., 2001 [428]).

В систематическом обзоре и метаанализе Nelson J.C. и соавторов (Nelson J.C., 2008 [341]) была предпринята оценка доказательств эффективности антидепрессантов второго поколения при тяжелой депрессии у больных позднего возраста. Авторы приходят к выводу, что у пожилых людей, страдающих депрессией, антидепрессанты более эффективны по сравнению с плацебо (средние суммарные показатели ответа на антидепрессант и плацебо составили 44,4% и 34,7% соответственно). В обзоре Mottram P.G. и соавторов (Mottram P.G. et al., 2006 [331]) сравнивались эффективность, возникновение побочных эффектов и частота отмены различных классов антидепрессантов при лечении депрессии у пожилых больных. Был проведен анализ 32 исследований. В результате проведенного анализа авторы приходят к выводу, что ТЦА и СИОЗС одинаково эффективны. Однако, сравнивая эти две группы препаратов, авторы отмечают, что лечение ТЦА связано с более высокой частотой возникновения нежелательных явлений, что приводило к преждевременному прекращению терапии.

В работах Иванца Н.Н. и соавторов (Иванец Н.Н., 2016 [34, 35]) поиск предикторов эффективности терапии поздних депрессий антидепрессантами различных классов выявил незначительное число факторов, отличавших группы больных, получавших ТЦА и СИОЗС. Терапия ТЦА была несколько эффективнее у больных до 60 лет, с большей длительностью аффективного заболевания и началом болезни в более молодом возрасте. Применение ТЦА в виде монотерапии

в отличие от СИОЗС и других антидепрессантов было менее эффективным, чем при использовании комплексной психофармакотерапии. Терапия СИОЗС оказалась эффективнее, чем ТЦА, у больных старше 60 лет с поздним началом и короткой продолжительностью заболевания. СИОЗС также оказались более эффективными при лечении психотических депрессий, у больных с органическим поражением ЦНС, а также при назначении антидепрессанта впервые в жизни.

И все же по поводу различий в эффективности разных классов антидепрессантов существуют противоречивые выводы. Например, в метаанализе Anderson и соавторов, обобщающем материалы 102 исследований, была выявлена более высокая эффективность ТЦА по сравнению с СИОЗС при тяжелых депрессиях у больных в позднем возрасте (Anderson I. M., 2000 [145]). В исследовании Calati R. и соавторов (Calati R. et al., 2013 [189]) был проанализирован ряд рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сфокусированных на оценке эффективности антидепрессантов всех классов у лиц пожилого возраста (60 лет и старше). Авторы обнаружили более низкую степень ответа на антидепрессанты всех классов у мужчин с большей средней продолжительностью текущего эпизода. Более высокая частота терапевтического ответа на антидепрессанты была обнаружена у депрессивных больных с более высокой исходной тяжестью депрессии и при первом эпизоде заболевания.

Другие авторы, напротив, приходят к выводу о том, что больные с большей тяжестью депрессии имеют худшие клинические исходы и прогноз, несмотря на большую интенсивность лечения (Katon W. et al., 2010 [266]).

По мнению ряда исследователей, распространенной проблемой при лечении поздней депрессии является резистентность к лечению (Mukai Y. et al., 2009 [334]; Nelson J.C. et al., 2008 [342]), которая обычно определяется как неадекватный ответ как минимум на два адекватных курса лечения антидепрессантами разных фармакологических групп с применением необходимого диапазона доз и продолжительности терапии (Мазо Г.Э. с соавт., 2012 [67]); Fava M., 2003 [219]). По данным различных исследований, частота ответа на антидепрессивную

терапию в популяции гериатрических больных варьирует от 25% до 60% (Pimontel M. et al., 2016 [360]; White E. et al., 2004 [425]).

Испытание STAR*D показало, что у 60% пожилых пациентов с депрессией не отмечается достаточного терапевтического ответа на два курса адекватной антидепрессантов терапии (при оптимальной дозировке и продолжительности лечения), в то время как еще 30% не смогли ответить на четыре назначаемых курса антидепрессантов (Rush J.A. et al., 2006 [374]).

Важными факторами, влияющими на успешное проведение психофармакотерапии у больных пожилого и старческого возраста, являются уровень используемых доз препаратов и длительность терапии, т. е. достаточное количество препарата больной должен принимать в течение достаточного периода времени. Длительность терапии широко варьируется между лекарственными средствами и классами как по фармакодинамическим, так и по фармакокинетическим параметрам, а достаточное время для достижения терапевтического ответа у пожилых больных часто намного продолжительнее, чем у больных молодого и среднего возраста (Alexopoulos G.S., 2019 [140]).

В некоторых исследованиях причиной отсутствия клинического ответа у пожилых больных считают недостаточный уровень используемых доз препаратов, что неправильно расценивается как резистентность к терапии. Рекомендацией для достижения терапевтического эффекта является применение более высоких доз, если препараты хорошо переносятся (Baldwin R.C., 2002 [157]).

В ряде работ для достижения терапевтического ответа рекомендуется более длительное время проведения антидепрессивной терапии больным пожилого и старческого возраста. Так, в некоторых исследованиях (Иванец Н.Н. с соавт., 2016 [34]; Anderson I. M. et al., 2000 [145]) проводился анализ возможностей и результатов применения методов повышения эффективности психофармакотерапии поздних депрессий в аспекте ее длительности. Было выявлено, что повышение доз антидепрессантов не влияло на результаты эффективности терапии поздних депрессий, а при проведении более длительной

психофармакотерапии (12 недель) ее эффективность оказалась достоверно выше, чем при 8-и недельной терапии.

Эти выводы согласуются и с результатами других исследований. В исследовании по изучению частоты терапевтического ответа у пожилых пациентов с резистентностью к лечению (тех, у кого был хотя бы один курс адекватной антидепрессивной терапии) авторы отмечают, что группе, устойчивой к лечению, может потребоваться более длительный период терапии. В частности, (Rush A. J. 2017 [375]) рекомендует проводить антидепрессивную терапию не менее 6 недель. Если есть минимальное улучшение состояния больного, прием антидепрессанта либо следует продолжать в течение следующих 4 недель, либо (при хорошей переносимости) его доза должна быть увеличена. По мнению автора, при использовании такой стратегии большая часть пациентов будет давать положительный ответ на терапию.

В других исследованиях авторы, напротив, на основании анализа проведенных исследований полагают, что у пожилых больных лечение должно быть изменено, если через 3-4 недели была достигнута менее чем 30%-ная редукция депрессивной симптоматики (Kok R.M. et al., 2009 [282]). В одном из исследований по определению оптимальной продолжительности назначения антидепрессантов пожилым больным (Mulsant B.H. et al., 2006 [335]) была изучена вероятность ответа на лечение у 472 пожилых пациентов с тяжелой непсихотической депрессией, которые проходили лечение в течение 12 недель. Авторы приходят к выводу, что после 4 недель лечения можно достоверно выделить подгруппу пожилых больных с депрессией, которые с большей вероятностью выиграют от изменения терапии, чем от нескольких дополнительных недель лечения тем же препаратом.

Препаратами первой линии при лечении депрессий в пожилом и старческом возрасте в настоящее время считаются антидепрессанты современных поколений, среди которых наиболее часто назначаются препараты из группы СИОЗС (пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам) или СИОЗСН

(венлафаксин, дулоксетин или милнаципран). Эти препараты обладают сравнимой с ТЦА антидепрессивной активностью и лучшей переносимостью (отсутствие холинолитического эффекта, влияния на гистаминовые и мускариновые рецепторы), но их действие развивается более медленно (Allan C.L. et al., 2013 [141]; Cipriani A. et al., 2009 [197]; Pruckner N. et al., 2017 [373]). Хотя многие новые антидепрессанты более безопасны и не требуют длительной титрации дозы (по сравнению с ТЦА), у больных пожилого и старческого возраста необходимо соблюдать осторожность при назначении любого антидепрессанта. Рекомендуемые начальные и курсовые терапевтические дозы антидепрессантов в этой возрастной группе, особенно у больных с поликоморбидной соматической патологией, должны быть в два раза ниже, чем у больных молодого и среднего возраста (Jacobson S. A., 2007 [260]).

Другие стратегии, направленные на повышение эффективности антидепрессивной терапии состоят, во-первых, в применении комбинаций двух антидепрессантов и, во-вторых, в усилении действия антидепрессантов препаратами других классов (нейролептиков, тимостабилизаторов и др.).

При отсутствии терапевтического ответа на адекватный курс антидепрессивной монотерапии рекомендуется замена одного антидепрессанта на другой. Например, антидепрессанты из группы СИОЗС могут быть заменены на СИОЗСН, НаССА (миртазапин), ССА (тразодон), СИОЗН (миансерин) или на ИМАО-А (пирлиндол). Для СИОЗС доказана эффективность замены антидепрессантов и внутри группы (Мосолов С.Н., 1995 [73]; Jacobson S. A., 2007 [260]; Copeland J.R. et al., 2002 [200]; Connolly K.R. et al., 2011 [198]; Lenze E.J. et al., 2008 [294]; Solai L.K. et al., 2001 [399]).

Одним из новых препаратов, обладающих фармакодинамическим профилем, отличным от всех существующих на сегодняшний день антидепрессантов, является вортиоксетин. Препарат относится к так называемым мультимодальным антидепрессантам и модулирует нейротрансмиссию в нескольких нейромедиаторных системах, прежде всего в серотониновой, а также

в норадреналиновой, дофаминовой, гистаминовой, ацетилхолиновой, ГАМКергической и глутаматергической (Алешкина Г.А. с соавт., 2020 [3]). Он обладает прокогнитивным эффектом, что является особенно актуальным при лечении депрессий в позднем возрасте. По данным метаанализа 12 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, у пациентов 55 лет и старше с тяжелой депрессией в рамках РДР была доказана хорошая переносимость и более высокая эффективность вортиоксетина по сравнению с плацебо (Nomikos G. et al., 2017 [347]).

В случае отсутствия терапевтического ответа после проведения по крайней мере двух полноценных курсов монотерапии некоторые авторы считают возможным использовать комбинированную терапию с одновременным назначением двух антидепрессантов или аугментации антидепрессивной терапии препаратами других классов (Allan C.L., et al., 2013 [141]; Dodd S. et al., 2005 [214]). При сочетании двух антидепрессантов желателен их взаимодополняющий механизм действия с учетом возможных побочных эффектов (например, добавление к СИОЗС миртазапина) или комбинация СИОЗС с венлафоксином (Thase M.E., 2007 [409]). Однако важно помнить, что при назначении двух антидепрессантов увеличивается риск развития побочных эффектов и нежелательных лекарственных взаимодействий, что особенно опасно для больных позднего возраста.

Лечение сложных депрессий в пожилом и старческом возрасте часто требует проведения комплексной психофармакотерапии, возможность и допустимость которой подчеркивается в современных руководствах по геронтопсихофармакологии (Jacobson S. A. et al., 2007 [260]; Copeland J.R. et al., 2002 [200]).

В ряде работ по изучению психофармакотерапии поздних депрессий было отмечено усиление тимоаналептического эффекта антидепрессантов при сочетании с препаратами других групп, включая типичные и атипичные антипсихотики и нормотимики (Краснов В.Н., 2011 [58]; Мазо Г.Э. с соавт., 2010

[68]; Reynolds C.F. et al., 2006 [368]; Tedeschini E. et al., 2011 [406]; Martín-López L.M. et al., 2011 [312]; Steffens D. et al. 2002 [403]).

Наиболее эффективным методом потенцирования терапии тяжелых психотических и резистентных депрессий у пожилых больных многие авторы считают добавление к антидепрессантам атипичных антипсихотиков: оланзапина, кветиапина, рисперидона, арипипразола, zipрасидона (Berman R.M. et al., 2009 [169]; Dunner D. et al., 2005 [215]; Nelson J.C., et al., 2009 [342]; Rutherford B. et al., 2007 [376]; Steffens D.C., et al., 2011 [403]). Эти препараты усиливают серотонинергическое действие антидепрессантов посредством антагонизма к пресинаптическим 5-HT_{2A}-рецепторам и частичного агонизма к D₂/D₃-рецепторам.

Использовать атипичные антипсихотические препараты у пожилых больных следует с осторожностью и тщательным контролем состояния больных, чтобы свести к минимуму развитие побочных эффектов. По сравнению с типичными, атипичные антипсихотики реже ассоциируются с развитием экстрапирамидных побочных эффектов, но развитие лекарственно-индуцированного паркинсонизма возможно и при использовании этих препаратов (Amodeo K. et al., 2016 [144]; Coplan J. et al., 2013 [201]). Кроме того, некоторые нейролептики второго поколения могут вызывать увеличение массы тела и метаболические НЯ, повышая риск развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний в данной уязвимой популяции больных (Newcomer J.W. et al., 2006 [344]).

В настоящее время антидепрессанты не рекомендуют использовать для лечения депрессий при биполярном аффективном расстройстве (БАР), предпочтительно применение нормотимических препаратов и антиконвульсантов, т.к. считается, что антидепрессанты (особенно ТЦА) создают риск перехода от депрессивного эпизода к маниакальному и увеличивают частоту рецидивирования. Однако, как показывает клиническая практика, включение антидепрессанта в комплексную психофармакотерапию необходимо для

эффективного лечения биполярных депрессий позднего возраста, учитывая характерное сочетание значительной тяжести депрессии с атипичной психопатологической структурой синдрома (Иванец Н.Н. с соавт., 2012 [33]; Nierenberg A.A. et al., 2009 [346]; Aziz R. et al., 2006 [153]; Grunze H. et al., 2010 [237]).

При депрессиях в рамках БАР в целом рекомендуется ограничивать назначение антидепрессантов минимальными сроками и уже на первом этапе терапии применять их в сочетании с препаратами нормотимического действия, позволяющими предотвратить инверсию фазы. Следует также избегать повторного применения тех антидепрессантов, при применении которых в предшествующих депрессивных эпизодах возникала инверсия фазы (Мосолов С.Н. с соавт., 2009 [74]).

В настоящее время стабилизаторы настроения (соли лития) и антиконвульсанты (вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин, топирамат) применяются как в виде монотерапии, так и в сочетании с антидепрессантами.

Применение солей лития повышает серотонинергическую нейротрансмиссию и оказывает влияние на гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную систему, что приводит к увеличению продукции кортизола и адренкортикотропного гормона. Эффективность аугментации литием отмечена при применении широкого спектра антидепрессантов, включая ТЦА и СИОЗС, однако длительное использование в старости солей лития может приводить к побочным эффектам. При их назначении необходим постоянный мониторинг уровня лития в сыворотке крови, показателей креатинина, электролитов. Установлено, что 10-летнее применение солей лития вызывает у 10-20% гериатрических больных морфологические изменения почек с явлениями почечной недостаточности, а также тремор, атаксию, гипотиреоз (Goodwin G.M., 2009 [233]). Тем не менее, 25-50% снижение дозировок солей лития по сравнению со средним возрастом, с рекомендуемым контролем за поддержанием

его концентрации в сыворотке крови в пределах 0,4-0,7 ммоль/л позволяет достаточно эффективно и безопасно использовать соли лития в старости.

Антиконвульсанты признаются эффективными средствами терапии депрессий в рамках БАР, из них наиболее близкими по эффективности к солям лития являются вальпроаты (конвулекс, депакин). Вальпроаты, ингибируя ГАМК-трасферазу, повышают содержание ГАМК в ЦНС и снижают возбудимость моторных зон головного мозга (Aziz R. et al., 2006 [153]). Наиболее частыми побочными действиями вальпроатов в пожилом возрасте являются сонливость, тремор и нарушения походки, редко – тромбоцитопения, панкреатит, фатальная гепатотоксичность. В связи с этим вальпроаты не следует назначать больным с заболеваниями печени в анамнезе. В старости начальные дозы вальпроатов составляют 125-250 мг/сут. с постепенным повышением их до максимальных в пределах 500-1000 мг/сут. Ламотриджин также признан эффективным в лечении и профилактике биполярных расстройств в старости, особенно при БАР типа II (Sajatovic M. et al., 2007 [378]). Ламотриджин снижает возбудимость нейронов за счет блокирования натриевых каналов клеточных мембран и ингибирования высвобождения глутамата. Он имеет мало побочных действий (кожная эритема) и хорошо переносится в позднем возрасте. Рекомендуемые дозы ламотриджина в старости составляют 100-200 мг/сут. Широко используемый ранее антиконвульсант карбамазепин, сходный с ламотриджином по механизму действия, в настоящее время не рекомендуется для лечения депрессий в позднем возрасте как стабилизатор настроения (Goodwin G.M., 2009 [233]). Индуцируя P450 энзимы печени, карбамазепин значительно повышает риск лекарственного взаимодействия и снижает эффективность сопутствующей терапии, в том числе атипичных антипсихотиков и антидепрессантов.

К нелекарственным методам терапии поздних депрессий относится ЭСТ. Хотя ЭСТ считается одним из наиболее эффективных и безопасных методов терапии аффективных расстройств, перед проведением ЭСТ необходимо тщательное обследование больных. Противопоказаниями к проведению ЭСТ

являются декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, недавно перенесенный инсульт и инфаркт миокарда, тяжелая бронхолегочная патология, повышенное внутричерепное давление и др. ЭСТ является методом выбора при депрессиях с высоким суицидальным риском, с отказом пациента от еды, при тяжелых ажитированных, меланхолических, бредовых и резистентных депрессиях (Мазо Г.Э. с соавт., 2012 [67]). Кроме того, ЭСТ используется и при депрессиях с лекарственной непереносимостью из-за сопутствующих сомато-неврологических заболеваний или при наличии хронических лекарственных осложнений (например, поздних дискинезий). К наиболее частым побочным явлениям ЭСТ терапии относятся антероградная и ретроградная амнезия, транзиторные нарушения когнитивных функций, эпизоды спутанности сознания. Для минимизации возможного кратковременного ухудшения когнитивной деятельности больным пожилого и старческого возраста целесообразно проведение нейрометаболической или нейропротективной терапии.

Таким образом, в настоящее время изучены основные клинические аспекты депрессивных состояний у пациентов пожилого и старческого возраста, описаны психопатологические особенности поздних депрессий, модифицирующее влияние возрастного фактора на их клинические проявления и течение. Показана клиническая и биологическая гетерогенность депрессий с поздним началом, наличие у больных дополнительных факторов, связанных с процессами старения, которые могут оказывать влияние на проведение психофармакотерапии.

Сложности в диагностике депрессивных расстройств позднего возраста, вероятно, обусловлены несовершенством диагностических систем, которые используются в практической работе. В классификации МКБ-10 депрессивные расстройства представлены в разных диагностических рубриках и разделах. В настоящей классификации выделяются депрессивные эпизоды тяжелой, средней и легкой степеней тяжести. Разграничение этих степеней депрессивного расстройства друг от друга основано на клинической оценке, включающей учет количества, типа и тяжести существующих симптомов.

В современной классификации депрессии позднего возраста отдельно не выделяются, хотя они отличаются атипичной клинической картиной и требуют особых подходов как к диагностике, так и к выработке терапевтической тактики. В настоящее время появляется все больше оснований рассматривать депрессивные расстройства как мультисистемную патологию, которая, кроме психических симптомов, затрагивает широкий спектр соматических проявлений (Незнанов Н.Г. с соавт., 2020 [84]).

Одной из ведущих задач геронтопсихиатрии является повышение эффективности терапии депрессий в позднем возрасте. Несмотря на активное развитие психофармакологии, эффективность антидепрессивной терапии в этой возрастной группе больных до сих пор остается ниже, чем в молодом и среднем возрасте (Tedeschini E. et al., 2011 [406]). Показания к назначению антидепрессивной терапии в среднем и позднем возрасте значительно не различаются. Они определяются как клиническими особенностями депрессии, так и спектром психофармакологического действия антидепрессанта. Эффективность терапии при назначении антидепрессантов различных групп в позднем возрасте не показывает значимых различий (Сафарова Т.П. с соавт., 2013 [96]; Bonnie S., 2011[177]). Проблемами психофармакотерапии у этих больных остаются повышенный риск развития нежелательных явлений, медленное развитие терапевтического ответа и высокая частота «неполных» ремиссий.

В современной литературе, посвященной терапии депрессий позднего возраста, существуют довольно разнородные или даже противоречивые рекомендации по поводу выбора различных препаратов, рекомендуемых дозировок, длительности проведения терапии и времени замены препаратов в случае их неэффективности, а также в оценке эффективности различных классов антидепрессантов.

Поиск методов повышения эффективности терапии поздних депрессий, разработка индивидуального терапевтического подхода к каждому пациенту, выделение предикторов терапевтического ответа и подбор на этом основании

индивидуальных терапевтических стратегий лечения в настоящее время являются весьма актуальными и требуют дальнейших исследований.

Мировая тенденция перехода к персонифицированной терапии психических болезней требует идентификации у больных предикторов терапевтического ответа (Fernandes B.S. et al., 2017 [220]). Уже накоплены значительные данные по потенциальным предикторам терапевтического ответа на антидепрессанты у больных молодого и среднего возраста с использованием клинических, нейробиологических, нейрокогнитивных и генетических параметров. К наиболее многообещающим из них в настоящее время относятся фармакогеномные различия и биологические маркеры воспаления (Voegeli G. et al., 2017 [420]; Uher R. et al., 2014 [413]).

В настоящее время вопросы поиска предикторов терапевтического ответа и разработка методов повышения эффективности терапии депрессивных расстройств в позднем возрасте разработаны недостаточно и остаются актуальным и важным направлением исследований.

Подбор адекватной психофармакотерапии в этой возрастной группе особенно актуален по отношению к часто рецидивирующим и резистентным к терапии депрессиям, что является факторами неблагоприятного прогноза заболевания в целом (Woods A.G. et al., 2019 [429]; Masse-Sibille C. et al., 2018 [318]).

На сегодняшний день наши знания в области разработки проблемы предикции терапевтического ответа в этой группе пациентов остаются достаточно ограниченными и требуют дальнейшего изучения. Представленный обзор литературы наглядно иллюстрирует необходимость проведения мультидисциплинарного исследования, охватывающего клинико-психопатологические, клинико-патогенетические аспекты возникновения и динамики депрессий позднего возраста для формулировки оптимальных терапевтических стратегий данного контингента больных.

Глава 2

Характеристика материала и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – проф., д.м.н. Т.П. Ключник) в отделе гериатрической психиатрии (руководитель – проф., д.м.н. С.И. Гаврилова) с 2014 по 2021 гг.

В исследование были включены больные с эндогенными депрессивными расстройствами, проходившие стационарное лечение в клинике гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ с 2014 по 2021 год. За этот период было обследовано 333 больных.

Критерии включения в исследование были следующие: возраст больных - 60 лет и старше; наличие диагноза депрессивного эпизода (ДЭ) по классификации МКБ-10 в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) (F33.0 - F33.3), в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР) (F31.3 - F31.4), и однократный ДЭ (F32.0).

Критерии не включения: у больных отсутствовали иные психические расстройства или органические заболевания головного мозга. В работу не включались больные с выраженными соматоневрологическими расстройствами в стадии декомпенсации.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 208 от 27.01.2014). Проведение исследования соответствовало принципам и положениям Хельсинкской декларации 1975 года и ее пересмотренного варианта 2000 года. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Данная работа представляет собой комплексное мультидисциплинарное исследование, включающее результаты, полученные при проведении клинического, клинико-психопатологического, клинико-катамнестического, психометрического, а также параклинических методов обследования (нейроимейджинговый, нейроиммунологический, нейропсихологического).

При клиническом и клинико-психопатологическом обследовании больных собирались подробные сведения о предшествующем течении психических заболеваний, структуре психопатологических расстройств, наличии и выраженности сопутствующих психоорганических расстройств и коморбидных соматических заболеваний. Все больные проходили сомато-неврологическое обследование, часть больных - компьютерно-томографическое исследование мозга для уточнения природы и объема его органического поражения.

На каждого больного заполнялась единая многопрофильная карта обследования, которая включала 140 показателей, входящих в 6 блоков.

Блок социо-демографических показателей: возраст, пол, образование, работа, семейное положение, одинокое проживание.

Клинический блок включал в себя такие характеристики, как диагноз, клинико-психопатологическую структуру депрессии, возраст манифестации заболевания, длительность заболевания, число перенесенных фаз, частоту фаз за последний год, качество предшествующей ремиссии, наличие реактивного фактора в провокации депрессивной фазы, остроту реактивного фактора, длительность фазы до включения в исследование, наличие сезонности депрессий.

Блок пунктов оценочных шкал включал в себя стандартизованные шкалы для валидной и единообразной оценки состояния больных. В работе применялись шкалы депрессии и тревоги Гамильтона (HAMD-17, HARS), шкала общего клинического впечатления (CGI-S, CGI-I), MMSE, воспроизведение 10 слов, тест рисования часов.

Блок соматических заболеваний: общее число соматических заболеваний, число заболеваний - факторов сосудистого риска, наличие соматической декомпенсации в фазе (до начала фазы, во время текущей фазы, сочетание), наличие и тяжесть гипертонической болезни (ГБ), сердечно-сосудистой патологии, диабета, ИБС, число перенесенных инфарктов, наличие и степень выраженности церебрально-сосудистых нарушений, перечень других значимых заболеваний.

Блок нейровизуальных данных и когнитивного статуса больных включал в себя сведения о наличии структурных изменений (сосудистые, атрофические, сочетанные) головного мозга, тип сосудистых отклонений (очаговые, диффузные, сочетание), наличие и степень лейкоараиозиса (перивентрикулярный, перивентрикулярный+семиовальные центры, сливные лакуны), наличие и число очагов, локализация очагов (кора, подкорка, сочетание), тип подкоркового вещества (белое, серое, сочетание), тип атрофических нарушений (наружная, внутренняя, сочетанная наружная и внутренняя гидроцефалия), наличие атрофии мозжечка, наличие субъективных жалоб на память, наличие псевдодеменции, наличие эпизодов острой спутанности сознания.

Блок терапии и осложнений включал в себя сведения о проводимой терапии, дозы назначаемых препаратов, сведения о наличии и тяжести осложнений терапии, общее число побочных эффектов препаратов).

Тяжесть депрессии оценивалась по клиническим показателям (в соответствии с МКБ-10), а также по сумме баллов шкалы оценки депрессивных симптомов HAMD-17. (Шкала оценки депрессивных симптомов - Hamilton Depression Rating Scale - HAMD-17) (Hamilton M., 1960 [243]).

Оценки 7 баллов и ниже рассматривали как соответствующие клинической ремиссии; от 8 до 15 баллов - малой депрессии или «неполной» ремиссии; от 16 до 21 балла – легкой депрессии; от 22 до 26 баллов – депрессии средней тяжести; от 27 баллов и выше – тяжелой депрессии (Frank E., 1991 [226]).

Стандартизованная оценочная шкала HAMD-17 применялась также для оценки степени редукции депрессивных симптомов на фоне проводимой терапии.

Для оценки тяжести тревожных расстройств и степени редукции тревоги в процессе терапии в работе применялась стандартизованная оценочная шкала Гамильтона для оценки тревожных расстройств (The Hamilton Anxiety Rating Scale - HARS) (Hamilton M., 1959 [244]).

Главными критериями эффективности являлись изменения среднего суммарного балла шкалы депрессии HAMD-17 и шкалы тревоги HARS, уровень респондеров и нонреспондеров (к респондерам относились больные со снижением исходного суммарного балла HAMD-17 на 50%), а также качество выхода из депрессивного эпизода. Качество выхода из депрессивного эпизода к концу курса терапии расценивалось: как полная ремиссия при суммарной оценке в ≤ 7 баллов по шкале HAMD-17, как неполная ремиссия с резидуальными депрессивными расстройствами - при суммарной оценке в 8-15 баллов и как легкий депрессивный эпизод - при оценке от 16 до 21 балла (Frank E., 1991 [226]).

Дополнительно оценка тяжести депрессии и динамики состояния больных производилась с помощью шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale – CGI) (Guy W., 1976 [241]).

Использовалась градуированная оценка тяжести состояния по подшкале CGI-S. С помощью подшкалы CGI-I оценивалась динамика состояния в процессе терапии по сравнению с его начальным уровнем.

Для оценки динамики когнитивного функционирования применяли краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) (Folstein M.F. et al., 1975 [223]).

Уровень когнитивной деятельности расценивали как нормальный при суммарной оценке по шкале MMSE 28 баллов и выше, от 25 до 27 баллов - как легкое когнитивное расстройство, 24 балла и ниже – как когнитивный дефицит в степени деменции.

Кроме того, для оценки памяти применялся тест запоминания 10 слов (Лурия А.П., 2003 [64]) и тест рисования часов (Budson A.E. et al., 2012 [184]).

Для оценки мягкого когнитивного расстройства и деменции у больных, вошедших в катамнестическую группу, применялась шкала клинической оценки слабоумия (Clinical Dementia Rating - CDR) (Miyamoto Y. et al., 2010 [326]), где мягкому когнитивному снижению, мягкой и умеренной деменции соответствовали рубрики CDR-0,5, CDR-1 и CDR-2.

Для оценки побочных явлений терапии применяли шкалу оценки побочных эффектов (SARS).

МРТ или КТ головного мозга проводилось совместно с отделением лучевых и компьютерных методов томографии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель отделения к.м.н. Саватеева Наталья Юрьевна).

Измерения МРТ проводились на томографе Philips Ingenia с напряженностью магнитного поля 3.0 Тл. Протокол исследования включал проведение T2ВИ, FLAIR SWI, ДВИ в аксиальных проекциях, 3DT1 с получением T1-взвешенных изображениях с реконструкцией в 3-х проекциях.

Измерения КТ проводились на мультисрезовом спиральном КТ-сканере Toshiba. Система генерирует 5,3 среза в секунду путем использования многорядового детектора с выбором толщины среза. Сканер также выполняет высокоскоростную реконструкцию со скоростью максимум 4 изображения в секунду. В сочетании с технологией непрерывного формирования изображений можно было выполнить точное сканирование и исследования.

Трактовка результатов проводилась врачом-рентгенологом. Оценивалось наличие очаговых, атрофических и иных изменений в различных отделах головного мозга.

Для изучения клинико-нейропсихологических особенностей различных составляющих когнитивной сферы у больных позднего возраста с депрессией по сравнению с группой контроля использовался методический комплекс: 1. комплексное нейропсихологическое исследование (по А.Р.Лурии) (Лурия А.Р., 2003 [64]), включавшее исследование гнозиса, различных составляющих праксиса, оптико-пространственной деятельности, речи, памяти, мышления, а также нейродинамических параметров психической активности и ее произвольной регуляции (с количественной и качественной оценкой результатов выполнения проб); 2. «Экспресс-методика исследования мнестико-интеллектуальной сферы в позднем возрасте» (Корсакова Н.К. с соавт., 2009 [60]) с возможностью количественной и качественной оценки отдельных составляющих психических функций. Методика направлена на комплексную и

дифференцированную оценку различных составляющих когнитивной сферы в позднем возрасте.

В нейропсихологии школы А.Р. Лурии используется методический комплекс для исследования различных составляющих высших психических функций (ВПФ), основанный на принципе системного строения ВПФ и их системной динамической мозговой организации. В нейрогеронтопсихологии оценка и анализ особенностей когнитивной сферы при нормальном и патологическом старении основаны на структурно-функциональной модели мозга А. Р. Лурии (Лурия А.Р., 2003 [64]). С работой первого функционального блока мозга (ФБМ) связано энергетическое обеспечение оптимального уровня психической деятельности и баланс процессов возбуждения и торможения, благодаря интегративной работе всей «вертикали» мозговых структур – от ствола мозга до медиобазальных отделов лобных долей (глубинные неспецифические отделы мозга). Второй ФБМ, включающий все мозговые центры анализаторных систем – височные, затылочные, теменные структуры и ассоциативную зону перекрытия этих структур - реализует прием, переработку и хранение информации различных модальностей, а также пространственный анализ и синтез. Роль третьего ФБМ – произвольная организация и регуляция психической активности (целеобразование, построение программ и выбор способов действий, прогнозирование результата, контроль над деятельностью и ее критическая оценка, самооценка). Эти составляющие психики реализуются в результате активности лобных долей мозга.

Оценка состояния больных производилась до начала лечения в (0 день), 14й, 28й и 56 день терапии. Динамика когнитивной деятельности оценивалась по изменению суммарного балла MMSE, теста запоминания 10 слов и теста рисования часов на 28 и 56 дни по сравнению с исходной оценкой. Статистический анализ результатов проводился в программе Statistica 10,0 for Windows. Для описания количественных признаков использовались средние значения и стандартные отклонения. Для описания выборочного распределения количественных признаков, распределенных по отличному от нормального

закону распределения, использовалась медиана (Me) и верхний (Q1) и нижний квартили (Q3) (интерквартильный размах). Для сравнения независимых выборок использовали непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни, который не требует наличия нормального распределения сравниваемых совокупностей и сравнения частоты отдельных показателей (критерий χ^2).

В работе задачу кластеризации больных по их воспалительным факторам проводили при помощи итерационного алгоритма k-средних (k-means), как наиболее популярного и простого подхода. Статистические различия воспалительных факторов в полученных кластерах оценивали при помощи критерия Стьюдента без учета характера распределений показателей в кластерах, поскольку этот критерий устойчив к нарушению предположения нормальности наблюдений.

Всего за период выполнения работы было обследовано 333 больных: 87 мужчин (26,1%) и 246 женщин (73,9%) в возрасте от 60 и старше (средний возраст $69,05 \pm 6,66$).

Общая выборка обследованных больных пожилого возраста (60 лет и старше), обратившихся в связи с депрессивными расстройствами и проходивших стационарное лечение, составила 333 больных. Как видно из таблицы 2.1., среди обследованных больных преобладали женщины: 246 человек (73,9%), мужчины составили чуть более четверти обследованных: 87 человек (26,1%). Преобладающее большинство обследованных больных – 255 человек (76,6%) находились на пенсии по возрасту, 50 человек (15%) продолжали работать, 28 больных (8,4%) не работали в связи с инвалидностью по соматическому или психическому заболеванию.

Семейное положение больных было следующим: в браке состояли 153 человека (45,9%), 104 больных (31,3%) были вдовцы или вдовы, 61 человек (18,3%) состояли в разводе и 15 человек (4,5%) никогда не вступали в брак.

Большинство больных -198 человек (59,5%) проживали в семье, 119 человек (35,7%) проживали одни, но имели родственников, 16 человек (4,8%) проживали самостоятельно и не имели близких родственников.

Большинство обследованных – 181 человек (54,4%) имели высшее образование, 39 человек (11,7%) - среднее специальное образование, среднее образование было у 39 человек (11,7%), у 6 человек (1,8%) - только начальное образование и 30 человек (9%) имели ученую степень.

Социо-демографическая характеристика обследованных больных представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Социо-демографическая характеристика пожилых больных с депрессией

Показатели	Всего	
	Абс.	%
Число больных	333	100
Распределение по полу:		
мужчин	87	26,1
женщин	246	73,9
Возраст (Ср ±Sd)	69,05±6,66	
Медиана [Q1, Q3]	68,0 [60, 92]	
Работают	50	15,0
Пенсия	255	76,6
Инвалидность	28	8,4
Не были в браке	15	4,5
В браке	153	45,9
В разводе	61	18,3
Вдовы	104	31,3
Проживают в семье	198	59,5
Проживают одни, но имеют родственников	119	35,7
Одиноки	16	4,8
Уровень образования		
начальное	6	1,8
среднее	39	11,7
среднее специальное и неполное высшее	77	23,1
высшее	181	54,4
имеют ученую степень	30	9,0

Возраст больных колебался от 60 до 92 лет. Средний возраст больных составил 69,05± 6,66 лет.

Возрастное распределение больных представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2. Возрастное распределение пожилых больных с депрессией

Возраст	Абс.	%
60-69	191	57,4
70-79	124	37,2
80 и старше	18	5,4

В соответствии с классификацией МКБ-10, у всех больных был диагностирован депрессивный эпизод различной этиологии: у 20 больных (6,0%) - однократный ДЭ, у 86 больных - депрессивная фаза в рамках БАР (25,9%) и у большинства больных – 227 человек – депрессивная фаза в рамках РДР (таблица 2.3). У больных в анамнезе отсутствовали другие психические расстройства и первичные органические заболевания.

Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3. Клиническая характеристика обследованных депрессивных больных позднего возраста

Параметры	Всего	%
	333	100
Диагноз:		
депрессивный эпизод	20	6,0
однократный	227	68,1
РДР	86	25,9
БАР		
Тяжесть депрессии по МКБ-10:		
легкая	64	19,2
средней тяжести	246	73,9
тяжелая	23	6,9
Тяжесть депрессии (суммарная оценка HAMD-17 до начала терапии) (Ср±Sd):	22,86±3,14	
Медиана [Q1, Q3]	23 [21, 25]	
Тяжесть тревоги (суммарная оценка HARS до начала терапии) (Ср±Sd):	20,07±4,48	
Медиана [Q1, Q3]	20,0 [17, 23]	
Когнитивный уровень по MMSE (Ср±Sd)	26,95±1,9	
Медиана [Q1, Q3]	27,0 [26, 28]	

По критериям МКБ-10 у 246 больных (73,9%) депрессия соответствовала депрессивному эпизоду средней степени тяжести, у 64 (19,2%) - легкому

депрессивному эпизоду и у 23 больных (6,9%) – тяжелому депрессивному эпизоду. Средняя тяжесть депрессивных расстройств, оцениваемая по шкале HAMD-17, составила $22,86 \pm 3,14$ баллов. Тревожный компонент депрессии по шкале тревоги Гамильтона составил в среднем по группе $20,07 \pm 4,48$ баллов, что соответствует средней степени выраженности. Уровень когнитивной деятельности имел среднегрупповой показатель по шкале MMSE $26,95 \pm 1,9$ баллов.

В работе было проведено изучение клинико-нейропсихологических особенностей различных составляющих когнитивной сферы у больных позднего возраста с депрессией по сравнению с группой контроля.

Обследование проводилось совместно с кандидатом психологических наук, ведущим научным сотрудником отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ И. Ф. Роциной.

Всего было обследовано 108 депрессивных больных в возрасте от 60 лет до 85 лет (средний возраст - $69,9 \pm 6,62$ года), из них 40 мужчин (37,0%) и 68 женщин (63,0%). У всех больных был диагностирован ДЭ легкой и средней степени тяжести в рамках РДР – 90 человек (83,3%), в рамках БАР – 16 человек (14,8%) и однократный ДЭ у 2-х больных (1,9%).

Группу контроля составили жители г. Москвы без нервно-психических заболеваний, 52 человека в возрасте от 60 лет до 82 лет (средний возраст – $72,8 \pm 4,53$ года), из них 20 мужчин (38,5%) и 32 женщины (61,5%).

Совместно с лабораторией нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель – профессор Ключник Татьяна Павловна) с целью выявления влияния и прогностического значения процессов воспаления на патогенез депрессивных расстройств, особенности клинической картины позднеговозрастных депрессий, изучения прогноза эффективности терапии, у части больных проводилось изучение образцов крови. Исследование проводилось совместно с ведущим научным сотрудником, кандидатом биологических наук Андросовой Любовью Васильевной. Иммунологический

мониторинг депрессивных больных проводился с помощью анализа крови «Нейротест».

Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Работа проводилась с одобрения локального Этического комитета ФГБНУ НЦПЗ (Протокол N 408 от 26.12.2017), с соблюдением этических норм и правил биомедицинских исследований (Хельсинское соглашение Всемирной медицинской ассоциации в редакциях 1975/2013 г.).

Всего было обследовано 55 больных с позднеговозрастными депрессиями, из них 17 мужчин (30,91%) и 38 женщин (69,09%) в возрасте 60 и старше лет (медиана - 68 лет). У всех больных был диагностирован большой депрессивный эпизод (в соответствии с классификацией МКБ-10) различной этиологии: у 2 больных (3,63%) - однократный депрессивный эпизод (ДЭ), у 37 больных (67,27%) - депрессивная фаза в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и у 16 больных (29,1%) – в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР).

По критериям МКБ-10 у 46 больных (83,6%) депрессия соответствовала депрессивному эпизоду средней степени тяжести, у 9 (16,4%) - легкому депрессивному эпизоду. Уровень когнитивной деятельности большинства больных соответствовал возрастной норме с медианой по шкале MMSE в 27,0 баллов.

В контрольную группу вошли 41 человек (18 мужчин и 23 женщины) в возрасте от 57 до 82 лет (медиана - 67 лет), прошедших амбулаторное психиатрическое и соматоневрологическое обследование и не обнаруживших признаков психических расстройств, обострения соматических заболеваний или симптомов острой инфекции. По возрасту исследуемые группы (пациенты – контроль) не отличались друг от друга.

В плазме крови больных и лиц контрольной группы определяли уровень воспалительных и аутоиммунных маркеров: энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональную активность α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ), уровень аутоантител к нейроспецифическим антигенам S-

100В и основному белку миелина (ОБМ) (Клюшник Т.П. с соавт., 2016 [50]). Для определения энзиматической активности ЛЭ (нмоль/мин × мл) и функциональной активности α 1-ПИ (ингибиторные единицы в мл - ИЕ/мл) применяли спектрофотометрический метод (Доценко В.Л. с соавт., 1994 [28]; Нартикова В.Ф., 1979 [77]). Определение уровня аутоантител в образцах плазмы крови к S100b и ОБМ проводили методом стандартного твёрдофазного иммуноферментного анализа и выражали в единицах оптической плотности (ЕОП).

В последующем в период 2018-2021 гг. за этой выборкой больных было проведено динамическое наблюдение. Повторное клиническо-катамнестическое обследование этих больных было проведено с интервалом в 1 и 3 года. Все больные были обследованы с применением клинического, клинико-катамнестического, психометрического методов: шкалы депрессии и тревоги Гамильтона (HAMD-17, HARS), для оценки когнитивного статуса больных применялись краткая шкала оценки когнитивного статуса – MMSE и шкала CDR (Clinical Dementia Rating).

В исследовании была проведена серия работ по сравнительному изучению антидепрессивной монотерапии и комплексной терапии этими же антидепрессантами в сочетании с препаратами, обладающими нейропротективными, нейротрофическими и нейрометаболическими свойствами.

Применялись следующие препараты: церебролизин, цитиколин, карнитин, этилметилгидроксипиридина сукцинат и актовегин.

Церебролизин назначали 1 месяц терапии в/в капельно в дозе 20,0 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия. Доза церебролизина повышались постепенно с 1-го по 3-й дни терапии: от 5,0 до 20,0 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия. В течение месяца больные всего получали 20 инфузий.

Астрокс применялся в инъекционной форме (ампулы 200 мг в 4 мл) и назначался по 200 мг (4,0 мл) в/в капельно в 150 мл физиологического раствора. Всего в течение курсовой терапии было проведено 10 внутривенных инъекций – по 5 инъекций в неделю с перерывом на выходные дни. После окончания курса

капельных введений Астрокс назначали по 200 мг (4,0 мл) внутримышечно. Всего на курс назначались 10 внутримышечных инъекций – по 5 инъекций в неделю также с перерывом на выходные дни. Курс терапии составил 28 дней.

Цитиколин назначали в/в капельно по 500 мг (4,0 мл) в 150 мл физиологического раствора - 5 капельных введений, затем по 1000 мг (4,0 мл) в/в капельно в 150 мл физиологического раствора – 5 капельных введений. После окончания курса в/в инфузий цитиколин назначали в виде раствора per os по 3,0 мл 2 раза в день внутрь в течение 6 недель.

Карнитетин назначался в одинаковой дозе в течение всего курса терапии. Доза карнитетина составляла 1180 мг/сут (по 2 капсулы два раза в сутки). Курс лечения составлял 8 недель.

Актовегин назначался в инъекционной форме (ампулы по 5 мл - 200 мг) и в виде таблеток по 200 мг. Первые 4 недели актовегин назначался внутримышечно в дозе 5,0 мл 1 раз в день утром (5 инъекций в неделю с перерывом на выходные дни). Последующие 4 недели актовегин назначался перорально по 200 мг 3 раза в день. Курс лечения составлял 8 недель.

В качестве антидепрессантов применялись препараты новых поколений с различным механизмом действия: флувоксамин, венлафаксин и агомелатин. Флувоксамин назначали в дозе 100-150 мг/сут в два приема, венлафаксин - в дозе 75-150 мг/сут в два приема, при необходимости и хорошей переносимости доза препарата могла повышаться до 300 мг/сут, агомелатин - 1 раз в сутки в одно и то же время вечером в дозе 25 мг в первые две недели терапии. При необходимости суточную дозу агомелатина увеличивали до максимальной - 50 мг 1 раз (вечером). Общая продолжительность курса лечения в обеих группах составила 8 недель. Эффективность антидепрессивной монотерапии не имела статистически значимых различий при применении указанных антидепрессантов.

Для сравнительного изучения монотерапии современными антидепрессантами и комплексной терапии этими же антидепрессантами с включением различных препаратов с нейропротективными и нейрометаболическими свойствами был использован метод открытой

сравнительной оценки разных видов антидепрессивной терапии. Больные распределялись в терапевтические группы случайным образом, группы сравнения оказались сопоставимы по основным социо-демографическим и клиническим характеристикам.

Глава 3

Клинико-психопатологические особенности депрессий позднего возраста

В существующих международных классификациях психических болезней (МКБ-10, DSM-V) депрессии позднего возраста не имеют своей специфической рубрикации.

С одной стороны, данное положение вполне оправдано, поскольку дробление клинических типов депрессий, достигших своего пика к 70-м годам прошлого века, значительно затрудняло проведение мультидисциплинарных исследований и статистическую обработку получаемых результатов. С другой стороны, поздний возраст, как детский и юношеский, накладывает свой отпечаток на все проявления заболевания, начиная с этиологии и заканчивая особенностями течения и исходами.

Как известно, в позднем возрасте встречаются практически все клинические разновидности депрессий, характерные для более ранних возрастных периодов, однако процессы старения оказывают существенное влияние на клинические особенности депрессий позднего возраста, их частоту и общее течение заболевания (Михайлова Н.М., 2020 [72]; Рохлина М.Л., 1965 [92]).

Формирование депрессий в позднем возрасте происходит на фоне патопластического влияния процессов старения, что оказывает влияние на их психопатологическую структуру. Общими особенностями психопатологических расстройств позднего возраста являются размытость и клиническая незавершенность психопатологических синдромов, что в полной мере относится и к поздним депрессиям.

Своевременная идентификация таких расстройств имеет важное теоретическое и практическое значение, так как она связана как с вопросами дифференциальной диагностики депрессии и деменции, так и с вопросами эффективности и переносимости антидепрессивной терапии.

В соответствии с задачами исследования, в работе было проведено изучение клинико-психопатологических особенностей невыборочной когорты

стационарных больных пожилого и старческого возраста с депрессивными нарушениями.

Среди обследованных больных преобладали пациенты с депрессивным эпизодом (ДЭ) в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) (F33.0 - F33.3) (227 человек - 68,1%), депрессивная фаза в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР) (F31.3 - F31.4) отмечалась у четверти больных (86 человек - 25,9%) и у 20 больных (6,0%) был диагностирован однократный ДЭ (F32.0), (См. Таблицу 3.1.).

Таблица 3.1. Клиническая характеристика обследованных больных с депрессиями позднего возраста

Параметры	Всего	%
	333	
Диагноз:		
- однократный депрессивный эпизод	20	6,0
- РДР	227	68,1
- депрессии при БАР	86	25,9
Возраст манифестации заболевания(Ср±Sd)	50,01±15,0	
Медиана [Q1, Q3]	54 [40, 63]	
Длительность заболевания (годы): (Ср±Sd)	18,29±14,81	
Медиана [Q1, Q3]	15 [5, 29]	
Число перенесенных фаз: (Ср±Sd)	7,40±7,53	
Медиана [Q1, Q3]	5 [3; 8,5]	
Длительность депрессий до включения в исследование (мес.): (Ср±Sd)	4,09±2,74	
Медиана [Q1, Q3]	3 [2, 5]	
- короткие (до 5 месяцев)	253	75,9
- затяжные (6 месяцев и более)	80	24,1
Число перенесенных фаз за последний год: (Ср±Sd)	1,35±0,75	
Медиана [Q1, Q3]	1,0 [1, 2]	
0-	28	8,4
1-	196	58,9
2-	98	29,4
3-	8	2,4
4 и более	3	0,9
Тяжесть депрессии по МКБ-10:		
- легкая	64	19,2
- средней тяжести	246	73,9
- тяжелая	23	6,9
Тяжесть депрессии (суммарная оценка HAMD-17 до начала терапии) (Ср±Sd):	22,86±3,14	
Медиана [Q1, Q3]	23 [21, 25]	
Тяжесть тревоги (суммарная оценка HARS до начала терапии) (Ср±Sd):	20,07±4,48	

Медиана [Q1, Q3]	20,0 [17, 23]	
Типы депрессий:		
1. с преобладанием негативной аффективности (апатические и адинамические)	135	40,5
2. с преобладанием позитивной аффективности	198	59,5
из них:		
тревожные и тревожно - тоскливые	152	45,7
сенесто-ипохондрические	39	11,7
бредовые	7	2,1
Когнитивный уровень по MMSE (Ср±Sd):	26,95±1,9	
Медиана [Q1, Q3]	27,0 [26, 28]	

Как представлено в таблице 3.1., среди госпитализированных больных, включенных в исследование, преобладали пациенты с депрессией средней степени тяжести, которые встречались у 246 человек (73,9%). Легкие депрессивные эпизоды отмечались у 64 человек (19,2%) и тяжелые депрессии – у 23 больных (6,9%).

Медианное значение тяжести заболевания до начала терапии, оцениваемое по шкале HAMD-17 M и (Q25; Q75), составило 23 балла [21, 25]. Выраженность тревожных расстройств по шкале HARS составила 20 баллов [17, 23].

Возраст манифестации заболевания колебался в широких пределах (в диапазоне от 17 до 83 лет), медианное значение возраста манифестации составило 54 года [40; 63]. Длительность течения болезни колебалась от 2-х месяцев до 48 лет. Медиана длительности заболевания составила 15 лет [5; 29].

Медианное значение перенесенных фаз составило 15 [5, 29], а максимальное число перенесенных фаз достигало 50.

Длительность текущего ДЭ до госпитализации и включения в исследование составляла 3 месяца [2; 5], с медианой частоты рецидивирования депрессии за последний год 1 раз [1; 2].

У большинства обследованных больных – 253 человека – 75,9% преобладали депрессивные фазы, длительность которых не превышала 5 месяцев, но почти у четверти больных (80 человек - 24,1%) депрессии носили затяжной характер (продолжительностью от 6 месяцев и более).

По данным литературы, особенностью клинической картины депрессивных расстройств у больных в позднем возрасте является размытость и незавершенность психопатологических синдромов, мозаичность и полиморфизм психопатологической симптоматики, сочетание с симптомами неаффективного ряда. Зачастую в клинической картине сочетаются симптомы, характерные для разных подтипов депрессий (Шахматов Н.Ф., 1996 [119]; Пятницкий А. Н., 1986 [91]; Тиганов, А. С., 2013 [116]).

Клиническая картина тревожных депрессий у больных обследованной группы характеризовалась стойкой подавленностью настроения в сочетании с коморбидными тревожными расстройствами различной степени выраженности, которые являлись ведущими в структуре депрессии. Такие больные предъявляли жалобы на постоянные разнообразные навязчивые опасения, предметную, но гипертрофированную тревогу: за свое здоровье и здоровье своих близких, тревогу за будущее, идеи виновности (больные осуждали себя за всевозможные проступки). Периодически у больных возникали эпизоды немотивированной флоттирующей тревоги вплоть до ажитации. На фоне нарастающего напряжения больные говорили о предчувствии всевозможных несчастий и катастроф, не определяя их конкретно, мучительное их ожидание сопровождалось идеомоторным возбуждением. Двигательная ажитация иногда сочеталась с речевым возбуждением в виде тревожных вербигераций (причитания, однообразные повторения слов или коротких фраз, сопровождающихся стоном и вздохами).

Идеомоторное возбуждение могло чередоваться с состояниями общей неподвижности (так называемым «тревожным оцепенением»), на фоне которого отмечалось беспокойные движения рук и ног или заламывание пальцев рук.

Некоторые больные жаловались на плохое самочувствие, внутреннее беспокойство, напряжение, ощущение внутренней дрожи во всем теле, иногда - в животе или груди. На высоте тревоги могли возникать панические атаки, сопровождающиеся полиморфными вегетативными симптомами, такими как подъемы артериального давления, потливость, тахикардия, ощущение нехватки

воздуха, ощущение скованности головы, покраснение кожи лица и т.д. На этом фоне отмечались различные фобические расстройства, преимущественно ипохондрического содержания - нозофобии, среди которых преобладали кардиофобия, канцерофобия, дементофобия, страх инвалидизации.

Тревога могла носить беспредметный, генерализованный, витальный характер, приближалась к тоске и являлась основным проявлением депрессии. При наличии витальной тоски у больных преобладали жалобы на тягостные ощущения сдавления, стеснения, сжатия в области груди, реже в области верхней части живота или в голове. Иногда появлялись жалобы на ощущения жжения и щемящей боли в области груди. Тревожно-тоскливые депрессии часто сочетались с соматизированными и вегетативными нарушениями. Как правило, состояние больных было хуже с утра и несколько улучшалось к вечеру (т.е. отмечался классический суточный ритм).

Сложные сенесто-ипохондрические депрессии характеризовались сочетанием тревожно-депрессивного настроения с соматизированными и ипохондрическими расстройствами. Больные предъявляли большое количество соматических жалоб с чрезмерной фиксацией на компонентах самой депрессии, таких как отсутствие аппетита, похудание, слабость, нарушения сна или жаловались на физическое нездоровье и проявления хронических соматических заболеваний. Ипохондрические нарушения часто сочетались с разнообразными патологическими ощущениями от мигрирующих алгий с преимущественной локализацией в области брюшной полости, вегетативных расстройств в виде тошноты, потливости, артериальной гипертензии, тахикардии, до более сложных сенестопатических ощущений. Сенесто-ипохондрические расстройства часто сопровождалась тревогой и страхом надвигающейся телесной катастрофы. Для таких больных была характерна тенденция к трансформации сверхценных ипохондрических опасений в ипохондрический бред.

В структуре психотических депрессий на фоне общей подозрительности и неполной доступности отмечалась бредовая трактовка отдельных ситуаций и характерные для позднего возраста бредовые идеи с возрастной тематикой, такие

как идеи ущерба, обнищания, разорения, отравления, малоценности, самоуничтожения, самообвинения в уже совершившихся или намечаемых в будущем различных катаклизмах (как на уровне собственной семьи, так и всего мира). Наряду с этим могли наблюдаться бредовые идеи осуждения и наказания. Больные утверждали, что «они грешники, недостойные жить, их не следует лечить и они должны быть немедленно уничтожены физически». Мегаломанические нигилистические и меланхолические переживания могли сочетаться с бредом громадности, вплоть до меланхолической парафрении.

При ипохондрическом бреде отрицания и громадности (бреду Котара), больные утверждали, что у них отсутствует интеллект, память, происходит деструкция внутренних органов, например «перестает функционировать желудочно-кишечный тракт, разлагаются легкие, головной мозг». Утверждения больных сопровождались бредовым поведением с отказом от еды и воды.

У части пациентов тяжелые тревожно – ажитированные депрессии с бредовыми расстройствами сопровождались грубой истероформной симптоматикой с демонстративностью поведения, назойливостью, требованиями особого внимания, утрированными жалобами на ощущение дрожи всего тела, больные картинно заламывали руки, падали на колени, цеплялись за находившихся рядом людей с мольбами о помощи или даже просили помочь им умереть.

В ряде случаев у обследованных больных наблюдались чисто адинамические или апатические депрессии, а у большинства больных встречались смешанные депрессии с сочетанием апатических и адинамических проявлений.

При преобладании в структуре депрессии апатического компонента больные высказывали жалобы на отсутствие желаний и прежних интересов, планов на будущее, снижение побуждений и отсутствие стремления к любой деятельности. Больные переставали следить за собой, им было трудно заставить себя выполнять даже необходимые гигиенические процедуры.

Адинамические нарушения сопровождались ощущением разбитости, вялости, отсутствия энергии, физических сил, повышенной умственной и

физической утомляемостью и истощаемостью. Из классической депрессивной триады у таких больных преобладала идеомоторная заторможенность. Больным требовалось приложить волевые усилия, чтобы заставить себя подняться, иногда они целыми днями залеживаются в постели. Любые предстоящие дела им казались чрезвычайно сложными и трудновыполнимыми. Больные не стремились к общению с окружающими, не хотели разговаривать, тяготились беседой, не отвечали на вопросы или давали односложные и формальные ответы. Некоторые больные высказывали идеи неполноценности, виновности перед родными и близкими, считали, что являются обузой для семьи.

Характерной особенностью депрессий позднего возраста являлось наличие коморбидных тревожных расстройств различной степени выраженности. Тревога, как ведущий симптом поздних депрессий, была описана многими авторами (Шумский Н.Г., 1968 [123]; Рохлина М.Л. 1965 [92]; Вертоградова О.П. с соавт., 1986 [12]). В обследованной группе больных проявления психической и /или соматической тревоги были выявлены при депрессиях различной структуры, в общей сложности у 315 больных (94,6% наблюдений). Проявления тревоги, описанные выше, могли как доминировать в клинической картине депрессий, так и были компонентами депрессий иной психопатологической структуры, не являясь определяющими.

Еще одной характерной особенностью депрессий позднего возраста являлись ипохондрические нарушения различной степени выраженности, которые входили в психопатологическую структуру разных депрессивных синдромов у большинства обследованных больных (310 человек – 93,1%). Наличие большого количества соматических жалоб некоторые авторы рассматривают как основную особенность депрессии пожилого и старческого возраста (Alexopoulos G.S., 2019 [140]).

При тревожных и тревожно-тоскливых депрессиях ипохондрические расстройства отмечались у 143 человек (94,1% случаев), при апатических и адинамических депрессиях – у 122 человек (90,4% случаев), при сенесто-ипохондрических депрессиях, где ипохондрические расстройства определяли

психопатологическую структуру синдрома, они встречались у 39 больных (в 100% случаев). Среди больных с бредовыми депрессиями ипохондрические расстройства присутствовали в 6 случаях (85,7%).

Типичными для депрессивных состояний позднего возраста являлись нарушения ночного сна, которые в той или иной степени отмечались у 100% обследованных больных.

Среди нарушений ночного сна наиболее часто наблюдались трудности засыпания: больные засыпали позже обычного, для засыпания им требовалось более 30 минут (пресомнические расстройства). Эти нарушения в структуре депрессий отмечались у 311 человек (93,4% обследованных). Несколько реже, у 278 больных (83,5%) встречались интрасомнические расстройства (многочисленные пробуждения посреди ночного сна). Для больных позднего возраста были также характерны ранние утренние пробуждения (раньше обычного на 1-3 часа). Эти нарушения отмечались у 259 больных (77,8%), причем более половины из них (143 человека - 42,9%) после пробуждения не могли заснуть вновь. При любых видах диссомнических нарушений больные испытывали тревожное беспокойство при пробуждении, тягостное душевное состояние в ранние утренние часы. Именно больным с поздневозрастными депрессиями свойственно отсутствие чувства сна с фиксацией на нем и формированием так называемой «ипохондриии сна». Нередко у таких больных нарушения ночного сна оставались после перенесенной депрессивной фазы. Они могут рассматриваться как резидуальные расстройства в рамках неполной ремиссии с формированием навязчивых опасений нарушения сна перед наступлением ночи.

Еще одной наиболее характерной и важной особенностью депрессий позднего возраста являлось частое наличие нарушений познавательной (когнитивной) деятельности в структуре депрессивной фазы. Жалобы на ухудшение когнитивного функционирования являлись типичными для обследованных больных с поздневозрастными депрессиями и встречались более чем у половины обследованных больных (у 214 человек – 64,3% случаев).

Познавательная деятельность включает в себя не только память, но и такие психические функции, как пространственную ориентировку, скорость психических процессов, уровень и качество мышления, речь, т.е. расстройства памяти являются гораздо более узким понятием, чем когнитивные расстройства.

Теоретически основой ухудшения познавательной деятельности при депрессиях позднего возраста может являться сочетание таких факторов, как собственно старение, так и влияние депрессивных нарушений на идеаторные процессы.

Преходящие когнитивные нарушения проявлялись замедлением скорости психических процессов, трудностями концентрации внимания, трудностями воспроизведения информации вплоть до выраженного когнитивного снижения с элементами дезориентировки, получившего название «депрессивной псевдодеменции» или обратимой деменции.

У 11 обследованных больных (3,3 %) когнитивные расстройства достигали степени депрессивной псевдодеменции. Депрессивная псевдодеменция - это реальная мнестико-интеллектуальная дисфункция, которая развивается на фоне депрессии и проходит при редукции депрессивной симптоматики.

У этих больных психопатологические расстройства включали в себя ослабление памяти на недавние события (преимущественно неточная их локализация во времени), трудности воспроизведения информации, счета и ориентировки, а также снижение уровня суждений. У большинства больных отмечались нарушения в отставленном воспроизведении запоминаемых слов, неглубокие нарушения ориентировки во времени, у части больных выявлялись некоторые нарушения в понимании речи, как устной, так и письменной, ошибки в письме и при копировании рисунков (геометрических фигур). В единичных случаях у больных отмечались нарушения ориентировки в месте, трудности названий предметов. При предъявлении заданий больные не стремились их выполнять, отвечали, что ничего не помнят, ничего не знают. Иногда просто отказывались отвечать. Кроме того, можно отметить неравномерность

выполнения заданий: при плохом выполнении одних заданий больные неожиданно успешно выполняли другие.

Из дополнительных клинических признаков у обследованных больных в анамнезе присутствовали предшествующие депрессивные фазы. Можно отметить остроту развития когнитивных нарушений, фиксацию больных на имеющихся расстройствах, ощущение собственной несостоятельности, то есть присутствие большей критичности к имеющимся нарушениям (по сравнению с больными деменцией).

После проведения антидепрессивной терапии у всех больных отмечалась редукция когнитивных расстройств и восстановление когнитивного функционирования до прежнего уровня, т.е. когнитивные нарушения были обратимы на фоне редукции депрессивной нарушений, что является основным отличительным критерием депрессивной псевдодеменции от деменции.

В настоящее время в современной психиатрии существует множество классификаций депрессий, основывающихся на различных подходах (например, клинко-психопатологических, биологических, генетических).

Одной их типологических моделей депрессий является двухуровневая (бинарная) модель. В соответствии с этой моделью депрессий психопатологические проявления подразделяются на позитивную и негативную аффективность (Смулевич А.Б. с соавт., 1997 [114]; Смулевич А.Б., 2003 [111]). Следует подчеркнуть, что термины позитивная и негативная аффективность используются не так, как в классической психологической модели позитивных и негативных эмоций, а в качестве категориальных типологических разновидностей непосредственно в рамках психической патологии. Негативные и позитивные психопатологические расстройства существуют только во время депрессивного периода и редуцируются при наступлении ремиссии т.е. эти расстройства временны и обратимы, в отличие от проявлений стойкого шизофренического дефекта.

Позитивная (патологически продуктивная) аффективность представлена в дихотомической модели превалированием в структуре депрессии

психопатологических расстройств в виде тоски, тревоги, психомоторной заторможенности, идей ущерба, малоценности, греховности, ипохондрических идей, суицидальных мыслей, патологического циркадного ритма

Негативная аффективность представлена явлениями психического отчуждения, депрессивной девитализацией, болезненным бесчувствием, адинамией, апатией, ангедонией.

В соответствии с бинарной моделью, депрессии позднего возраста были разделены на две группы: с преобладанием в психопатологической структуре признаков негативной или позитивной аффективности.

В структуре депрессивной фазы расстройства круга негативной аффективности проявлялись апатией, ангедонией, изменениями активности, витальности, инициативы, болезненным бесчувствием и когнитивными нарушениями.

Патологически продуктивная или позитивная аффективность была представлена в структуре депрессии гиперестезией, которая клинически проявляется в виде витальной тоски. К позитивной аффективности относились такие психопатологические расстройства, как тревога, психомоторная заторможенность, патологический циркадный ритм с максимально плохим самочувствием в утренние часы, ипохондрические расстройства, суицидальные мысли, идеи ущерба, виновности и греховности.

В группу с превалированием негативной аффективности были отнесены депрессии апатической и адинамической структуры, которые наблюдались у 135 человек (40,5%), из них у 101 человека (30,3%) в структуре депрессии преобладал апатический компонент, а у 34 человек (10,2%) – адинамический компонент.

В группу патологически позитивной аффективности вошли депрессии с преобладанием тревожного и /или тревожно-тоскливого компонента, сенесто-ипохондрические депрессии, депрессии с наличием бредовых расстройств. Такие депрессии отмечались более чем у половины обследованных больных - у 198 человек (59,5%).

Наиболее часто, почти у половины обследованных больных - 152 человека (45,7%) встречались депрессии, в структуре которых преобладали тревожные и тревожно-тоскливые расстройства,

Реже у пожилых больных наблюдались сложные по своей психопатологической структуре депрессии с преобладанием сенесто-ипохондрических нарушений (39 человек – 11,7%) и бредовых расстройств (7 человек - 2,1% случаев), (См. Рисунок 3.1.).



Рисунок 3.1. Психопатологическая структура депрессий позднего возраста (%)

В работе был проведен анализ тяжести депрессивных эпизодов в зависимости от их психопатологической структуры (См. Таблицу 3.2.)

Таблица 3.2. Тяжесть депрессивных эпизодов разной психопатологической структуры

тяжесть депрессии	Структура депрессий				Типы депрессий с позитивной аффективностью					
	С негативной аффективностью n= 135		С позитивной аффективностью n=198		Тревожные и тревожно-тоскливые n=152		Сенесто-ипохондрические n=39		Бредовые депрессии n=7	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
легкие депрессии	36	26,7*	28	14,1	22	14,5	6	15,4	-	-
средней тяжести	97	71,9	149	75,3	117	76,9	29	74,3	3	42,9
тяжелые депрессии	2	1,7**	21	10,6	13	8,6**	4	10,3*	4	57,1

Сравнение межгрупповых частотных показателей с использованием коэффициента χ^2 :

*- $p < 0.05$; ** - $p < 0.001$.

Как видно из таблицы 3.2., при всех типах депрессий (как и следовало ожидать, за исключением бредовых) встречались депрессии различной степени тяжести. Независимо от структуры депрессивных эпизодов, преобладали больные с депрессиями средней степени тяжести: при депрессиях из круга негативной аффективности они встречались у 97 человек (71,9%), при депрессиях из круга позитивной аффективности – у 149 человек (75,3%), из них при тревожных и тревожно-тоскливых – у 117 человек (76,9%), при сенесто-ипохондрических депрессиях – у 29 больных (74,3%) и несколько реже - при бредовых депрессиях – у 3 больных (42,9%).

Легкие депрессивные эпизоды чаще ($p < 0.05$) наблюдались при депрессиях из круга негативной аффективности (26,7%), по сравнению с депрессиями из круга позитивной аффективности (14,1%).

Тяжелые депрессивные эпизоды чаще отмечались при депрессиях из круга позитивной аффективности (10,6%), реже – при депрессиях из группы негативной аффективности (1,7%), ($p < 0.05$).

Как и следовало ожидать, тяжелые депрессии чаще встречались при психотических бредовых состояниях (более чем у половины больных – в 57,1%

случаев), при сенесто-ипохондрических депрессиях они отмечались у 10,3% больных, при тревожных и тревожно-тоскливых – у 8,6%.

При рассмотрении структуры депрессий, в зависимости от возраста манифестации заболевания, больные были разделены на три группы: с ранней манифестацией болезни (до 49 лет), с манифестацией болезни в инволюционном возрасте (от 50 до 64 лет) и собственно старческом возрасте: 65 лет и старше. При проведении такого анализа статистически значимых различий в структуре депрессий между возрастными группами выявлено не было (См. Таблицу 3.3.).

Таблица 3.3. Клинические особенности депрессивных эпизодов в зависимости от возраста манифестации заболевания

Типы депрессии	Возраст начала заболевания (годы)						Всего больных n=333	
	До 49 лет n=131		От 50 до 64 n=138		65 и старше n=64			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
С преобладанием негативной аффективности (апатические и адинамические)	53	40,5	60	43,5	22	34,4	135	40,5
С преобладанием позитивной аффективности	78	59,5	78	56,5	42	65,6	198	59,5
<i>из них:</i>								
<i>тревожные и тревожно-тоскливые –</i>	59	45,0	61	44,2	32	50,0	152	45,7
<i>сенесто-ипохондрические-</i>	18	13,7	14	10,1	7	10,9	39	11,7
<i>бредовые -</i>	1	0,8	3	2,2	3	4,7	7	2,1

При этом можно отметить, что случаи депрессий бредовой структуры нарастали по мере увеличения возраста манифестации заболевания, хотя из-за малочисленности этой группы зависимость является только предположительной (на уровне тенденций). Бредовые депрессии относительно чаще встречались у больных с манифестацией болезни в возрасте 65 лет и старше (4,7%) по сравнению с группами больных с более ранней манифестацией заболевания (0,8 и 2,2% случаев).

При изучении структуры депрессий в зависимости от возраста индекс-эпизода можно отметить отсутствие депрессий сложной бредовой структуры у больных до 65 лет. Все случаи бредовых депрессий отмечались только в группе больных 65 лет и старше ($p < 0.05$) (См. Таблицу 3.4.).

Таблица 3.4. Типы депрессии в зависимости от возраста индекс-эпизода

Типы депрессии	Возраст больных					
	От 60 до 64 n=103		65 и старше n=230		Всего n=333	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
с преобладанием негативной аффективности (апатические и адинамические):	42	40,8	93	40,4	135	40,5
с преобладанием позитивной аффективности: <i>из них:</i>	61	59,2	137	59,6	198	59,5
<i>тревожные и тревожно-тоскливые</i>	50	48,5	102	44,3	152	45,7
<i>сенесто-ипохондрические</i>	11	10,7	28	12,2	39	11,7
<i>бредовые</i>	0	0	7	3,1*	7	2,1

Сравнение межгрупповых частотных показателей с использованием коэффициента χ^2 : *- $p < 0.05$

При рассмотрении длительности депрессии в зависимости от возраста манифестации заболевания сравнение проводилось также между тремя возрастными группами: с манифестацией заболевания до 49 лет, с манифестацией заболевания от 50 до 64 лет и с манифестацией болезни после 65 лет (См. Таблицу 3.5.)

Таблица 3.5. – Длительность депрессивных эпизодов в зависимости от возраста манифестации заболевания

Длительность депрессивных эпизодов, месяцы	Возраст начала заболевания (годы)						Всего больных n=333	
	до 49 лет n=131		от 50 до 64 n=138		65 и старше n=64			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Короткие депрессии (менее 6 месяцев)	108	82,4	112	81,2	44	68,8	264	79,3
Затяжные депрессии (6 месяцев и более)	23	17,6**	26	18,8*	20	31,2	69	20,7

Сравнение межгрупповых частотных показателей с использованием коэффициента χ^2 :

*- $p < 0.05$; ** - $p < 0.001$

Как представлено в таблице 3.5., у больных с ранней манифестацией и началом заболевания в инволюционном периоде преобладали короткие депрессии (до 6 месяцев), которые отмечались приблизительно с одинаковой частотой и встречались в 82,4% и 81,2% случаев соответственно. В группе больных с манифестацией заболевания в старческом возрасте короткие депрессивные эпизоды встречались в 68,8% случаев.

Затяжные депрессивные фазы статистически значимо чаще преобладали у больных с поздней манифестацией заболевания и отмечались в 31,2% случаев. У больных с более ранней манифестацией заболевания затяжные депрессивные состояния отмечались достоверно реже по сравнению с группой больных с поздней манифестацией заболевания: в 17,6% случаев среди больных с ранней манифестацией ($\chi^2=7,60$, $p=0,0058$) и в 18,2% случаев у пациентов с манифестацией в инволюционном периоде ($\chi^2=3,83$, $p=0,05$).

В работе было проведено сравнение различных социо-демографических и клинико-психопатологических характеристик изученной когорты депрессивных больных в зависимости от их нозологической принадлежности (См. Таблицу 3.6.)

Таблица 3.6. Сравнительная социо-демографическая и клиническая характеристика когорты депрессивных больных в зависимости от их нозологической принадлежности

Нозология	РДР n=227	БАР n=86	ДЭ n=20
Параметры			
М	45 – 19,9%	35 - 40,7%**	7 – 35%
Ж	181 – 80,1%	51 – 59,3%	13- 65%
Возраст манифестации заболевания: (Ср±Sd)	52,7±15,0	44,4±15,0	63,3±4,0
Медиана [Q1; Q3]	56 [43; 63]	42 [34; 56]	63 [60; 66]
Длительность заболевания (годы): (Ср±Sd)	17,0±14,5	24,3±13,8††	0,9±0,7
Медиана [Q1; Q3]	14 [5; 26]	25 [14; 35]	0,8 [0,5; 1,8]
Число перенесенных фаз: (Ср±Sd)	6,0±5,1	12,1±10,7††	-
Медиана [Q1; Q3]	4 [3; 7]	8 [5; 15]	
Длительность депрессий до включения в исследование (мес.): (Ср±Sd)	3,6±2,3	3,5±2,2	6,7±5,4††
Медиана [Q1; Q3]	3 [2; 5]	3 [2; 5]	6 [3,5; 6]
в том числе:			
короткие (меньше 6 месяцев)	184 – 81,1%	72 – 83,7%	9 – 45%
затяжные (6 месяцев и более)	43 – 18,9%	14 – 16,3%	11- 55%**

Число перенесенных фаз за последний год: (Ср±Sd) Медиана [Q1; Q3]	1,3±0,65 1 [1; 2]	1,5±0,94† 1 [1; 2]	-
Реактивная провокация	95 – 41,9%	23 – 26,7%	15 – 75 %**
Сезонность	69 – 30,4%	30 – 34,9%	-
Качество предшествующей ремиссии: отсутствует - полная - неполная - континуальное течение -	6 – 2,6% 143- 62,9% 78- 34,5% -	2 – 2,3% 56 – 65,1% 22- 25,6% 6 – 7,0%*	
Тяжесть депрессии по МКБ-10: легкая - средней тяжести - тяжелая -	47 - 20,8% 161 – 71,2% 18 – 7,9%	13 – 15,1% 70 – 81,4% 3 - 3,5%	3 – 15% 15 – 75% 2 – 10%
Тяжесть депрессии (суммарная оценка HAMD-17 до начала терапии): (Ср±Sd) Медиана [Q1; Q3]	22,8±3,1 23 [21; 25]	23,0±2,5 23 [22; 25]	23,5±2,3 23 [22,5; 25]
Тяжесть тревоги (суммарная оценка HARS до начала терапии):(Ср±Sd): Медиана [Q1; Q3]	20,3±4,6 21 [17; 24]	19,4±3,8 19 [17; 22]	19,6±4,8 19 [16,5; 22,5]
Типы депрессий: - с преобладанием негативной аффективности (апатические и адинамические) - с преобладанием позитивной аффективности <i>из них:</i> тревожные и тревожно-тоскливые - сенесто-ипохондрические - бредовые -	85 – 37,4% 142- 62,5% 108 – 47,7% 28- 12,3% 6 – 2,6%	44 – 51,2% 42 – 48,8% 31 – 36,0% 11 – 12,8% -	6 – 30% 14 – 70% 13 - 65% - 1 – 5%
Когнитивный уровень по MMSE: (Ср±Sd) Медиана [Q1; Q3]	26,9±1,9 27 [26; 28]	27,2±1,6 28 [26; 28]	27,1±2,1 26,5 [26; 29]

Примечания: *- Сравнение межгрупповых частотных показателей с использованием коэффициента χ^2 : * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.001$.

†- Сравнение межгрупповых медианных показателей с использованием коэффициента U Манна-Уитни: † - $p < 0.05$; † † - $p < 0.001$

Как видно из таблицы 3.6., проведенный сравнительный анализ клинико-психопатологических особенностей депрессий из разных нозологических групп (с РДР и БАР) показал статистически значимое преобладание женщин среди больных с РДР (80,1 и 59,3%) и мужчин среди больных с БАР (19,90 и 40,7% соответственно, $p < 0,05$).

Частота различных по психопатологической структуре депрессий также отличалась в зависимости от их нозологической принадлежности. Так, при РДР (по сравнению с БАР) депрессии с преобладанием позитивной аффективности встречались в 62,5% и 48,8% случаев соответственно, с преобладанием негативной аффективности – в 37,4% и 51,2% соответственно. В группе больных с однократным депрессивным эпизодом наиболее часто отмечались депрессии с преобладанием позитивной аффективности (наиболее часто, у 65% больных в структуре депрессии доминировали тревожные расстройства (без достоверных статистических межгрупповых различий)).

Сложные психотические (бредовые) депрессии отмечались в группе больных с РДР (2,6% случаев) и однократным депрессивным эпизодом (5% случаев).

Можно отметить, что длительность течения болезни и число перенесенных фаз были значимо больше у больных с БАР, по сравнению с больными РДР. Так, у больных с РДР медианное значение длительности заболевания составило 14 лет [5, 26], а у больных с БАР – 25 лет [14, 35], $p < 0,05$. Медианное значение числа перенесенных фаз было в два раза больше у больных с БАР (8 фаз [5, 15]), по сравнению с больными РДР (4 фазы [3, 7]). Длительность депрессии до включения в исследование у больных с РДР и БАР не отличалась. В обеих группах преобладали больные с короткими депрессиями (до 5 месяцев). Они встречались у 81,1% больных с РДР и у 83,7% больных с БАР. Следует отметить значимо большую длительность депрессии у больных с первым депрессивным эпизодом (по сравнению с РДР и БАР). Более чем у половины больных этой группы (55%) отмечались затяжные депрессии (более 6 месяцев), медианное значение длительности депрессивного эпизода составило 6 месяцев [3,5; 6]. У больных этой группы значимо чаще (в 75% случаев) встречалась реактивная провокация депрессивного эпизода (по сравнению с больными РДР и БАР, у которых реактивный компонент встречался в 41,9 и 26,7% случаев соответственно).

У больных с РДР в 34,5% случаев (по сравнению с больными БАР – 25,6% случаев) встречалось течение заболевания с формированием неполных ремиссий с резидуальными депрессивными расстройствами, хотя различия не достигали статистической значимости. Континуальное течение заболевания отмечалось только у больных с БАР (у 7% больных).

Следует отметить, что для всей обследованной группы больных в целом было характерно развитие депрессий на фоне структурных церебральных изменений и сопутствующей соматической патологии.

МРТ/КТ было проведено у 285 из 333 больных. Практически у всех пациентов (281 человек – 98,6%) отмечались те или иные структурные церебральные отклонения на МРТ/КТ головного мозга. Отклонения не были выявлены только у 4 человек (1,4%).

У обследованных больных возрастные атрофические изменения головного мозга встречались чаще, чем сосудистые (267 человек или 95,0% против 199 пациентов или 70,8%), в большинстве случаев они носили сочетанный характер (179 человек – 63,7%), только атрофические изменения отмечались у 88 человек (31,3%), а только сосудистые – всего у 14 человек (5,0% случаев).

Атрофические изменения у большинства больных носили сочетанный характер в виде одновременного увеличения субарахноидальных пространств и размеров боковых желудочков мозга (230 человек или 80,7%).

Среди сосудистых отклонений встречались очаговые находки (82 человека – 24,6%), диффузные изменения подкоркового белого вещества (37 человек – 11,1%) или их сочетание (72 человек – 21,6%). Очаговые отклонения чаще всего характеризовались мелкоочаговыми изменениями в подкорковом белом веществе головного мозга (133 человека – 86,3 %). Наличие лейкоараиозиса выявлялось у 109 пациентов (38,2 % больных), из которых в 84 случаях (77,1%) отмечались перивентрикулярные диффузные изменения белого вещества.

У большинства больных обследуемой группы выявлялась свойственная поздним депрессивным больным соматическая полиморбидность. Так, более чем у половины больных – в 67% случаев (223 больных) наблюдалось 4 и более

коморбидных соматических заболеваний, из которых 2 и более приходилось на заболевания факторов сосудистого риска. Наиболее часто из сосудистых заболеваний встречалась гипертоническая болезнь (122 человека – 80,3%) и церебро-сосудистая недостаточность (113 человек – 74,3%), кардиальная патология отмечалась у 50,0% больных (76 человек) и диабет – в 16,5% случаев (25 человек).

Таким образом, в обследованной когорте преимущественно преобладали больные с депрессивными фазами средней степени тяжести в рамках РДР. Психопатологическая структура депрессий оказалась типичной для позднего возраста.

Медианное значение возраста манифестации заболевания составило 54 года, медиана длительности заболевания - 15 лет, медианное значение перенесенных фаз составило 15.

Длительность текущего ДЭ до госпитализации и включения в исследование составляла 3 месяца [2; 5] с медианой частоты рецидивирования депрессии за последний год 1 раз [1; 2].

У большинства обследованных больных (253 человека, 75,9%) перед поступлением в стационар преобладали короткие депрессивные фазы длительностью до 5 месяцев.

В исследовании была разработана типология депрессий позднего возраста, выделены клинические группы больных с преобладанием негативной и позитивной аффективности.

В группу с превалированием негативной аффективности были отнесены депрессии преимущественно апатико-адинимической структуры, которые наблюдались у 135 человек (40,5%).

В группу патологически позитивной аффективности вошли депрессии с преобладанием тревожного и /или тревожно-тоскливого компонента, сенесто-ипохондрические депрессии, депрессии с наличием бредовых расстройств. Такие депрессии отмечались более чем у половины обследованных больных - у 198 человек (59,5%).

Анализ психопатологической структуры депрессивных эпизодов в обследованной когорте стационарных больных выявил преобладание характерных для позднего возраста психопатологических состояний, в структуре которых доминировали тревожные и тревожно-тоскливые расстройства (в 45,7% случаев), несколько реже встречались депрессии с доминированием апатических и адинамических нарушений, которые наблюдались в 40,5% случаев. Сложные по своей психопатологической структуре депрессии с превалированием сенесто-ипохондрических нарушений, а также бредовые депрессии отмечались значительно реже – в 11,7% и 2,1% случаев соответственно.

Характерной особенностью депрессий позднего возраста являлось наличие коморбидных тревожных расстройств различной степени выраженности. В обследованной группе больных проявления психической и /или соматической тревоги отмечались при депрессиях различной структуры в 94,6% наблюдений. Проявления тревоги могли определять клиническую картину депрессии или встречаться при депрессиях иной психопатологической структуры, не являясь доминирующими.

Еще одной характерной особенностью позднеговозрастных депрессий являлись ипохондрические нарушения разной интенсивности, сочетающиеся с соматоформными и соматовегетативными расстройствами, различными телесными сенсациями (алгическими ощущениями, сенестопатиями), которые, не определяя психопатологическую структуру синдрома, встречались у большинства обследованных больных - в 93,1% случаев.

Типичными для депрессивных состояний позднего возраста являлись нарушения ночного сна, которые в той или иной степени отмечались в 100% случаев.

Среди нарушений ночного сна наиболее часто встречались трудности засыпания, которые отмечались у 93,4% обследованных. Несколько реже, (83,5%) встречались интрасомнические расстройства (многочисленные пробуждения посреди ночи во время сна). Характерными для больных с позднеговозрастными депрессиями были и ранние утренние пробуждения (77,8% наблюдений).

Жалобы на снижение памяти также являлись довольно типичными для больных с поздневозрастными депрессиями (64,3% случаев). Наличие жалоб на снижение памяти включало как проявления реальных когнитивных расстройств, так и отражало особенности депрессивного статуса больных (депрессивную идеаторную заторможенность, тревогу в сочетании с заниженной самооценкой больных). В 3,3 % случаев когнитивные расстройства достигали степени депрессивной псевдодеменции.

Наиболее часто в структуре депрессий позднего возраста встречались нарушения ночного сна, симптомы тревоги, соматоформные и ипохондрические расстройства, и несколько реже - мнестико-интеллектуальные нарушения. То есть для депрессий позднего возраста оказался характерным высокий удельный вес симптомов, специфических для периода старения и связанных с возрастными изменениями психической деятельности.

Сравнение депрессивных эпизодов разных нозологических групп (с РДР и БАР) показало статистически значимое преобладание женщин среди больных с РДР (80,1 и 59,3%) и мужчин среди больных с БАР (19,90 и 40,7% соответственно, $p < 0,05$).

Длительность течения заболевания и число перенесенных фаз были значимо больше у больных с БАР по сравнению с больными РДР ($p < 0.001$). Так, у больных с РДР медианное значение длительности заболевания составило 14 лет, а у больных с БАР – 25 лет. Медианное значение числа перенесенных фаз было в два раза больше у больных с БАР (8 фаз [5, 15]) по сравнению с больными РДР (4 фазы [3, 7]). Следует отметить значимо большую длительность депрессивной фазы до включения в исследование у больных с первым депрессивным эпизодом по сравнению с группами больных БАР и РДР ($p < 0.001$). Более чем у половины больных их этой группы (55%) отмечались затяжные депрессии (более 6 месяцев), медианное значение длительности депрессивного эпизода составило 6 месяцев. У большинства больных с первым депрессивным эпизодом значимо чаще ($p < 0.05$) встречались тревожные депрессии, имевшие место у большинства больных (в 75% случаев $p < 0.001$). Также для них оказалась характерной реактивная

провокация депрессивного эпизода по сравнению с больными РДР и БАР, у которых реактивный компонент отмечался в 41,9 и 26,7% случаев соответственно.

У больных с РДР несколько чаще (в 34,5% случаев) (по сравнению с больными БАР – 25,6% случаев) встречалось течение заболевания с формированием неполных ремиссий с сохранением резидуальных депрессивных расстройств, хотя различия не достигали степени статистической значимости. Континуальное течение заболевания отмечалось только у больных с БАР и встречалось у 7% больных.

Выявленными в работе характерными возрастными особенностями больных с поздней манифестацией заболевания (после 65 лет) являлись затяжные депрессивные состояния (6 месяцев и более), которые статистически значимо чаще ($p < 0.05$) встречались в этой группе больных, по сравнению с больными с более ранней манифестацией заболевания.

При изучении структуры депрессий в зависимости от возраста индекс-эпизода, можно отметить, что все случаи бредовых депрессий отмечались только в группе больных 65 лет и старше, $p < 0.05$.

Глава 4

Клинико-патогенетические особенности депрессий позднего возраста

Анализ биологических, в том числе иммунных механизмов развития психических заболеваний в настоящее время остается предметом активного научного интереса. Хотя в последние годы накоплен большой объем данных, посвященных молекулярно-биологическим механизмам депрессий молодого и среднего возраста, патогенетические механизмы развития и последующего течения поздних депрессий остаются малоизученным. В частности, малоизученными остаются биологические аспекты факторов старения и связанные с ними органические церебральные изменения в манифестации и исходах поздних депрессий, так и роль воспалительных реакций как неспецифического патофизиологического механизма хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и психических расстройств, наиболее характерных для позднего возраста. Доказано, что уровень воспалительных маркеров, в том числе молекул цитокинов (интерлейкины – IL-1 β , -2, -6, 8), факторы некроза опухоли α (ФНО- α), а также белков острой фазы воспаления, повышен в крови пациентов с эндогенными психическими расстройствами (шизофренией, депрессией, шизоаффективными расстройствами) (Зозуля С.А. с соавт., 2017 [32]; Ключник Т.П. с соавт., 2017 [52]).

Получены отдельные доказательства участия в патогенезе депрессий позднего возраста факторов дисрегуляции иммунной системы и системного воспаления. В последнее время у этой теории появляются все новые доказательства.

Предположительным объяснением связи между воспалением и депрессией стала «цитокиновая гипотеза», согласно которой депрессия рассматривается как результат связанного со стрессом увеличения продукции провоспалительных цитокинов и чрезмерной активации гипоталамической, гипофизарной и

надпочечниковой системы, что приводит в конечном итоге к снижению уровня серотонина (Schiepers O.J. et al., 2005 [382]; Maes M. et al., 2011 [305]).

Известно, что важнейшим клеточным элементом врожденного иммунитета, участвующим в реализации воспаления и фагоцитоза, является продуцируемая нейтрофилами лейкоцитарная эластаза (ЛЭ). При развитии воспалительных реакций нейтрофилы крови направляются к очагу инфекции или деструкции ткани по градиенту концентрации хемотаксических факторов, происходит их адгезия на сосудистых эндотелиальных клетках и выброс во внеклеточное пространство ряда протеолитических ферментов и цитотоксических соединений, содержащихся в их азурофильных гранулах, в том числе и ЛЭ. Показано, что при развитии ряда патологических процессов в головном мозге ЛЭ способна нарушать проницаемость гематонцефалического барьера (Armao D. et al., 1997 [149]; Temesvari P., 1995 [407]). Установлено, что $\alpha 1$ -ПИ — острофазный белок, синтезирующийся печенью, способствует ограничению протеолитической активности ЛЭ. Церебральные патологические процессы могут быть связаны также с чрезмерной активацией приобретенного иммунитета, вследствие чего происходит повышение уровня аутоантител сыворотки крови к нейроантигенам (Клюшник Т.П. с соавт., 2011 [48]).

В настоящее время уже имеются убедительные доказательства, демонстрирующие связь между воспалением и развитием депрессии в позднем возрасте, полученные как в поперечных (Bremmer M.A. et al., 2008 [179]; Rozing M.P. et al., 2019 [372]; Huang Y. et al., 2021 [254]), так и в лонгитудинальных исследованиях (Sonsin-Diaz N. et al., 2020 [400]; Bondy E. et al., 2021 [175]).

В частности, в систематическом обзоре, включающем 21 исследование M. Majd и соавт. (Majd M. et al., 2020 [307]) была выявлена положительная связь между нейровегетативными симптомами депрессии и нейровоспалением.

Несмотря на установленную связь между воспалением и специфическими симптомами депрессии, существуют противоречивые данные о том, какие маркеры воспаления связаны с депрессией. В систематическом обзоре и метаанализе группы исследователей было показано, что у пожилых больных с

депрессией были значительно повышены IL-1 β и IL-6, но не СРБ или ФНО- α (Ng A. et al., 2018 [345]).

В настоящее время поиск нейробиологических коррелятов течения и исходов депрессий позднего возраста представляет собой актуальную проблему современных исследований в области гериатрической психиатрии.

Изучение биологических, а именно нейроиммунологических характеристик и показателей эндогенной системы защиты и восстановления мозговых функций у пожилых лиц с депрессивными расстройствами является чрезвычайно актуальной научной задачей для разработки дифференцированных подходов к их диагностике и терапии.

4.1. Факторы воспаления и иммунофенотипы у больных с депрессиями позднего возраста

В работе было проведено изучение и поиск иммунологических особенностей депрессий у пожилых больных, выделение определенных иммунофенотипов и анализ возможной их связи с клинико-психопатологическими особенностями депрессий позднего возраста.

Работа проводилась совместно с лабораторией нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель – проф. Т.П. Ключник). Статистическую обработку данных проводили в лаборатории доказательной медицины и биostatистики ФГБНУ НЦПЗ (руководитель – к.б.н. А.Н. Симонов).

У всех больных был диагностирован большой депрессивный эпизод (в соответствии с классификацией МКБ-10) различной этиологии: у 2 больных (3,63%) - однократный депрессивный эпизод (ДЭ), у 37 больных (67,27%) - депрессивная фаза в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и у 16 больных (29,1%) – в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР).

У обследованных пациентов пожилого возраста с депрессивными расстройствами наблюдался значительный разброс изучаемых иммунологических показателей: ЛЭ - от 150 до 291,6 нмоль/мин*мл ($205\pm 30,5$), $\alpha 1$ -ПИ – от 35,2 до 59,0 ИЕ/мл ($46,4\pm 5,5$), S-100B – от 0,5 до 1,2 ед.опт.пл. ($0,77\pm 0,17$) и ОБМ – от 0,5 до 1,1 ед.опт.пл. ($0,69\pm 0,13$), т.е. наблюдалось как превышение значений, так и их

снижение по отношению к контролю (ЛЭ – $213,1 \pm 17,1$ нмоль/мин*мл; $\alpha 1$ -ПИ – $37,8 \pm 5,8$ ИЕ/мл; S-100B – $0,65 \pm 0,13$ ед.опт.пл., ОБМ - $0,73 \pm 0,12$ ед.опт.пл). Ранее было показано, что снижение активности ЛЭ связано с тяжестью деменции и выраженным когнитивным снижением при болезни Альцгеймера (Андросова Л.В. с соавт., 2017 [4]; Ключник Т.П. с соавт., 2017 [51]), а повышение данного показателя характерно для пациентов с эндогенными психозами (Зозуля С.А. с соавт., 2017 [32]), в то время как повышенная функциональная активность $\alpha 1$ -ПИ характерна как для деменций позднего возраста, так и для эндогенных психозов.

В связи со значительным разбросом иммунологических показателей у пациентов пожилого возраста с депрессивными расстройствами, для идентификации этих больных был проведен кластерный анализ, что позволило выделить два основных кластера (См. Таблицу 4.1.1. и рисунок 4.1.1.)

Таблица 4.1.1. Характеристики изучаемых показателей, полученных методом k-средних кластеров

	ЛЭ	$\alpha 1$ -ПИ	S100b	ОБМ
	Кластер 1			
Среднее	235.4	48.9	0.75	0.72
Стандартное отклонение	22.9	5.516547	0.15617	0.16
Число пациентов	21	21	21	21
	Кластер 2			
Среднее	186.29	44.9	0.78	0.67
Стандартное отклонение	16.14	4.99	0.17	0.099
Число пациентов	34	34	34	34
Критерий Стьюдента, p	0.0000	0.004	0.75	0.08



Рисунок 4.1.1. Распределение кластеров в координатах ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ.

Как видно из таблицы 4.1.1. и рисунка 4.1.1., кластер 1 (иммунофенотип А) характеризовался повышенной активностью как ЛЭ, так и $\alpha 1$ -ПИ по отношению к кластеру 2 ($p < 0.0000$, $p = 0.004$, соответственно), т.е. для кластера 2 характерны наиболее низкие показатели активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ. Уровни аутоантител к S-100B и ОБМ между двумя кластерами статистически не отличались.

Группы с иммунофенотипами А и В оказались сопоставимы по полу, возрасту, тяжести депрессий, уровню когнитивной деятельности и диагностическим оценкам больных. Различием являлось отсутствие однократного ДЭ в группе с иммунофенотипом А, что может быть связано с малочисленностью таких пациентов (См. Таблицу 4.1.2.).

Таблица 4.1.2. Сравнительная характеристика больных позднего возраста с депрессией в зависимости от иммунофенотипов

Показатели	Иммунофенотип А (n=21)	Иммунофенотип В (n =34)
Число мужчин	6 (28,6%)	11 (32,4%)
Число женщин	15(71,4%)	23 (67,6%)
Возраст М [Q1; Q3]	68 [62; 76]	68,0 [64; 76]
Диагноз:		
однократный ДЭ	-	2 (5,9%)
РДР	14 (66,7%)	23 (67,6%)
БАР	7 (33,3%)	9 (26,5%)
Тяжесть депрессии (медиана оценки по HAMD-17) М [Q1; Q3]	23 [22; 24]	23 [22; 25]
Тяжесть депрессий по МКБ- 10:		
легкие	3 (14,3%)	6 (17,6%)
средние	18 (85,7%)	28 (82,3%)
Когнитивная деятельность (медиана оценки по MMSE) М [Q1; Q3]	26 [26; 28]	27 [26; 28]

Примечания: межгрупповые различия статистически не значимы

Вместе с тем, между сравниваемыми группами были выявлены различия в психопатологических характеристиках и отдельных клинических параметрах (См. Таблицу 4.1.3.).

Таблица 4.1.3. Клинические отличия больных позднего возраста с депрессией в зависимости от иммунофенотипов

Показатели	Иммунофенотип А (n=21)	Иммунофенотип В (n =34)
Тип депрессии:		
С преобладанием негативной аффективности (простые апато - адинамические)	3 (14,3%)	25 (73,5%)*
С преобладанием позитивной аффективности (сложные тревожные и сенесто- ипохондрические)	18 (85,7%)	9 (26,5%)*
Возраст манифестации болезни М [Q1; Q3]	57 [47; 68]	52 [39; 63]
Длительность заболевания (в годах) М [Q1; Q3]	10 [4; 22]	17,5 [8; 27]

Длительность текущей депрессивной фазы (в месяцах) M [Q1; Q3]	2 [1; 4]	3 [1; 3]
Качество предшествующей ремиссии:		
полная	15 (71,4%)	20 (62,5%)
неполная	6 (28,6%)	12 (37,5%)
Кардиальная патология:		
отсутствует	13 (61,9%)	11 (32,4%)*
присутствует	8 (38,1%)	23 (67,6%)

Примечания: статистически значимые различия по χ^2 ($p < 0.05$)

Как видно из табл. 4.1.3., при иммунофенотипе А по сравнению с иммунофенотипом В значимо чаще ($p < 0,05$) встречались больные из группы с преобладанием позитивной аффективности со сложными по структуре депрессиями, что проявлялось депрессивными состояниями, в структуре которых к классическим депрессивным психопатологическим симптомам присоединялись тревожные расстройства и расстройства невротического регистра. К ним относились соматизированные или сенестопатические расстройства в виде разнообразных алгий, соматовегетативных симптомов с множеством неприятных, болезненных ощущений, не связанных с реальными физическими патологиями. У таких больных часто присутствовали жалобы на головокружения, тошноту, расстройства пищеварительной системы, повышенную потливость, одышку, сердцебиение. Эти расстройства часто сочетались с ипохондрическими симптомами, ипохондрическими фобиями (нозофобиями, страхами инвалидизации и смерти), конверсионными проявлениями. Больные были сосредоточены на чувстве соматического неблагополучия. В структуре таких депрессий часто отмечались тревожные опасения в отношении своего здоровья разной степени выраженности.

Клиническая картина депрессий с иммунофенотипом В отличалась большим удельным весом больных с преобладанием негативной аффективности. В этой группе преобладали больные с апатическими, адинамическими и астеническими расстройствами: на первый план выступали жалобы на отсутствие желания и стремления к какому-либо виду деятельности, снижение уровня побуждений и всех видов психической активности, жалобы на слабость, вялость,

повышенную утомляемость, истощаемость, затруднения в выполнении физической или умственной работы.

При иммунофенотипе В (по сравнению с иммунофенотипом А) выявлена более ранняя манифестация заболевания (медиана 52,0 и 57,0 лет соответственно) и большая длительность его течения (медиана 17,5 лет и 10 лет), большая продолжительность текущей депрессивной фазы (медиана 3 месяца и 2 месяца), а также большая доля больных с предшествующими неполными ремиссиями (37,5% и 28,6% соответственно).

Таким образом, пациенты с иммунофенотипом В отличались менее благоприятным типом течения, хотя указанные различия в клинических характеристиках не достигали статистической значимости. Кроме того, в этой группе чаще отмечалась отягощенность коморбидной соматической патологией, главным образом сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма) ($p < 0,05$).

В результате проведенного исследования была выявлена гетерогенность реакций воспаления у депрессивных больных пожилого возраста. С помощью кластерного анализа выделено два иммунофенотипа обследованных больных: с повышенной активностью ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ (иммунофенотип А), и с пониженной активностью ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ (иммунофенотип В), которые статистически значимо различались ($p < 0.000$ и $p < 0.01$ соответственно).

Выделенные иммунофенотипы соответствовали различным клиническим типам депрессий.

Иммунофенотип А преобладал у больных с позитивной аффективностью со сложными депрессиями, коморбидными с тревожными и сенесто-ипохондрическими нарушениями. Иммунофенотип В был характерен для больных с негативной аффективностью с затяжными апатико-динамическими депрессиями ($p < 0,05$), с более ранним началом и большей продолжительностью заболевания, с неполными ремиссиями и большей отягощенностью сердечно-сосудистыми заболеваниями ($p < 0,05$), (Сафарова Т.П., 2020 [104]).

В дальнейшем за этой группой больных, с целью изучения дальнейшего течения заболевания, в течение трех лет проводилось проспективное динамическое наблюдение, в том числе анализ связи течения заболевания с различными иммунофенотипами.

4.2. Нейropsychологические особенности когнитивной сферы у больных с депрессиями позднего возраста

При депрессиях позднего возраста часто наблюдается дефицит в различных составляющих когнитивной сферы, который может быть как результатом самого депрессивного расстройства, так и следствием начальных проявлений сосудистых или нейродегенеративных заболеваний у пациентов позднего возраста (Nelson J. C., 2019 [343]). При нормальном старении также могут отмечаться изменения когнитивного функционирования (Залуцкая Н.М. с соавт, 2020 [30]). По своей структуре когнитивная дисфункция при депрессиях в старости имеет сходство с когнитивными нарушениями при деменции различной этиологии. Когнитивные нарушения проявляются в виде трудностей концентрации внимания, снижения скорости обработки информации, затруднений в принятии решений и нарушением исполнительных функций. У пожилых депрессивных больных широко распространены субъективные жалобы на снижение памяти, в большинстве своем связанные с тревожными опасениями и не подтверждающиеся психометрическими оценками.

Примерно у 1/3 больных пожилого возраста на фоне депрессии наблюдается развитие реальных, но обратимых после выхода из депрессии когнитивных расстройств (Morimoto S.S. et al., 2015 [330]). Тяжесть их колеблется от замедления скорости реакций, нарушений концентрации внимания, воспроизведения, счета, трудностей решения комплексных задач до более редкой (5-7%) выраженной познавательной дисфункции с элементами фиксационной амнезии, дезориентировкой и даже до развития спутанности сознания, трудно отличимой от состояний органического происхождения. Такие депрессии получили название “депрессивной псевдодеменции”. В большинстве случаев эти расстройства обратимы и редуцируются при снижении интенсивности

депрессивной симптоматики. Данные катамнестических наблюдений показали, что почти у половины больных (43%), перенесших состояние депрессивной псевдодеменции, в последующие 2-3 года развивается деменция, несмотря на обратное развитие аффективных расстройств и восстановление мнестико-интеллектуальных функций непосредственно после перенесенной депрессивной фазы (Alexopoulos G. S. et al., 1993 [133]).

Исполнительные функции включают в себя комплекс достаточно сложных психических процессов, который обеспечивает планирование и выполнение определенных задач. Конструкция исполнительного функционирования состоит из многочисленных областей, включая, но не ограничиваясь, когнитивную гибкость, беглость речи, оперативную память, организацию и планирование.

В настоящее время существуют убедительные доказательства более высокой частоты паренхиматозных изменений белого вещества и мелкоочаговых изменений в базальных ганглиях, корковом и подкорковом веществе головного мозга у депрессивных больных позднего возраста по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы (Alexopoulos G.S. et al., 2008 [138]). Эти микроструктурные аномалии белого вещества префронтальной области головного мозга приводят к нарушению лобно-подкорковой связи (феномен разобщения) и развитию фронто-стриальной и лимбической дисфункции, что сопровождается нарушением исполнительных функций. Для пожилых депрессивных больных характерны замедление темпа психической деятельности, трудности концентрации внимания, планирования и программирования.

Своевременная идентификация когнитивных расстройств при депрессиях позднего возраста важна не только для дифференциальной диагностики депрессий от деменций, но и для подбора соответствующей терапии и оценки последующего течения заболевания в целом.

При отсутствии адекватной антидепрессивной терапии эти расстройства обнаруживают тенденцию к прогрессированию и даже развитию деменции (Panza F. et al., 2010 [353]). Депрессивные больные с когнитивными расстройствами

отличаются замедлением развития терапевтического ответа, значительным повышением риска лекарственных осложнений, тенденцией к затягиванию депрессивных фаз и ухудшению качества ремиссий (Variend H. et al., 2008 [416]).

4.2.1. Нейропсихологическое исследование когнитивной сферы у больных с депрессиями позднего возраста по сравнению с группой контроля

В работе было проведено изучение клинико-нейропсихологических особенностей различных составляющих когнитивной сферы у больных позднего возраста с депрессией по сравнению с группой контроля (пожилыми людьми без психических расстройств).

Обследование проводилось совместно с кандидатом психологических наук, ведущим научным сотрудником отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ И. Ф. Роциной.

Сравнение комплексного нейропсихологического исследования в клинической и контрольной группах по результатам выполнения «Экспресс-методики» показало значимые различия между исследованными группами по общему баллу и 9 субшкалам методики (См. Таблицу 4.2.1.). При этом не отмечалось значимых различий в вербальном мышлении (решении арифметической задачи), семантической памяти (запоминании по смыслу организованных стимулов), в регуляторной и пространственной составляющей праксиса.

Таблица 4.2.1. Результаты выполнения «Экспресс-методики» в группе пациентов с депрессиями позднего возраста и группе контроля

Пробы	Группа пациентов	Группа контроля
1. Запоминание 9 слов	1,2	0,6 *
2. Рисунок 3 геометрических фигур	0,9	0,4 *
3. Праксис позы	0,4	0,1
4. Динамический праксис	2,5	1,1 *
5. Отсроченное воспроизведение 9 слов	2,2	1,5 *

6.Тест зрительной памяти А. Бентона	6,5	5,1 *
7. Решение арифметической задачи	1,1	0,9
8. Запоминание 9 слов, имеющих общий смысловой признак	0,7	0,5
9. Понимание логико-грамматических конструкций	1,9	0,9 *
10. Регуляторный праксис	0,4	0,2
11. Пространственный праксис	0,7	0,5
12. Номинация	1,5	0,5 *
13. Произвольное внимание	1,5	0,5 *
14. Нейродинамика	2,5	1,2 *
Сумма	24,0	14,0 *

Примечания: * - достоверность различий между группами ($p < 0,05$)

Исследование кинестетического праксиса не выявило значимых различий между группами при выполнении проб праксиса позы по зрительному образцу, при этом наблюдались отчетливые различия при выполнении переноса поз с одной руки на другую без зрительного контроля (с участием межполушарного взаимодействия), которые хуже выполняли пациенты клинической группы (87%).

Кинетическая организация праксиса была значимо хуже у пациентов клинической группы, для которых оказались труднее все пробы на динамический праксис («Кулак-ребро-ладонь», реципрокная координация) с трудностями удержания программы движений и переключения с одной программы на другую.

Исследование пространственной организация праксиса (пробы Г.Хеда) обнаружило отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами, за исключением более медленного темпа выполнения пациентами и включения ими речевой регуляции при затруднениях (у 68%).

Результаты выполнения проб на оптико-пространственный анализ и синтез показали, что пациенты клинической группы выполняли их значимо хуже. Это касалось в первую очередь выполнения рисунка геометрических фигур по речевой инструкции и задания «копирование с пространственной

перешифровкой». Эти методики требуют актуализации наиболее сложных и неавтоматизированных зрительно-пространственных навыков.

В импрессивной речи у пациентов с депрессией отмечались значимо большие трудности понимания логико-грамматических конструкций языка и более медленный темп выполнения этих заданий.

В экспрессивной речи у клинической группы наблюдались значимо более отчетливые трудности в номинативной функции речи при назывании предметов на большом объеме.

При исследовании вербального мышления (решение арифметических задач и др.) пациенты с депрессией обнаруживали затруднения, которые проявлялись в снижении темпа деятельности и неравномерности продуктивности (у 87%), при сохранности операциональных параметров мышления. В отношении невербального мышления различий между группами обнаружено не было.

Исследование зрительной памяти показало, что значимые различия между обследованными группами наблюдались по объему непосредственного запоминания. Качественный анализ результатов запоминания трудно вербализуемых фигур показал, что у 69% пациентов встречалось больше пространственных ошибок.

Результаты исследования вербальной памяти у клинической группы значимо отличались сужением объема непосредственного и отсроченного воспроизведения несвязных по смыслу стимулов. При этом отчетливо выступали трудности избирательности в виде небольшого числа ошибок по типу побочных ассоциаций (у 56%). Следует отметить, что отчетливых различий при запоминании семантически организованных вербальных стимулов между двумя группами получено не было.

Дополнительный качественный анализ результатов нейропсихологического исследования в клинической и контрольной группе показал отсутствие различий по операциональным параметрам зрительного, слухового и тактильного гнозиса. В сенсibilизированных условиях зрительного восприятия пациенты клинической группы (68% пациентов) делали больше ошибок (не значимо) при узнавании

перечеркнутых и недорисованных изображений. Эти же различия между группами наблюдались при распознавании символов (букв и цифр) в усложненных условиях восприятия.

Участники обеих групп одинаково успешно выполняли задания при узнавании предметов на ощупь с закрытыми глазами. Исследование неречевого слуха (проба «слухо-моторные координации») также не выявило отчетливых различий между сравниваемыми группами. Качественный анализ показал, что группа пациентов с депрессией (76%) выполняла «слухо-моторные координации» (выполнение по образцу и по речевой инструкции) медленнее и с повторами, по сравнению с контрольной группой.

Оценка регуляторных параметров психической деятельности показала, что у пациентов клинической группы наблюдалось значимо более выраженное снижение нейродинамических составляющих (медленный темп, латентность включения в задания, неравномерность продуктивности, истощаемость).

Недостаточность произвольной регуляции психической деятельности у пациентов с депрессией проявлялась, прежде всего, в значимом снижении и неустойчивости произвольного внимания.

Синдромный анализ когнитивных особенностей пациентов с депрессией в сравнении с группой контроля показывает, что на первый план выступало снижение нейродинамических параметров психической активности, связанное с дисфункцией подкорковых структур мозга (1 ФБМ). Это проявлялось латенцией включения в деятельность, неравномерностью продуктивности, истощаемостью, отчетливой тормозимостью следов при отсроченном воспроизведении.

В структуре когнитивной недостаточности пациентов с депрессией следует также отметить пространственные ошибки в конструктивной деятельности и семантической организации речи, что указывает на снижение функций теменно-височно-затылочной третичной зоны (ТРО) мозга левой гемисферы.

Снижение динамического праксиса свидетельствует о более выраженных, чем в группе нормы, симптомах недостаточности кинетической организации произвольных движений, что указывает на снижение функций заднелобной

области левого полушария и связанных с ней подкорковых структур головного мозга.

Недостаточность произвольного внимания и самостоятельного контроля у пациентов с депрессией часто компенсировалась самостоятельной речевой регуляцией, которую пациенты использовали при затруднениях в деятельности.

Таким образом, в нейропсихологическом статусе пациентов с депрессией в позднем возрасте на первый план выступает снижение нейродинамических параметров психической активности (снижение функций подкорковых структур мозга). Кроме того, отмечается легкое снижение кинетической организации праксиса, а также трудности в наиболее сложных видах оптико-пространственной деятельности (симптомы со стороны заднелобных и теменно-височных структур мозга).

Комплексная нейропсихологическая оценка различных составляющих высших психических функций с опорой на качественный и количественный анализ позволяет описать структуру когнитивного статуса пациентов с депрессией в позднем возрасте. Результаты нейропсихологической диагностики (в том числе индивидуальные варианты дефицитов в нейропсихологическом статусе пациентов) следует учитывать при организации и проведении с такими больными индивидуальной и групповой когнитивной стимуляции (когнитивного тренинга).

Когнитивная стимуляция (тренинг) с депрессивными пациентами позднего возраста должна опираться на принципы комплексной активизации когнитивной сферы (гнозиса, праксиса, оптико-пространственной деятельности, речи, мышления, внимания, самостоятельного программирования деятельности и контроля), учета личностных особенностей и опыта жизни пациента. Тренинг должен опираться на хорошо упроченные навыки и произвольный уровень психической активности, использование принципа обратной связи (принципа контроля), принципы самостоятельной деятельности пациента и регулярности проведения когнитивного тренинга (в стационарных и амбулаторных условиях). Помимо этого, комплексная клиничко-психологическая работа с пациентами позднего возраста с депрессивными расстройствами должна включать

психообразование (депрессии, симптомы, течение, необходимое лечение и др.), а также психотерапевтические беседы в рамках когнитивно-поведенческой психотерапии с обсуждением индивидуальных когнитивных ошибок пациентов (например, катастрофизация, дихотомическое мышление, свехобобщение и др.) и обсуждение приемов саморегуляции (Незнанов Н.Г. с соавт., 2017 [81]).

4.2.2. Нейропсихологические особенности когнитивной сферы у больных с депрессиями позднего возраста различной типологической структуры

Сравнение проводилось между клиническими группами больных с депрессивными расстройствами, с преобладанием в их структуре негативной аффективности и патологически позитивной аффективности.

В обследованной группе у 46 больных (42,6%) отмечались депрессии с преобладанием негативной аффективности (т.е. апатические и адинамические депрессии), а у 62 человек (57,4%) – с преобладанием позитивной аффективности (тревожные, тоскливые и сенесто-ипохондрические депрессии).

При комплексном нейропсихологическом исследовании у группы пациентов с преобладанием негативной аффективности (апато-адинамическая структура депрессий) были обнаружены более значимые симптомы со стороны лобных, подкорковых и височных структур преимущественно левого полушария. В нейропсихологическом статусе у этой группы обследованных больных на первый план выступали трудности концентрации и распределения внимания ($n=42$), удержания и разворачивания собственной программы деятельности ($n=43$), латенция включения в выполнение заданий и инертность психических процессов ($n=45$; $p < 0,05$), тенденция к микрографии ($n=24$), выраженная истощаемость психической деятельности ($n=44$). Наблюдалось снижение оптико-пространственной деятельности в наиболее сложных пробах, а также связанных с пространственной организацией импрессивной речи ($n=42$; $p < 0,05$). В ряде случаев у больных с этой группы отмечалось снижение номинативной функции речи ($n=34$), сужение объема и ошибки избирательности в слухоречевой памяти ($n=36$), снижение кинетической составляющей праксиса ($n=34$).

По сравнению с группой больных с преобладанием негативной аффективности, у больных с преобладанием позитивной аффективности (тревожно-тоскливые и сенесто-ипохондрические депрессии) наблюдалась иная структура нейропсихологического статуса. Когнитивная недостаточность в этой группе больных определялась, прежде всего, симптомами со стороны подкорковых структур мозга при меньшей выраженности недостаточности со стороны лобных и височных структур. На первый план выступали симптомы снижения нейродинамического обеспечения психической активности в виде латенции включения в выполнение заданий, неравномерной продуктивности. При этом указанные симптомы были выражены значимо меньше ($n=36$). Более сохранными оказались параметры произвольной регуляции психической деятельности (произвольного внимания, самостоятельного программирования деятельности и контроля). Реже встречались симптомы снижения номинативной функции речи и понимания логико-грамматических конструкций языка. Не наблюдалось значимых различий между группами пациентов при исследовании зрительной и слухоречевой памяти по параметрам объема непосредственного запоминания и отсроченного воспроизведения.

Таким образом, результаты нейропсихологического исследования показали, что у пациентов позднего возраста с преобладанием негативной аффективности (апатно-динамическая структура депрессий) на первый план выступала сочетанная дисфункция со стороны лобных, подкорковых и височных структур преимущественно левого полушария мозга. У пациентов группы с преобладанием позитивной аффективности (тревожно-тоскливые и сенесто-ипохондрические депрессии) когнитивный статус характеризовался преимущественно недостаточностью со стороны подкорковых структур мозга.

Результаты нейропсихологического обследования показывают различия в когнитивной сфере у обследованных пациентов, а также необходимость динамического исследования уровня когнитивного функционирования у больных позднего возраста с разными клинико-психопатологическими характеристиками в

связи с более высоким риском развития когнитивного снижения у больных из клинической группы с преобладанием негативной аффективности.

4.2.3. Нейропсихологические особенности когнитивной сферы у больных с различными иммунофенотипами

В работе было проведено сравнительное нейропсихологическое исследование в группах больных с различными иммунофенотипами.

Сравнительная количественная оценка результатов нейропсихологического исследования с помощью «Экспресс-методики» показала значимые различия между 1-ой (иммунофенотип А) и 2-ой (иммунофенотип В) группами пациентов по общему баллу и 10 субшкалам методики (См. Таблицу 4.2.3.).

Таблица 4.2.3. Результаты выполнения «Экспресс-методики» в группе больных с иммунофенотипом А (1-я группа) и иммунофенотипом В (2-я группа)

Пробы	1 группа Иммунофенотип А	2 группа Иммунофенотип В
1.Запоминание 9 слов	0,9 *	1,7
2.Рисунок 3 геометрических фигур	0,5 *	1,2
3. Праксис позы	0,2	0,3
4 Динамический праксис	1,7 *	2,5
5.Отсроченное воспроизведение 9 слов	1,7 *	2,5
6.Тест зрительной памяти А. Бентона	6,1 *	7,1
7. Решение арифметической задачи	1,0	1,1
8. Запоминание 9 слов, имеющих общий смысловой признак	0,6 *	1,4
9. Понимание логико-грамматических конструкций	1,5 *	2,5
10. Регуляторный праксис	0,5 *	1,2
11. Пространственный праксис	0,6	0,8
12. Номинация	1,5	1,6
13. Произвольное внимание	1,5 *	2,3
14. Нейродинамика	2,2 *	3,2
Сумма	19,5 *	29,4

* - достоверность различий между группами ($p < 0,05$)

Значимые различия обнаружены при запоминании вербальных и зрительных стимулов по параметрам объема непосредственного и отсроченного запоминания, то есть эти компоненты мнестической деятельности оказались хуже у пациентов с иммунофенотипом В. Следует отметить, что и объем непосредственного запоминания по смыслу организованных стимулов у пациентов с иммунофенотипом В оказался значимо меньше. При этом у них наблюдалось больше ошибок по типу снижения избирательности при воспроизведении (побочные ассоциации).

Понимание логико-грамматических конструкций языка и конструктивная деятельность значимо хуже были у пациентов с иммунофенотипом В, что свидетельствует о снижении у них пространственного анализа и синтеза.

Значимые различия в динамической и регуляторной составляющей праксиса у пациентов с иммунофенотипом В указывают на недостаточность и снижение произвольного внимания и контроля в произвольных движениях.

Снижение нейродинамических параметров психической активности у группы пациентов с иммунофенотипом В в виде латентности включения в деятельность, колебаний продуктивности, медленного темпа, истощаемости было значимо большим, чем у группы пациентов с иммунофенотипом А.

Таким образом, нейропсихологическое исследование показывает, что в когнитивной сфере у пациентов с иммунофенотипом В по сравнению с пациентами с иммунофенотипом А выступает более значимое сочетанное снижение нейродинамических параметров психической активности, кинетических и пространственных параметров праксиса, произвольного внимания, а также запоминания новых стимулов (снижение функций подкорковых, заднелобных, теменно-височных и медиобазальных лобных структур мозга).

Глава 5

Клинико-катамнестическое исследование исходов депрессий позднего возраста

5.1. Клинические исходы депрессий позднего возраста

Одной из актуальных задач гериатрической психиатрии является изучение течения, исходов поздневозрастных депрессий и предикторов их рецидивирования. Для решения этой задачи было изучено течение и исходы депрессий в позднем возрасте на протяжении краткосрочного (1 год) и отдаленного (3-и года) катамнестического наблюдения.

Целью этого изучения является, прежде всего, разработка прогностических критериев неблагоприятного течения заболевания (частоты формирования ремиссий низкого качества с сохранением резидуальных психопатологических расстройств, частоты рецидивирования, а также развития деменции и/или наступления смерти).

Классические категории исходов поздневозрастных депрессий были разработаны в 70-е годы прошлого столетия в исследовании F. Post (Post F., 1972 [362]). В работе автор подразделяет исходы депрессий на благоприятные и неблагоприятные. Благоприятные исходы включают становление ремиссий высокого качества после рецидивов депрессии или полное выздоровление. К неблагоприятным исходам были отнесены случаи с формированием ремиссий низкого качества (с сохранением резидуальной депрессивной симптоматики) после перенесенной депрессивной фазы или хронификации депрессии. По данным литературы, не существует единого мнения в отношении таких исходов депрессий, как развитие деменции и наступление смерти. Некоторые исследователи включают деменцию и случаи смерти в категории исходов депрессии (Baldwin R.C. et al., 2006 [157]), а другие авторы рассматривают их отдельно (Hybels C.F. et al., 2005 [257]; Beekman A.T. et al., 2002 [158]).

В настоящее время поздняя депрессия признана гетерогенным расстройством с различной этиологией и сложным патогенезом. Биологические

механизмы депрессий связаны с нарушением гомеостаза моноаминергической, гамма-аминомасляной кислот и глутаматной системы, гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой оси, нейроиммунной систем и микробиоты кишечника. Нарушение работы этих систем может происходить в результате различных причин, в частности, воспаления, окислительного стресса. Эти изменения приводят к дисфункции мозговых сетей (Pitsillou E. et al., 2020 [361]).

Как уже упоминалось, важным фактором патогенеза депрессий позднего возраста являются дисрегуляция иммунной системы и системное воспаление. Несмотря на установленные связи между воспалением и специфическими симптомами депрессии, существуют противоречивые данные о том, каким образом маркеры воспаления связаны с течением депрессий позднего возраста. Поэтому актуальную проблему современных исследований в области гериатрической психиатрии представляет поиск нейробиологических коррелятов течения и исходов депрессий позднего возраста.

В работе было проведено изучение клинико–биологических предикторов течения депрессий в позднем возрасте на протяжении 3-х летнего катамнестического наблюдения, в том числе с учетом прогностического значения параметров нейровоспаления (различных иммунофенотипов).

Повторное клиническо–катамнестическое обследование этой выборки больных было проведено с интервалом в 1 и 3 года.

После прохождения стационарного лечения большинство больных из обследованной группы - 42 человека (76,4%) обращались за оказанием психиатрической помощи в клинику НЦПЗ повторно, наблюдались амбулаторно или проходили стационарное лечение. Сведения о 9 больных (16,3%) были получены в результате телефонного патронажа. Не удалось получить сведения о 4-х пациентах (7,3%). Эти больные были исключены из дальнейшего анализа.

Таким образом, в группу для последующего анализа вошел 51 человек, из них 16 мужчин (31,4%) и 35 женщин (68,6%) в возрасте от 61 до 87 лет (медиана - 69 лет) с диагнозом РДР - 34 больных (66,7%), БАР - 16 больных (31,4%) и однократным депрессивным эпизодом - 1 больная (1,9%).

Клиническая характеристика больных, вошедших в группу катамнестического наблюдения, представлена в таблице 5.1.1.

Таблица 5.1.1. Клиническая характеристика больных депрессиями позднего возраста на момент включения в исследование

Показатели	n=51
<u>Тип депрессии</u>	
С преобладанием негативной аффективности (простые апато-динамические)	27 (52,9%)
С преобладанием позитивной аффективности (тревожные и сенесто-ипохондрические)	24 (47,1%)
Возраст манифестации заболевания	54 [41; 65]
Длительность заболевания (в годах)	17 [4; 26]
Длительность индекс-депрессии до включения (в месяцах)	3 [1; 4]
Качество предшествующей ремиссии	
Полная	33 (64,7%)
Неполная	16 (31,3%)
Тяжесть депрессии по HAMD-17	23 [22; 25]
Тяжесть тревоги по HARS	19[17; 22]

Примечание: данные представлены как медиана и квартили, М [Q25; Q75]

При изучении течения депрессий в период катамнестического наблюдения (после перенесенной депрессивной фазы) к благоприятному течению были отнесены случаи становления ремиссий высокого качества и случаи рецидивов депрессии на фоне полной ремиссии. К неблагоприятному течению - случаи с формированием ремиссий низкого качества (с сохранением резидуальной психопатологической симптоматики), с возникновением на этом фоне рецидивов депрессии (по типу «двойные депрессии»), случаи хронификации депрессии, исходы в деменцию и летальные исходы.

Качество ремиссии определялось с помощью суммарной оценки баллов по шкале HAMD-17: ремиссия оценивалась как полная при суммарной оценке ≤ 7 баллов, как неполная - при суммарной оценке в 8-15 баллов, как легкий депрессивный эпизод - при суммарной оценке от 16 до 21 балла (Frank E., et al., 1991 [226]).

Общие исходы депрессий позднего возраста через 1 и 3 года наблюдения представлены в таблице 5.1.2.

Таблица 5.1.2. Исходы депрессий позднего возраста через 1 и 3 года наблюдения

Исходы	1 год (n=51)		3 года (n=51)	
	Абс.	%	Абс.	%
Благоприятные	24	47,1	23	45,1
Неблагоприятные	27	52,9	28	54,9

Как было установлено, к окончанию 1-го года наблюдения в обследуемой группе больных ремиссии хорошего качества отмечались у 24 человек (47,1%). Более чем у половины больных - 27 человек (52,9%) качество ремиссий было расценено как плохое. У таких больных после перенесенной депрессивной фазы формировались неполные ремиссии, в структуре которых отмечались резидуальные депрессивные расстройства. Больные предъявляли жалобы на наличие вялости, слабости, повышенную утомляемость, неполное восстановление прежних интересов и увлечений, ослабление уверенности в себе, сомнения, трудности в принятии решений, транзиторные диссомнические и тревожные расстройства. Часть больных отмечала забывчивость, трудности концентрации, сосредоточения внимания, более медленное выполнение текущих задач.

Повторные рецидивы депрессии в течение 1-го года наблюдения в изучаемой когорте больных отмечались у 20 человек (39,2%). Следует отметить, что у большинства из них – 19 человек (37,2%) повторная депрессивная фаза развивалась на фоне неполной ремиссии (по типу «двойных депрессий») и относилась к неблагоприятному течению и лишь у 1 пациента (1,9%) депрессивная фаза развивалась на фоне полной ремиссии. Различия в частоте рецидивирования между группами больных с неблагоприятным и благоприятным течением заболевания были статистически значимы ($p < 0.001$). Повторная госпитализация потребовалась 14 больным (27,4%). Остальные пациенты проходили лечение рецидива депрессии амбулаторно. Динамика

исходов депрессий позднего возраста на протяжении катamnестического наблюдения представлена в таблице 5.1.3.

Таблица 5.1.3. Сравнительные показатели течения депрессий позднего возраста в зависимости от сроков катamnеза

Течение депрессий	Сроки катamnеза	
	1 годг (n=51)	3года (n=51)
полная ремиссия	24 (47,1%)	23 (45,1%)
неполная ремиссия	27 (52,9%)	20 (39,2%)
хронификация депрессии	-	8 (15,7%)
Рецидивирование (депрессивная фаза):		
на фоне неполной ремиссии	19 (37,2%)*	16 (31,4%)**
на фоне полной ремиссии	1 (1,9%)	3 (5,8%)
Повторная госпитализация	14 (27,4 %)	11 (21,6%)
<u>Когнитивный статус</u>		
субъективные жалобы на снижение памяти	17 (33,3%)	16 (31,3%)
легкие когнитивные расстройства	9 (17,6%)	11 (21,5%)
деменция	0	3 (5,9%)
Наступление смерти	0	3 (5,9%)

Сравнение межгрупповых показателей с использованием коэффициента χ^2 , $p < 0.05$ /

*Обозначения: *различия между рецидивом депрессии на фоне неполной и полной ремиссии в 1-й год катamnеза;*

***различия между рецидивом депрессии на фоне неполной и полной ремиссии на 3-й год катamnеза*

При изучении когнитивного статуса больных к окончанию 1-го года наблюдения у 17 человек (33,3%) появились субъективные жалобы на снижение памяти, у 9 человек (17,6%) развилось легкое когнитивное расстройство, которое отмечали как сами больные, так и их близкие. У этих больных присутствовали объективно выявляемые легкие признаки мнестико-интеллектуального снижения с легкой забывчивостью, неполным воспроизведением недавних событий, небольшими затруднениями в определении временной схемы событий и в мыслительных операциях при полной сохранности повседневных видов активности. Признаки когнитивного

дефицита при легком когнитивном расстройстве соответствовали оценке 0,5 по шкале CDR.

В течение 1-го года катамнеза в обследуемой группе не наблюдалось исходов в деменцию или наступления смерти.

К окончанию 3-летнего периода наблюдения ремиссии хорошего качества установлены у 23 человек (45,1%), ремиссии с персистирующими резидуальными депрессивными расстройствами – у 20 человек (39,2%) и у 8 больных (15,7%) произошла хронификация депрессий. Рецидивы депрессии на фоне неполной ремиссии возникали у 16 больных (31,4%) и у 3 человек (5,8%) депрессивная фаза развилась на фоне полной ремиссии. Повторная госпитализация потребовалась 11 больным (21,6%).

При оценке когнитивного статуса через 3-и года наблюдения у 16 человек (31,4%) отмечались субъективные жалобы на снижение памяти, у 11 (21,5%) наблюдалось развитие легкого когнитивного расстройства, манифестация деменции произошла у 3-х больных (5,9%).

Как мягкое когнитивное снижение, так и случаи его перехода в деменцию отмечались у больных с неблагоприятным течением заболевания. Исходы в деменцию установлены у двух больных с хроническим течением заболевания и у одного больного с неполными ремиссиями.

К окончанию 3-х летнего периода наблюдения 3-е больных (5,9%) умерли. Следует отметить, что все эти больные также имели неблагоприятное течение заболевания в виде персистирующих депрессивных расстройств в ремиссиях. Причиной смерти была сопутствующая тяжелая соматическая патология.

Таким образом, в работе было установлено, что как на ближайшем (1 год) так и на отдаленном (3 года) этапах наблюдения у больных с поздними депрессиями преобладало неблагоприятное течение заболевания (52,9 и 54,9% соответственно). Неблагоприятные ближайшие исходы характеризовались формированием неполных ремиссий с резидуальными депрессивными расстройствами. В 37,2% случаев отмечались рецидивы заболевания, преимущественно на фоне неполных ремиссий.

При увеличении срока наблюдения до 3 лет число случаев неблагоприятных исходов выросло до 54,9% с увеличением доли неполных ремиссий до 39,2% и появлением случаев с хронификацией депрессии – 15,7%. Рецидивы депрессий чаще преобладали среди больных с неблагоприятным течением заболевания по сравнению с больными, имеющими благоприятное течение (31,3 и 5,8% соответственно).

3 больных (5,9%) умерли от сопутствующей соматической патологии к окончанию 3-х летнего периода наблюдения. У этих больных заболевание протекало неблагоприятно (в виде персистирующих депрессивных расстройств в ремиссиях).

Исход в деменцию был отмечен у 3-х больных (5,9%). У этих больных в течение 1-го года катамнеза отмечались легкие когнитивные расстройства. Случаи перехода легкого когнитивного расстройства в деменцию произошли только у больных с неблагоприятным течением заболевания: из них у двоих больных отмечалась хронификация депрессии и у одного больного - неполные ремиссии. Таким образом, формирование неполных ремиссий и хронификацию депрессии можно рассматривать как предиктор ухудшения когнитивного функционирования и прогноза заболевания в целом.

Более высокий риск развития любого типа деменции при хронической депрессии отмечается и другими авторами (Bennett S. et al., 2014 [164]; Diniz V.S. et al., 2013 [213]).

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, где подчеркивается неблагоприятное прогностическое значение резидуальных психопатологических симптомов в ремиссиях. (Kiosses D.N. et al., 2013 [277]; Deng Y. et al., 2018 [208]).

Повышенный риск рецидивирования поздних депрессий и формирование неполных ремиссий, как предиктор ухудшения прогноза заболевания, отмечается и в других исследованиях, при этом установлено увеличение в 2–3 раза частоты неполных ремиссий при депрессиях позднего возраста (по сравнению со средним возрастом), что, по мнению авторов, приводит к

ускорению процесса старения и ухудшению качества жизни пожилых больных (Mueller T.I. et al., 2004 [333]; Mulsant B.H. et al., 2006 [335]).

Неблагоприятный долгосрочный прогноз поздних депрессий с точки зрения их течения и возрастания таких исходов, как развитие деменции и повышение показателей смертности отмечен и у других исследователей (Jeuring H.W. et al., 2018 [264]; Сафонова Н.Ю. с соавт., 2021 [108]). При 4-летнем и более длительном катамнезе с увеличением срока наблюдения нарастает частота исходов в деменцию с 11 до 14,5%, а риск наступления смерти у таких больных достигает 30–33% (Яковлева О.Б. с соавт., 2011 [126]; Ряховский В.В., 2009 [95]). Изучение предикторов повышенной смертности у больных с депрессией позднего возраста, проведенном в ретроспективном когортном исследовании W. Cai и соавт. (Cai W. et al., 2020 [187]) показало, что повышенный риск смерти ассоциирован с пожилым возрастом, наличием когнитивных нарушений и сопутствующих соматических заболеваний, инвалидностью, наличием резидуальных депрессивных расстройств в ремиссиях. Возможно, меньшая частота летальных исходов в нашем исследовании связана с относительно небольшой численностью изучаемой когорты больных.

В некоторых работах по изучению прогноза депрессивных расстройств в позднем возрасте авторы отмечали уменьшение частоты неблагоприятных исходов с увеличением срока наблюдения за больными (Яковлева О.Б. с соавт., 2011 [126]). Эта тенденция могла быть связана с повышением уровня смертности и исходов в деменцию на отдаленных этапах наблюдения. При исключении из анализа таких категорий как исход в деменцию или наступлении смерти, число больных с неблагоприятными исходами в настоящем исследовании также снижалось до 43,1% на отдаленном этапе наблюдения.

Легкие когнитивные расстройства имеют важное прогностическое значение, так как представляют собой переходное состояние между нормальным старением и деменцией с повышенным риском перехода в деменцию в ближайшие 3–5 лет. Так, по данным R.C. Petersen и соавт. (Petersen R.C. et al., 2018 [358]) у лиц с легким когнитивным расстройством старше 65 лет

кумулятивная заболеваемость деменцией в течение 2 лет составила 14,9%. Аналогичный показатель для здоровых пожилых людей составляет 1-2%.

Кроме того, существуют данные, что каждый перенесенный в позднем возрасте депрессивный эпизод, особенно тяжелой депрессии, увеличивает риск прогрессирования мягких когнитивных нарушений с переходом в деменцию в 4 раза, а количество предшествующих депрессивных фаз увеличивает вероятность такой динамики. В нашем исследовании из общей группы наблюдения исход в деменцию отмечался у 5,9% больных (т.е. в 33,3% случаев мягкое когнитивное снижение к 3-му году наблюдения перешло на стадию деменции), (Сафарова Т.П., 2022 [105]).

5.2. Клинико-биологические корреляции, прогноз течения и исходов депрессий в позднем возрасте

В работе был проведен анализ течения заболевания (на протяжении 3-х летнего проспективного катамнестического наблюдения) в 2-х группах больных с разными иммунофенотипами.

В группу катамнестического наблюдения с иммунофенотипом А (группа 1) вошли 20 человек, из них 6 мужчин (30,0%) и 14 женщин (70,0%), медиана возраста М и 25% и 75% квантили [Q25; Q75] составили 68 лет [62,5; 76,5]. В соответствии с классификацией МКБ-10 у 13 больных (65,0%) был диагностирован ДЭ в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР-F33), у 7 больных (35,0%) - в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР-F31).

В группе с иммунофенотипом В (группа 2), состоящей из 31 человека, в том числе 10 мужчин (32,3%) и 21 женщина (67,7%), медиана возраста М и 25% и 75% квантили [Q25; Q75] составила 68 лет [64,0; 72,0]. У 20 больных (64,5%) был диагностирован ДЭ в рамках РДР, у 9 больных (29,0%) - в рамках БАР, и у 2 больных (6,5%) – однократный ДЭ.

Сравнительная характеристика изучаемых групп больных с различными иммунофенотипами представлена в таблице 5.2.1

Таблица 5.2.1. Сравнительная клиническая характеристика больных с различными иммунофенотипами на момент включения в исследование

Показатели	1-я группа: Иммунофенотип А (n=20)	2-я группа: Иммунофенотип В (n=31)
Диагноз		
Депрессивный эпизод	-	2 (6,5%)
РДР	13 (65%)	20 (64,5%)
БАР	7 (35%)	9 (29%)
<u>Тип депрессии</u>		
С преобладанием негативной аффективност (простые апато- адинамические)	3 (15,0%)	24 (77,4%)*
С преобладанием позитивной аффективност (тревожные и сенесто-ипохондрические) апато- адинамические тревожные и сенесто-ипохондрические	17 (85,0%)*	6 (19,3%)
Возраст манифестации заболевания	57,5 [45; 70]	54,0 [38; 64]
Длительность заболевания (в годах)	12,5 [3,5; 22,5]	17,3 [4,0; 26,0]
Длительность индекса-депрессии до включения (в месяцах)	2,0 [1,0;4,0]	3,0 [1,0;4,0]
Качество предшествующей ремиссии		
Полная	15 (75,0%)	18 (62,1%)
Неполная	5 (25,0%)	11 (37,9%)
Тяжесть депрессии (сумма баллов HAMD-17)	23,5 [22; 24,5]	23,0 [22,0; 25,0]
Выраженность тревоги по HARS	19,5 [17; 22,5]	19,0 [16; 22]
Кардиальная патология	4 (20,0%)	24 (77,4%)*

Примечание. Данные представлены как медиана и квартили, M [Q25; Q75];

** - сравнение межгрупповых показателей с использованием χ^2 статистически значимые различия по χ^2 ($p < 0.05$)*

Как видно из таблицы 5.2.1., группы больных были сопоставимы по основным клиническим параметрам. Статистически значимые межгрупповые различия отмечались в представленности клинических типов депрессий. В группе с иммунофенотипом А (1-я группа) чаще встречались депрессии с преобладанием позитивной аффективности: тревожные и сенесто-ипохондрические, в группе с иммунофенотипом В (2-я группа) депрессии были представлены преимущественно негативной аффективностью (апатико-адинамической структуры). В этой группе больные значимо чаще имели отягощенность кардиальной патологией (ишемической болезнью сердца, гипертонией), у них

отмечался более ранний возраст манифестации заболевания, большая длительность как заболевания, так и индекс-эпизода депрессивной фазы (без статистически значимых различий).

Сравнительное изучение ближайших (1 год) исходов депрессий в группах больных с различными иммунофенотипами показало статистически значимое преобладание благоприятных исходов у больных с иммунофенотипом А по сравнению с больными с иммунофенотипом В.

Так, в 1-й группе больных благоприятное течение заболевания отмечалось в 95% случаев (19 человек), в то время как во 2-й группе - в 16,1% случаев (у 5 человек) ($p=0,0012$). Неблагоприятное течение статистически значимо чаще отмечалось во 2-й группе и встречалось в 83,9% случаев (у 26 больных), а в 1-й группе – в 5% случаев (лишь у 1 больного), ($p= 0,0008$), (См. Таблицу 5.2.2.).

Таблица 5.2.2. Исходы депрессий позднего возраста через 1 и 3 года наблюдения у больных с различными иммунофенотипами

Исходы	1-я группа: Иммунофенотип А (n=20)		2-я группа: Иммунофенотип В (n=31)		Достоверность различий
	Абс.	%	Абс.	%	
	1 год				
Благоприятные/	19	95	5	16,1**	$\chi^2=10,44$, $p= 0,0012$
Неблагоприятные/	1	5	26	83,9**	$\chi^2=11,32$; $p= 0,0008$
	3 года				
Благоприятные	19	95	4	12,9**	$\chi^2=11,97$; $p= ,0005$
Неблагоприятные	1	5	27	87,1**	$\chi^2=11,77$; $p= ,0006$

*Примечания: * - сравнение межгрупповых показателей с использованием χ^2 статистически значимые различия по χ^2 ($p<0.05$), ** - χ^2 ($p<0.001$)*

Следует отметить, что в 1-й год наблюдения повторное рецидивирование депрессии отмечалось в обеих изучаемых группах больных, однако в 1-й группе рецидив депрессий наблюдался только в 5% случаев (у 1 больного) на фоне благоприятного течения заболевания, т.е. на фоне полной ремиссии, в то время как во второй группе рецидивы установлены более чем у половины больных – в

61,3% случаев (у 19 человек), причем у всех больных повторная депрессивная фаза развивалась на фоне неполных ремиссий по типу «двойных депрессий» - на фоне неблагоприятного течения заболевания. Различия в частоте рецидивирования между группами больных с различными иммунофенотипами были статистически значимы ($p=0,0012$). Повторная госпитализация в 1-й группе больных потребовалась в 5% случаев (1 больному), а во 2-й группе в 41,9% случаев (13 больным). Межгрупповые различия в частоте госпитализаций также были значимы ($p=0,023$).

Через 3 года катамнеза в 1-й группе больных (по сравнению со 2-й группой) в большинстве случаев (95%, 19 человек) также сохранялось благоприятное течение заболевания с формированием ремиссий высокого качества (без резидуальных депрессивных расстройств), во 2-й группе – только в 12,9% случаев (у 4 больных). Во 2-й группе больных преобладало неблагоприятное течение заболевания в виде сохранения неполных ремиссий и хронификации депрессий (87,1% случаев, 27 человек). Различия между группами были статистически значимы ($p<0,001$). Из них в 61,3% случаев (у 19 человек) отмечалось течение заболевания с формированием неполных ремиссий, а в 25,8% случаев (у 8 человек) произошла хронификация депрессии. Различия между группами были статистически значимы ($p<0,05$).

В течение 3-х лет наблюдения рецидивы депрессий в 1-й группе отмечены в 15% случаев (у 3 больных), из них у 2 больных депрессивные фазы развились на фоне полной ремиссии (на фоне благоприятного течения заболевания), и у 1 больного – на фоне неполной ремиссии.

Во 2-й группе рецидивы депрессии установлены в 51,6% случаев (у 16 человек), причем в 48,4% случаев (у 15 больных) депрессивная фаза развивалась по типу «двойных депрессий» и в 3,2% случаев (у 1 больного) - на фоне полной ремиссии. Различия в частоте рецидивирования между группами больных с различными иммунофенотипами оказались статистически значимыми ($p<0,05$). К 3-му году наблюдения повторная госпитализация потребовалась только во 2-й группе больных и в 35,5% случаев (11 человек) ($p<0,05$).

Следует отметить, что все больные после выписки из стационара получали поддерживающую антидепрессивную терапию. Проведенный сравнительный анализ эффективности антидепрессивной терапии, оцениваемой по средним значениям шкалы HAMD, на момент выписки больных из стационара не обнаружил статистически значимых различий между пациентами двух клинико-биологических подгрупп (таблица 5.2.3). Однако можно отметить выявленные значимые различия эффективности терапии между двумя изучаемыми подгруппами больных в период катамнестического наблюдения (как через год, так и через три года наблюдения). Эффективность была значимо выше у больных с иммунофенотипом А и депрессиями с преобладанием позитивной аффективности по сравнению с группой, характеризующейся иммунофенотипом В и депрессиями с преобладанием негативной аффективности (См. Таблицу 5.2.3).

Таблица 5.2.3. Сравнение средних суммарных показателей депрессивных расстройств (по шкале HAMD) между группами больных с различными иммунофенотипами

Средние суммарные баллы по шкале HAMD-17	1-я группа: Иммунофенотип А	2-я группа: Иммунофенотип В	Достоверность различий
На момент выписки	4,60±1,93	4,89±3,26	p=0,739
1 год	4,92±5,66	16,32±6,83**	P= 0,0000
3 года	3,57±3,32	13,75±6,64**	p=0,0000

Достоверность различий между группами: ** - $p < 0.001$

Сравнительное изучение когнитивного функционирования в двух группах больных через 1 год наблюдения показало наличие субъективных жалоб на снижение памяти в 15% случаев (у 3 больных) в 1-й группе и у 45,16% случаев (у 14 больных) во 2-й группе. Развитие легкого когнитивного расстройства амнестического типа выявлено в 29,0% случаев (у 9 человек) и только среди больных 2-й группы ($p=0,0214$).

Через 3 года наблюдения у большинства больных 1-й группы (75% случаев - 15 человек) когнитивных нарушений не были, в 25% случаев (у 5 больных)

присутствовали субъективные жалобы на снижение памяти.

В отличие от 1-й группы, во 2-й группе у большинства больных отмечались нарушения когнитивных функций разной степени выраженности: с одинаковой частотой - в 35,5% случаев (у 11 человек) отмечались субъективные жалобы на снижение памяти и 35,5% случаев (11 человек) - легкое когнитивное расстройство. В 9,7% случаев (у 3 больных) произошла манифестация деменции. Таким образом, как случаи легкого когнитивного снижения, так и случаи его перехода в деменцию были только во 2-й группе больных (См. Рисунок 5.2.1).

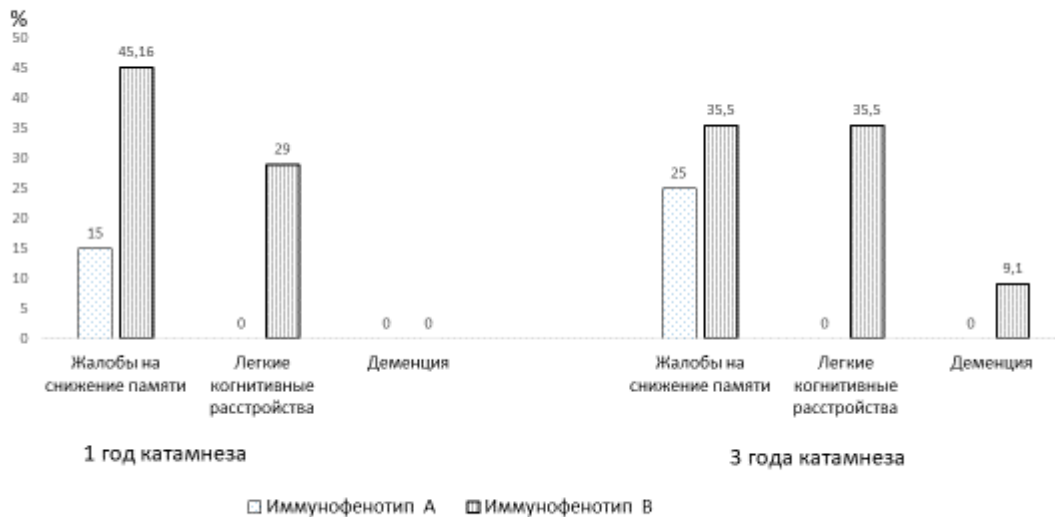


Рисунок 5.2.1. Сравнительная динамика когнитивного функционирования у больных с различными иммунофенотипами на протяжении 1 и 3-х лет катамнестического наблюдения

К окончанию трехлетнего периода наблюдения 3 больных из 2-й группы умерли от сопутствующей соматической патологии.

В заключение следует отметить, что в данном фрагменте работы впервые было проведено изучение течения депрессивных расстройств в позднем возрасте на протяжении трехлетнего динамического наблюдения с учетом их клинико-биологических особенностей, в частности иммунофенотипических характеристик.

Сравнительное изучение течения и исходов депрессий, как ближайших (1 год), так и отдаленных (3 года наблюдения) в группах больных с различными иммунофенотипами показало статистически значимое преобладание благоприятного течения заболевания у больных с иммунофенотипом А по сравнению с иммунофенотипом В.

У подавляющего большинства больных с иммунофенотипом А (в 95% случаев) отмечалось благоприятное течение заболевания с формированием качественных ремиссий как через 1 год, так и через 3 года наблюдения.

У большинства больных иммунофенотипом В, напротив, преобладало неблагоприятное течение заболевания, которое отмечалось как при краткосрочном (1 год – в 83,9% случаев), так и при долговременном наблюдении (3 года) - в 87,1% случаев. Неблагоприятное течение заболевания у больных с иммунофенотипом В характеризовалось статистически значимо более частым ($p < 0,05$) (по сравнению с больными с иммунофенотипом А) формированием неполных ремиссий с сохранением резидуальных депрессивных расстройств и развитием на их фоне повторных депрессивных фаз по типу «двойных депрессий», а также случаями хронификации депрессии к 3-му году наблюдения. Именно в этой группе больных отмечались случаи формирования деменции и летальные исходы.

В современных исследованиях показана связь процессов воспаления с неблагоприятным последующим течением заболевания (Au B. et al., 2015 [150]; Gallagher D. et al., 2017 [229]).

Наличие взаимосвязи между депрессивными симптомами, мягким когнитивным расстройством и деменцией у пожилых людей остается предметом многочисленных исследований. Авторы недавнего обзора (Wiels W., et al., 2020 [426]) приходят к заключению, что, по крайней мере, у значительной части больных депрессивные симптомы и деменция связаны между собой. Депрессия может являться фактором риска развития деменции, а также может быть продромальным симптомом деменции. Авторы приходят к выводу о необходимости дальнейших исследований для разработки прогностических

биомаркеров и терапевтических вмешательств, которые могут снизить риск «конверсии» депрессивных симптомов в деменцию у пожилых людей.

В метаанализе Mougao R.J. и соавт. (Mougao R.J., et al., 2016 [332]) было показано, что у больных с депрессией с умеренными когнитивными расстройствами риск развития деменции увеличивается в 1,28 раза.

Сравнительное изучение когнитивного функционирования в изучаемых группах через 1 год наблюдения выявило наличие субъективных жалоб на снижение памяти в 15% случаев в 1-й группе и в 45,16% случаев во 2-й группе. Развитие легкого когнитивного расстройства амнестического типа отмечалось только среди больных 2-й группы в 29,0% случаев ($p=0,0214$).

Через 3-и года наблюдения в 1-й группе в 25% случаев у больных присутствовали субъективные жалобы на снижение памяти и не отмечено случаев развития мягкого когнитивного расстройства или деменции.

Напротив, во 2-й группе нарушения когнитивного функционирования диагностированы у большинства больных: в 35,5% случаев отмечались только субъективные жалобы на снижение памяти, в 35,5% случаев - легкое когнитивное расстройство амнестического типа и в 9,7% случаев - деменция. Исходы в деменцию отмечались на фоне неблагоприятного течения заболевания у больных с мягким когнитивным расстройством (на первом году катамнестического наблюдения): у одного больного на фоне течения заболевания с неполными ремиссиями и у двух больных – на фоне хронификации депрессии. По данным литературы, наличие хронической депрессии является фактором риска развития любого типа деменции (Bennett S. et al., 2014 [164]).

Ухудшение когнитивного функционирования статистически значимо преобладало во 2-й группе больных т.е. с иммунофенотипом В.

Таким образом, в исследовании было изучено течение заболевания у депрессивных больных пожилого и старческого возраста с учетом различных клинико-биологических особенностей депрессий.

Полученные в работе данные представляют интерес и демонстрируют вовлеченность процессов нейровоспаления в дальнейшее течение заболевания. Выявленные различия в течении и исходах поздних депрессий у больных с разными иммунофенотипами и клиническими характеристиками могут служить важным прогностическим маркером течения депрессивных расстройств в позднем возрасте, что подтверждено в настоящем исследовании значимыми различиями в течении и исходах заболевания.

Иммунофенотип А характеризовался повышенной активностью как ЛЭ, так и α 1-ПИ по отношению к кластеру В ($p < 0.0000$, $p = 0.004$, соответственно), т.е. для кластера В характерны наиболее низкие показатели активности ЛЭ и α 1-ПИ. Уровни аутоантител к S-100B и ОБМ между двумя кластерами статистически не отличались.

ЛЭ является одним из маркеров воспаления. Повышение активности ЛЭ, являющейся протеолитическим ферментом нейтрофилов, служит важнейшим звеном воспалительных процессов и изменений, вследствие этого, проницаемости сосудов, в том числе при заболеваниях головного мозга - сосудов гематоэнцефалического барьера (Yang H. et al., 2019 [431]).

Предположительно, такой профиль анализируемых иммунных маркеров может быть связан с критическим нарушением проницаемости ГЭБ и /или функциональной истощенностью нейтрофилов вследствие длительно текущего воспалительного процесса.

В работе была выявлена взаимосвязь течения поздних депрессий с их клинико-биологическими особенностями.

У больных с повышенной активностью как ЛЭ, так и альфа-1 ПИ, с депрессиями круга позитивной аффективности, коморбидными с тревожными и сенесто-ипохондрическими нарушениями и с более благоприятным течением заболевания в анамнезе (с более короткими депрессивными фазами и полными ремиссиями) прогноз дальнейшего течения заболевания является более благоприятным.

Наличие у больных иммунофенотипа В, ассоциированного с пониженной активностью лейкоцитарной эластазы и альфа-1 ПИ, отражающей снижение функциональных возможностей нейтрофилов, может свидетельствовать об истощенности клеточного звена иммунитета, предположительно вследствие длительного течения патологического процесса в головном мозге. В сочетании с определенными клиническими особенностями депрессий в виде преобладания депрессий из круга негативной аффективности (апатико-адинамическими структуры), коморбидности с сердечно-сосудистой патологией, снижение активности ЛЭ является прогностическим маркером неблагоприятного течения заболевания. Полученные результаты подтверждаются и данными других исследований (Клюшник Т.П. с соавт., 2021 [53]).

Выявление значимых иммунологических корреляций между течением депрессивных расстройств в пожилом возрасте и параметрами нейровоспаления может являться важным объективным прогностическим маркером дальнейшего течения заболевания, необходимым для разработки и оптимизации стратегий профилактики и лечения рецидивов поздних депрессий и тактики ведения больных. Кроме того, иммунологические показатели могут являться маркером риска развития депрессии в позднем возрасте (Симонов А.Н. с соавт., 2020 [110]; Сафарова Т.П., 2023 [106]).

Больные, имеющие неблагоприятные клинико-биологические предикторы, нуждаются в длительном наблюдении и разработке дополнительных методов психофармакологической коррекции с целью профилактики не только рецидивов депрессии, но и прогрессирования когнитивного дефицита.

Глава 6

Оптимизация антидепрессивной терапии у больных с депрессиями позднего возраста

В настоящее время, несмотря на широкий арсенал современных антидепрессантов различных классов, лечение депрессий в старости вызывает значительные трудности, и эффективность антидепрессивной терапии в позднем возрасте до сих пор остается ниже, чем в молодом и среднем возрасте (Alexopoulos G.S., 2019 [140]; Tedeschini E. et al., 2011 [406]). Больные пожилого и старческого возраста отличаются более медленным развитием терапевтического ответа, повышенной частотой развития нежелательных эффектов препаратов, большей частотой неполных выходов из депрессий и большей частотой рецидивирования по сравнению с больными молодого и среднего возраста (Незнанов Н.Г. с соавт., 2013 [78]; Mulsant В.Н. et al., 2006 [335]; Mitchell A.J. et al., 2005 [325]).

Кроме того, одной из особенностей поздних депрессий является наличие когнитивных расстройств, своевременная идентификация которых важна для подбора соответствующей терапии и оценки прогноза последующего течения заболевания. В большинстве случаев когнитивные расстройства обратимы и редуцируются при снижении интенсивности депрессивной симптоматики. При отсутствии адекватной антидепрессивной терапии эти расстройства обнаруживают тенденцию к прогрессированию и даже развитию деменции (Panza F. et al., 2010 [353]). Депрессивные больные с когнитивными расстройствами отличаются замедлением развития терапевтического ответа, значительным повышением риска лекарственных осложнений, тенденцией к затягиванию депрессивной фазы и ухудшению качества последующей за ней ремиссии (Mitchell A.J. et al., 2005 [325]).

Новые направления исследований, направленных на улучшение профиля эффективности и безопасности препаратов для лечения депрессий основываются, наряду с моноаминовой гипотезой патогенеза депрессивных расстройств, на

разработках других концепций патогенеза депрессий. В современных обзорах литературы, посвященной обоснованию патогенетической терапии депрессий (Богдан А.Н. с соавт., 2011 [11]), подчеркивается значимая роль поражения белого вещества головного мозга (лейкоараиозиса) в развитии депрессии. Было выявлено, что у лиц пожилого возраста с депрессией отмечаются более явные и распространенные зоны гиперинтенсивности белого вещества.

В настоящее время одной из ведущих теорий этиологии и патогенеза депрессивных расстройств является теория дефицитарности нейротрофической регуляции процессов нейрогенеза и нейропластичности, сопровождающихся нарушениями синаптогенеза и синаптической пластичности, а также снижением секреции различных нейротрофических факторов (Гусев Е.И. с соавт., 2010 [27]; Marrone D.F. et al., 2004 [305]). У лиц с депрессиями отмечается снижение мозгового нейротрофического фактора, играющего важную роль в антидепрессивном эффекте терапии (Shirayama Y. et al., 2002 [385]). Нейротрофины представляют собой регуляторные белки нервной ткани, синтезирующиеся в ее клетках и оказывающие влияние на все процессы в нейронах. Любое повреждение ткани мозга приводит к активации механизмов нейропластичности, представляющей собой ответ сохранившихся нейронов на патологическое воздействие, запускающей компенсаторно-восстановительные механизмы (Marrone D.F. et al., 2004 [311]). Процессы нейропластичности и нейропротекции, таким образом, во многом являются последовательными реакциями (Гусев Е.И. с соавт., 2010 [27]). В исследованиях последних десятилетий была выявлена прямая связь между уровнем нейротрофинов и депрессией (Castrén E. et al., 2007 [192]). Именно с этим, а также с нарушением метаболизма фосфолипидов, Р субстанции и других нейрокининов, чувствительности глутаматных рецепторов, связывают развитие структурных изменений в головном мозге.

У депрессивных больных, особенно при длительно текущих хронических депрессивных состояниях, обнаружено уменьшение количества аксонов, дендритов, их толщины, длины и ветвистости. Эти процессы приводят к

уменьшению коры переднего отдела поясной и зубчатой извилины, ростральной орбитофронтальной и префронтальной коры, базальных ганглиев и к уменьшению объема гиппокампа (Sheline Y.I. et al., 2003 [380]; Kays J.L. et al., 2012 [269]; Bennett M.R., 2011 [164]).

Такие морфологические изменения при депрессиях, по предположению авторов, могут являться следствием цитотоксического действия возбуждающих аминокислот: глутамата, NMDA, а также кальция. Кроме того, при депрессиях происходит повышение содержания кортизола, возникает дефицит гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) - основного тормозного нейротрансмиттера ЦНС, отмечается частичная ишемия нервной ткани, вызванная нарушениями системного или локального мозгового кровотока (Galts C.P. et al., 2019 [230]).

С учетом этих новых данных, поиск новых терапевтических подходов к антидепрессивной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста приобретает особую актуальность и становится приоритетной задачей гериатрической психиатрии.

Исходя из современных представлений о патогенетических механизмах депрессии, можно ожидать, что повышение эффективности и безопасности лечения депрессивных расстройств может быть достигнуто путем комплексной терапии, включающей наряду с антидепрессантами и препараты с непосредственным нейропротективным, нейротрофическим и нейрометаболическим действием. Этот подход представляется особенно актуальным при лечении депрессий у пожилых пациентов, у которых наряду с депрессивными расстройствами выявляются признаки нерезко выраженной «возрастной» церебральной патологии (нейродегенеративной, церебрально-сосудистой), требующей собственной коррекции, т.е. аугментации антидепрессивной терапии.

В настоящее время большой интерес вызывают медицинские средства, обладающие мультимодальными нейропротективными, нейротрофическими и энерготропными свойствами.

Для аугментации антидепрессивной терапии в изучавшейся когорте больных у больных пожилого и старческого возраста применялись различные препараты, обладающие такими свойствами: церебролизин, цитиколин, карнитетин, этилметилгидроксипиридина сукцинат и актовегин.

Церебролизин назначали 1 месяц терапии в/в капельно в дозе 20,0 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия. Доза церебролизина повышалась постепенно с 1-го по 3-й дни терапии: от 5,0 до 20,0 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия. В течение месяца больные всего получали 20 инфузий.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат применялся в инъекционной форме (ампулы 200 мг в 4 мл) и назначался по 200 мг (4,0 мл) в/в капельно в 150 мл физиологического раствора. Всего в течение курсовой терапии было проведено 10 внутривенных инъекций – по 5 инъекций в неделю с перерывом на выходные дни. После окончания курса инфузий назначали 10 внутримышечных инъекций по 200 мг (4,0 мл) - по 5 инъекций в неделю также с перерывом на выходные дни. Курс в общей сложности составил 28 дней.

Цитиколин назначали в виде инфузий по 500 мг (4,0 мл) в 150 мл физиологического раствора (5 капельниц), затем по 1000 мг (4,0 мл) в 150 мл физиологического раствора (5 капельниц). После окончания курса в/в инфузий цитиколин назначали в виде раствора per os по 3,0 мл 2 раза в день в течение 6 недель.

Карнитетин назначался в одинаковой дозе в течение всего курса терапии. Доза карнитетина составляла 1180 мг/сут (по 2 капсулы два раза в сутки). Курс лечения составлял 8 недель.

Актовегин применяли в инъекционной форме (ампулы по 5 мл - 200 мг) и в виде таблеток по 200 мг. Первые 4 недели актовегин назначался внутримышечно в дозе 5,0 мл 1 раз в день утром (5 инъекций в неделю с перерывом на выходные дни). Последующие 4 недели актовегин назначался перорально по 200 мг 3 раза в день. Курс лечения составлял 8 недель.

Лечение антидепрессантами проводилось с применением препаратов новых поколений, имеющих разные механизмы действия: флувоксамином,

венлафаксином и агомелатином. Флувоксамин назначали в дозе 100-150 мг/сут в два приема, венлафаксин - в дозе 75-150 мг/сут в два приема, при необходимости дозу повышали до 300 мг/сут; агомелатин - 1 раз в сутки в одно и то же время вечером в дозе 25 мг в первые две недели терапии, при необходимости суточную дозу агомелатина увеличивали до максимальной - 50 мг 1 раз (вечером).

В работе был использован метод открытой сравнительной оценки стандартной и аугментированной антидепрессивной терапии. Сформированные терапевтические группы были сопоставимы по основным социо-демографическим и клиническим характеристикам (пол, возраст, тяжесть депрессии).

Для оценки терапевтической эффективности использовали стандартизованный набор оценочных шкал.

6.1. Применение церебролизина в комплексной терапии депрессий

В работе была проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности антидепрессивной монотерапии венлафаксином и комплексной терапии венлафаксином в сочетании церебролизином у больных с поздневозрастными депрессиями в условиях психиатрического стационара (Калын Я.Б. с соавт., 2014 [39]). Как известно, церебролизин является препаратом с доказанной нейропротективной и нейротрофической активностью. Основные механизмы действия церебролизина включают антиапоптотическую активность, стимуляцию нейропластичности, усиление нейрогенеза, защиту нейронов в условиях воздействия патогенных факторов (Гаврилова С.И., 2007 [15]; Гаврилова С.И. с соавт., 2021 [23]).

Эффективность церебролизина была доказана в ряде исследований по предупреждению нарастания когнитивного дефицита у лиц с синдромом мягкого когнитивного снижения и на стадии мягкой и умеренной деменции при болезни Альцгеймера (Гаврилова С.И., 2009 [16]; Гаврилова С.И. с соавт., 2010 [25]). Кроме того, эффективность церебролизина была ранее установлена при лечении эндогенных депрессий в сочетании с антидепрессантом у лиц среднего возраста (Пантелеева Г.П. с соавт., 2008 [87]). Особый интерес представляют исследования, посвященные применению церебролизина у депрессивных больных

пожилого и старческого возраста (Богдан А.Н. с соавт., 2011 [11]). В настоящей работе была изучена возможность применения церебролизина в рамках комплексной терапии лечения позднего возраста депрессий у больных в условиях геронтопсихиатрического стационара ФГБНУ НЦПЗ (Калын Я.Б. с соавт., 2014 [39]).

Всего было обследовано 40 больных в возрасте от 60 до 79 лет (средний возраст $67,14 \pm 5,73$), из них 9 мужчин (22,5%) и 31 женщина (77,5%) с депрессивным эпизодом (в соответствии с классификацией МКБ-10) различной этиологии: однократный депрессивный эпизод (ДЭ) - 2 человека (5%), депрессивная фаза в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) - 29 человек (72,5%), депрессивная фаза в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР) - 9 больных (22,5%). У больных в анамнезе отсутствовали другие психические расстройства и первичные органические заболевания.

По критериям МКБ-10 у 31 больного (77,5%) депрессия соответствовала депрессивному эпизоду средней степени тяжести, у 9 (22,5%) - легкому депрессивному эпизоду. Тревожный компонент депрессии по шкале тревоги Гамильтона составил в среднем по группе $19,21 \pm 4,65$ баллов. Уровень когнитивной деятельности большинства больных соответствовал возрастной норме со среднегрупповым показателем по шкале MMSE $26,56 \pm 2,37$ баллов.

Больные случайным образом были распределены в две группы, которые оказались сопоставимыми по основным социо-демографическим и клиническим параметрам (См. Таблицу 6.1.1.).

Таблица 6.1.1. Социо-демографическая и клинические характеристики больных с депрессиями позднего возраста на монотерапии венлафаксином (1-я группа) и комплексной терапии венлафаксином в сочетании с церебролизинем (2я группа)

Показатели	Группы больных		1-я группа (n = 20)		2-я группа (n = 20)	
	абс	%	абс.	%	абс.	%
Число больных	20	100	20	100	20	100
мужчин	4	20	5	25	5	25
женщин	16	80	15	75	15	75
Возраст (Ср ±Sd)	68,57±6,16		66,65±3,97		66,65±3,97	
Диагноз	однократный ДЭ		-	-	2	10
	РДР		17	85	12	60

БАР	3	15	6	30
Тяжесть депрессии по МКБ-10				
легкие	4	20	5	25
средние	16	80	15	75
Средняя выраженность депрессии по HAMD-17	23,0±2,48		22,1± 3,02	
Уровень когнитивного функционирования (средний балл по MMSE)	26,33± 4,92		26,80± 1,85	

1-я группа больных получала монотерапию венлафаксином в дозе 75-150 мг/сут в два приема. Во 2-й группе больные получали венлафаксин одновременно с инфузионной терапией церебролизином. Церебролизин назначали в течение 1-го месяца терапии в/в капельно в дозе 20,0 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия. Доза церебролизина повышалась постепенно с 1-го по 3-й дни терапии: от 5,0 до 20,0 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия. В течение месяца больные всего получали 20 инфузий.

Полностью курс терапии завершили 38 из 40 больных. Двое больных были досрочно исключены из терапевтической программы: в одном случае на 28 день монотерапии венлафаксином из-за ухудшения психического состояния (усиление тревоги и двигательного беспокойства), в другом случае к середине второго месяца комплексной антидепрессивной терапии из-за отсутствия положительной динамики состояния у пациента.

Анализ динамики клинических показателей выявил существенные межгрупповые различия в степени выраженности и скорости развития терапевтического эффекта (См. Таблицу 6.1.2.). Как видно из таблицы, положительная динамика различной степени выраженности наблюдалась по всем оценочным шкалам в обеих терапевтических группах. При этом показатели эффективности терапии оказались выше во 2-й группе больных, получавших комбинированную терапию венлафаксином и церебролизином. Редукция показателей по шкале HAMD-17 к 28 дню терапии в 1-й группе составила 39,11%, а во 2 группе – 59,55%, указанные различия между группами оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). К окончанию терапевтического курса показатели эффективности терапии по этой шкале также оставались более

высокими во 2 терапевтической группе, хотя различия и не достигли уровня статистической значимости.

Таблица 6.1.2. Динамика средних суммарных показателей по оценочным шкалам на монотерапии венлафаксином (1-я группа) и венлафаксином в сочетании с церберолизином (2-я группа) у больных с депрессиями позднего возраста

Показатели	Группы больных	1-я группа	2-я группа
Динамика среднего суммарного балла по шкале HAMD-17			
0 день		23,8 ± 2,48	22,10 ± 3,02
28 день терапии		14,85 ± 5,49**	9,05 ± 4,48**†
56 день терапии		10,50 ± 3,54**	7,35 ± 5,42**
% улучшения по шкале HAMD-17			
28 день терапии		39,11 ± 18,88	59,55 ± 18,68 †
56 день терапии		57,63 ± 14,49	66,93 ± 23,03
Динамика среднего суммарного балла по шкале CGI-S			
0 день		3,86 ± 0,34	3,01 ± 0,30
28 день терапии		3,0 ± 0,77	2,05 ± 0,82 †
56 день терапии		2,15 ± 0,67	1,78 ± 1,03
% улучшения по шкале CGI-S			
28 день терапии		24,26 ± 17,78	50,0 ± 20,13
56 день терапии		47,08 ± 15,70	56,58 ± 23,98
Динамика среднего суммарного балла по шкале CGI-I			
28 день терапии		2,66 ± 0,91	1,75 ± 0,78
56 день терапии		2,00 ± 0,56	1,68 ± 1,05
Динамика средней оценки по MMSE			
0 день		26,33 ± 4,92	26,80 ± 1,85
28 день терапии		27,04 ± 2,39	28,75 ± 1,37*†
56 день терапии		27,55 ± 2,18	28,68 ± 1,60*
% улучшения по шкале MMSE			
28 день терапии		2,69 ± 4,51	6,83 ± 3,25
56 день терапии		3,97 ± 3,92	6,27 ± 2,96
Динамика средней оценки теста запоминания 10 слов			
0 день		6,42 ± 1,07	6,15 ± 1,18
28 день терапии		6,66 ± 1,01	7,50 ± 1,10*
56 день терапии		6,79 ± 1,14	7,26 ± 1,41*
% улучшения по тесту запоминания 10 слов			
28 день терапии		3,26 ± 9,12	17,98 ± 9,45 †
56 день терапии		6,79 ± 1,14	14,01 ± 20,27

Примечания: различия по сравнению с исходным уровнем – *p < 0,05, **p < 0,01, различия между группами – †p < 0,05

Доля респондеров оказалась выше во 2-й терапевтической группе по сравнению с 1-й как на 28 день терапии (70,0% и 30% соответственно), так и на 56 день терапии (78,94 и 80%).

В 1-й терапевтической группе к окончанию курса терапии уровня полной терапевтической ремиссии достигли только 21,1% больных (4 чел.), у большинства пациентов отмечалась неполная ремиссия – 73,64% больных (14 чел.) и у 1 больной (5,26%) оставалось состояние легкой депрессии. К этому же времени у большинства больных 2-й группы наблюдалась полная терапевтическая ремиссия - 60,0% (12 чел.), неполная ремиссия – у 30% (6 чел.) и у 10% больных (2 человека) – состояние легкой депрессии.

Динамика редукции симптомов тревоги, оцениваемая по отдельным признакам шкалы HAMD-17, показала более быструю и выраженную положительную динамику в группе больных, получавших мультимодальную терапию антидепрессантом и церебролизином, хотя исходный уровень тревоги в обеих группах отличался незначительно (соответственно: $3,38 \pm 0,72$ и $3,15 \pm 0,93$). К 28 дню терапии отмечалось достоверное снижение уровня тревоги как в 1-й, так и во 2-й группах, однако во 2-й группе показатели редукции тревожных расстройств оказались значительно выше. К окончанию терапии показатели тревоги достоверно уменьшились и в 1-ой, и во 2-ой группах, но более выраженная их редукция отмечалась во 2-ой группе (См. Таблицу 5.1.2.).

Изучение состояния когнитивных функций показало, что до начала терапии обе группы практически не различались по уровню когнитивной деятельности. Изменения суммарного показателя по шкале MMSE во 2-й группе больных как к 28-у, так и к 56-у дню терапии отличались высокой степенью достоверности по сравнению с исходным уровнем. Улучшение показателей по шкале MMSE в 1-й группе отмечалось только на уровне тенденции к достоверности. Сравнение между группами показало более выраженное улучшение когнитивного функционирования на фоне комбинированной терапии венлафаксина и церебролизина. Так, на 28 день терапии суммарная оценка по шкале MMSE составила 28,75 баллов во 2-й группе пациентов и 27,0 баллов в 1-й группе,

принимавших только венлафаксин ($p < 0,05$). На 56 день терапии показатели составили соответственно 28,68 и 27,55 баллов (См. таблицу 5.1.2.).

Значительные межгрупповые различия наблюдались и в динамике выполнения теста на запоминание 10 слов. Хотя в обеих группах показатели теста по сравнению с исходным уровнем улучшились, но улучшение запоминания на уровне статистической значимости было только во 2-й группе ($p < 0,05$).

Таким образом, более быстрая и выраженная положительная динамика когнитивной деятельности наблюдалась в группе больных, получавших комбинированную терапию венлафаксином и церебролизином.

В терапевтических группах был проведен анализ динамики апато-адинамического и тревожного компонентов депрессий с применением оценки редукции среднего суммарного балла отдельных пунктов шкалы HAMD-17: пункты 7 и 8 соответствовали апато-адинамическим расстройствам, а пункты 9 и 10 – тревожным расстройствам (См. Таблицу 6.1.3.).

Таблица 6.1.3. Динамика суммарных баллов пунктов шкалы HAMD-17, отражающих показатели апатии и тревоги у больных с депрессиями позднего возраста на монотерапии венлафаксином (1-я группа) и венлафаксином в сочетании с церебролизином (2-я группа)

Показатели	Группы больных	1-я группа	2-я группа
Динамика среднего суммарного балла по апатии (п.7+8) шкалы HAMD-17			
0 день		3,67 ±1,06	3,90 ±1,02
28 день терапии		2,42 ±1,36*	1,35 ±1,09*
56 день терапии		1,65±1,13*	1,15 ±1,38*
% редукции апатии (п.7+8) по шкале HAMD-17			
28 день терапии		35,23±35,07	66,16±25,88
56 день терапии		54,41±33,20	72,98±30,72
Динамика среднего суммарного балла по тревоге (п.9+10) шкалы HAMD-17			
0 день		3,38 ±0,72	3,15 ±0,93
28 день терапии		2,33 ±1,23*	1,4 ±1,23*
56 день терапии		1,45±0,88*	0,57 ±1,38*
% редукции тревоги (п.9+10) по шкале HAMD-17			
28 день терапии		33,41±27,70	37,54±49,08
56 день терапии		57,08±18,86	79,44±28,31

Примечания: различия по сравнению с исходным уровнем – * $p < 0,05$;

Данный анализ показал, что редукция апато-адинамических расстройств к

28 дню терапии оказалась значительно выше во 2-й группе, по сравнению с 1-й. Редукция тревожного компонента в обеих группах не отличалась. К окончанию курсовой терапии редукция апатического компонента депрессии нарастала в обеих группах, в большей степени во 2-й группе (без статистической значимости различий).

Редукция тревожного компонента к окончанию курса терапии оказалась более высокой во 2-й терапевтической группе (межгрупповые различия не достигали статистической значимости).

Таким образом, более отчётливое сочетание транквилизирующего и активирующего действия, с преобладанием активирующего компонента, отмечалось в группе больных, получающих комплексную терапию венлафаксином и церебролизином.

Изучение переносимости проведенной терапии показало минимальную частоту побочных эффектов (ПЭ) в обеих группах: ПЭ были зарегистрированы у 10 больных (в 25% случаев). Одно нежелательное явление отмечалось у 2-х больных, два и более - у 8 больных. Преобладали ПЭ легкой и средней степени тяжести. Следует отметить более частое возникновение ПЭ терапии в 1-й терапевтической группе (у 7 больных), по сравнению со 2-й терапевтической группой (у 3 больных). У 2 пациентов курс терапии был завершён досрочно (по 1 больному в каждой группе). Прекращение терапии в обоих случаях было связано с недостаточной ее эффективностью (у выбывших пациентов отмечалось усиление чувства тревоги, сопровождающееся сомато-вегетативными симптомами): в первом случае - на 2-й неделе терапии у больной 1-й группы отмечалось усиление тревоги и внутреннего напряжения. Во втором случае у пациента 2-й терапевтической группы отмечалось усиление сомато-вегетативных проявлений тревоги: усиление чувства жара, потливости и головных болей). У остальных больных ПЭ были расценены как лёгкие, возникали преимущественно в начале лечения (на 1-й и 2-й неделе терапии). Среди них наиболее часто встречались сомато-вегетативные нарушения: повышение артериального давления, тахикардия, головные боли, ортостатизм, гипергидроз, тремор и

головокружение (См. Таблицу 6.1.4). В одном случае на 28 день терапии венлафаксином был зарегистрирован незначительный тромбоцитоз, квалифицированный как клинически незначимый. В двух случаях отмечено усиление тревоги и нарушение сна, потребовавшие дополнительного назначения транквилизаторов. Зависимости упомянутых нежелательных явлений от дозы как церебролизина, так и венлафаксина не выявлено. Также не было выявлено каких-либо специфических нежелательных явлений, а отмеченные нарушения в 70% случаях оценивались как усиление уже имевшихся у пациентов к началу лечения сомато-вегетативных симптомов.

Таблица 6.1.4. Частота НЯ у больных с депрессиями позднего возраста на монотерапии венлафаксином (1-я группа) и венлафаксином в сочетании с церебролизином (2-я группа)

Побочный эффект	1я группа (Венлафаксин)		2я группа (Венлафаксин + Церебролизин)	
	Абс.	%	Абс.	%
Повышение АД	3	15	2	10
Тахикардия	2	10	1	5
Головные боли	2	10	1	5
Гипергидроз	2	10	1	5
Ощущение жара	1	5	1	5
Тремор	2	10	1	5
Ортостатическая гипотензия	2	10	-	
Головокружение	2	10	-	
Усиление тревоги	1	5	1	5
Нарушение сна	2	10	1	5
Тошнота	1	5	1	5
Тромбоцитоз	1	5	-	

В целом проведенный анализ терапии показал хорошую её переносимость в обеих группах, но лучше переносилась комплексная терапия.

Таким образом, как монотерапия, так и комбинированная терапия венлафаксином в сочетании с церебролизином показали хороший профиль сбалансированного (в отношении показателей депрессии, тревоги и апатии) терапевтического ответа. Однако применение комбинированной антидепрессивной терапии позволяло добиться более быстрого терапевтического ответа и более выраженного эффекта по сравнению с монотерапией, что подтверждается более значимой редукцией депрессивных расстройств (в том

числе показателей выраженности тревоги и апатии) и улучшением когнитивного функционирования больных уже к окончанию 1го месяца лечения.

Следует отметить также лучшую переносимость терапии во 2-й группе больных (получающих венлафаксин в сочетании с церебролизинном).

6.2. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината (астрокса) в комплексной терапии депрессий

В работе была проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности монотерапии одним из антидепрессантов новых поколений (венлафаксина, агомелатина или флувоксамина) и комплексной антидепрессивной терапии с применением аналогичных антидепрессантов в сочетании с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (ЭМГПС) в инфузионной форме для лечения депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара.

ЭМГПС является еще одним препаратом, препятствующими дисфункции нейрональных структур в головном мозге.

ЭМГПС (астрокс) относится к классу 3-оксипиридинов и является дженериком мексидола. Структурно, так же, как и мексидол, препарат содержит этилметилгидроксипиридина сукцинат. Однако в отличие от мексидола, инъекционная форма астрокса является новой разработкой с использованием современной инновационной технологии и содержит 2% водный раствор ЭМГПС без дополнительных включений. В отличие от других препаратов ЭМГПС, астрокс не содержит стабилизатор метабисульфит натрия или динатрия эдетата, которые при инъекционном применении могут вызвать аллергические реакции и серьезные побочные эффекты, что особо значимо для пожилых пациентов.

Астрокс обладает широким спектром фармакологической активности, включающим анксиолитические, ноотропные, противосудорожные и стресспротективные свойства (Воронина Т.А. с соавт., 2016 [14]). Препарат оказывает антиоксидантное, антигипоксическое, мембраностабилизирующее действие, тормозит процессы перекисного окисления липидов, повышает

активность антиоксидантной системы ферментов, восстанавливает нарушенные структуру и функции мембран, оказывает моделирующее действие на ионные каналы, транспорт нейромедиаторов, улучшает синаптическую передачу. Препарат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов (шок, гипоксия, ишемия, травма, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация алкоголем и антипсихотическими средствами (нейролептиками), активируя энергосинтезирующие функции митохондрии и улучшая энергетический обмен в клетке.

Кроме того, астрокс уменьшает вязкость мембран и увеличивает их текучесть, повышает соотношение липиды/белок, благодаря чему регулирует активность мембраносвязанных ферментов и рецепторных комплексов, например ГАМК – бензодиазепиновый, через усиление их способности к связыванию.

В исследование было включено 50 больных: 12 мужчин (24%) и 38 женщин (76%) в возрасте от 60 до 79 лет (средний возраст $70,24 \pm 7,52$), поровну распределенных в 2 группы.

У всех больных был диагностирован депрессивный эпизод (в соответствии с классификацией МКБ-10) различной этиологии: у 39 больных (78%) – депрессивная фаза в рамках РДР, у 8 больных (16%) – в рамках БАР и у 3 больных (6%) – ДЭ (См. Таблицу 6.2.1).

Таблица 6.2.1 Сравнительная социо-демографическая и клиническая характеристика больных, получавших монотерапию антидепрессантом (1-я группа) и антидепрессантом в комбинации с ЭМГС (2-я группа) у больных с депрессией позднего возраста

Группы больных Показатели	1-я группа		2-я группа	
	Абс.	%	Абс.	%
Число больных	25	100	25	100
Распределение по полу:				
мужчин	7	28	5	20
женщин	18	72	20	80
Возраст (Ср \pm Sd)	68,43 \pm 8,06		72,13 \pm 6,45	
Диагноз:				
однократный эпизод	1	4	2	8
РДР	19	76	20	80
депрессия при БАР	5	20	3	12

Тяжесть депрессии по МКБ-10				
легкие	9	36	4	16
умеренные	16	64	21	84
Средняя выраженность депрессии по HAMD-17 (Ср ±Sd):	23,12±4,09		23,00±3,32	
Когнитивный уровень по MMSE (Ср ±Sd)	26,60±2,25		26,04±1,79	

1-я группа больных (25 человек) в течение 28 дней получала антидепрессивную монотерапию. 2-я группа больных (25 человек) получала комплексную терапию с применением одного из антидепрессантов в сочетании с астроксом. ЭМГС применялся в инъекционной форме (ампулы 200 мг в 4 мл) и назначался по 200 мг (4,0 мл) в/в капельно в 150 мл физиологического раствора. Всего в течение курсовой терапии было проведено 10 внутривенных инъекций – по 5 инъекций в неделю с перерывом на выходные дни. После окончания курса инфузий назначали 10 внутримышечных инъекций по 200 мг (4,0 мл) - по 5 инъекций в неделю также с перерывом на выходные дни. Курс в общей сложности составил 28 дней.

Обе группы были сопоставимы и не имели достоверных различий как по социо-демографическим показателям, так и по основным клиническим характеристикам до начала терапии (табл. 6.2.1). В обеих группах преобладали женщины (72% и 80% больных) в возрасте старше 65 лет. У большинства больных отмечался повторный депрессивный эпизод рекуррентного депрессивного расстройства: 76% больных в 1-й группе и 80% - во 2-й. Большинство депрессий соответствовали умеренному депрессивному эпизоду (64% и 84% больных соответственно) со средней суммарной оценкой по HAMD-17 в 23,12±4,09 балла в 1-й группе и 23,00±3,32 балла – во 2-й. Уровень когнитивной деятельности большинства больных до начала терапии определялся легкими когнитивными расстройствами со средней суммарной оценкой по MMSE в 26,60±2,25 и 26,04±1,97 балла соответственно.

Полностью курс терапии завершили 50 (100%) из 50 больных. Эффективность терапии в обеих группах пролеченных больных оказалась достаточно высокой.

Достоверная редукция депрессивной симптоматики по шкале HAMD-17 отмечалась в обеих терапевтических группах уже к 14-му дню терапии ($p < 0,01$) и продолжала нарастать к окончанию курса лечения. В 1-й терапевтической группе к 28-дню терапии средний суммарный балл по шкале HAMD-17 снизился с 23,12 до 12,56 баллов ($p < 0,01$). Во 2-й терапевтической группе к концу терапии средний суммарный балл по шкале HAMD-17 снизился с 23,00 до 8,28 баллов ($p < 0,01$). При этом в группе комбинированной терапии эффективность лечения уже с 28 дня терапии по всем показателям (средние суммарные оценки и % улучшения по шкале HAMD-17) оказалась почти в 1,5 раза выше, чем в группе с монотерапией с высокой степенью достоверности различий. Улучшение по шкале HAMD-17 к 28 дню терапии в 1-й группе составило $45,19 \pm 19,86\%$ против $63,86 \pm 18,49\%$ во 2-й ($p < 0,01$). В группе комбинированной терапии к концу 28-дневного курса большинство больных (20 человек – 80%) оказались респондерами, в то время как в группе с монотерапией – только 44% (11 человек) (См. Таблицу 6.2.2.).

Таблица 6.2.2. Сравнительная динамика средних суммарных показателей выраженности симптомов депрессии и тревоги (в баллах по шкалам HAMD-17 и HARS) на антидепрессивной монотерапии (1-я группа) и комбинированной терапии (антидепрессант + астрокс) (2-я группа)

Показатели	Группы больных	1-я группа n = 25	2-я группа n = 25
Динамика среднего суммарного балла по шкале HAMD-17:	0 день	23,12 \pm 4,09	23,00 \pm 3,32
	14 день терапии	17,16 \pm 4,35**	15,64 \pm 3,23**
	28 день терапии	12,56 \pm 4,39**	8,28 \pm 4,13***††
% улучшения по шкале HAMD-17	14 день терапии	25,54 \pm 16,31	31,97 \pm 10,18
	28 день терапии	45,19 \pm 19,86	63,86 \pm 18,49††
Количество респондеров (улучшение 50% и более по HAMD-17)	14 день терапии	1 (25%)	1 (25%)
	28 день терапии	11 (44%)	20 (80%)
Динамика среднего суммарного балла по шкале HARS:	0 день	21,16 \pm 5,43	19,88 \pm 4,67
	14 день терапии	12,68 \pm 5,17**	11,96 \pm 3,86***†

28 день терапии	11,28±4,65**	6,84 ±3,26**††
% улучшения по шкале HARS: 14 день терапии 28 день терапии	26,37±13,78 43,23±20,07	39,73±12,10†† 65,13±14,44††
Средняя оценка по MMSE: 0 день 28 день терапии	26,60±2,25 27,89±1,72**	26,04±1,71 28,16±1,43**
% улучшения по шкале MMSE: к 28 дню терапии	5,10±5,04	8,39±4,87†
Средняя оценка теста запоминания 10 слов: 0 день 28 день терапии	6,42±0,99 7,05±1,03**	5,82±0,76 7,04±0,73**
% улучшения оценки запоминания 10 слов к 28 дню терапии	10,02±14,52	21,91±13,22†
Средняя оценка теста рисования часов: 0 день 28 день терапии	8,04±1,09 8,84±0,98**	8,48±0,87 9,28±0,68**

Примечания: различия по сравнению с исходным уровнем – *p < 0,05, **p < 0,01
различия между группами – † p < 0,05, †† p < 0,01

В обеих терапевтических группах отмечалась значимая редукция тревожных расстройств, наблюдавшихся у большинства больных в структуре депрессивной фазы. Достоверное анксиолитическое действие препарата в обеих терапевтических группах отмечалось уже к 14-у дню терапии, с дальнейшей редукцией тревожных расстройств к 28-у дню терапии. Однако более выраженный и быстрый анксиолитический эффект отмечался во 2-й терапевтической группе. Статистически значимые межгрупповые различия в редукции тревожной симптоматики возникали до редукции депрессивных расстройств, уже с 14 дня терапии и сохранялись до окончания курса. Средняя степень редукции тревожных расстройств к 14-у дню терапии во 2-й группе составила 39,73±12,10% против 26,37±13,78% в 1-й группе, а к 28 дню терапии – 65,13±14,44% и 43,23±20,07% соответственно.

Динамика состояния когнитивных функций, оцениваемых по выполнению больными ряда тестов, показала улучшение когнитивного функционирования в процессе терапии в обеих терапевтических группах (таблица 6.2.2.).

Увеличение суммарной среднегрупповой оценки по шкале MMSE оказалось

достоверным как в первой, так и во второй терапевтических группах к окончанию терапевтического курса (на 28-й день терапии) по сравнению с исходной оценкой. Более выраженное улучшение когнитивного функционирования отмечалось во 2-й терапевтической группе. Средняя степень улучшения по шкале MMSE к концу 28-дневного курса во 2-й группе составила $8,39 \pm 4,87\%$ по сравнению с $5,10 \pm 5,04\%$ в 1-й группе со статистической достоверностью различий ($p < 0,01$).

По другим тестам (тест запоминания 10 слов и тест рисования часов) также отмечалась достоверная положительная динамика средних суммарных оценок к окончанию периода терапии. Степень улучшения выполнения теста запоминания 10 слов была более выражена во 2-ой терапевтической группе и составила $21,91 \pm 13,22\%$, по сравнению с $10,57 \pm 7,89\%$ в 1-й группе со статистической достоверностью различий ($p < 0,01$).

Таким образом, значимое улучшение когнитивной деятельности ($p < 0,01$) установлено как у больных, получавших антидепрессивную монотерапию, так и у пациентов, получавших комбинированную терапию одним из антидепрессантов в сочетании с астроксом. При этом более выраженная степень когнитивного улучшения наблюдалась в группе больных с комбинированной терапией (по результатам выполнения через месяц терапии теста MMSE и теста запоминания 10 слов).

Все больные закончили курс терапии без преждевременной отмены лечения. Серьезных нежелательных явлений ни в одной из групп больных отмечено не было. Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 21 пациента, т.е. у 42% из всех пролеченных больных. НЯ, наблюдаемые в процессе терапии, представлены в таблице 6.2.3.

Таблица 6.2.3. Частота нежелательных явлений на монотерапии антидепрессантом (1-я группа) и а/д в комбинации с ЭМГС (2-я группа) у пожилых больных с депрессией

Побочный эффект	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=25)	
	Абс.	%	Абс.	%
Повышение АД	2	8	4	16
Тахикардия	1	4	-	-
Головные боли	2	8	3	12
Гипергидроз	1	4	-	-
Тошнота	1	4	3	12

Ортостатическая гипотензия	3	12	4	16
Головокружение	3	12	2	8
Горечь во рту	-	-	1	4
Слабость	2	8	3	12
Сонливость	3	12	-	-

В 1-й группе НЯ отмечались у 11 больных (44%). У 5 человек наблюдалось одно, а у шести – два и более нежелательных явлений. Среди побочных эффектов терапии преобладали нарушения легкой и средней степени тяжести. Среди НЯ преобладали ортостатическая гипотензия, головокружение, сонливость.

Во 2 группе НЯ отмечались у 10 человек (40%). У половины больных (5 человек) зарегистрировано одно НЯ, у другой половины больных (5 человек) - два и более НЯ. Из НЯ чаще встречались повышение артериального давления, ортостатическая гипотензия, цефалгии, тошнота.

Все НЯ, возникшие в ходе терапии у больных 2-ой группы, были расценены как лёгкие, они возникали преимущественно в начале лечения (на первой-второй неделе). В большинстве случаев НЯ оценивались как усиление уже имевшихся у пациентов к началу лечения сомато-вегетативных симптомов.

Таким образом, комбинированная антидепрессивная терапия в сочетании с астроксом оказалась статистически значимо более эффективной, по сравнению с антидепрессивной монотерапией. Комбинированная терапия в данной группе больных была достоверно выше по всем оцениваемым показателям эффективности (изменение средних суммарных оценок по шкале HAMD-17, % улучшения и числу респондеров). Преобладающее большинство больных с комбинированной терапией (80% - 20 больных) к концу короткого 28-дневного курса оказались респондерами, по сравнению с 44% больными (11 человек) с монотерапией.

Скорость развития анксиолитического эффекта терапии и его выраженность преобладали (статистически значимо) в группе больных с комплексной терапией как к 14-му дню, так и через месяц терапии. Скорее всего, антитревожный эффект астрокса связан со способностью его действующего вещества ЭМГПС оказывать

модифицирующее влияние на бензодиазепиновые и ГАМК-рецепторы. Астрокс является модулятором мембранно-рецепторного взаимодействия, под влиянием которого ГАМК-бензодиазепиновые рецепторные комплексы переходят в состояние открытого канала, усиливая их способность к связыванию.

Когнитивная деятельность больных достоверно улучшилась на фоне лечения как в группе с монотерапией, так и с комбинированной терапией. Более выраженная степень когнитивного улучшения отмечалась в группе комбинированной терапии (по выполнению через месяц терапии теста MMSE и теста запоминания 10 слов), хотя по средним суммарным оценкам когнитивных тестов никаких достоверных межгрупповых различий к концу терапии выявлено не было. Возможно, это связано с несколькими причинами. Во-первых, наблюдавшаяся у больных обеих групп когнитивная дисфункция была легкой степени (средняя суммарная оценка по MMSE составила 26,6 баллов в группе больных с монотерапией и 26,04 в группе с комбинированной терапией) и носила вторичный по отношению к депрессии характер, исчезая на фоне редукции депрессивной симптоматики. Во-вторых, в исследовании использовались антидепрессанты нового поколения без выраженных холинолитических побочных действий. Наконец, возможно, 28-дневный курс терапии астроксом недостаточен для установления более явного когнитивного улучшения.

6.3. Применение цитиколина в комплексной терапии депрессий

К препаратам, обладающим нейропротективными свойствами, также относится цитиколин. Цитиколин и продукты его гидролиза активируют биосинтез структурных фосфолипидов мембран нейронов, способствуют повышению уровня тирозина в стриатуме, дофамина, биосинтез ацетилхолина, активируют мускариновые рецепторы в ЦНС. Доказано, что он оказывает нейропротективное действие при гипоксии и/или церебральной ишемии за счет подавления глутаматиндуцированного апоптоза, вызванных острой церебрососудистой патологией (Wignall N.D. et al., 2014 [427]; José Álvarez-Sabín et al., 2013 [265]). Кроме того, установлено, что терапевтическое действие цитиколина включает восстановление активности митохондриальной АТФ-азы.

Нейропротективное и антигипоксическое действие цитиколина было экспериментально подтверждено в ряде исследований на моделях нейродегенерации *in vivo* в виде ускорения реабсорбции церебрального отека у экспериментальных моделей, а также улучшения внимания, обучаемости, памяти на животных моделях старения мозга (Гаврилова С.И., 2014 [17]; Secades J.J., 2012 [386]). Препарат хорошо абсорбируется и остается биодоступным как при инфузионном, так и при пероральном введении (Lozano F.R., 1983 [299]).

Цитиколин, имея широкий терапевтический диапазон и хорошую переносимость, находит применение при когнитивных нарушениях нейродегенеративного, сосудистого и сочетанного генеза и острых нарушениях мозгового кровообращения (Secades J.J. et al., 2006 [385]; Roberti G. et al., 2014 [370]; Roberti G. et al., 2015 [371]).

В настоящей работе была изучена возможность повышения эффективности и безопасности антидепрессивной терапии в группе госпитализированных больных пожилого и старческого возраста посредством включения в терапевтическую схему препарата цитиколин. С этой целью был проведен анализ эффективности и безопасности монотерапии одним из антидепрессантов новых поколений: (венлафаксина, агомелатина или феварина) и комплексной антидепрессивной терапии с применением этих же антидепрессантов в сочетании с цитиколином.

Полностью курс терапии завершили 42 из 43 больных. Одна больная была досрочно исключена из терапевтической программы на второй неделе антидепрессивной монотерапии из-за ухудшения психического состояния (усиление тревоги и ипохондрических расстройств).

Эффективность терапии в обеих группах пролеченных больных оказалась достаточно высокой. Достоверная редукция депрессивной симптоматики по шкале HAMD-17 в обеих терапевтических группах была отмечена уже к 14 дню

терапии ($p<0,05$), в дальнейшем положительная динамика нарастала на протяжении всего терапевтического курса (См. Таблицу 6.3.1.).

Таблица 6.3.1 Динамика средних суммарных показателей по оценочным шкалам на антидепрессивной монотерапии (1-я группа) и комбинированной терапии антидепрессантом в сочетании с цитиколином (2-я группа) у больных с депрессиями позднего возраста

Группы Показатели	1-я группа (монотерапия а/д)	2-я группа (а/д цитиколин) +
Динамика среднего суммарного балла по шкале HAMD-17		
0 день	22,71 ±3,48	23,36± 2,25
14 день терапии	18,23 ±4,49*	16,77 ±3,81**
28 день терапии	13,2±4,28**	10,13 ±3,91***†
56 день терапии	9,05±3,87**	5,81 ±3,15***†
% улучшения по шкале HAMD-17		
14 день терапии	19,82±15,17	28,40±12,91
28 день терапии	41,23±18,91	57,16±15,53
56 день терапии	59,75±18,16	75,49±12,43
Динамика среднего суммарного балла по шкале HARS		
0 день	19,66 ±4,47	21,18± 2,93
14 день терапии	15,38 ±5,15*	14,82 ±4,44**
28 день терапии	10,35±4,00**	8,81 ±4,58**
56 день терапии	7,10±4,20**	4,18 ±2,52***†
% улучшения по шкале HARS		
14 день терапии	22,10±16,74	30,77±17,20
28 день терапии	45,10±21,77	59,88±18,01
56 день терапии	62,00±23,60	80,78±10,99†
Динамика среднего суммарного балла по шкале CGI-S		
0 день	3,71±0,56	4,00±0,30
14 день терапии	3,28±0,84	3,13±0,35**
28 день терапии	2,45±2,50**	2,31±0,56**
56 день терапии	1,90±0,64**	1,27±0,45***†
Динамика среднего суммарного балла по шкале CGI-I		
14 день терапии	3,38±0,92	2,81±0,39†
28 день терапии	2,45±0,88*	1,90±0,29*†
56 день терапии	2,00±0,72**	1,18±0,39***†
Средняя оценка по MMSE		
0 день	27,0±2,09	26,59±1,73
28 день терапии	27,75±1,65	28,68±1,39*
56 день терапии	28,10±1,51	29,18±0,85***†
% улучшения по шкале MMSE		
28 день терапии	2,79±4,07	7,15±3,44

56 день терапии	4,49±4,23	8,89±5,05
Средняя оценка теста запоминания 10 слов	7,65±1,51	
0 день	7,98±1,70	6,50±1,14
56 день терапии		7,81±1,17*
Средняя оценка теста рисования часов		
0 день	7,92±1,14	7,72±1,51
56 день терапии	8,03±1,18	8,95±1,17*

Примечания: различия по сравнению с исходным уровнем – * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$;
различия между группами – † $p < 0,05$

К окончанию 56-дневного курса лечения средний суммарный балл по шкале HAMD-17 снизился в 1-й терапевтической группе с 22,71 до 9,05 баллов. Средняя степень улучшения составила 59,7%. Во 2-й терапевтической группе средний суммарный балл по шкале HAMD-17 снизился с 23,36 до 5,81 баллов, а степень улучшения достигла 75,49%.

В обеих терапевтических группах отмечалась редукция тревожных расстройств, наблюдавшихся у большинства больных в структуре депрессивной фазы. Достоверное антитревожное действие в обеих терапевтических группах было отмечено к 14 дню терапии ($p < 0,05$ в 1-й терапевтической группе и $p < 0,01$ - во 2-й терапевтической группе), с дальнейшей редукцией тревожных расстройств на протяжении терапевтического курса. К окончанию терапии в первой терапевтической группе тревожные расстройства редуцировались на 62,0%, во второй группе – на 80,78%.

Межгрупповые различия в динамике редукции депрессивных расстройств оказались статистически достоверными к 28 дню терапии и к окончанию терапевтического курса (по шкале HAMD-17). Статистически достоверные межгрупповые различия показателей тревоги (по шкале HARS) отмечались только к окончанию терапевтического курса.

Эффективность терапии, оцениваемая по количеству респондеров и нонреспондеров, также значительно отличалась в терапевтических группах. К респондерам относились больные с редукцией депрессивных расстройств, оцениваемых по шкале HAMD-17, на 50% и выше. К 28 дню терапии долю респондеров в первой терапевтической группе составили 6 человек (28,6%), а во

2-й группе - 17 человек (77,3%), а к 56 дню терапии- 14 человек (66,6%) и 21 человек (95,5%) соответственно.

Через месяц терапии в 1-й терапевтической группе полная ремиссия была достигнута у 14,3% больных (3 чел.), неполная ремиссия – у 47, 6% (10 чел.) и легкая депрессия оставалась у 33,3% больных (7 чел.). К этому времени во 2-й терапевтической группе полной ремиссии достигли 5 человек (22,7%), неполная ремиссия наблюдалась у 16 больных (72,7%) и легкая депрессия - у 1 больной (4,7%).

К окончанию курса терапии (56 день) в 1-й терапевтической группе полной терапевтической ремиссии достигли 23,8% больных (5 чел.), у большинства пациентов отмечалась неполная ремиссия – 66,7% больных (14 чел.) и у 1 больной (4,8%) состояние было оценено как легкая депрессия. Во 2-й терапевтической группе преобладали пациенты, достигшие полной терапевтической ремиссии - 72,7% (16 чел.), неполная ремиссия отмечалась у 27,3% больных (6 человек). Через месяц терапии число больных, достигших полной терапевтической ремиссии, оказалось вдвое больше во 2-й терапевтической группе (по сравнению с 1-й), а к окончанию терапевтического курса оно превышало число полных ремиссий в 1-й группе почти в три раза.

Таким образом, скорость наступления и выраженность терапевтического эффекта оказалась выше в группе больных, получавших комбинированную терапию.

Динамика состояния когнитивных функций, оцениваемая по выполнению больными ряда тестов, показала достоверное улучшение когнитивного функционирования к окончанию терапевтического курса только во второй терапевтической группе. Достоверные изменения среднегрупповой суммарной оценки отмечались по всем шкалам, применяемым для оценки когнитивных функций: по шкале MMSE, тесту запоминания слов и тесту рисования часов (См. таблицу 6.3.1).

Таким образом, более быстрая и выраженная положительная динамика улучшения когнитивной деятельности наблюдалась в группе больных, получавших комбинированную терапию антидепрессантом в сочетании с цитиколином (Калын Я.Б. с соавт., 2016 [41]).

В целом, проведенный анализ динамики клинических показателей выявил существенные межгрупповые различия в степени выраженности и скорости развития терапевтического эффекта. Из представленных данных видно, что положительная динамика различной степени выраженности наблюдалась по всем оценочным шкалам в обеих терапевтических группах, но при этом показатели эффективности терапии по большинству из применявшихся оценочных шкал во 2-й терапевтической группе больных, получавших комбинированную терапию одним из антидепрессантов в сочетании с цитиколином, достоверно превышали аналогичные показатели в группе монотерапии.

Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 17 пациентов, т.е. у 39,5% из всех пролеченных больных. Серьезных нежелательных явлений ни в одной из групп больных отмечено не было. НЯ, наблюдаемые в процессе терапии, представлены в таблице 6.3.2.

Таблица 6.3.2. Частота нежелательных явлений на антидепрессивной монотерапии (1-я группа) и антидепрессивной терапии в комбинации с цитиколином (2-я группа) у больных позднего возраста с депрессией

Побочные эффекты	1-я группа (n=21)		2-я группа (n=22)	
	Абс.	%	Абс.	%
Повышение АД	2	9,5	-	
Тахикардия	1	4,7	-	
Головные боли	2	9,5	2	13,6
Гипергидроз	1	4,7	-	
Тошнота	1	4,7	-	
Ортостатическая гипотензия	3	14,3	-	
Головокружение	3	14,3	1	4,5
Усиление тревоги	-		3	13,6
Раздражительность	-		1	4,5
Слабость	2	9,5	1	4,5
Сонливость	3	14,3	-	
Шум в ушах	-		1	4,5

В 1-й группе НЯ отмечались у 10 больных (47,6%). У половины из них (5 человек) наблюдалось одно, а у половины – два и более нежелательных явлений. Среди побочных эффектов терапии преобладали нарушения легкой и средней степени тяжести. В этой группе больных досрочно (через две недели терапии) курс терапии был прекращён у 1 пациента. Прекращение лечения было обусловлено недостаточной эффективностью терапии: у выбывшей больной отмечалось усиление тревоги и депрессии с присоединением ипохондрического бреда.

Во 2 группе НЯ отмечались у 7 человек (31,8%). Из них одно НЯ отмечалось у 5 больных, два – у 2 больных. В этой группе чаще встречались такие НЯ, как тревожные реакции, цефалгии, раздражительность, что вероятно связано с некоторым активирующим действием терапии.

НЯ, возникшие в ходе терапии были расценены как лёгкие, они возникали преимущественно в начале лечения (на первой-второй неделе). В большинстве случаев отмеченные нарушения оценивались как усиление уже имевшихся у пациентов к началу лечения сомато-вегетативных симптомов. Лучшая переносимость терапии отмечалась во второй группе больных.

Анализ полученных данных показал, что добавление курса терапии цитиколином к антидепрессивной терапии у депрессивных больных позднего возраста способствовало значительному повышению как скорости развития терапевтического ответа, так и общей эффективности и безопасности лечения.

Улучшение когнитивного функционирования на фоне лечения цитиколином было достаточно ожидаемым, поскольку многие исследования уже доказали его эффективность при когнитивных дефицитах разной этиологии.

Способность цитиколина замедлять прогрессирование когнитивного дефицита у больных с синдромом мягкого когнитивного снижения была установлена в исследовании С.И. Гавриловой и соавт (Гаврилова С.И. с соавт.,

2011 [26]). Ряд исследований свидетельствует о положительном нейроэндокринном, нейротрофическом и нейроиммунномоделирующем эффекте препарата, за счет опосредованного действия ЦДФ-холина как агониста дофаминовых рецепторов. Это позволяет использовать цитиколин в длительной комплексной терапии болезни Паркинсона в сочетании с более низкой дозой леводопы, чем при монотерапии леводопой (Secades J.J. et al., 2006 [385]).

Было установлено, что цитиколин способен опосредованно влиять на процессы миелинизации нервных волокон. *In vitro* данный процесс регулировался протеинкиназой С, *in vivo* цитиколин потенцировал регенерацию миелина и уменьшал выраженность двигательных нарушений, неврологического дефицита, увеличивая ремиелинизацию за счет увеличения количества олигодендроцитов и их клеток-предшественников (Skrípuletz T. et al., 2015 [393]).

Эти свойства цитиколина представляются особенно актуальными и в отношении депрессий у пожилых пациентов, где наряду с депрессивными расстройствами часто выявляются признаки нерезко выраженной нейродегенеративной или церебрально-сосудистой патологии и нарушений когнитивного функционирования. Доказанную в работе способность цитиколина повышать эффективность антидепрессивной терапии, вероятно, можно связать с нормализацией гемодинамических, гипоксических и метаболических процессов, сопровождающих развитие поздних депрессий. В последние годы у пожилых депрессивных больных были выявлены изменения мозгового кровотока, снижение плотности нейронов, содержания BDNF (мозгового нейротрофического фактора), нарушение метаболизма фосфолипидов (Ishizaki J. et al., 2008 [258]). Цитиколин восстанавливает поврежденную мембрану клеток, ингибирует действие фосфолипаз, уменьшает гипоксию мозга, препятствует образованию свободных радикалов и даже предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. Повышение эффективности антидепрессивной терапии также связано со способностью цитиколина улучшать переносимость

психотропной терапии у пожилых депрессивных больных за счет устранения нейротоксического эффекта (Gruber S.A. et al., 2015 [236]).

Таким образом, применение комбинированной терапии с добавлением цитиколина позволяет добиться более быстрого развития терапевтического ответа и более выраженного эффекта по сравнению с монотерапией антидепрессантом, что подтверждается более значимой редукцией депрессивных расстройств по всем оценочным тестам в группе больных, получавших комбинированную терапию. Статистически значимые различия между группами отмечались по большинству из применявшихся оценочных шкал уже через месяц терапии. Кроме того, в группе больных, получавших комбинированную терапию, отмечалось более выраженное улучшение когнитивного функционирования. Переносимость терапии в виде уменьшения частоты НЯ также была лучше в группе больных, пролеченных цитиколином в сочетании с антидепрессантом.

6.4. Применение карнитетина в комплексной терапии депрессий

Еще одним препаратом, изученным в комплексной антидепрессивной терапии, стал карнитетин. В работе была проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности антидепрессивной монотерапии и комплексной антидепрессивной терапии с применением аналогичных антидепрессантов в сочетании с карнитетином при лечении депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара. В исследование было включено 84 больных: 23 мужчины (27,4%) и 61 женщина (72,6%) в возрасте от 60 до 79 лет (средний возраст $69,9 \pm 6,0$). У всех больных был диагностирован большой депрессивный эпизод (в соответствии с классификацией МКБ-10) различной этиологии: у 3 больных был диагностирован депрессивный эпизод, (3,6%), у 61 больного (72,6%) - депрессивная фаза в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и у 20 больных (23,8%) – в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР) (таблица 2). У больных в анамнезе отсутствовали другие психические расстройства и первичные органические заболевания.

По критериям МКБ-10, у 62 больных (73,8%) депрессия соответствовала депрессивному эпизоду средней степени тяжести, у 22 (26,2%) - легкому депрессивному эпизоду. Средняя выраженность депрессии по шкале депрессии Гамильтона составила $22,88 \pm 2,77$ балла (медиана – 23 балла)

Тревожный компонент депрессии по шкале тревоги Гамильтона составил в среднем по группе $19,34 \pm 4,0$ баллов (медиана -19,0 баллов). Уровень когнитивной деятельности большинства больных соответствовал возрастной норме со среднегрупповым показателем по шкале MMSE $27,07 \pm 1,70$ баллов (медиана – 27,0 баллов). С учётом основных демографических и клинических характеристик, больные были распределены в 2 группы. Больные первой группы (34 человека) получали терапию одним из указанных выше антидепрессантов. Больные второй группы (50 человек) одновременно с аналогичной антидепрессивной терапией получали терапию препаратом карницетин. Терапевтические группы оказались сопоставимы как по демографическим, так и по клиническим характеристикам (См. Таблицу 6.4.1.).

Таблица 6.4.1. Сравнительная социо-демографическая и клиническая характеристика больных позднего возраста с депрессией, получавших монотерапию антидепрессантом (1-я группа) и антидепрессантом в комбинации с карницетином

Группы больных	1-я группа		2-я группа	
	Абс.	%	Абс.	%
Показатели				
Число больных	34	100	50	100
Распределение по полу				
мужчин	9	26,4	14	28,0
женщин	25	73,5	36	72,0
Возраст (Ср \pm Sd)	70,9 \pm 6,1		69,3 \pm 6,4	
Диагноз:				
однократный эпизод	1	2,9	2	3,6
РДР	25	73,6	36	72,6
БАР	8	23,5	12	23,8
Тяжесть депрессии				
легкие	12	35,3	10	20
средние	22	64,7	40	80
Средняя выраженность депрессии по HAMD-17 (Ср \pm Sd)	22,35 \pm 3,16		23,24 \pm 2,44	
Средняя выраженность тревоги по HARS	19,50 \pm 4,03		19,24 \pm 3,85	
Когнитивный уровень по MMSE (Ср \pm Sd)	27,050 \pm 1,92		26,04 \pm 1,79	

L-карнитин (ЛК) — природное низкомолекулярное вещество, которое синтезируется в печени и почках человека и животных. Одна из важных функций ЛК — перенос жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий для образования в процессе окисления энергии, необходимой для функционирования всех клеток организма (Bremer J., 1983 [178]). Из ЛК в мозговой ткани, печени и почках синтезируется ацетил-L-карнитин (АЛК), который представляет собой мозгоспецифичное производное ЛК. АЛК легче, чем свободный ЛК проходит через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем и является легкодоступным субстратом для запуска энергозависимых обменных процессов в митохондриях, поставляя ацетильную группу непосредственно в матрикс митохондрий без расходования АТФ и кислорода. Поскольку нарушение функций митохондрий играет роль триггерного механизма, запускающего апоптоз-программируемую клеточную гибель, введение АЛК обеспечивает защиту митохондрии нейронов от повреждающего действия свободных радикалов (Palacios H.H. et al., 2011 [352]).

За последнее десятилетие в клинических и экспериментальных исследованиях, проводившихся в разных странах мира, изучались особенности фармакологического действия АЛК. К настоящему времени опубликована серия работ, посвященных клинико-фармакологическим эффектам АЛК. В экспериментальных исследованиях показана необходимость ЛК для осуществления нормального функционирования митохондрий и серьезные негативные последствия как для нейронов, так и для организма в целом при его дефиците (Gusev E. et al., 2003 [240]). АЛК стимулирует выработку ацетилхолина и синтез мембранных фосфолипидов (Malaguarnera M. et al., 2008 [308]). В нейронах взрослого человека в норме содержится достаточно большое количество АЛК, максимальный его уровень установлен в структурах гипоталамуса (Chiechio S. et al., 2018 [195]).

За счет улучшения энергетического обеспечения нейронов в условиях сниженного потребления кислорода АЛК защищает нейроны при ишемической гипоксии, последствия которой связаны с запуском каскада эксайтотоксических

реакций с накоплением в синаптической щели глутамата. Последний активирует NMDA-рецепторы и тем самым вызывает неконтролируемый вход кальция в нейроны и последующую их гибель (Calvani M. et al., 1999 [190]; Pettegrew J.W. et al., 1995 [359]).

Таким образом, АЛК выполняет ряд важнейших функций в организме человека: он обладает метаболическим действием (восстанавливает нарушенный клеточный энергетический метаболизм), оказывает нейропротективное действие и является источником ацетилхолина (Zhang R. et al., 2012 [436]; Bersani G. et al., 2013 [170]). Он принимает участие в целом ряде биохимических процессов: метаболизме фосфолипидов, в обеспечении активности нейрогормонов, нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов, энергообмене мозговой ткани. АЛК в последние годы рассматривается не только как энерготропный и нейротрофический агент, но и как антидепрессант с уникальным механизмом действия. Антидепрессивное действие ацетил-L-карнитина, по крайней мере частично, обусловлено его способностью ацетилировать гистоны, необходимые для экспрессии ключевых генов, влияющих на нейропластичность и в том числе на синтез нейротрофического фактора мозга BDNF и рецептора mGlu2 – регулятора глутаматергической передачи в синапсе (Nasca C. et al., 2018 [340]; Lau T. et al., 2017 [290]). В ряде исследований показано наличие у больных с депрессией изменений метаболизма жирных кислот и липидного обмена (Peet M. et al., 1998 [355]). Карнитин же может модулировать активность некоторых нейротрофических факторов, клеточных мембран, нейротрансмиттеров в нервных тканях и воздействовать на липидный обмен.

Ряд исследователей связывает антидепрессивный эффект АЛК с его способностью участвовать в регуляции метаботропных рецепторов глутамата 2 типа (mGlu2). АЛК повышает уровень ацетилированного гистона H3K27, связанного с промотором гена Grm2, увеличивает ацетилирование NF-κB p65 субъединицы, посредством чего увеличивает транскрипцию гена Grm2, отвечающего за метаботропные рецепторы глутамата в гиппокампе и префронтальной коре (Nasca C. et al., 2013 [339]).

В недавнем метааналитическом исследовании итальянских авторов, посвященном изучению антидепрессивных эффектов АЛК (Veronese N., et al., 2018 [418]), был проведен анализ литературных источников по эффективности АЛК при лечении депрессий по основным базам данных. В анализ включали рандомизированные клинические исследования (РКИ), в которых в исследуемой группе назначался только АЛК или АЛК в сочетании с антидепрессантами, а в контрольной группе назначались антидепрессанты или плацебо. Полученные в результате метаанализа сравнительные данные свидетельствуют о том, что прием АЛК в качестве монотерапии позволяет значительно уменьшить симптомы депрессии. Более того, было установлено, что АЛК оказывает действие, сопоставимое с таковым при применении антидепрессантов. Авторы отмечают, что частота НЯ при приеме АЛК схожа с частотой в группе, получавшей плацебо, и значительно ниже (на 79%), чем в группе терапии антидепрессантами.

В настоящее время патогенетический механизм антидепрессивного эффекта АЛК еще не вполне понятен. Выделяют несколько механизмов, посредством которых АЛК оказывает антидепрессивное действие. Один из них связывают с нейропластическим действием, которое АЛК оказывает на некоторые области мозга, принимающие участие в развитии депрессии, в частности, на гиппокамп (Wang S. M. et al., 2014 [421]). Другой механизм связан со способностью АЛК повышать количество нейротрофического фактора мозга и увеличивать связывание глутамата (Zanelli S. A. et al., 2005 [434]). Более того, установлено, что АЛК может приводить к увеличению экспрессии рецепторов mGLU2 в головном мозге, особенно в области гиппокампа и префронтальной зоне коры головного мозга (Wang S. M. et al., 2014 [421]).

Важную роль в патофизиологическом механизме депрессий играет нарушение метаболизма мембранных молекул и липидов (Wang S. M. et al., 2014 [421]), а также дефицит миоинозитола (Chiappelli J. et al., 2015 [194]). На моделях животных было показано, что введение АЛК приводит к увеличению миоинозитола, и это может дополнительно способствовать антидепрессивному действию (Nakamura J. et al., 1998 [338]).

Помимо этого, ряд исследований свидетельствует о том, что АЛК является потенциальным агонистом 5-HT_{1A} рецепторов, а также о его способности увеличивать выработку метаболита серотонина 5-Н1АА, что приводит к увеличению уровня серотонина в коре головного мозга (Alves C.J. et al., 2009 [142]; Levine J. et al., 2005 [296]; Smeland O. B. et al., 2012 [395]). Другие данные говорят о том, что долгосрочный прием АЛК увеличивает выход дофамина и серотонина в мезокортиколимбических областях и, возможно, защищает мозг от острого стрессового воздействия (Tolu P. et al., 2002 [410]).

Некоторые авторы полагают, что АЛК имеет иной механизм антидепрессивного действия по сравнению с классическими антидепрессантами – он может быть связан с его высокой потенциальной нейрогенетической активностью, сопровождающейся влиянием на нейрональную дифференциацию прогениторных нейронов в гиппокампе (Cuccurazzu B. et al., 2013 [205]).

При этом вызванный ацетил-L-карнитином нейрогенный эффект оказался более продолжительным, чем у классических антидепрессантов, он продолжался более 2 недель после прекращения введения препарата, тогда как после окончания введения трициклического антидепрессанта терапевтический эффект исчезал немедленно.

Другое объяснение антидепрессивного эффекта ацетил-L-карнитина было предложено T. Lau и соавт. (Lau T. et al., 2017 [290]), которые предположили, что препарат может действовать как антидепрессант через повышение уровня глиального нейротрофического фактора артемин, благодаря чему карнитин восстанавливает нейропластичность клеточных мембран, стабилизирует связанные с ними рецепторные комплексы и улучшает нейротрансмиссию. Авторы отмечают, что нейротрофическое воздействие препарата приводит к опосредованному устранению нейромедиаторного дефицита путем регуляции внутринейронального белкового синтеза с помощью нейротрофических факторов.

Таким образом, доказанные как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях прокогнитивный и антидепрессивные свойства препарата

представляются весьма перспективным обоснованием для его применения при лечении депрессий позднего возраста.

Карнидетин — отечественный препарат на основе АЛК продемонстрировал в экспериментальных условиях выраженное нейропротективное и нейротрофическое действие. При его пероральном введении экспериментальным животным (на модели БА) были выявлены его антиамнестическая активность и способность воздействовать на обучение при отсутствии нежелательных эффектов седативного или миорелаксирующего характера. По данным Т.А. Ворониной и Р.У. Островской, карнидетин сопоставим по эффективности и безопасности с зарубежными препаратами на основе АЛК (Воронина Т.А. с соавт., 2000 [13]).

Полностью курс терапии завершили 83 (97,5%) из 84 больных. Одна больная была досрочно исключена из терапевтической программы на 14 день монотерапии антидепрессантом из-за ухудшения психического состояния (усиление тревожно-ипохондрических расстройств). Эффективность терапии в обеих группах пролеченных больных оказалась достаточно высокой (См. Таблицу 6.4.2).

Таблица 6.4.2. Динамика средних суммарных показателей в баллах и % по оценочным шкалам у больных с антидепрессивной монотерапией (1-я группа) и комплексной терапией с включением карнидетина (2-я группа)

Группы больных Показатели	1-я группа -	2-я группа -
Динамика среднего суммарного балла по шкале HAMD-17		
0 день	22,35 ±2,44	23,24± 2,44
14 день терапии	16,64 ±4,22*	14,58 ±2,54*
28 день терапии	10,51±4,45**	8,10 ±3,45**†
56 день терапии	6,84±3,82**	4,60 ±2,13**†
% улучшения по шкале HAMD-17		
14 день терапии	25,63±14,97	37,01±10,02
28 день терапии	52,61±20,1	62,14±16,7††
56 день терапии	69,15±9,06	80,00±18,01††
Динамика среднего суммарного балла по шкале HARS		
0 день	19,50 ±4,03	19,24± 3,85

14 день терапии	14,00 ±4,69	11,86 ±3,16*†
28 день терапии	8,36±3,81**	6,26 ±3,96**††
56 день терапии	5,51±3,71**	3,02 ±1,62**††
% улучшения по шкале HARS		
14 день терапии	28,24±18,00	38,04±13,47 †
28 день терапии	55,50±21,13	67,29±18,45 ††
56 день терапии	70,60±21,04	84,11±8,26 ††
Динамика среднего суммарного балла по шкале CGI-S		
0 день	3,64±0,48	3,80±0,40
14 день терапии	3,02±0,79	2,74±0,56
28 день терапии	2,09±0,72*	1,76±0,68*†
56 день терапии	1,54±0,61**	1,14±0,35**††
Динамика среднего суммарного балла по шкале CGI-I		
14 день терапии	2,97±0,90	2,54±0,50*
28 день терапии	2,06±0,96*	1,70±0,76*
56 день терапии	1,63±0,74**	1,16±0,42**††

Примечания: различия по сравнению с исходным уровнем – *p < 0,05, **p < 0,01
различия между группами – † p < 0,05, †† - p < 0,01

Достоверная редукция депрессивной симптоматики по шкале HAMD-17 в обеих терапевтических группах отмечалась уже к 14 дню терапии (p < 0,05), положительная динамика продолжала нарастать на протяжении всего терапевтического курса. К окончанию 56-дневного курса лечения средний суммарный балл по шкале HAMD-17 снизился в 1-й терапевтической группе с 22,35 до 6,84 баллов. Средняя степень улучшения составила 69,15%. Во 2-й терапевтической группе средний суммарный балл по шкале HAMD-17 снизился с 23,24 до 4,60 баллов, а степень улучшения выросла в среднем до 80,0%.

В обеих терапевтических группах отмечалась редукция тревожных расстройств, наблюдавшихся у большинства больных в структуре депрессивной фазы. Достоверное антитревожное действие препарата в 1-й терапевтической группе было отмечено на 28 день терапии (p < 0,05) со снижением общих оценок шкалы HARS с 19,50 до 8,36. На 56 день терапии отмечалась дальнейшая редукция тревоги: средняя оценка по шкале HARS составила 5,51 балла. Во второй терапевтической группе статистически достоверная редукция тревоги

отмечалась уже к 14 дню терапии ($p < 0,05$). Средняя оценка по шкале HARS снизилась с 19,24 до 11,86, продолжая снижаться к 28 и 56 дню терапии, когда показатели шкалы HARS снизились до 6,26 и 3,02 балла.

Межгрупповые различия в динамике редукции депрессивных расстройств оказались статистически достоверными к 28 дню терапии и к окончанию терапевтического курса (по шкале HAMD-17). Статистически достоверные межгрупповые различия показателей тревоги (по шкале HARS) отмечались уже к 14 дню терапии и сохранялись до окончания терапии.

Эффективность терапии, оцениваемая по количеству респондеров и нонреспондеров, также значительно отличалась в терапевтических группах. К респондерам относились больные с редукцией депрессивных расстройств, оцениваемых по шкале HAMD-17, на 50% и более.

К 28 дню терапии респондерами в первой терапевтической группе оказалось 19 человек (55,88%), в то время как во 2-й терапевтической группе - 48 человек (96,0%). На 56 день терапии доля респондеров в первой терапевтической группе составила 28 человек (82,35%), во второй терапевтической группе к окончанию терапевтического курса все больные (50 человек – 100%) оказались респондерами. Через месяц терапии в 1-й терапевтической группе полная ремиссия была достигнута у 29,4% больных (10 человек), неполная ремиссия – у 50,0% (17 человек) и легкая депрессия оставалась у 17,6% больных (6 человек). Одна больная на 14-й день антидепрессивной монотерапии была досрочно исключена из терапевтической программы из-за ухудшения психического состояния. К этому времени во 2-й терапевтической группе полной ремиссии достигли 22 человека (44,0%), неполная ремиссия наблюдалась у 27 больных (54,0%) и у одной больной (2%) тяжесть депрессии увеличилась из-за усиления тревоги. К окончанию курса терапии (56 день) в 1-й терапевтической группе полной терапевтической ремиссии достигли 20 человек (58,8%), у 13 больных (38,2%) отмечалась неполная ремиссия.

Во 2-й терапевтической группе преобладали пациенты, достигшие полной терапевтической ремиссии - 42 человека (84,0%), а неполная ремиссия отмечалась у 8 больных (в 16% случаев).

Таким образом, как скорость, так и выраженность терапевтического ответа были выше в группе больных, получавших комбинированную антидепрессивную терапию.

Изменения средней суммарной оценки по шкале MMSE достоверно улучшились к окончанию терапевтического курса (на 56-й день терапии) по сравнению с исходной оценкой как в первой, так и во второй терапевтических группах. При этом более быстрое улучшение когнитивного функционирования отмечалось во 2-й терапевтической группе. Средняя степень улучшения по шкале MMSE к 28-дню лечения во 2-й группе была почти в 2 раза выше по сравнению с 1-й группой и составила 7,04% против 4,12% со статистической достоверностью различий ($p < 0,05$). К концу курса лечения степень улучшения когнитивной деятельности по шкале MMSE также оказалась значительно выше в группе комплексной терапии (8,49% против 5,77%; $p < 0,05$). По другим тестам (тест запоминания 10 слов и тест рисования часов) также отмечалась достоверная внутригрупповая положительная динамика средних суммарных оценок к окончанию терапии, которая была более выражена во 2-й терапевтической группе со статистически достоверными различиями между группами ($p < 0,05$).

Таким образом, хотя статистически достоверное улучшение когнитивных показателей на фоне редукции депрессивных расстройств отмечалось в обеих группах, однако более быстрое и выраженное улучшение когнитивных функций отмечено в группе больных, лечившихся комбинированной терапией.

Результаты проведенного исследования показали хорошую переносимость терапии антидепрессантами в обеих терапевтических группах. У 38 пациентов (45,2% от всех пролеченных больных) побочных эффектов терапии не отмечалось. Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 46 пациентов (54,8%). При этом серьезных нежелательных явлений отмечено не было. В

большинстве случаев у пациентов наблюдались одно-два НЯ легкой степени тяжести. Среди пациентов, получавших монотерапию одним из антидепрессантов (первая группа, n=34, НЯ отмечались у 22 больных (64,7%). Из них у 7 человек (31,8%) наблюдалось одно нежелательное явление, у 15 пациентов (68,2%) – два и более. Среди побочных эффектов терапии преобладали нарушения легкой и средней степени тяжести. Среди них наиболее часто наблюдались сомато-вегетативные нарушения (колебания артериального давления, тахикардия, ортостатическая гипотензия). В этой группе больных досрочно (через две недели терапии) курс терапии был прекращён у одной пациентки. Прекращение лечения было обусловлено недостаточной эффективностью терапии: у выбывшей больной отмечалось усиление тревоги и депрессии с присоединением ипохондрического бреда. Среди пациентов, получавших комбинированную терапию (вторая группа, n=50), НЯ наблюдались у 24 человек (48,8%). Из них одно НЯ отмечалось у 11 больных (45,8%), два и более – у 13 пациентов (54,2%). В этой группе чаще встречались такие НЯ, как тревожные реакции и цефалгии, что возможно связано с некоторым активирующим действием терапии. У одной пациентки, получавшей комплексную терапию венлафоксином в сочетании с карницетином, через месяц терапии отмечалось усиление тревоги, цефалгий, внутреннего напряжения, что потребовало снижения дозировки принимаемого антидепрессанта. После этого НЯ редуцировалось, и больная успешно завершила терапевтический курс, достигнув полной терапевтической ремиссии.

НЯ, возникшие у остальных больных, были расценены как лёгкие, они возникали преимущественно в начале лечения (на первой-второй неделе). Среди них наиболее частыми были тревожные реакции и сомато-вегетативные нарушения: колебания артериального давления (повышение или понижение АД), значительно реже - головные боли, тремор и головокружение (См. Таблицу 6. 4.3.).

Таблица 6.4.3. Частота нежелательных явлений у больных с антидепрессивной монотерапией (1-я группа) и комплексной терапией с включением карничетина (2-я группа)

Группы больных Побочные эффекты	1-я группа		2-я группа	
	Абс.	%	Абс.	%
Повышение АД	4	12	1	2
Тахикардия	2	6	-	-
Головные боли	3	9	4	8
Гипергидроз	1	3	-	-
Тошнота	1	3	-	-
Тремор	2	6	2	4
Ортостатическая гипотензия	3	9	2	4
Головокружение	4	12	2	4
Усиление тревоги	1	3	5	10
Раздражительность	-	-	1	2
Нарушение сна	1	3	-	-
Слабость	2	6	3	6
Сонливость	2	6	1	2
Сухость в полости рта	1	3	1	2
Запоры	-	-	1	2

В большинстве случаев отмеченные нарушения оценивались как усиление уже имевшихся у пациентов к началу лечения сомато-вегетативных симптомов.

Таким образом, анализ НЯ показал лучшую переносимость терапии во второй терапевтической группе больных (с добавлением карничетина). По сравнению с монотерапией, при комбинированной терапии реже встречались тахикардия, колебания АД и головокружения, что особенно важно для пациентов пожилого возраста, имеющих высокий риск падений.

В целом, проведенный анализ динамики клинических показателей выявил существенные межгрупповые различия в степени выраженности и скорости развития терапевтического эффекта. Из представленных данных видно, что положительная динамика различной степени выраженности наблюдалась по всем оценочным шкалам в обеих терапевтических группах. При этом показатели эффективности терапии оказались значимо выше во 2-й терапевтической группе больных, получавших комбинированную терапию одним из антидепрессантов в

сочетании с карницетином.

Таким образом, опыт применения карницетина в составе комплексной антидепрессивной терапии у больных позднего возраста показал, что аугментация антидепрессивной терапии способствовала значительному ускорению формирования терапевтического ответа и характеризовалась более высоким качеством по сравнению с антидепрессивной монотерапией, а также сопровождалась большей безопасностью лечения и приводила, кроме того, к значимому уменьшению когнитивной дисфункции.

Анализ ранее опубликованных результатов экспериментальных и клинических исследований препарата свидетельствует о серьезном терапевтическом потенциале карницетина в лечении когнитивной недостаточности при разных видах церебральной патологии: при мягкой деменции вследствие болезни Альцгеймера, церебрально-сосудистых заболеваниях и при связанных со старением нарушениях когнитивных функций (Гаврилова С.И., 2018 [18]). В плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в отделе по изучению болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств ФГБУ НЦПЗ, ранее изучалась терапевтическая эффективность, безопасность и переносимость АЛК при лечении больных с мягкой деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера или церебрально-сосудистым заболеванием. Препарат доказал свою эффективность в предотвращении нарастания когнитивного дефицита на стадии мягкой деменции как при болезни Альцгеймера, так и сосудистой деменции, причём терапевтический эффект АЛК в 2,8 раза превышал таковой при использовании плацебо (Гаврилова С.И. с соавт., 2011 [21]; Федорова Я.Б. с соавт., 2014 [118]).

Способность препаратов на основе АЛК улучшать память и другие когнитивные функции была доказана и в зарубежных исследованиях (Montgomery S.A. et al., 2003 [328]).

В работе была доказана целесообразность проведения комплексной антидепрессивной терапии с применением карницетина с целью повышения ее эффективности и безопасности при лечении депрессий у больных пожилого и

старческого возраста. Сравнительное исследование в группе пожилых больных с депрессией, получавших комплексную терапию (антидепрессант + карнитин), по сравнению с больными, получавшими антидепрессивную монотерапию, продемонстрировало более быстрое и выраженное развитие терапевтического ответа, что подтверждено более значимой редукцией депрессивных расстройств по всем оценочным тестам в группе больных, получавших комбинированную терапию. Статистически значимые различия между группами отмечались по большинству применяемых оценочных шкал уже через месяц терапии. Сочетание антидепрессантов с карнитином, обладающим нейрометаболическими, энерготропными и нейротрофическими свойствами, позволяет не только повысить эффективность лечения, но и значительно ускорить развитие терапевтического ответа и улучшить качество выхода из депрессии, то есть позволяет решить одну из основных проблем терапии депрессий позднего возраста.

Кроме того, было установлено более выраженное улучшение когнитивного функционирования у больных, получавших комплексную терапию, причем статистически достоверное улучшение когнитивных функций (по тесту MMSE) было достигнуто уже через месяц лечения комплексной терапией как у больных, получавших антидепрессивную монотерапию, так и у пациентов, получавших комбинированную терапию антидепрессантом в сочетании с карнитином. Однако более быстрое и выраженное улучшение когнитивных функций отмечено в группе больных, лечившихся комбинированной терапией.

Были установлены различия и в профиле переносимости моно- и комплексной антидепрессивной терапии в виде уменьшения частоты НЯ у больных, пролеченных карнитином в сочетании с антидепрессантом.

Таким образом, результаты проведенного анализа продемонстрировали целесообразность использования карнитина в комплексной терапии депрессий позднего возраста, что позволит значительно повысить ее эффективность за счет воздействия на различные патогенетические механизмы развития депрессии. Результаты имеют особое практическое значение для сокращения сроков

госпитализации и улучшения качества жизни пожилых депрессивных больных (Гаврилова С.И. с соавт., 2015 [22]).

6.5. Применение актовегина в комплексной терапии депрессий

В исследовании был проведен сравнительный анализ антидепрессивной монотерапии и комплексной терапии с включением в терапевтическую схему препарата актовегин, также обладающего мультимодальной активностью и нейропротективными свойствами.

Актовегин – депротеинизированный гемодериват, получаемый из крови телят методом ультрафильтрации. Актовегин состоит более чем из 200 биологически активных компонентов (аминокислоты, биогенные амины, сфинголипиды, лактат, холин и др.), обуславливающих его мультимодальную активность и плейотропные нейропротективные свойства (Muresanu D.F., 2009 [336]). Актовегин оказывает антигипоксанта́ный, антиоксидантный и ангиопротектный эффекты. Он широко применяется при когнитивных нарушениях сосудистой и нейродегенеративной природы, болезнях периферических сосудов, диабетической нейропатии (Machicao F. et al., 2012 [303]; Лысогорская Е.В. с соавт., 2015 [65]).

Нейропротективные эффекты актовегина обусловлены его антиапоптотическим и антиоксидантным действием, а также увеличением утилизации глюкозы и кислорода, приводящем к повышению метаболизма в головном мозге. Механизмы антиапоптозного эффекта связывают с активацией сигнальных путей нуклеарного фактора NF-κB (Elmlinger M.W. et al., 2011 [216]), P38MAPK и PI3K (Юринская М.М. с соавт., 2014 [124]). Антиоксидантные свойства препарата объясняются его способностью вызывать супрессию избыточной активности ядерного фермента полимеразы поли-АДФ-рибозы (ПАРП) (Dieckmann A. et al., 2011 [212]). На молекулярном уровне актовегин положительно влияет на утилизацию глюкозы и кислорода, что приводит к усилению энергетического метаболизма головного мозга (Buchmayer F. et al., 2011 [183]).

Для оценки эффективности терапии были сформированы 2 группы больных

по 21 человеку в каждой группе. Больные распределялись в две группы случайным образом. Больным 1-й группы назначалась антидепрессивная монотерапия, больным 2-й группы - комплексная терапия теми же антидепрессантами в сочетании с актовегином.

Социо-демографическая и клиническая характеристика больных представлена в таблице 6.5.1.

Таблица 6.5.1. Сравнительная социо-демографическая и клиническая характеристика пожилых больных с депрессией, получавших монотерапию антидепрессантом (1-я группа) и антидепрессантом в комбинации с актовегином

Группы больных Показатели	1-я группа		2-я группа	
	Абс.	%	Абс.	%
Число больных	21	100	21	100
Распределение по полу				
мужчин	5	23,8	7	33,3
женщин	16	76,2	14	66,7
Возраст (Ср ±Sd)	70,52±5,98		70,33±6,14	
Диагноз:				
однократный эпизод	-	-	2	9,5
РДР	17	80,9	10	47,6
БАР	4	19,1	9	42,9
Тяжесть депрессии				
легкие	8	38,1	3	14,3
средние	13	61,9	18	85,7
Средняя выраженность депрессии по HAMD-17 (Ср±Sd):	22,76±3,56		22,47±2,52	
Когнитивный уровень по MMSE (Ср ±Sd)	26,23±2,32		26,61±1,85	

Как видно из табл. 6.5.1., группы больных были сопоставимы по основным социо-демографическим и клиническим параметрам.

Проводимый терапевтический курс полностью завершили все больные.

Динамики состояния больных, определяемая по основным оценочным шкалам, представлена в таблице 6.5.2.

Таблица 6.5.2 Динамика средних суммарных показателей в баллах и % по оценочным шкалам у больных с антидепрессивной монотерапией (1-я группа) и комплексной терапией с включением актовегина (2-я группа)

Показатели	1-я группа n = 21	2-я группа n = 21
Средний суммарный балл по шкале HAMD-17		
0 день	22,76±3,56	22,48±2,52
14 день терапии	17,00±3,83**	13,90±3,40**
28 день терапии	12,61±4,28**	6,28±2,83**
56 день терапии	8,04±3,77**	3,17±2,14**
% улучшения по шкале HAMD-17		
14 день терапии	25,53±10,77	38,51±11,32†
28 день терапии	45,38±14,07	72,11±11,74††
56 день терапии	65,76±13,91	83,67±18,65††
Число респондеров (50% и более улучшение по HAMD-17)		
14 день терапии	0	3 (14,3%)
28 день терапии	8 (38,1%)	21 (100%)
56 день терапии	19 (90,5%)	21 (100%)
Средний суммарный балл по шкале HARS		
0 день	19,61±3,99	20,61±3,15
14 день терапии	14,90±4,24**	12,76±3,46**
28 день терапии	10,61±4,47**	5,43±2,56**
56 день терапии	6,42±3,94**	2,56±1,52**
% улучшения по шкале HARS		
14 день терапии	25,66±13,75	38,40±12,80†
28 день терапии	46,26±19,47	73,25±12,26††
56 день терапии	66,99±21,98	87,14±8,05††
Средняя суммарная оценка по MMSE		
0 день терапии	26,23±2,32	26,61±1,85
28 день терапии	27,38±1,74**	28,70±1,38**
56 день терапии	28,44±1,49**	29,14±1,06**
Средняя оценка теста запоминания 10 слов		
0 день терапии	6,42±0,97	6,41±0,78
56 день терапии	7,00±0,89**	7,90±1,14**
% улучшения теста запоминания 10 слов к 56 дню	10,12±15,56	23,51±13,52††
Средняя оценка теста рисования часов:		
0 день терапии	8,04±1,24	8,33±1,02
56 день терапии	8,81±1,08**	9,43±0,81**
% улучшения теста рисования часов к 56 дню	10,23±8,58	13,81±8,20
Средний суммарный балл по шкале CGI-S:		
0 день	3,67±0,58	3,86±0,35
14 день терапии	3,00±0,44**	2,62±0,59**
28 день терапии	2,28±0,56**	1,38±0,59**
56 день терапии	1,71±0,56**	1,05±0,38**

% улучшения по шкале CGI-S:		
14 день терапии	16,19±17,45	32,14±13,25†
28 день терапии	36,82±15,24	63,89±15,67††
56 день терапии	53,65±12,83	72,61±9,91††
Доля больных с разной степенью улучшения по шкале CGI-I (28 день):		
выраженное	2 - 9,5%	13 - 61,9%†
умеренное	10 - 47,6%	8 - 38,1%
минимальное	9 - 42,9 %	0 - 0
Доля больных с разной степенью улучшения по шкале CGI-I (56 день):		
выраженное	7 - 33,3%	19 - 90,5%††
умеренное	12 - 57,2%	2 - 9,5%
минимальное	2 - 9,5%	0 - 0

Примечания: достоверность различий по сравнению с исходным уровнем: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$; достоверность различий между группами: † - $p < 0,05$, †† - $p < 0,01$

Достоверная редукция депрессивной симптоматики по шкале HAMD-17 отмечалась в обеих терапевтических группах уже к 14-му дню терапии ($p < 0,01$) и продолжала нарастать к окончанию курса лечения (См. Таблицу 6.5.2.). В 1-й группе больных к 56-дню терапии средний суммарный балл по шкале HAMD-17 снизился с 22,76 до 8,04 баллов, а средняя степень улучшения составила 65,76 %. Во 2-й группе - с 22,48 до 3,17 баллов со средней степенью улучшения 83,67%. Таким образом, антидепрессивная терапия в обеих группах больных была эффективной. К концу курса терапии практически все больные оказались респондерами с улучшением состояния более 50% по шкале HAMD-17.

Вместе с тем, в группе комплексной терапии эффективность лечения к концу курса оказалась достоверно выше, чем в группе монотерапии (83,67% и 65,76% соответственно, $p < 0,01$). Достоверные межгрупповые различия в редукции депрессивной симптоматике по шкале HAMD-17 отмечались уже на 14 день терапии (улучшение на 38,51% во 2-й и 25,53% в 1-й группе, $p < 0,05$), а на 28-й (72,11% и 45,38% соответственно) и 56-й дни терапии достоверность различий только усиливалась соответственно ($p < 0,01$).

В группе комплексной терапии уже через 2 недели терапии часть больных (3 человека -14,3%) показала 50% улучшение состояния, а к 28 дню терапии все больные достигли уровня респондеров, оставаясь таковыми до конца лечения. В 1-ой группе к 14 дню терапии респондеров не было совсем, к 28 дню их доля

составила 38,1% больных (8 человек), и только к окончанию лечения - возросла до 90,5% (19 человек).

Качество выхода из депрессий также оказалось достоверно выше у больных, получавших комплексную терапию. Уже к концу первого месяца лечения во 2-й терапевтической группе у большинства больных (71,42%) отмечался хороший выход из депрессии с формированием полной лекарственной ремиссии, и только у трети больных (28,58%) сохранялись резидуальные депрессивные расстройства уровня неполной ремиссии. В отличие от этого, в 1-й терапевтической группе к 28 дню лечения у половины больных (52,38%) наблюдался неполный выход из депрессии, у трети – сохранялась легкая депрессия (33,33%), и только 3 человека (14,28%) достигали уровня полной ремиссии.

К окончанию курса терапии во 2-й терапевтической группе преобладающее число пациентов достигло полной терапевтической ремиссии (90,48%), а неполная ремиссия отмечалась у 9,52% больных. В 1-й терапевтической группе к концу лечения только 38,10% больных достигли полной терапевтической ремиссии, в то время как у большинства пациентов отмечалась неполная ремиссия (61,90% больных). К окончанию терапевтического курса число больных с полной ремиссией во 2-й группе более чем в 2 раза превышало аналогичный показатель 1-й группы с высокой степенью достоверности ($p=0,000$).

В обеих терапевтических группах отмечалась редукция тревожных расстройств, наблюдавшихся у большинства больных в структуре депрессивной фазы. Достоверное анксиолитическое действие терапии, оцениваемое по изменению среднего суммарного балла по шкале HARS, в обеих терапевтических группах отмечалось уже к 14 дню лечения с дальнейшей редукцией тревожных расстройств к 56-у дню терапии. Более выраженный и быстрый анксиолитический эффект отмечался во 2-й терапевтической группе: статистически значимые межгрупповые различия возникали уже к 14 дню терапии и сохранялись до окончания терапии. Средняя степень редукции тревожных расстройств к 14 дню терапии составила 25,66% в 1-й и 38,40% во 2-й группе ($p<0,05$), к 28 дню –

46,26% и 73,25% ($p < 0,01$) и к 56 дню - 66,99% и 87,14% ($p < 0,01$) соответственно.

Динамика показателей CGI-S и CGI-I подтвердила результаты оценок по шкалам HAMD-17 и HARS. Средние баллы по этим шкалам были достоверно ниже ($p < 0,05$) при комплексной терапии начиная со 2-й недели лечения, а к 28 дню и к окончанию терапии эти различия еще более возрастали ($p < 0,01$).

Динамика состояния когнитивных функций, оцениваемых по выполнению больными ряда тестов, показала улучшение когнитивного функционирования в процессе терапии в обеих терапевтических группах: изменения средней суммарной оценки по шкале MMSE оказались достоверными как в 1-й, так и во 2-й терапевтических группах к окончанию терапевтического курса по сравнению с исходной оценкой. Более быстрое улучшение когнитивного функционирования отмечалось во 2-й терапевтической группе. Средняя степень улучшения по шкале MMSE к 28-дню лечения во 2-й группе была в 2 раза выше по сравнению с 1-й группой и составила 8,14% против 4,66% со статистической достоверностью различий ($p < 0,01$). К концу курса лечения степень улучшения когнитивной деятельности по шкале MMSE также была несколько выше в группе комплексной терапии (9,83% против 7,76%), однако без достоверности различий.

По другим тестам (тест запоминания 10 слов и тест рисования часов) также отмечалась достоверная внутригрупповая положительная динамика средних суммарных оценок к окончанию периода терапии. Однако достоверные межгрупповые различия были выявлены только по тесту запоминания 10 слов. Степень улучшения выполнения этого теста была более выражена во 2-ой терапевтической группе и составила 23,51% по сравнению с 10,12% в 1-й группе со статистической достоверностью различий ($p < 0,01$).

Таким образом, более быстрое и выраженное улучшение когнитивных функций отмечалось в группе больных с комбинированной терапией.

Переносимость терапии в обеих группах пациентов была хорошей, ни один больной не был исключен из исследования из-за нежелательных явлений (НЯ). НЯ, наблюдавшиеся в ходе исследования, возникали преимущественно в начале лечения и не требовали отмены терапии. В 1-й группе НЯ отмечались у 9 больных

(42,8%). Среди них преобладали нарушения легкой и средней степени тяжести в виде повышения АД, тошноты, слабости и сонливости. Во 2 группе НЯ отмечались у 6 человек (28,5%). В этой группе чаще встречались легкие НЯ в виде тошноты, сухости и ощущения горечи во рту. Они отмечались преимущественно на первой-второй неделе лечения и в большинстве случаев расценивались как усиление уже имевшейся у пациентов до начала терапии симптоматики. НЯ терапии отмечались более часто в 1-й группе больных, чем во 2-й, хотя различия между ними не достигали степени достоверности.

Таким образом, в работе была доказана возможность повышения эффективности антидепрессивной терапии у больных позднего возраста при сочетании антидепрессантов с актовегином: комплексная антидепрессивная терапия сопровождалась развитием более раннего терапевтического ответа и лучшим качеством выхода из депрессий.

Эффективность комплексной терапии с актовегином к окончанию курсовой терапии оказалась достоверно выше по всем критериям эффективности по сравнению с монотерапией антидепрессантами. Редукция тревожной симптоматики повторяла модель редукции депрессивных симптомов, что говорит о наличии одновременного сбалансированного воздействия комплексной терапии как на симптомы депрессии, так и тревоги, что позволяет использовать ее при разных типах депрессии, не вызывая гиперстимуляции и повышения суицидального риска.

Важным результатом работы явилось доказательство развития более быстрого терапевтического ответа при использовании комплексной антидепрессивной терапии в сочетании с актовегином. Достоверные различия в редукции депрессивной симптоматики между двумя группами отмечались уже через 2 недели терапии ($p < 0,05$), а к 4 неделям преимущество комплексной терапии неуклонно возрастало (72,1% и 45,4% снижение средней суммарной оценки по шкале HAMD-17 по сравнению с исходной с $p < 0,01$). При этом в группе больных с комплексной терапией через 4 недели терапии уже все больные были респондерами, в то время как в группе с монотерапией 50% снижение

депрессивных симптомов отмечалось только у 38,1% больных. Улучшение когнитивной деятельности отмечалось в обеих группах больных на фоне редукции депрессивных расстройств, однако при комплексной терапии с включением актовегина редукция когнитивной недостаточности происходила раньше и была более выраженной. Полученные данные совпадают с результатами других исследователей об эффективности актовегина при лечении когнитивных расстройств разной этиологии (Селезнева Н.Д. с соавт., 2009 [109]; Бархатов Д.Ю. с соавт., 2010 [8]).

6.6 Сравнительный анализ результативности разных видов антидепрессивной монотерапии и комплексной терапии

В данном разделе работы представлен обобщающий анализ сравнительной результативности разных видов антидепрессивной монотерапии и комплексной терапии, включавшей наряду с антидепрессантами препараты с нейропротективными и нейротрофическими свойствами (Сафарова Т.П. с соавт., 2019 [99]). В общей сложности были проанализированы результаты терапии у 152 больных с депрессиями: 39 мужчин (25,76 %) и 113 женщин (74,3 %) в возрасте от 60 до 79 лет (средний возраст $69,1 \pm 6,7$). Из них 44 пациента (1-я группа) были пролечены только антидепрессантами, 108 человек (2-я группа) лечились комплексной терапией с использованием тех же антидепрессантов в сочетании с одним из нейропротективных препаратов (церебролизин, карнитетин, цитиколин, этилметилгидроксисукцинат, актовегин). И в обеих группах больных применяли антидепрессанты нового поколения с различным механизмом действия: венлафаксин, агомелатин и флувоксамин. Наиболее часто в обеих группах использовали венлафаксин (44,7 и 41,7 % случаев соответственно). Частота использования агомелатина и флувоксамина была почти в 2 раза реже без достоверных различий между группами. Венлафаксин применялся дважды в день в дозе 75–150 мг/сут, при необходимости дозу повышали до 300 мг/сут. Агомелатин назначали 1 раз в сутки в одно и то же время вечером (вечером) в дозе 25 мг (1 таблетка) в первые две недели терапии. При необходимости суточную дозу агомелатина увеличивали до максимальной

дозы 50 мг 1 раз (вечером). Флувоксамин назначали дважды в день в дозе 100–150 мг/сут. В группе комплексной терапии одновременно с одним из указанных антидепрессантов применяли те или иные нейропротективные препараты. Церебролизин назначали инфузионно: 20 внутривенных капельных инфузий в дозе 20,0 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия. Карницетин назначали в течение всего курса терапии (8 недель) в дозе 1000 мг/сут (по 2 капсулы два раза в день). Цитиколин назначали инфузионно – 500 мг (4,0 мл) в/в капельно в 150 мл физиологического раствора № 5, затем – по 1000 мг (4,0 мл) в/в капельно в 150 мл физиологического раствора № 5. После окончания курса внутривенных инфузий лечение продолжали перорально в виде натриевого раствора по 3,0 мл 2 раза в день в течение 6 недель. Этилметилгидроксисукцинат назначали по 200 мг (4,0 мл) в/в капельно в 150 мл физиологического раствора № 10, а затем в виде 10 внутримышечных инъекций в той же дозировке по 200 мг (4,0 мл), с перерывами на выходные дни. Общая продолжительность курса терапии составила 28 дней. Актовегин назначали первые 4 недели внутримышечно в дозе 5,0 мл (200 мг) 1 раз в день утром (5 инъекций в неделю с перерывом на выходные дни). Последующие 4 недели актовегин назначали перорально в таблетках по 200 мг 3 раза в день.

Сравнительная социо-демографическая и клиническая характеристика больных представлена в таблице 6.6.1.

Таблица 6.6.1 Сравнительная социо-демографическая и клиническая характеристика больных позднего возраста с депрессией, получавших монотерапию антидепрессантом (1-я группа) и комплексную антидепрессивную терапию (2 группа)

Группы Показатели	1-я группа		2-я группа	
	Абс.	%	Абс.	%
Число больных	44	100	108	100
Распределение по полу				
мужчин	12	27,3	27	25,0
женщин	32	72,7	81	75,0
Возраст (Ср ±Sd)	68,36±7,20		69,45±6,55	
Диагноз: однократный эпизод	1	2,3	7	6,5

РДР	33	75,0	71	67,7
БАР	10	22,7	30	27,8
Средняя выраженность депрессии по HAMD-17 (Ср ±Sd)	23,29±3,6		22,84 ±2,8	
Средняя выраженность тревоги по HARS	21,31±4,9		20,32±3,7	
Когнитивный уровень по MMSE (Ср ±Sd)	26,60±2,25		26,04±1,79	

Соотношение мужчин и женщин было практически одинаковым в обеих группах (примерно 1:3). Средний возраст больных не имел межгрупповых различий и составил в группе с монотерапией - $68,36 \pm 7,7$ года, в группе с комплексной - $69,45 \pm 6,5$ лет. Нозологически преобладали пациенты с рекуррентным депрессивным расстройством (75,0% в группе с монотерапией и 67,7% - с комплексной). На втором месте по частоте были больные с депрессивными фазами из круга БАР (22,7% и 27,8% соответственно). В единичных случаях отмечались однократные депрессии.

У большинства больных обеих групп наблюдалась характерная для пожилого возраста соматическая поликоморбидность. В среднем на каждого больного с монотерапией приходилось $4,0 \pm 1,7$ сопутствующих соматических заболеваний, в группе с комплексной терапией - $3,5 \pm 1,3$ заболевания без статистически достоверных различий ($t=1.55$, $p=0,122$). По количеству сосудистых заболеваний (ГБ, церебро-сосудистая недостаточность, кардиальная патология и диабет) обе группы также статистически не отличались. Среднее количество сосудистых заболеваний на одного пациента в группе с монотерапией составило $2,0 \pm 1,1$ заболевания, в группе с комплексной - $1,9 \pm 1,0$ без достоверных межгрупповых различий ($t= 0,97$, $p = 0.335$). Частота встречаемости ГБ в обеих группах была практически одинаковой (79,6% и 80,6% больных соответственно).

Практически у всех больных обеих групп (100,0% и 97,2% соответственно) выявлялись те или иные отклонения на МРТ головного мозга, наиболее частыми из которых являлись сочетанные сосудисто-атрофические изменения. Частота

таких отклонений в группе с монотерапией составляла 67,4%, в группе с комплексной терапией – 66,0%. Наличие диффузного поражения подкоркового белого вещества мозга также встречалось с одинаковой частотой в обеих группах (48,8% и 42,1% соответственно).

У большинства больных обеих групп длительность депрессии до включения в исследование была 5 месяцев и менее (63,6% больных в группе с монотерапией и 74,1% - в группе с комплексной терапией).

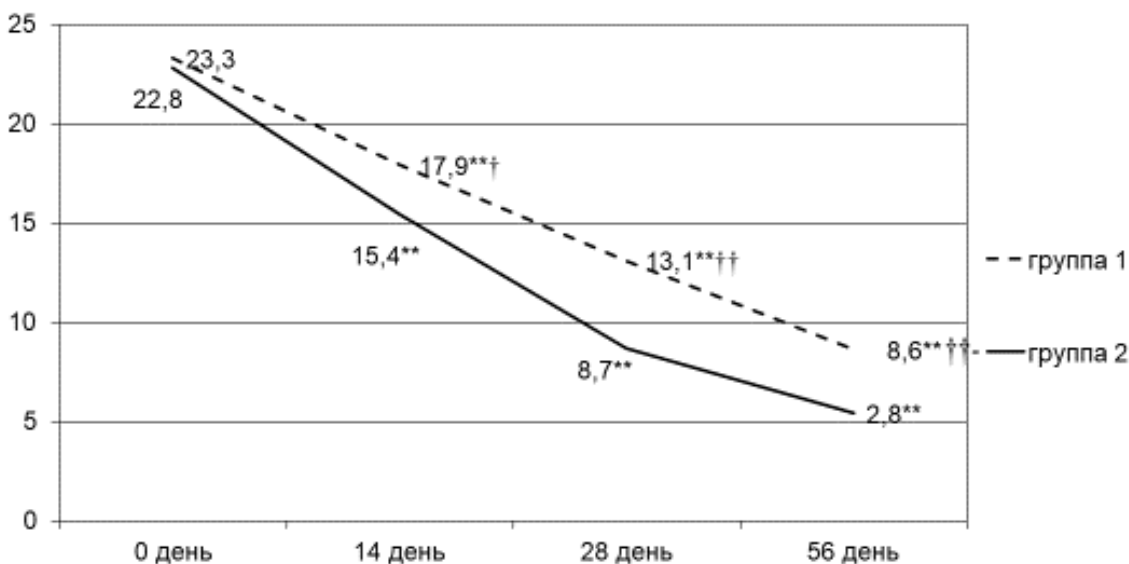
Тяжесть депрессии до начала терапии (средняя суммарная оценка HAMD) была практически одинаковой в обеих группах больных ($23,29 \pm 3,6$ и $22,84 \pm 2,8$ баллов соответственно). Тяжесть тревожных расстройств по средней суммарной оценке HARS была также сходной у больных обеих групп ($21,31 \pm 4,9$ и $20,32 \pm 3,7$ баллов соответственно). Доля тоскливо-тревожных депрессий в обеих группах была одинаковой и составляла 45,4% в группе с монотерапией и 44,5% - в группе комплексной терапии. В группе комплексной терапии несколько чаще встречались простые адинамические депрессии (46,3% vs 25% без достоверности различий), в группе с монотерапией – сложные сенесто-ипохондрические депрессии (30,6% vs 9,2%).

Наконец, обе группы не отличались по исходному уровню когнитивной деятельности. Средняя суммарная оценка MMSE до начала терапии в группе с монотерапией составила $26,60 \pm 2,25$ баллов, а в группе с комплексной терапией – $26,04 \pm 1,79$ балла.

Таким образом, обе группы больных не имели значимых различий по основным клиническим параметрам и подходили для проведения сравнительного анализа.

Полностью курс лечения был завершён у 148 (96,0 %) из 152 больных. В 1-й группе у двух больных монотерапия была досрочно прервана на начальном этапе из-за усиления тревоги и ипохондрических расстройств и у одного больного – из-за возникновения аллергической реакции. В группе с комплексной терапией одна больная была исключена к середине второго месяца лечения из-за отсутствия положительной динамики состояния.

Сравнительный анализ показателей эффективности терапии в 1-й и 2-й группах, оцениваемый по изменению средних суммарных оценок HAMD-17 в баллах (См. Рисунок 6.6.1.), показал значимо более быструю и выраженную редукцию депрессивной симптоматики у больных, получавших комплексную антидепрессивную терапию. Уже к 28 дню среднее улучшение по HAMD-17 в группе больных с комплексной терапией достигало 62,14% по сравнению с 43,9% у больных с монотерапией ($p < 0.001$). К окончанию терапевтического курса в группе комплексной терапии редукция депрессивной симптоматики составила 76,3% против 63,1% в группе с монотерапией ($p < 0.001$).



Достоверность различий между группами: † - $p < 0,005$; †† - $p < 0,001$
 Достоверность различий внутри группы: ** - $p < 0,001$

Рисунок 6.6.1. Терапевтическая динамика средних суммарных показателей выраженности симптомов депрессии по шкале HAMD-17 (в баллах) у больных с антидепрессивной монотерапией (группа 1) и комплексной терапией (антидепрессантами + нейропротектор) (группа 2).

Результаты исследования также продемонстрировали более быстрый и выраженный анксиолитический эффект при применении комплексной

антидепрессивной терапии по сравнению с монотерапией антидепрессантами (См. Рисунок 6.6.2.).

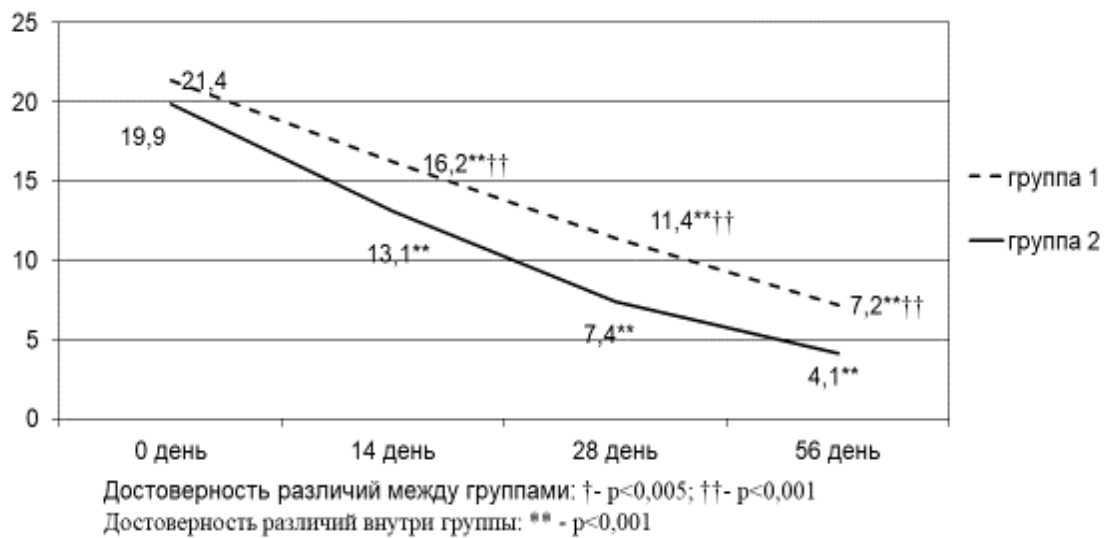
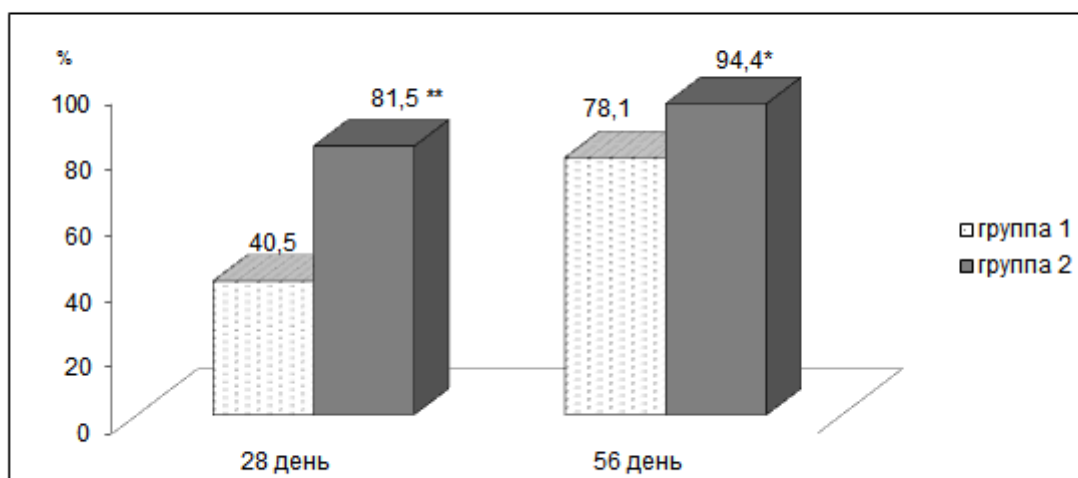


Рисунок 6.6.2. Терапевтическая динамика средних суммарных показателей выраженности симптомов тревоги по шкале тревоги HARS (в баллах) у больных с антидепрессивной монотерапией (группа 1) и комплексной терапией (группа 2)

Статистически достоверные межгрупповые различия показателей тревоги (по шкале HARS) отмечались уже к 14 дню терапии и сохранялись на протяжении всего терапевтического курса. Поскольку тревожная симптоматика является наиболее частой и характерной особенностью поздних депрессий, ранняя и безопасная ее редукция приводит к облегчению состояния больного, появлению надежды на успешность лечения и значительно повышает комплаентность к проводимой терапии.

Доля респондеров, то есть больных с 50% редукцией депрессивных симптомов, оцениваемых по шкале HAMD-17 по сравнению с исходной, и качество терапевтических выходов также оказались достоверно выше в группе с комплексной антидепрессивной терапией. Уже к 28 дню лечения в группе с комплексной терапией доля респондеров была в 2 раза выше по сравнению с

группой монотерапии (81,5% и 40,5% соответственно с высокой статистической значимостью межгрупповых различий, $p < 0,0001$), а к окончанию терапевтического курса доля респондеров составила 94,4% и 78,1% соответственно, межгрупповые различия оказались статистически значимыми, ($p < 0,05$) (См.Рисунок 6.6.3.).



Достоверность различий между группами: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,0001$

Рисунок 6.6.3. Доля респондеров (в%) на 28 и 56 дни лечения у больных с антидепрессивной монотерапией (группа 1) и комплексной терапией (группа 2)

Качество выхода из депрессии у больных, получавших комплексную терапию, также оказалось достоверно выше, чем у больных с монотерапией. К 28 дню лечения полной терапевтической ремиссии уже достигли 39,81% больных с комплексной терапией, тогда как среди больных с монотерапией - только 14,28% (различия достоверны с $p < 0,05$). К 56 дню лечения у 76,7% больных с комплексной терапией наблюдались полные ремиссии, в то время как в группе с монотерапией полной ремиссии достигли только 34,15% больных ($p < 0,0001$) (См. Рисунок 6.6.4.). Таким образом, скорость наступления и выраженность терапевтического эффекта оказались значимо выше в группе больных, получавших комплексную терапию.



Рисунок 6.6.4. Доля больных с разным качеством выхода на 28 и 56 дни лечения у больных с антидепрессивной монотерапией (группа 1) и комплексной терапией (группа 2)

Когнитивная деятельность депрессивных больных, оцениваемая по ряду тестов, достоверно улучшилась к концу курса лечения в обеих группах (См. Рисунок 6.6.5.).

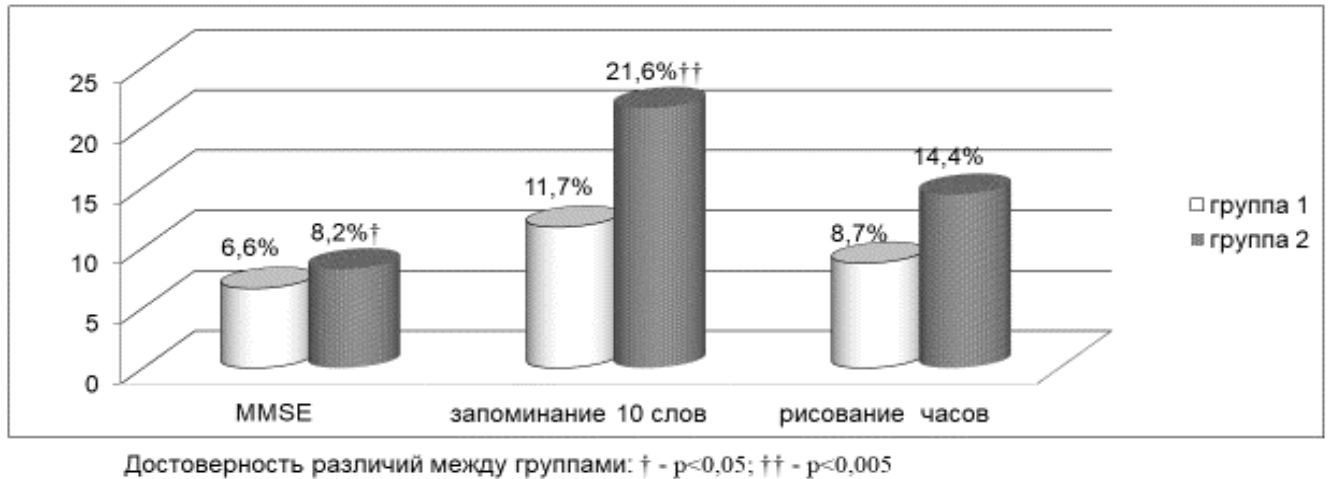


Рисунок 6.6.5. Улучшение когнитивной деятельности по изменению средних суммарных оценок когнитивных тестов (в%) к 56 дню лечения у больных с антидепрессивной монотерапией (группа 1) и комплексной терапией (группа 2).

Как видно из рисунка 6.6.5., в группе с комплексной терапией улучшение когнитивной деятельности отмечалось на более ранних этапах лечения и было более выраженным. Так, уже через месяц лечения у больных, получавших комплексную антидепрессивную терапию, увеличение средних суммарных оценок по шкале MMSE оказалось почти в 2 раза выше, чем у больных из группы монотерапии, с достоверностью различий $p < 0,05$. К окончанию 56-дневного курса лечения более выраженное улучшение когнитивной деятельности у больных с комплексной терапией подтверждалось также и улучшением выполнения теста на запоминание 10 слов ($p < 0,01$). Достоверных межгрупповых различий не было установлено только по выполнению теста рисования часов, хотя в обеих группах отмечалось его достоверное улучшение. Возможно, это объясняется тем, что тест рисования часов более предпочтителен для выявления явных оптико-пространственных нарушений, характерных для больных с деменцией. В материале, в соответствии с критериями включения, отсутствовали вторичные органические депрессии, выявленная до начала терапии когнитивная дисфункция

оказалась обратимой на фоне терапии (Мосолов С.Н., 1995 [73]; Яковлева О.Б., 1995 [119]), а средние оценки теста рисования часов были изначально достаточно высокими ($7,93 \pm 1,26$ в 1-группе и $8,19 \pm 1,2$ во 2-й группе).

Переносимость терапии в обеих группах пациентов была хорошей. Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 49 пациентов, т.е. у 32,2% из всех пролеченных больных. Серьезных НЯ среди пролеченных больных не отмечалось. Большинство НЯ были лёгкими или средней степени тяжести и возникали в начале лечения (на первой-второй неделе терапии).

В 1-й группе НЯ отмечались у 15 больных (34%). Из них у восьми человек наблюдалось одно, а у семи – два и более нежелательных явления. Преобладающее большинство НЯ характеризовалось повышением АД, сонливостью, усилением тревоги, тошноты, слабости и головокружения. В 2-х случаях пациенты на 2-3 неделе терапии отказались от ее дальнейшего проведения из-за легкого усиления имевшихся у них тревожных и ипохондрических расстройств, а одна пациентка была исключена в связи с возникновением легкой аллергической реакции. Во 2-й группе НЯ были отмечены у 34 человек (31%). Наиболее часто встречались такие НЯ, как тошнота, сухость и ощущение горечи во рту. Все НЯ, возникшие в ходе терапии у больных 2-й группы были расценены как лёгкие, они возникали преимущественно в начале курса и в большинстве случаев являлись усилением имевшихся у пациентов до начала лечения соматовегетативных симптомов. НЯ несколько чаще отмечались в группе больных с монотерапией, однако различия между группами не достигали степени достоверности.

Таким образом, несмотря на широкий арсенал современных антидепрессантов, фармакотерапия депрессивных расстройств у пожилых больных оказывается не всегда эффективной. В ряде научных исследований показано, что значительная часть пожилых больных не реагирует на проводимое лечение антидепрессантами или имеет ранний рецидив заболевания. Из-за частоты и выраженности нежелательных эффектов антидепрессивной терапии проблема терапевтической псевдорезистентности при поздних депрессиях стала в

настоящее время чрезвычайно актуальной, т.к. она затрагивает до трети и более таких пациентов. Исследование STAR * D показало, что 60% пожилых пациентов с депрессией не дают терапевтического ответа на два курса адекватной терапии антидепрессантами (при оптимальной дозировке и продолжительности лечения), а 30% больных не отвечают на четыре последовательно назначавшихся курсов антидепрессантов (Rush J.A., et al., 2006 [374]). При этом у значительного числа пролеченных пожилых респондеров остаются резидуальные депрессивные состояния.

Антидепрессанты нового поколения (флувоксамин, венлафаксин, агомелатин) являются препаратами выбора для лечения пожилых депрессивных больных из-за более безопасного профиля нежелательных явлений. Однако следует отметить, что отсутствие парентеральных форм введения и более медленное развитие терапевтического ответа удлиняет сроки лечения, что затрудняет их использование в стационаре в связи с принятыми в настоящее время стандартами сроков госпитализации.

Одним из методов повышения эффективности терапии и достижения более быстрого и полного терапевтического ответа у больных пожилого возраста является комбинированная терапия антидепрессантами в сочетании с препаратами, повышающими толерантность организма к антидепрессивной терапии. К таким средствам относятся нейропротекторы, препараты с нейротрофическими свойствами, антиоксиданты, и т.п. Включение в схему антидепрессивной терапии таких препаратов приводит к опосредованному устранению нейромедиаторного дефицита путем регуляции внутринейронального белкового синтеза с помощью нейротрофических факторов и препятствует развитию или прогрессированию дисфункции синаптических и нейрональных структур у пожилых пациентов с депрессией.

Обобщающий характер данной работы (результаты серии клинических исследований с аугументацией отдельных типов нейропротективных препаратов к антидепрессивной терапии) неизбежно привел к полиморфизму используемых препаратов как антидепрессивного, так и нейропротективного ряда. Тем не менее,

в работе было доказано, что использование принципа комплексной терапии позволяет приблизиться к решению важнейших проблем терапии депрессий позднего возраста. Сочетание антидепрессантов с нейропротективными и нейротрофическими препаратами повышает общую эффективность лечения депрессий у больных пожилого и старческого возраста, значительно ускоряет развитие терапевтического ответа и улучшает качество выхода из депрессии у пожилых депрессивных больных.

Поскольку замедленный терапевтический ответ и высокая частота неполных ремиссий являются важнейшими проблемами терапии депрессий в старости (Mendlewicz J., 2008 [320]), такие результаты можно считать подтверждением значительного преимущества аугментированной антидепрессивной терапии с применением актовегина.

Столь заметное повышение эффективности антидепрессивной терапии можно объяснить плеiotропными нейропротективными и метаболическими свойствами применяемых препаратов, усиливающими процессы нейропластичности в головном мозге у депрессивных больных позднего возраста. Снижение нейропластичности, являющееся одной из биологических концепций патогенеза депрессии, приводит к усилению процессов элиминации нейронов путем апоптоза. Апоптоз включает разнообразные внутриклеточные механизмы в виде увеличения «вязкости» липидного слоя клеточных мембран, снижения плотности и функциональной активности нейрорецепторов, усиления оксидативного стресса, эксайтотоксичности с повреждением митохондриальной транспортной цепи (Hanson N.D., et al., 2011 [248]). Эти процессы особенно выражены у больных позднего возраста, поскольку физиологическое старение само по себе сопровождается усилением образования свободных радикалов, увеличением «вязкости» в нейрональных мембранах, снижением энергетического метаболизма и процессов биосинтеза в клетке.

Таким образом, использование нейропротективных/нейротрофических препаратов при лечении депрессий позднего возраста позволяет значительно повысить эффективность терапии за счет одновременного воздействия на

разнообразные патогенетические механизмы, характерные как для как депрессии, так и для старения.

Применение антидепрессантов в сочетании с препаратами, обладающими нейропротективными, нейротрофическими и нейрометаболическими компонентами действия при лечении депрессий у больных пожилого и старческого возраста целесообразно для:

1. достижения более выраженного и быстрого антидепрессивного терапевтического ответа, имеющего особое практическое значение для сокращения сроков пребывания пожилых депрессивных больных в стационаре;
2. достижения более качественного выхода из депрессии с предотвращением развития неполных ремиссий, приводящих к ухудшению качества жизни пожилых пациентов и угрозе раннего рецидивирования;
3. достижения более выраженного и быстрого прокогнитивного эффекта по сравнению с антидепрессивной монотерапией.

Глава 7

Персонализированный подход к терапии депрессий позднего возраста

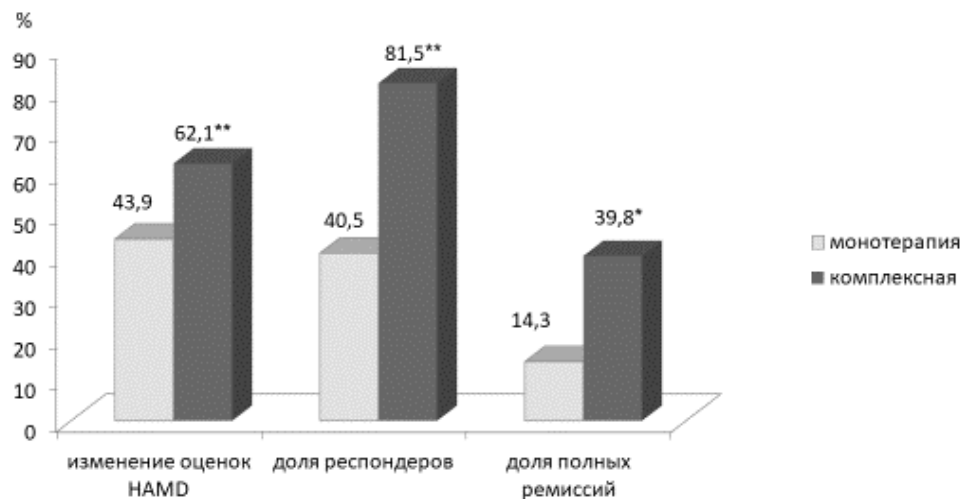
7.1. Разработка персонализированного подхода к назначению комплексной антидепрессивной терапии в сочетании с препаратами нейропротективного и нейротрофического действия у депрессивных больных позднего возраста на основе выделения предикторов низкого терапевтического ответа (НТО)

Мировая тенденция перехода к персонализированной терапии психических болезней, или к так называемой «точной психиатрии» (“precision psychiatry”), требует идентификации предикторов терапевтического ответа у пациентов (De Leon J. et al., 2005 [207]; Tew J. D. et al., 2006 [408]; Fernandes B.S., et al., 2017 [220]; Fuh S.C. et al., 2023 [228];). Уже накоплены значительные данные по потенциальным клиническим, нейробиологическим, нейрокогнитивным и генетическим предикторам терапевтического ответа на антидепрессанты у больных молодого и среднего возраста. Наиболее многообещающими из них считаются фармакогеномные различия (наличие длинного или короткого аллеля гена промотора серотонинового транспортера и др.) и биологические маркеры воспаления (изменения уровня С-реактивного белка, интерлейкинов 6 и др.) (Voegeli G. et al., 2017 [420]).

Поиск предикторов терапевтического ответа еще более важен в позднем возрасте, поскольку подбор адекватной антидепрессивной терапии связан не только с эффективностью лечения, но и с безопасностью пациентов. Однако вариабельность многочисленных факторов старения у каждого отдельного пациента приводит к гетерогенности гериатрических депрессий и трудностям сопоставления результатов исследований.

В предыдущей главе, посвященной методам оптимизации антидепрессивной терапии в позднем возрасте, было доказано преимущество комплексной антидепрессивной терапии с включением нейропротекторов по сравнению с антидепрессивной монотерапией (Сафарова Т.П. с соавт., 2019 [98, 99]). Комплексная антидепрессивная терапия к окончанию двухмесячного терапевтического курса оказалась достоверно эффективнее монотерапии

антидепрессантами по изменению средней суммарной оценки шкалы HAMD-17 (76,3% против 63,1% соответственно при $p < 0.001$), доли респондеров (94,4% против 78,1% при $p < 0.05$) и полных выходов из депрессии (76,7% против 39,8% с $p < 0.001$). Особенно важными для сокращения сроков стационарного лечения оказались данные о значимо более быстром развитии терапевтического ответа у больных с комплексной терапией. Так, уже к 28 дню лечения большинство больных с комплексной терапией достигали 50% улучшения показателей (редукции депрессивной симптоматики по HAMD), в то время как при монотерапии такое улучшение отмечалось менее чем у половины больных (81,5% и 40,5% респондеров соответственно с $p < 0.001$) (См. Рисунок 7.1.1.).



Достоверность различий между группами ** - $p < 0.001$; * - $p < 0.05$

Рисунок 7.1.1. Сравнение эффективности монотерапии антидепрессантами и комплексной терапии у депрессивных больных позднего возраста к 28 дню лечения

Сравнительный анализ эффективности антидепрессивной монотерапии и комплексной антидепрессивной терапии в зависимости от выбора нейропротективного или нейрометаболического препарата у пожилых депрессивных больных через месяц лечения показал значимо более низкую эффективность антидепрессивной монотерапии по сравнению с комплексной терапией с добавлением в терапевтический курс любого из указанных препаратов с нейропротективными или нейрометаболическими свойствами. Между группами больных с комплексной антидепрессивной терапией межгрупповых статистически значимых различий эффективности разных нейропротективных препаратов выявлено не было, за исключением эффективности комплексной терапии с включением актовегина. Комплексная терапия с включением актовегина оказалась статистически значимо более эффективной по сравнению с комплексной антидепрессивной терапией с включением других препаратов (См. Таблицу 7.1.1).

Таблица 7.1.1. Сравнительная эффективность комплексной антидепрессивной терапии с включением различных нейропротективных препаратов и антидепрессивной монотерапии у больных с депрессиями позднего возраста

Нейропротектор % улучшения суммарной оценки по шкале HAMD-17	Карнице тин N=20	Церебро- лизин N=20	Цитиколин N=22	ЭМГС N=25	Актове гин N=21	Монотера пия N=44
28 день терапии (ст. отклонение)	59,44 18,76	59,17 18,0	51,16 15,52	62,70 15,87	72,11† 11,57	43,90 19,41
56 день терапии (ст. отклонение)	76,72 10,19	67,88 21,40	75,50 12,68	76,74 13,65	83,66†† 8,56	63,08 16,64

Примечания: достоверность различий между группами † - $p < 0,05$, †† - $p < 0,01$

Вместе с тем, является очевидным, что комплексная антидепрессивная терапия сопряжена с дополнительными экономическими затратами на лечение, что требует индивидуального и обоснованного подхода к ее назначению. Поэтому актуальной является разработка четких показаний к применению комплексной антидепрессивной терапии при лечении пожилых депрессивных больных, основанная на учете их индивидуальных клинических характеристик.

В данном фрагменте исследования были разработаны персонализированные показания к назначению комплексной антидепрессивной терапии с включением средств нейропротективного, нейротрофического и нейрометаболического действия у госпитализированных депрессивных больных позднего возраста.

Для решения этой задачи было предпринято выявление клинических предикторов низкого терапевтического ответа - НТО (с редукцией менее чем на 50% депрессивной симптоматики к окончанию 4 недели лечения средних суммарных оценок по шкале HAMD-17) в группах больных с антидепрессивной монотерапией.

Для установления наиболее значимых параметров, влияющих на эффективность антидепрессивной терапии, в группе больных с монотерапией был проведен непараметрический корреляционный анализ между изменением средних суммарных оценок HAMD-17 к 28 дню лечения и основными социо-демографическими и клиническими показателями больных. Проведенный анализ показал наличие достоверных отрицательных корреляций ($p < 0.05$) между улучшением средних суммарных оценок шкалы HAMD-17 к 28 дню лечения с такими показателями, как одинокое проживание больного ($r = -0,426$), наличие жалоб на снижение памяти ($r = -0,397$) и выраженность диффузного поражения подкоркового белого вещества мозга ($r = -0,319$). Тенденцию к достоверности также имели корреляции с затяжным характером депрессии до включения в исследование ($r = -0,269$) и со сложной структурой депрессивного синдрома ($r = -0,254$). Затяжными считались депрессии с длительностью 6 месяцев и более до включения в исследование, к сложным депрессиям относились депрессии с симптоматикой недепрессивного регистра (с тревожными, соматизированными и сенесто-ипохондрическими и бредовыми расстройствами).

Частота указанных показателей в группе больных, получавших антидепрессивную монотерапию, оказалась достоверно выше в группе нонреспондеров по сравнению с группой респондеров (см. Таблицу 7.1.2.).

Таблица 7.1.2. Различия в частоте значимых социо-демографических и клинических параметров в группах нонреспондеров и респондеров на 28 день монотерапии антидепрессантами

Группы больных параметры	Нонреспондеры №=25	Респондеры №=17	Достоверность различий
Одинокое проживание	13 - 52,0%	3 - 17,6%†	p<0,05
Жалобы на нарушения памяти	17 - 68,0%	6 - 35,3%†	p<0,05
Наличие лейкоараиозиса	15 - 60,0%	5 - 31,3%†	p<0,05
Длительность депрессии 6 месяцев и более до включения в исследование	12 - 48,0%	4 - 23,5%	p=0,052
Депрессии сложной структуры	20 - 80,0%	11 - 65,8%	p=0,052
Инфаркты в анамнезе	3 - 12,0%	1 - 5,9%††	p<0,01
Церебрально-сосудистая недостаточность II-III степени	3 - 12,0%	1 - 5,9%††	p<0,01

В группе нонреспондеров, по сравнению с респондерами, установлена достоверно более высокая частота больных с одиноким проживанием (52,0% и 17,6% соответственно, p<0,05), с наличием жалоб на снижение памяти (68,0% и 35,3% соответственно, p<0,05) и с диффузным поражением подкоркового белого вещества мозга (60% и 31,3% соответственно, p<0,05). У нонреспондеров также чаще встречались затяжные депрессии (48% и 23,5% соответственно) и депрессии сложной структуры (80% и 65,8% соответственно), хотя различия по этим показателям не достигали степени достоверности. В группе нонреспондеров достоверно чаще встречались больные с инфарктами в анамнезе и церебрально-сосудистой недостаточностью II-III степени, но эти соматические показатели не были включены в дальнейший анализ из-за единичности подобных случаев. Достоверность более высокой частоты встречаемости выявленных корреляционным анализом показателей среди нонреспондеров послужила основанием для рассмотрения их в данной работе в качестве предикторов НТО.

Таким образом, статистически достоверными предикторами НТО на антидепрессивную монотерапию при лечении пожилых депрессивных больных оказались параклинические параметры, связанные с поздним возрастом пациентов. К ним относились признаки лейкоараиозиса и социальные факторы (одинокое проживание). К смешанному клинико-органическому предиктору относилось наличие жалоб на снижение памяти, которые включали как реальные

когнитивные расстройства, так и особенности депрессивного статуса больных (депрессивную идеаторную заторможенность). Клинически неблагоприятные параметры заболевания в виде сложной психопатологической структуры депрессий и ее затяжного характера можно рассматривать как факторы риска снижения терапевтического ответа.

На рисунке 7.1.2. показано сравнение частоты респондеров и нонреспондеров у больных с наличием и отсутствием предикторов НТО на фоне монотерапии антидепрессантами к 28 дню терапии.

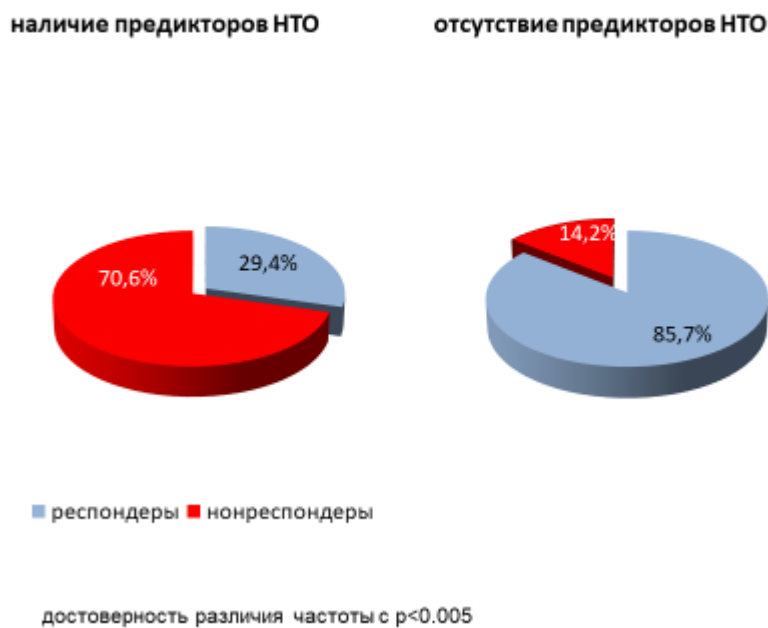


Рисунок 7.1.2. Сравнение частоты респондеров и нонреспондеров у больных с наличием и отсутствием предикторов НТО на фоне монотерапии антидепрессантами к 28 дню терапии

На рисунке 7.1.3. показана частота разных типов предикторов НТО в группах респондеров и нонреспондеров при антидепрессивной монотерапии к 28 дню лечения.

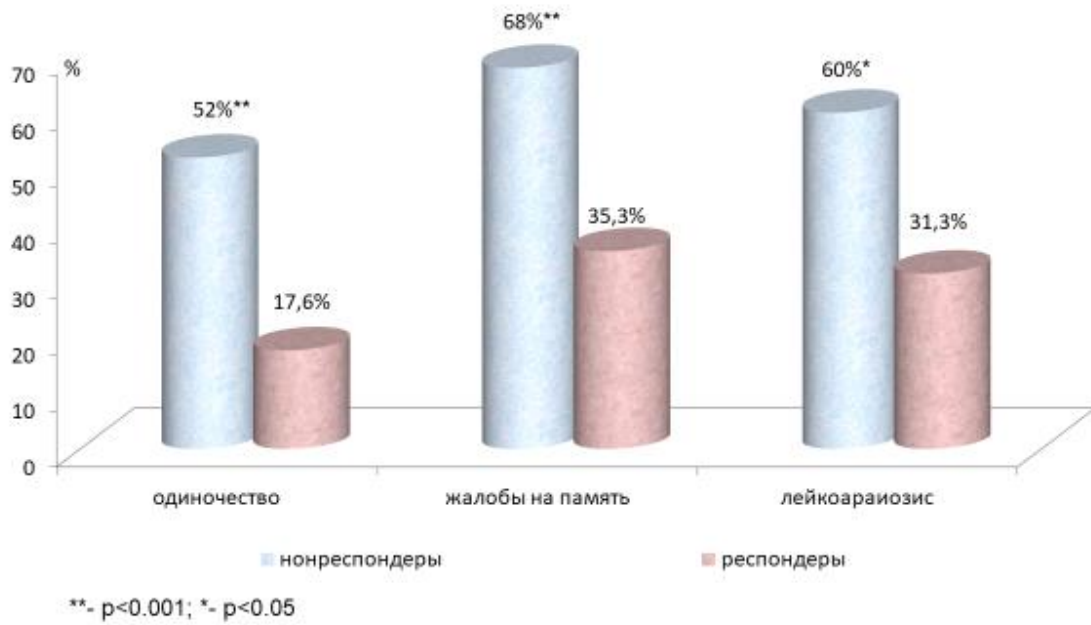


Рисунок 7.1.3. Частота разных типов предикторов НТО в группах респондеров и нореспондеров при антидепрессивной монотерапии к 28 дню лечения

Эффективность антидепрессивной монотерапии значительно снижалась по мере увеличения у больных количества предикторов НТО (См. Рисунок 7.1.4.).

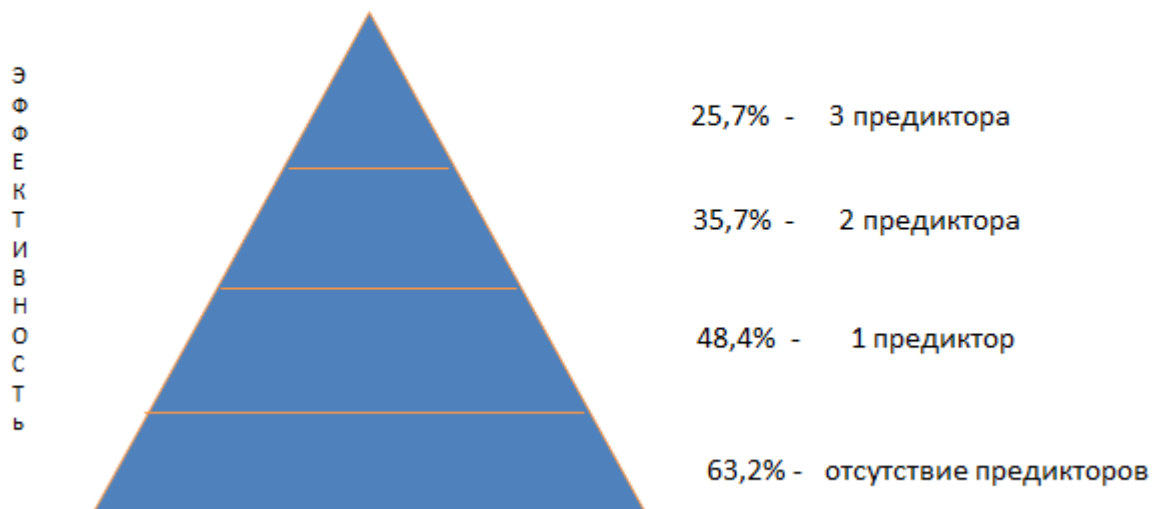


Рисунок 7.1.4. Влияние увеличения количества предикторов НТО на эффективность антидепрессивной монотерапии у больных позднего возраста к 28 дню лечения (по изменению средних суммарных оценок HAMD-17 в %).

Так, при отсутствии предикторов НТО эффективность терапии, оцениваемая по редукции депрессивной симптоматики (снижение средних суммарных оценок шкалы HAMD-17 в%) к 28 дню терапии составляла 63,2%, и все больные были респондерами. При наличии хотя бы одного из предикторов НТО эффективность лечения снижалась и составляла только 48,4% (колеблясь от 46,2% до 51,8% при разных типах предикторов). При сочетании 2 предикторов НТО эффективность лечения ухудшалась почти в 2 раза, т.е. снижалась до 35,7%, а при сочетании всех трех предикторов составляла только 25,7%. При этом необходимо отметить, что статистически значимым снижением эффективности становилось только при наличии 2-х ($p < 0,001$) или 3-х ($p < 0,05$) предикторов НТО (См. Таблицу 7.1.2.).

Таблица 7.1.2. Эффективность антидепрессивной монотерапии (по снижению средних суммарных оценок HAMD-17 в %) у пожилых депрессивных больных к 28 дню лечения в зависимости от типов и количества предикторов НТО

Группы больных	Изменение средних суммарных оценок по HAMD-17 в % (Ср.±Sd)
с отсутствием предикторов НТО	63,17±11,87 (n=7)
с наличием 1 предиктора НТО	48,4±20,5 (n=14)
В том числе: одинокое проживание	47,3±14,8 (n=3)
жалобы на ухудшение памяти	46,2±27,7 (n=6)
LA на МРТ/КТ	51,8±16,5 (n=5)

с наличием 2-х предикторов НТО	n=16 35,7±11,5††
в том числе: одиночество + ухудшение памяти	34,3±8,6 (n=5)
ухудшение памяти + LA-	36,9±15,3 (n=8)
LA + одиночество	34,9±3,1 (n=3)
с наличием 3 предикторов НТО	25,72±24,84 † (n=4)

Примечания; достоверность межгрупповых различий:

† - p<0,05; †† - p<0,001

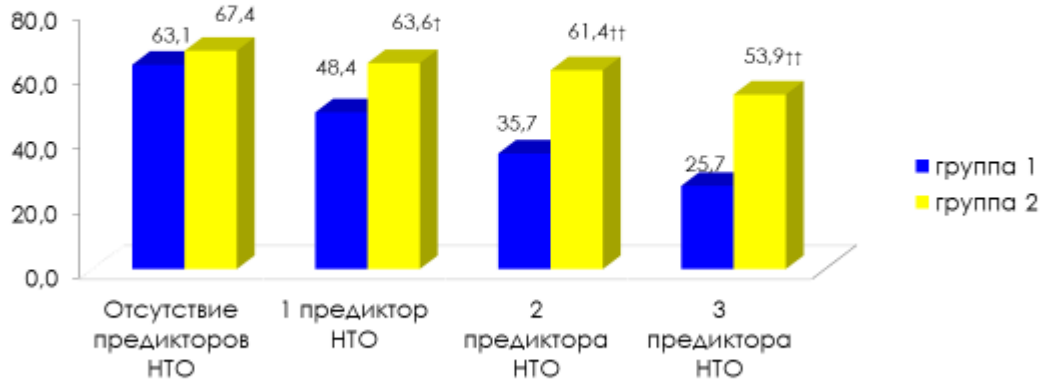
Для доказательства преимущества комплексной антидепрессивной терапии перед монотерапией у депрессивных больных позднего возраста, имевших предикторы НТО, был проведен сравнительный анализ ее эффективности (на 28 день лечения) в обеих группах больных в зависимости от отсутствия или наличия разного числа предикторов НТО (См. Таблицу 7.1.3., рисунок 7.1.5.).

Таблица 7.1.3. Сравнительная эффективность моно- и комплексной терапии (по изменению средних суммарных оценок HAMD-17 в %) у пожилых депрессивных больных к 28 дню лечения в зависимости от отсутствия или наличия предикторов НТО

Группы больных	больные с антидепрессивной монотерапией (n=41)	больные с комплексной терапией (n=106)
с отсутствием предикторов:	63,17±11,87 (n=7)	67,41±10,99 (n=8)
с наличием 1 предиктора	48,4±20,5 (n=14)	63,6±18,6† (n=35)
с наличием 2-х предикторов	35,7±11,5 (n=16)	61,4±15,6†† (n=55)
с наличием 3 предикторов	25,72±24,84 (n=4)	53,92±20,45 (n=8)

Примечания: достоверность межгрупповых различий:

† - p<0,05; †† - p<0,001



Достоверность различий между группами: $p < 0,001$

Рисунок 7.1.5. Влияние увеличения числа предикторов НТО на эффективность антидепрессивной монотерапии (1 группа) и комплексной терапии антидепрессантами в сочетании с нейропротекторами (2 группа) через месяц терапии (изменения средних суммарных оценок HAMD-17 в %)

При отсутствии предикторов НТО (Таблица 7.1.4.) пациенты обеих групп оказались респондерами с одинаково высокой редукцией депрессивной симптоматики (по HAMD-17) к 28 дню терапии (с монотерапией - $63,17\% \pm 11,87$, с комплексной - $64,41\% \pm 10,99$). Как уже было показано ранее, в группе больных с монотерапией ее эффективность прогрессивно падала по мере увеличения числа предикторов НТО, достигая степени достоверности при наличии 2-х и более предикторов, и все больные к 28 дню лечения оказались нонреспондерами. В группе с комплексной терапией возрастание числа предикторов НТО не сопровождалось выраженным снижением эффективности, колебавшейся от $63,6 \pm 18,6\%$ (1 предиктор) до $53,92 \pm 20,45\%$ (3 предиктора) и не имевшей достоверных отличий от эффективности терапии больных с отсутствием предикторов НТО ($67,41 \pm 10,99\%$). При межгрупповом сравнении эффективность комплексной терапии больных с предикторами НТО была статистически выше монотерапии с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$ и $p < 0,025$). Даже в наиболее тяжелых

случаях сочетания всех трех предикторов эффективность комплексной по сравнению с монотерапией была почти в 2 раза выше ($53,92 \pm 20,45\%$ и $25,72 \pm 24,84\%$ соответственно), хотя различия не достигали степени достоверности из-за небольшого количества таких больных.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что наличие у депрессивных больных пожилого возраста 2-х и более предикторов НТО является прямым и обязательным показанием к назначению комплексной антидепрессивной терапии с включением в схему антидепрессивной терапии нейропротекторов.

Хорошо известно, что наибольшие трудности возникают при лечении пациентов с затяжными (в том числе и резистентными) или сложными по своей психопатологической структуре депрессиями (коморбидными с тревожными, сенесто-ипохондрическими и депрессивно-бредовыми расстройствами). Лечение таких случаев нуждается в длительном подборе антидепрессантов и частом присоединении других групп психотропных препаратов (транквилизаторов, нейролептиков, стабилизаторов настроения), что в позднем возрасте сопровождается повышенным риском развития осложнений.

Хотя по результатам корреляционного анализа данные клинические параметры оказались только дополнительными факторами риска НТО в позднем возрасте, их значимость требует отдельного рассмотрения.

На рисунке 7.1.6. показана эффективность антидепрессивной монотерапии к 28 дню лечения больных со сложными и затяжными депрессиями в зависимости от количества предикторов НТО (по изменению средних суммарных оценок HAMD-17).

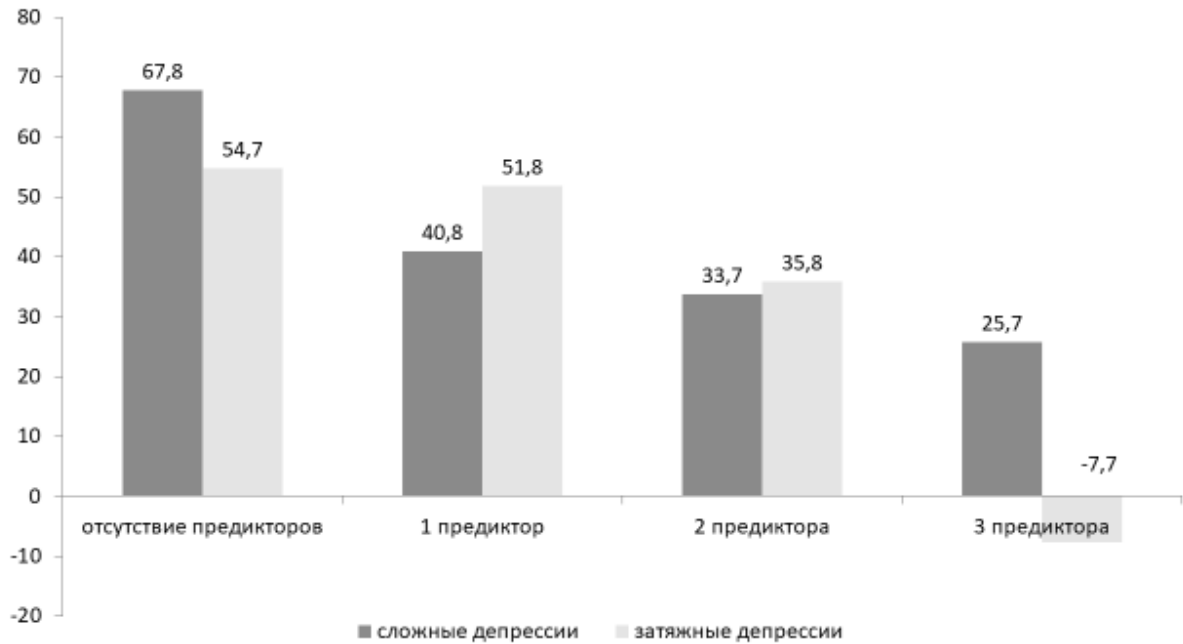


Рисунок 7.1.6. Эффективность антидепрессивной монотерапии (по изменению средних суммарных оценок HAMD-17 в %) к 28 дню лечения больных со сложными и затяжными депрессиями в зависимости от количества предикторов НТО (по изменению средних суммарных оценок HAMD-17)

Так, у больных с затяжными депрессиями (6 месяцев и более до включения в исследование) к 28 дню монотерапии редукция депрессивной симптоматики оказалась низкой и составляла всего $39,44 \pm 16,63\%$, причем практически все больные оставались нонреспондерами (См. Таблицу 7.1.4.).

Таблица 7.1.4. Эффективность монотерапии и комплексной терапии (по изменению среднегрупповых суммарных оценок HAMD-17 в %) к 28 дню лечения у больных с затяжными депрессиями в зависимости от отсутствия или наличия предикторов НТО

Предикторы	больные с антидепрессивной монотерапией	больные с комплексной терапией
Затяжные депрессии в целом	n=16 (100%) $39,44 \pm 16,63$	n=28 (100%) $64,77 \pm 12,54^{\dagger\dagger}$
Затяжные депрессии без предикторов НТО	n=2 (12,5%) $54,73 \pm 2,53$	n=2 (7,1%) $76,01 \pm 11,31$
Затяжные депрессии с наличием предикторов НТО	n=14 (87,5%) $37,26 \pm 16,67$	n=26 (92,9%) $63,91 \pm 12,41^{\dagger\dagger}$
Затяжные депрессии с наличием 1 предиктора НТО	n=4 (25,0%) $51,76 \pm 9,16$	n=9 (32,1%) $70,14 \pm 11,3$
Затяжные депрессии с наличием 2-х предикторов НТО	n=9 (56,3%) $35,81 \pm 7,7$	n=14 (50,0%) $59,90 \pm 12,7^{\dagger\dagger}$

Затяжные депрессии с наличием 3-х предикторов НТО	n=1(6,25%) - 7,69	n=3(10,7%) 63,91±8,98
---	----------------------	--------------------------

Примечания: достоверность межгрупповых различий средних: †† - $p < 0,001$

В отличие от этого, в группе с комплексной терапией эффективность лечения к 28 дню была выше более чем в 1,5 раза и достигала $64,77 \pm 12,54\%$, с высокой степенью достоверности межгрупповых различий ($p < 0,001$). Таким образом, у пожилых больных с затяжными депрессиями присоединение препаратов с нейропротекторными или нейрометаболическими свойствами достоверно улучшает эффективность лечения, что также позволяет рассматривать этот клинический параметр в качестве показания к комплексной терапии.

Вместе с тем, дальнейший анализ выявил наличие основных предикторов НТО (одиночество, жалобы на нарушения памяти или LA) у большинства больных с затяжными депрессиями в обеих группах. Так, 87,5% больных (14 человек) с монотерапией и 92,9% больных (26 пациентов) с комплексной терапией имели те или иные предикторы НТО. При отсутствии предикторов НТО редукция депрессивной симптоматики к 28 дню лечения была достаточно высокой и достоверно не различалась в разных группах (с монотерапией - $54,73 \pm 2,53\%$, с комплексной терапией - $76,01 \pm 11,31\%$). При наличии предикторов НТО у больных с затяжными депрессиями монотерапия оказалась мало эффективной ($37,26 \pm 16,67\%$), в то время как назначение комплексной терапии повышало ее эффективность почти в 2 раза ($63,91 \pm 12,41\%$ $p < 0,001$).

Таким образом, затяжной характер депрессии у пожилых больных приобретает характер предиктора НТО только при одновременном наличии у пациентов одного или нескольких основных предикторов НТО (одиночество, жалобы на нарушения памяти или LA).

Похожие результаты были получены при сравнительном анализе эффективности терапии у больных со сложными по структуре депрессиями

(См. Таблицу 7.1.5.). Формально, наличие у больного сложной по структуре депрессии (с коморбидной тревогой и сенесто-ипохондрическими расстройствами) также можно рассматривать как показание для включения препаратов с нейропротекторными и нейрометаболическими свойствами в схему антидепрессивной терапии. Доказательством этому служит достоверно более выраженная редукция депрессивной симптоматики к 28 дню лечения у таких больных, пролеченных комплексной терапией по сравнению с монотерапией ($62,02 \pm 18,10\%$ против $40,78 \pm 19,92\%$ соответственно при $p < 0,001$).

Таблица 7.1.5. Эффективность моно- и комплексной терапии (по изменению средних суммарных оценок HAMD-17 в %) к 28 дню лечения у больных со сложными по структуре депрессиями в зависимости от отсутствия или наличия предикторов НТО

Предикторы	больные с антидепрессивной монотерапией	больные с комплексной терапией
Сложные депрессии в целом	n=31 (100%) $40,78 \pm 19,92$	n=58 (100%) $62,02 \pm 18,10^{\dagger\dagger}$
Сложные депрессии без предикторов НТО	n=4 (12,9%) $67,81 \pm 12,48$	n=4 (6,9%) $67,43 \pm 16,69$
Сложные депрессии с наличием предикторов НТО	n=27 (87,1%) $36,78 \pm 17,63$	n=54 (93,1%) $61,62 \pm 18,28^{\dagger\dagger}$
Сложные депрессии с наличием 1 предиктора НТО	n=12 (38,7%) $40,78 \pm 19,21$	n=19 (32,7%) $61,62 \pm 27,63^{\dagger}$
Сложные депрессии с наличием 2-х предикторов НТО	n=11 (35,5%) $33,69 \pm 11,75$	n=31 (53,5%) $62,90 \pm 15,43^{\dagger\dagger}$
Сложные депрессии с наличием 3-х предикторов НТО	n=4 (12,9%) $25,72 \pm 24,84$	n=4 (6,9%) $51,48 \pm 23,90$

Примечание: достоверность межгрупповых различий средних: \dagger - $p < 0,05$; $\dagger\dagger$ - $p < 0,001$

Однако, как и в случаях с затяжными депрессиями, у большинства пожилых больных со сложной структурой депрессии выявлялось наличие основных предикторов НТО (одиночество, жалобы на память или LA). Эти предикторы встречались у 87,1% больных (27 человек) из группы монотерапии и у 93,1% больных (54 пациентов) в группе комплексной терапии. При отсутствии предикторов НТО эффективность терапии у больных этих групп не имела отличий и была одинаково высокой ($67,81 \pm 12,48\%$ и $67,43 \pm 16,69\%$ соответственно). Сочетание сложных по структуре депрессий в сочетании с одним или несколькими предикторами НТО приводило к резкому

снижению эффективности терапии (% редукции депрессивной симптоматики) до $36,78 \pm 17,63\%$ у больных в группе монотерапии. В группе комплексной терапии редукция депрессивной симптоматики составляла $61,62 \pm 18,28\%$, т.е. была почти в два раза выше по сравнению с больными из группы монотерапии ($p < 0,001$).

Таким образом, затяжной и сложный характер депрессии в позднем возрасте может служить показанием к включению препаратов с нейропротективными или нейрометаболическими свойствами в схему антидепрессивной терапии (т.е. к проведению комплексной терапии) при наличии у больных основных предикторов НТО.

Полученные в работе результаты подтверждаются и данными других исследований.

Так, в метаанализе, посвященном предикторам терапевтического ответа и становлению ремиссий на антидепрессивную терапию при гериатрических депрессиях (Masse-Sibille C. et al., 2018 [318]), в качестве наиболее валидных предикторов были выделены группы социо-демографических, когнитивных, нейроимейджинговых и клинических параметров. В отличие от данных, касающихся среднего возраста, фармакогеномные предикторы и воспалительные биомаркеры ответа на антидепрессивную терапию в популяции больных позднего возраста пока еще мало изучены, а их результаты не ясны. Полученные результаты оказались сопоставимы и с данными других исследователей.

Выделенным в работе социальным предиктором НТО оказалось наличие фактора одинокого проживания больных. Многие исследователи рассматривают отсутствие социальной поддержки, сниженный уровень функционирования и низкую самооценку здоровья как возможные предикторы неполных ремиссий и плохого терапевтического ответа Smagula SF, 2015 (Smagula S.F., et al., 2015 [394]) у пожилых больных с депрессиями. В позднем возрасте одинокое проживание связано не только с изоляцией и отсутствием эмоциональной поддержки, но и с возрастной фиксацией на

ухудшающемся здоровье, признаками когнитивной несостоятельности и снижением качества жизни больных Be' langer E., 2016 (Be' langer E. et al., 2016 [160]).

По данным литературы, поздний возраст и одиночество, в сочетании с ухудшением физического здоровья, могут рассматриваться как факторы риска развития депрессии, запускающие нейробиологические механизмы и нейроэндокринные нарушения, что сопровождается изменениями ответа на воспалительный стресс и активности гипоталамо-питуитрино-адренкортикальной системы Casioppo S., 2014 (Casioppo S. et al., 2014 [186]).

Можно предположить, что более высокий терапевтический ответ на антидепрессивную терапию при включении нейропротективных, нейротрофических или нейрометаболических препаратов у одиноко проживающих больных связаны с метаболическими, антигиппоксантами и нейротрофическими компонентами их действия, приводящими к улучшению общего самочувствия, когнитивной деятельности и активности больных.

Многие исследователи считают, что выраженные диффузные поражения подкоркового белого вещества мозга, обусловленные церебрально-сосудистой патологией, приводят к нарушению корково-подкорковых связей, что в свою очередь вызывает значительное ухудшение терапевтического ответа и качества ремиссий при депрессиях позднего возраста. Часть исследователей в качестве предиктора НТО рассматривает собственно степень выраженности и общий объем поражения подкоркового белого вещества мозга (Sneed J.R. et al., 2011 [398]; Khalaf A. et al., 2015 [274]). В других работах большее значение придается региональным поражениям белого вещества мозга в области передней поясной извилины, базальных ганглиев и ретикулярной формации моста (Taylor W.D. et al., 2008 [405]). Также, в качестве предиктора НТО выделяют наличие сочетания поражений подкоркового белого вещества с уменьшением объемов гиппокампа и передней поясной извилины (Hsieh M.H. et al., 2002 [252]; Gunning F.M. et al., 2009 [239]). Согласно «нейропластической» теории, развитие депрессии сопровождается на

морфологическом уровне уменьшением объема гиппокампов, базальных ганглиев, ростральной орбитофронтальной и префронтальной коры, коры переднего отдела поясной и зубчатой извилины. Нейровизуализационные исследования депрессивных больных среднего возраста продемонстрировали частичную обратимость этих изменений на фоне антидепрессивной терапии (Malykhin N.V. et al., 2010 [309]). Поскольку при депрессиях позднего возраста структурные изменения, связанные с депрессией могут сочетаться с поражением белого вещества головного мозга церебрально-сосудистой этиологии, которые являются предикторами НТО, повышение эффективности лечения невозможно без добавления нейротрофических препаратов, ускоряющих процессы нейропластичности (Sairanen M. et al., 2005 [377]), что и подтверждается в работе.

Из всех показателей когнитивной деятельности, использованных в нашей работе (динамики общих оценок MMSE, запоминания 10 слов и рисования часов), только наличие жалоб самих пациентов на снижение памяти (так называемая субъективная память или метапамять) оказалось достоверным предиктором НТО. Многие исследователи считают, что предикторами НТО на антидепрессивную терапию в старости является не собственно ухудшение памяти, а показатели снижения скорости психических процессов и исполнительных функций, для оценки которых используются другие нейрокогнитивные тесты (словарной беглости, прямого и обратного набора цифр и др.) (Aizenstein H.J. et al., 2009 [130]; Bruder G.E. et al. 2014 [182]).

Часть исследователей связывает наличие жалоб на снижение памяти у пожилых депрессивных больных с выраженностью депрессии (Schweizer S. et al., 2018 [384]). Другие связывают эти жалобы с наличием у депрессивных больных поражений подкоркового белого вещества мозга и рассматривают их в качестве предвестника мягкого когнитивного снижения (Yates J.A. et al., 2017 [433]). Скорее всего, жалобы на снижение памяти относятся к смешанному клинико-органическому параметру, отражающему как реальные

когнитивные расстройства, так и депрессивную идеаторную заторможенность и/или тревогу в сочетании с заниженной самооценкой больных.

Несмотря на гетерогенность этого показателя, в проведенной работе он оказался достоверно значимым и информативным.

Попытки выделения у больных позднего возраста собственно клинических предикторов НТО на антидепрессивную терапию до сих пор остаются неоднозначными, поскольку часто или не подтверждаются последующими исследованиями, или их результаты не достигают степени достоверности (Masse-Sibille C. et al., 2018 [318]). К наиболее значимым из них ряд авторов относят коморбидность с тревожными расстройствами, тяжесть депрессивной симптоматики и длительность текущего депрессивного эпизода (Smagula S.F. et al. 2015 [394]; Tunvirachaisakul C. et al., 2018 [411]).

Как и в других работах, в проведенном исследовании корреляцию с низким терапевтическим ответом показали тенденцию к достоверности такие клинические параметры, как сложная психопатологическая структура депрессии и ее затяжной характер. К категории сложных депрессий мы отнесли тревожные или сенесто-ипохондрические депрессии с тревожным компонентом и таким образом, полученные данные совпадают с результатами других авторов о негативном влиянии коморбидных тревожных расстройств на терапевтический ответ при поздних депрессиях. Затяжные депрессии (длительностью более 6 месяцев до включения в исследование) изначально можно было отнести к категории резистентных депрессий с предшествующей неэффективной амбулаторной антидепрессивной терапией.

Важным результатом работы являются данные о вторичности клинических параметров поздних депрессий по отношению к возрастным предикторам НТО. Низкая эффективность лечения депрессий со сложной психопатологической структурой (40,78% улучшения) или с их затяжным характером (39,44% улучшения) связана с наличием у больных тех или иных предикторов НТО. При их отсутствии больные с аналогичными клинически неблагоприятными параметрами, тем не менее, оказались респондерами.

Вместе с тем, поскольку преобладающее большинство больных со сложными по структуре (87,1% случаев) и затяжными (87,5% случаев) депрессиями имели те или иные предикторы НТО, эти клинические параметры можно рассматривать как факторы риска низкого ответа на антидепрессивную терапию у больных пожилого и старческого возраста. Полученные данные также имеют значение для лучшего понимания патогенеза неблагоприятных форм депрессий позднего возраста, в возникновении которых значительную роль играет сочетание социальных, нейрокогнитивных и церебрально-органических факторов, характерных для периода старения.

Таким образом, проведенное исследование показало, что достоверными предикторами НТО на антидепрессивную терапию у больных позднего возраста являются параметры, непосредственно связанные со специфическими факторами старения. К ним относятся следующие параметры: социальный (проживание в ситуации одиночества), органический (выраженность диффузного поражения подкоркового белого вещества мозга) и субсиндромальный нейрокогнитивный (субъективные жалобы на снижение памяти) факторы. Эффективность терапии обнаруживает зависимость от количества предикторов НТО и статистически достоверно снижается при наличии 2-х и более предикторов НТО (Яковлева О.Б. с соавт, 2019 [128]).

Собственно клинические характеристики депрессии (сложная психопатологическая структура и затяжной характер депрессии) в позднем возрасте являются факторами риска ухудшения терапевтического ответа, поскольку в большинстве таких случаев имеется наличие одного или нескольких основных предикторов НТО.

Применение комплексной антидепрессивной терапии в сочетании с препаратами нейропротективного и нейротрофического действия позволяет преодолеть низкую терапевтическую эффективность у большинства больных, имеющих предикторы НТО, и достичь терапевтического ответа даже в случаях с наиболее неблагоприятным прогнозом.

Показаниями к назначению комплексной антидепрессивной терапии, включающей наряду с антидепрессантами нейропротективные и нейротрофические препараты, при лечении позднего возраста депрессий являются следующие:

1. наличие у пожилых депрессивных больных 2-х и более предикторов НТО (одинокое проживание, жалобы на снижение памяти и МРТ признаки лейкоараиозиса) является обязательным показанием для применения комплексной антидепрессивной терапии;

2. наличие у пожилых депрессивных больных одного из предикторов НТО является рекомендательным показанием для использования комплексной антидепрессивной терапии;

3. сложные по психопатологической структуре депрессии или затяжной их характер в позднем возрасте являются факторами риска НТО, и таким больным может быть рекомендовано назначение комплексной антидепрессивной терапии;

4. пожилые больные с депрессией, не имеющие предикторов НТО, с простыми по психопатологической структуре депрессиями и относительно короткой их длительностью до начала терапии могут лечиться стандартной антидепрессивной монотерапией.

Таким образом, в работе были сформулированы персонализированные показания к назначению комплексной терапии антидепрессантами в сочетании с нейропротективными препаратами при лечении позднего возраста депрессий.

7.2. Разработка дифференцированного подхода к выбору нейропротективных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии у больных в пожилом возрасте

В предшествующих фрагментах исследования была показана возможность повышения эффективности и достижения скорости терапевтического ответа у пожилых депрессивных больных посредством включения в терапевтическую схему антидепрессивной терапии препаратов

нейротрофического, нейрометаболического и нейропротективного действия (Сафарова Т.П. с соавт, 2019 [100]). Выделенные предикторы низкого терапевтического ответа (ПНТО) на лечение антидепрессантами у больных позднего возраста были непосредственно связаны со специфическими факторами старения: социальным (проживание в ситуации одиночества), органическим (выраженность диффузного поражения подкоркового белого вещества мозга) и когнитивным (субъективные жалобы на снижение памяти).

Для разработки дифференцированного подхода к выбору тех или иных нейропротекторных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии депрессивных больных пожилого возраста был проведен сравнительный анализ эффективности месячного курса антидепрессивной монотерапии антидепрессантами новых поколений (флувоксамин, венлафаксин или агомелатин) и комплексной терапии теми же антидепрессантами в сочетании с разными препаратами нейропротективного действия (106 больных). Церебролизин получали 20 человек, карницетин – 20 человек, цитиколин – 20 человек, этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) – 25 человек, актовегин – 21 человек.

Группы больных, получавших антидепрессивную монотерапию и комплексную антидепрессивную терапию, не имели достоверных различий по основным клиническим характеристикам и по гендерному распределению (См. Таблицу 7.2.1.).

Таблица 7.2.1. Клиническая характеристика групп пожилых депрессивных больных с комплексной антидепрессивной терапией с разными типами нейропротекторов и группы сравнения с монотерапией антидепрессантами

Нейропротекторы Параметры	Карницетин n=20	Церебролизин n=20	Цитиколин n=20	ЭМГПС n=25	Актовегин n=21	Монотерапия n=43
Пол М/Ж (абс. и %)	4/16 (20/80)	5/15 25% (25/ 75)	5/15 (25/ 75)	5/20 (20/ 80)	7/14 (33,3/ 66,7)	12/31 (28/72)
Возраст больных	68,0 [61,5;73]	64,0 [62;70,5]	69,5 [64,5;74]	70,0† [68;77]	69,0 [66;76]	69,0 [63;74]
Общая оценка НАМД-17	23,5 [20;26]	22,0 [20,5;24]	22,0 [19;23,5]	24,0 [21;25]	23,0 [22;24]	24,0 [21;26]
Общая	19,5	19,0	22,0	20,0	20,0	22,0

оценка HARS	[16;21]	[17;21]	[19;23,5]	[16;22]	[18;23]	[18;24]
Общая оценка MMSE	28,0 [26,5;29]	27,0 [26;28]	26,5 [25;28]	26,0 [25;27]	27 [25;28]	27 [25;28]
Число соматических заболеваний	3,0 [2,5;4]	3,5 [2,5;4,5]	3,0 [3;4]	4,0 [3;5]	4,0 [3;4]	4 [3;5]
Наличие 2-х и более предикторов НТО	10 – 50%	11 – 55%	11 – 55%	17 – 68%	13 – 61,9%	22 – 51,1%
«сложные» депрессии	10 – 50%	5 – 25%*	11 – 55%	13 – 52%	19 – 90,5%	30 – 69,7%
затяжные депрессии	5 – 25%	7 – 35%	4 – 20%	6 – 24%	6 – 28,6%	16 – 37,2%

Примечания: данные представлены в виде Медианы, Q [25;75];

Различия сравнения множества средних статистически значимы (по критерию Н дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса): † - $p < 0,05$

Межгрупповые различия частот статистически значимы (коэффициент χ^2): * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Как видно из таблицы 7.2.1, достоверные межгрупповые различия наблюдались только по отдельным показателям нескольких групп. Так, больные, получавшие церебролизин, характеризовались более «молодым» возрастом (64,0), хотя отличия были достоверны только для пациентов с ЭМГПС (70,0 лет, $p < 0,05$). У больных, получавших комплексную терапию с включением актовегина, чаще встречались депрессии из круга БАР, хотя различия были достоверны только для больных с ЭМГПС (42,9% и 12% соответственно с $p < 0,05$). Кроме того, в группе больных, получавших комплексную терапию с включением карнитина, реже отмечались жалобы на ухудшение памяти (55% больных) с достоверностью различий с пациентами, получавшими цитиколин (90% больных, $p < 0,05$) и ЭМГПС (88% больных, $p < 0,05$).

Вместе с тем, группы были сопоставимы по всем остальным значимым параметрам (пол, условия проживания, тяжесть депрессии и тревоги, уровень когнитивной деятельности, число соматических заболеваний, встречаемость лейкоараза на МРТ головного мозга и частота наличия 2-х и более предикторов НТО), что позволяло провести дальнейший межгрупповой сравнительный анализ.

Как было показано выше, комплексная антидепрессивная терапия в сочетании с нейропротекторами повышает общую эффективность лечения депрессий позднего возраста за счет группы наиболее трудных для терапии больных с 2-мя и более предикторами НТО. Именно их наличие у пожилых пациентов является показаниями для обязательного назначения аугментивной терапии нейропротективными препаратами.

Для исследования дифференцированного подхода к выбору определенного нейропротектора у такой категории больных (с двумя и более предикторами НТО) был произведен сравнительный анализ эффективности комплексной антидепрессивной терапии разными нейропротективными препаратами и монотерапией антидепрессантами (См. Таблицу 7.2.2.).

Таблица 7.2.2. Сравнение эффективности комплексной антидепрессивной терапии (по изменению средних суммарных оценок HAMD-17 в %) разными нейропротективными препаратами и монотерапией у пожилых депрессивных больных с 2-ми и более предикторами НТО

Нейро-протекторы дни терапии	Карницитин N=10	Церебролизин N=11	Цитиколин N=11	ЭМГПС N=17	Актовегин N=13	Монотерапия N=22
14 день:	35,2^{††} [25;38,9]	27,8^{††} [23,8;29,2]	24,0 [16;34,8]	29,2^{†††} [24,1;44]	41,7^{†††} [28;47,8]	19,5 [9,1;23,8]
28 день	60,0^{†††} [55,5;65,2]	55,6[†] [38,5;64,0]	52,0^{††} [44,0;58,3]	64,0^{†††} [53,8;73,7]	73,7^{†††} [56,3;82,6]	36,0 [26,8;43,8]

Данные представлены в виде Медианы, Q [25;75];

Межгрупповые различия с монотерапией статистически значимы - $p < 0.05$; ^{††}- $p < 0.005$; ^{†††} - $p < 0.001$

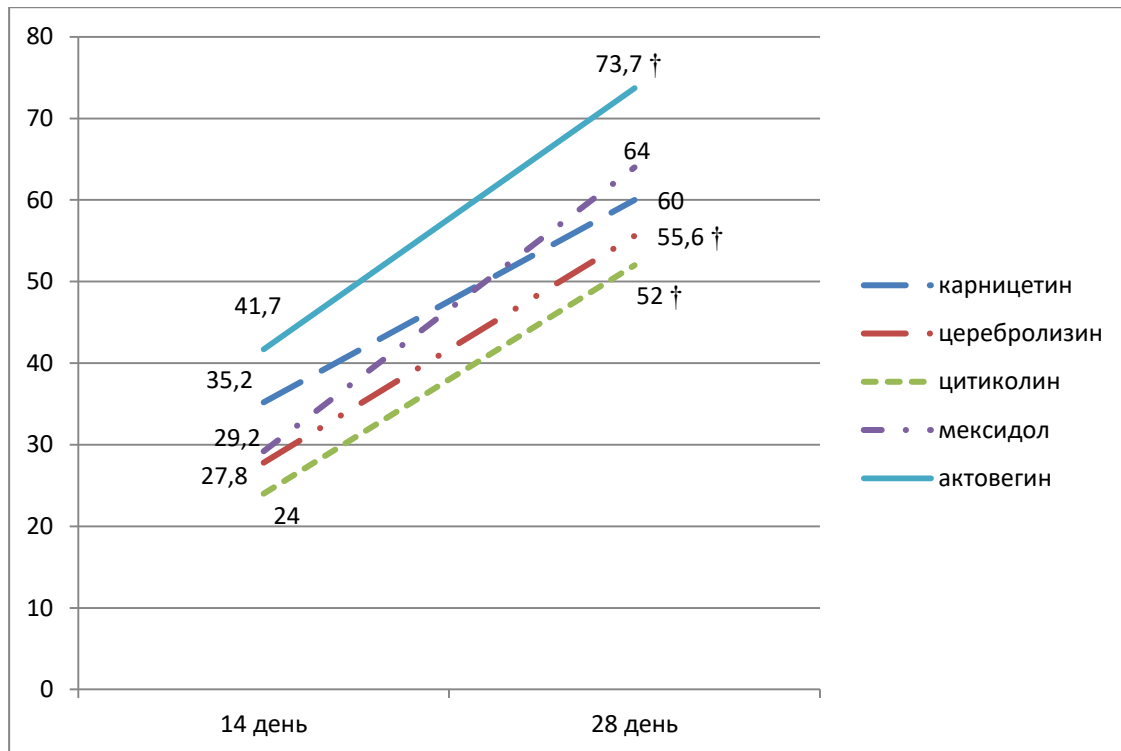
Больных с двумя и более предикторами НТО в группе с комплексной терапией было 62 человека: 10 пациентов получали карницитин, 11 – церебролизин, 11 – цитиколин, 17 – ЭМГПС, 13 – актовегин. В группе с монотерапией антидепрессантами 22 пациента имели 2 и более предикторов НТО. Эффективность терапии определялась по изменению средней суммарной оценки шкалы HAMD-17 в % на 14-й и 28-й день лечения.

Сравнительный анализ показал, что у пациентов, лечившихся с добавлением любого из изученных нейропротективных препаратов эффективность к 28 дню терапии достоверно выше, чем в группе с монотерапией антидепрессантами. При этом пациенты с включением всех нейропротекторов к концу курса терапии достигали уровня респондеров ($\geq 50\%$ изменения средних оценок HAMD-17 по сравнению с исходными оценками), в отличие от пациентов, получавших антидепрессивную монотерапию (медианное значение изменения средних оценок ≥ 2 предикторов НТО составило 36,0%).

У больных с двумя и более ПНТО при добавлении любых нейропротекторов, кроме цитиколина, уже к 14 дню терапии медианное значение изменения средних оценок шкалы HAMD-17 также оказалось достоверно выше ($p < 0.005$), чем у больных, получавших монотерапию. Только в подгруппе больных с включением цитиколина редукция депрессивной симптоматики к 14 дню терапии не показала статистических различий по сравнению с группой монотерапии (24,0% и 19,5%).

Таким образом, пациенты, получавшие в составе комплексной терапии карницетин, церебролизин, ЭМГПС и актовегин характеризовались достоверно более быстрым развитием терапевтического ответа, по сравнению с больными из группы монотерапии антидепрессантами.

Вместе с тем, эффективность комплексной терапии больных с 2-мя и более предикторами НТО несколько отличалась в зависимости от типа используемого нейропротектора (См. Рисунок 7.2.1.).



Данные представлены в виде Медианы, Q [25;75], † - различия статистически значимы - $p < 0.05$

Рисунок 7.2.1. Сравнение эффективности комплексной антидепрессивной терапии у пожилых депрессивных больных с 2-ми и более предикторами НТО в зависимости от типа нейропротективного препарата (по изменению средней суммарной оценки шкалы HAMD-17 в %)

Наиболее высокая эффективность к 28 дню терапии (73,7%) отмечалась в подгруппе больных, получавших для аугментации антидепрессивной терапии актовегин. Сравнительный анализ множества средних групп независимых переменных (дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса) показал, что эффективность комплексной терапии антидепрессантами в сочетании с карнитетином (60%) или ЭМГПС (64%) не имела статистических различий с эффективностью терапии в подгруппе больных, получавших актовегин. Вместе с тем, статистически значимые различия в эффективности ($p < 0,05$) были выявлены между подгруппой актовегина и подгруппами цитиколина (52%) и церебролизина (55,6%). Таким образом, относительно меньшая эффективность терапии к 28 дню лечения была показана в группах пациентов, получавших комплексную терапию антидепрессантами в сочетании с цитиколином и церебролизинном.

Как было описано ранее, эффективность антидепрессивной терапии у пожилых больных с депрессией достоверно снижается по мере увеличения количества ПНТО. Общее количество больных с 3-мя ПНТО было невелико (9 случаев), а их распределение по подгруппам оказалось неравномерным. В подгруппе карницетина их не было совсем, в подгруппе актовегина - наблюдался 1 случай (7,8%), среди больных, получавших ЭМГПС и цитиколин – по 2 случая (13,3% и 18,2%) соответственно. Только в подгруппе церебролизина доля больных с 3-мя ПНТО оказалась особенно высокой и составила 36,4% случаев (4 пациента). При коррекции дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с исключением случаев с 3-мя ПНТО эффективность комплексной антидепрессивной терапии в сочетании с церебролизином значимо не отличалась от других нейропротекторов. При такой коррекции данных анализа достоверные различия в терапевтической эффективности сохранялись только между подгруппами больных актовегина и цитиколина (75,2% против 50,0% соответственно, $p < 0.05$).

Хотя клинические показатели не были квалифицированы как предикторы НТО, тем не менее «сложные» по психопатологической структуре депрессии (депрессии в сочетании с тревожными, сенестопатическими и бредовыми расстройствами) и затяжные депрессии (более 6 месяцев) также имели показания к использованию комплексной терапии за счет наличия у большинства из них предикторов НТО.

Статистический анализ показал, что у больных с затяжными депрессиями эффективность комплексной антидепрессивной терапии оказалась значимо выше, чем в группе с монотерапией ($p < 0,05$), при применении всех нейропротекторов, кроме цитиколина (См. Таблицу 7.2.3.).

Таблица 7.2.3. Сравнение эффективности комплексной антидепрессивной терапии с разными нейропротективными препаратами и монотерапией к 28 дню лечения у пожилых депрессивных больных со «сложными» и затяжными депрессиями (по изменению средней суммарной оценки шкалы HAMD-17 в %)

нейропротекторы	Карницетин	Церебролизин	Цитиколин	ЭМГПС	Актовегин	Монотерапия
эффективность	N=20	N=20	N=20	N=25	N=21	N=43
Сложные депрессии	n=10 57,8† [52,2;65,0]	n=5 57,1 [38,5;65,2]	n=11 52,0† [44,0;66,7]	n=13 62,5†† [52,0;64]	n=19 77,3††† [63,6;82,6]	n=30 40,8 [30,4;52,9]
Затяжные депрессии	n=5 60,0†† [54,8;65,0]	n=7 62,2†† [55,6;81,3]	n=4 53,0 [47,7;57,2]	n=6 68,8††† [64,0;79,2]	n=6 75,3†† [56,3-84,0]	n=16 39,1 [33,3;50,6]

Данные представлены в виде Медианы, Q [25;75]

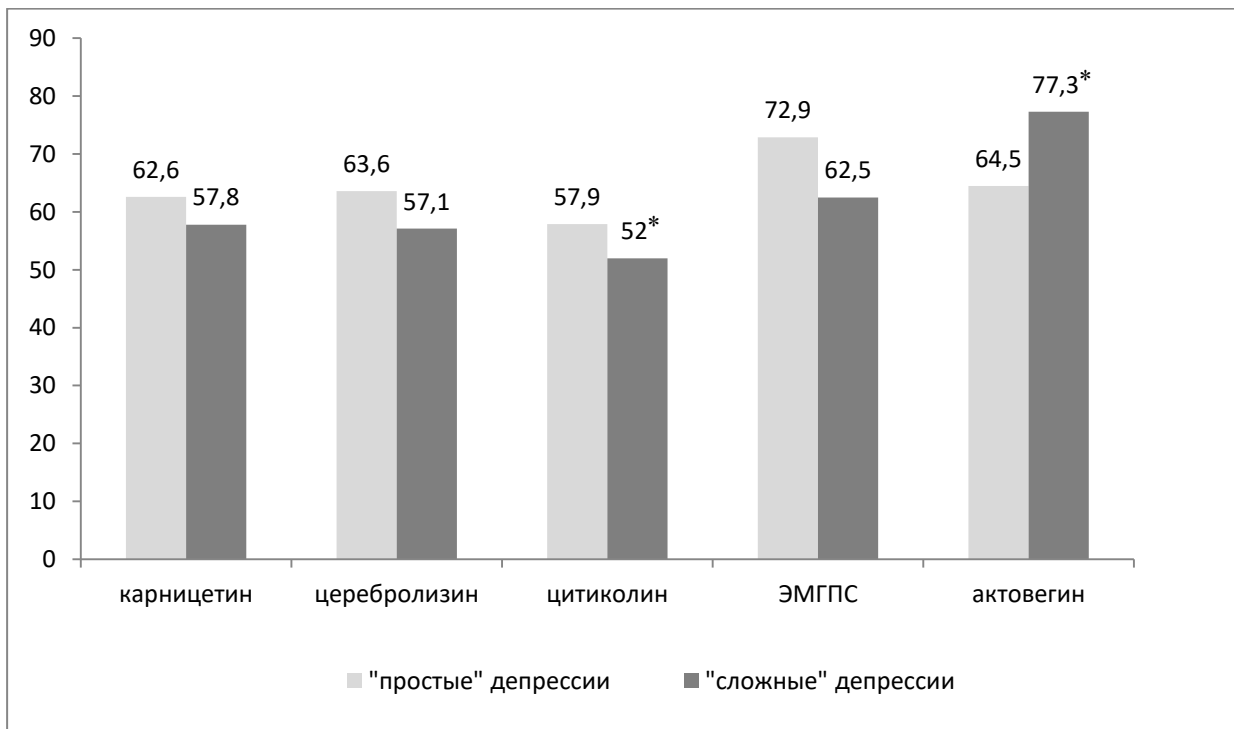
Межгрупповые различия с монотерапией статистически значимы (U-критерий Манна – Уитни):†- p<0.05; ††- p<0.01; ††† - p<0.005

Хотя медианные значения изменения средних суммарных оценок HAMD-17 к 28 дню терапии в подгруппе с цитиколином превышали соответствующие показатели у больных с монотерапией (53,0 [47,7;57,2] против 39,1 [33,3;50,6]), различия между ними были недостоверны.

При сложных по структуре депрессиях эффективность комплексной терапии во всех подгруппах больных была значимо выше, чем эффективность у больных с антидепрессивной монотерапией (p<0,05), кроме больных из подгруппы церебролизина. Хотя медианное значение эффективности терапии «сложных» депрессий у больных, получавших церебролизин, превышало значение показателей терапевтической эффективности у больных с монотерапией (57,1% [38,5;65,2] против 40,8% [30,4; 52,9] соответственно), указанные различия не достигали степени достоверности. При этом медианное значение эффективности терапии у больных, получавших церебролизин оказалось сопоставимым с показателями эффективности в подгруппе карницетина (57,8%) и даже превышало соответствующие показатели больных из подгруппы цитиколина (52,0%). Возможно, частично такой результат был связан с незначительной

долей таких больных в подгруппе церебролизина по сравнению с группой сравнения (5 и 30 человек соответственно).

Дополнительно был проведен дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса сравнения эффективности комплексной терапии «сложных» и «простых» депрессий в подгруппах с разными типами нейропротекторов между собой (См. Рисунок 7.2.2).



Данные представлены в виде Медианы, Q [25;75]; † - $p < 0.05$

Рисунок 7.2.2. Сравнение эффективности комплексной антидепрессивной терапии с разными нейропротективными препаратами к 28 дню лечения у пожилых депрессивных больных с «простыми» и «сложными» депрессиями (по изменению средней суммарной оценки шкалы HAMD-17 в %).

Анализ не выявил достоверных различий в эффективности терапии «простых» депрессий во всех подгруппах нейропротективных препаратов. При «сложных» депрессиях эффективность терапии с разными нейропротективными препаратами также не имела значимых различий, за исключением подгруппы больных, получавших цитиколин. У больных из подгруппы цитиколина эффективность комплексной терапии «сложных» депрессий оказалась достоверно ниже, чем в подгруппе актовегина (52,0% и 77,3% соответственно, $p < 0,05$).

В каждой из подгрупп больных, получавших в составе комплексной терапии разные нейропротективные препараты, не выявлено значимых различий в эффективности терапии между «простыми» и «сложными» по структуре депрессиями. Вместе с тем, во всех подгруппах, за исключением подгруппы актовегина, отмечена тенденция к несколько более высокой эффективности терапии «простых» депрессий, чем «сложных». Только в подгруппе актовегина показатель эффективности терапии «сложных» депрессий была выше, по сравнению с «простыми» (77,3% против 64,5%), хотя эти различия не достоверны.

Таким образом, исследование показало, что при наличии двух и более предикторов НТО у пожилых больных с депрессией добавление любого из анализированных нейропротективных препаратов к терапии антидепрессантами приводит к значимому повышению эффективности лечения по сравнению с группой монотерапии антидепрессантами. Наибольшей эффективностью обладало сочетание антидепрессивной терапии с актовегином и ЭМГПС, наименьшей – с цитиколином.

У больных с затяжными (6 месяцев и более) депрессиями почти все нейропротекторы в сочетании с антидепрессивной терапией достоверно увеличивали эффективность терапии по сравнению с группой монотерапии. Исключение также составлял цитиколин, комбинированная терапия с которым повышала эффективность терапии, но различия не достигали статистической значимости по сравнению с монотерапией антидепрессантами. При затяжных депрессиях более высокая эффективность терапии отмечалась также в подгруппах актовегина и ЭМГП, хотя различия с другими препаратами не были достоверны.

Наконец, при лечении сложных депрессий, большую часть которых составляли депрессии с тревожными расстройствами, достоверных различий с группой контроля не было выявлено только у больных из подгруппы церебролизина. Эффективность терапии с остальными нейропротекторами была достоверно выше, чем при сложных депрессиях группы с монотерапией. Возможно, отсутствие статистически значимых различий в подгруппе церебролизина объяснялись минимальной численностью больных со сложными

депрессиями в данной подгруппе. При межгрупповом сравнении эффективность терапии сложных депрессий у больных в подгруппе церебролизина не отличалась от эффективности терапии в других подгруппах нейропротекторов. Наибольшая эффективность терапии сложных депрессий установлена для больных, получавших актовегин, наименьшая – в подгруппе цитиколина с достоверностью различий ($p < 0,05$). Кроме того, только в подгруппе актовегина отмечена тенденция к большей эффективности терапии при лечении сложных, преимущественно тревожных депрессий, по сравнению с простыми адинамическими или тоскливыми депрессиями.

Таким образом, при наличии показаний к назначению комплексной антидепрессивной терапии применение всех исследованных нейропротективных препаратов оказалось более эффективным, чем монотерапия антидепрессантами. Вместе с тем, показательно, что наибольшими преимуществами в этом отношении обладают актовегин и ЭМГПС, а наименьшим – цитиколин.

Такие различия могут быть связаны с фармакологическими свойствами данных препаратов и их влиянием на патогенетические механизмы депрессий позднего возраста.

По данным литературы, актовегин обладает антиапоптозными, антиоксидантными, антигипоксантами и метаболическими свойствами (Machicao F., et al., 2012 [303]; Лысогорская Е.В. с соавт., 2015 [66]). ЭМГПС оказывает антиоксидантное, антигипоксическое и мембраностабилизирующее действие, восстанавливая нейропластичность и улучшая нейротрансмиссию. Кроме того, оба этих препарата обладают быстрым анксиолитическим эффектом, что крайне важно при депрессиях позднего возраста, часто коморбидных с тревожной симптоматикой (Сафарова Т.П. с соавт., 2018 [97]).

Цитиколин – ноотропный препарат, нейропротектор и антигипоксанта, восстанавливающий митохондриальное дыхание и оказывающий выраженное нейропротективное действие в период гипоксии и/или церебральной ишемии за счет подавления глутамат-индуцированного апоптоза, вызванного церебро-

сосудистыми нарушениями (Wignall N.D. et al., 2014 [427]; José Álvarez-Sabín et al., 2013 [265]). Возможно, его сравнительно скромные результаты в нашем исследовании связаны с тем, что он более эффективен при острой гипоксии головного мозга, чем при хронических и относительно неглубоких церебрососудистых нарушениях у депрессивных больных позднего возраста.

В настоящем исследовании церебролизин, обладающий комплексным нейропротективным, нейротрофическим, антиоксидантным и противовоспалительным действием, показал более низкую общую эффективность в сравнении с актовегином (Сафарова Т.П. с соавт., 2022 [107]). Хотя в литературе отмечают наличие анксиолитического действия при комплексной антидепрессивной терапии в сочетании с церебролизином, достоверное снижение тревоги в этих исследованиях наблюдалось только к 56 дню исследования, в то время как на начальных этапах лечения у некоторых пожилых больных наблюдался стимулирующий эффект (Пантелеева Г. П. с соавт., 2012 [88]; Калын Я.Б. с соавт., 2014 [39]; Сафарова Т.П. с соавт., 2020 [100]; Яковлева О.Б. с соавт., 2022 [129]).

Таким образом, полученные результаты позволили выявить определенные различия в показаниях к дифференцированному выбору отдельных нейропротективных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии у пожилых депрессивных больных:

- использование изученных нейропротекторов в комплексной антидепрессивной терапии позднеговозрастных депрессий у больных, имеющих прямые показания к их назначению (то есть наличие двух и более предикторов НТО), достоверно эффективнее, чем антидепрессивная монотерапия;
- при терапии затяжных депрессий (длительностью 6 месяцев и более) наименьшая эффективность установлена при назначении в составе комплексной антидепрессивной терапии цитиколина, а при лечении сложных по структуре депрессий – в сочетании с церебролизином;

- Наиболее эффективными были сочетания антидепрессантов с актовегином и ЭМГПС, в том числе при терапии затяжных и сложных по своей психопатологической структуре депрессий.

Универсальными препаратами выбора для проведения комплексной антидепрессивной терапии у наиболее малокурабельных категорий пожилых депрессивных больных в условиях стационара оказались такие нейропротекторы как актовегин и ЭМГПС.

Заключение

Обоснованием проведения настоящего исследования, прежде всего, является увеличение численности популяции пожилых людей, что связано с продолжающимся постарением населения. По данным литературы, около трети лиц пожилого и старческого возраста страдают психическими расстройствами (Andreas S. et al., 2017 [147]). Наиболее распространенными среди них являются депрессия и деменция (Гаврилова С.И., 2002 [20]; Гаврилова С.И., 2020 [19]). Оценки заболеваемости и распространенности депрессий в позднем возрасте варьируют в широком диапазоне в зависимости от изучаемой популяции и способа диагностики депрессии. По эпидемиологическим данным, частота депрессий у больных пожилого и старческого возраста достигает 35-38% (Kessler R. 2013 [272]; Kok R.M. et al., 2017 [285]; Cai H. et al., 2023 [188]). Среди больных пожилого и старческого возраста отмечается самый высокий уровень самоубийств (Sinyor M. et al., 2016 [392]; Kułak-Bejda A. et al., 2021 [286]).

Депрессии в старости приводят к резкому ухудшению качества жизни пожилых людей, развитию психической несостоятельности и социальной дезадаптации, они признаются второй по значимости причиной инвалидизации пожилых людей (Wassink-Vossen S. et al., 2022 [422]). Депрессии утяжеляют течение коморбидной соматической патологии, ускоряют процессы старения, сопровождаются повышенным риском смертности и развития деменции (Reynolds C.F. et al., 2019 [367]; Jellinger K.A. et al., 2023 [263]).

Кроме того, актуальность проведения данного исследования обусловлена необходимостью совершенствования выбора адекватной и эффективной терапии депрессий позднего возраста, учитывая их частоту, неблагоприятные последствия и недостаточную результативность лечения (Alexopoulos G.S., 2019 [140]; Kuo C.Y. et al., 2021 [287]).

Лечение поздних депрессий до настоящего времени связано с повышенным риском развития нежелательных явлений и осложнений психофармакотерапии, более медленным развитием терапевтического ответа и трудностями достижения полноценной ремиссии. В пожилом и старческом возрасте отмечается большая

частота «неполных выходов» из депрессивного эпизода с сохранением резидуальных депрессивных расстройств, а также повышенный риск рецидивирования по сравнению с больными молодого и среднего возраста.

Проблемы терапии поздних депрессий во многом обусловлены специфическими возрастными факторами, сопутствующими старению. К ним относятся возрастные изменения фармакодинамики и фармакокинетики препаратов, повышенная частота церебральных изменений сосудистого и нейродегенеративного генеза, коморбидная соматическая патология, нередко приводящая к персистирующему хроническому воспалению с накоплением свободных радикалов, разрушающих фосфолипидный слой нейрональных мембран, со снижением энергетического метаболизма и процессов биосинтеза, а также накоплением в позднем возрасте негативных жизненных событий и неблагоприятным влиянием средовых факторов [Alexopoulos G.S., 2019 [140]; Marvanova M. et al., 2021 [316].

Патогенетические механизмы развития депрессии включают не только генетическую предрасположенность и дефицит моноаминов, но также снижение уровня нейротрофинов и ухудшение нейропластичности, увеличение уровня воспалительных цитокинов, оксидативный стресс, снижение энергетического обмена (митохондриального дыхания клеток) и дисфункцию глутаматного обмена, приводящего к эксайтотоксичности (Holper L. et al., 2019 [251]; Lavretsky H., 2023 [291]; Jellinger K.A. et al., 2023 [263]).

Новые подходы в терапии поздних депрессий основаны на достижениях нейробиологических наук в понимании их патогенетических механизмов. В последние десятилетия бурное развитие психофармакологии привело к созданию антидепрессантов новых поколений, более безопасных для больных пожилого и старческого возраста. Эти препараты лишены многих побочных эффектов, свойственных трициклическим антидепрессантам (отсутствие холинолитического эффекта, влияние на гистаминовые и мускариновые рецепторы) (Алешкина Г.А. с соавт., 2020 [3]).

Однако использование антидепрессантов новых поколений не увеличило общую эффективность терапии депрессий позднего возраста, а применение многих из них в стационаре не вполне адекватно из-за отсутствия парентеральных форм введения и/или относительно медленного развития терапевтического ответа.

Поэтому разработка новых терапевтических подходов для лечения поздних эндогенных депрессий и особенно наиболее сложных из них, требующих стационарного лечения, остается чрезвычайно актуальной научной задачей. Решение последней безусловно требует получения новых знаний о патогенетических механизмах, определяющих возникновение и последующее течение эндогенных депрессий в позднем возрасте.

Как показали последние исследования, депрессии позднего возраста отличаются гетерогенностью клинических проявлений, что в значительной мере обусловлено влиянием многочисленных факторов старения (Jellinger K.A. et al., 2023 [263]), в связи с чем возрастает значимость совершенствования психопатологической структуры депрессий позднего возраста и необходимость разработки их типологии. В соответствии с целью и задачами исследования, было проведено изучение клинико-психопатологических особенностей невыборочной когорты стационарных больных пожилого и старческого возраста с эндогенными депрессивными расстройствами. Невыборочный отбор госпитализированных больных позволил охватить весь спектр эндогенных депрессий, ставших показанием для госпитализации.

Среди включенных в исследование больных преобладали пациенты с депрессивным эпизодом (ДЭ) в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) (F33.0 - F33.3) (227 человек - 68,1%), депрессивная фаза в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР) (F31.3 - F31.4) отмечалась у четверти больных (86 человек - 25,9%) и у 20 больных (6,0%) был диагностирован однократный ДЭ (F32.0).

По критериям МКБ-10 у 246 больных (73,9%) депрессия соответствовала депрессивному эпизоду средней степени тяжести, у 64 (19,2%) - легкому депрессивному эпизоду и у 23 больных (6,9%) – тяжелому депрессивному

эпизоду. Средняя тяжесть депрессивных расстройств, оцениваемая по шкале HAMD-17, составила $22,86 \pm 3,14$ баллов. Тревожный компонент депрессии по шкале тревоги Гамильтона составил в среднем по группе $20,07 \pm 4,48$ баллов, что соответствует средней степени выраженности. Среднегрупповой показатель уровня когнитивной деятельности по шкале MMSE составил $26,95 \pm 1,9$ баллов.

Возраст манифестации заболевания колебался в диапазоне от 17 до 83 лет, медианное значение возраста манифестации составило 54 года [40; 63]. Длительность течения болезни колебалась от 2-х месяцев до 48 лет. Медиана длительности заболевания составила 15 лет [5; 29]. Медианное значение перенесенных фаз составило 15 [5, 29].

У 253 человек (75,9%) преобладали депрессивные фазы, длительность которых не превышала 5 месяцев, почти у четверти больных (80 человек - 24,1%) депрессии носили затяжной характер (продолжительностью от 6 месяцев и более).

Анализ психопатологической структуры депрессий в обследованной когорте больных выявил преобладание характерных для позднего возраста психопатологических состояний, в структуре которых доминировали тревожные и тревожно-тоскливые расстройства (152 человека - 45,7% случаев), депрессии с преобладанием апатических нарушений встречались у 101 больного – 30,3%. Сложные по своей психопатологической структуре депрессии с превалированием сенесто-ипохондрических нарушений отмечались у 39 человек – 11,7%, адинамические депрессии – у 34 больных – 10,2%, бредовые депрессии - у 7 человек - 2,1% случаев.

Характерной особенностью депрессий позднего возраста являлось наличие в их структуре диссомнических, тревожных и ипохондрических расстройств, которые отмечались соответственно в 100, 94,6 и 93,1% случаев.

Типичными для больных с депрессиями позднего возраста являлись субклинические когнитивные нарушения - жалобы на снижение памяти. Они присутствовали в 64,3% случаев, а в 3,3 % случаев когнитивные расстройства достигали степени депрессивной псевдодеменции.

В исследовании впервые была применена типология депрессий, основанная на бинарной модели депрессий, адаптированная А.Б. Смулевичем (Смулевич А.Б. 1997 [114]; Смулевич А.Б., 2003 [111]). В соответствии с бинарной моделью депрессий, были выделены клинические группы больных с преобладанием негативной и патологически позитивной аффективности.

В группу с превалированием негативной аффективности были отнесены депрессии апатической (101 больной – 30,3%) и адинамической (34 больных – 10,2%) структуры, в целом они наблюдались у 135 человек (40,5%) обследованных.

В группу патологически позитивной аффективности вошли депрессии с преобладанием тревожного и /или тревожно-тоскливого компонента, сенесто-ипохондрические депрессии, депрессии с наличием бредовых расстройств. Такие депрессии отмечались более чем у половины обследованных больных - у 198 человек (59,5%).

Сравнение гендерного распределения больных из разных нозологических групп (с РДР и БАР) показало статистически значимое преобладание женщин среди больных с РДР (80,1 и 59,3%) и мужчин среди больных с БАР (19,90 и 40,7% соответственно, $p < 0,05$).

Длительность течения заболевания и число перенесенных фаз были значимо больше ($p < 0.001$) у больных с БАР по сравнению с больными РДР. Так, у больных с РДР медианное значение длительности заболевания составило 14 лет, а у больных с БАР – 25 лет. Медианное значение числа перенесенных фаз было вдвое больше у больных с БАР (8 фаз [5, 15]) по сравнению с больными РДР (4 фазы [3, 7]). Следует отметить значимо большую длительность депрессивной фазы у больных с первым депрессивным эпизодом, манифестировавшем в позднем возрасте (6 месяцев [3,5; 6] по сравнению с группами больных БАР и РДР, 3 месяца [2, 5], 3 месяца [2, 5] соответственно, $p < 0.001$). Более чем у половины больных из этой группы (55%) отмечались затяжные депрессии (продолжительностью 6 месяцев и более), медианное значение длительности депрессивного эпизода составило 6 месяцев. У больных с первым депрессивным

эпизодом значимо чаще (по сравнению с больными БАР и РДР) встречались тревожные депрессии (в 65,0%, 36,0% и 47,7% случаев соответственно, $p < 0.05$), причем в 75% случаев депрессивный эпизод имел реактивную провокацию (по сравнению с больными РДР и БАР, у которых реактивный компонент отмечался в 41,9 и 26,7% случаев соответственно $p < 0.05$).

У больных с РДР в 34,5% случаев (по сравнению с больными БАР – 25,6% случаев) встречалось течение заболевания с формированием неполных ремиссий с сохранением резидуальных депрессивных расстройств, хотя межгрупповые различия не достигали степени статистической значимости. Континуальное течение заболевания отмечалось только у больных с БАР (7% случаев).

Выявленными в работе характерными возрастными особенностями больных с поздней манифестацией заболевания (после 65 лет) являлись затяжные депрессивные состояния (6 месяцев и более), которые встречались в 31,2% случаев ($p < 0.05$), тогда как у больных с более ранней манифестацией заболевания (до 49 лет и от 50 до 64 лет) их доля составила 17,6% и 18,2% случаев соответственно.

Кроме того, при изучении структуры депрессий в зависимости от возраста индекс-эпизода можно отметить, что случаи бредовых депрессий встречались только в группе больных 65 лет и старше, $p < 0.05$.

Таким образом, в работе был показан полиморфизм психопатологической симптоматики депрессивных эпизодов у больных с депрессиями позднего возраста, сочетание собственно депрессивных расстройств с психопатологическими нарушениями недепрессивного ряда (тревожными, соматоформными, ипохондрическими, когнитивными).

Следует отметить, что для всей обследованной группы больных было характерно развитие депрессий на фоне нерезко выраженных структурных церебральных изменений головного мозга и сопутствующей соматической патологии, как правило, множественной.

МРТ/КТ было проведено у 285 из 333 больных. Практически у всех пациентов (281 человек – 98,6%) отмечались те или иные структурные церебральные

отклонения на МРТ/КТ головного мозга. Отклонения не были выявлены только у 4 человек (1,4%).

У обследованных больных только атрофические изменения головного мозга отмечались у 88 человек (31,3%), только сосудистые – у 14 человек (5,0% случаев). У большинства обследованных атрофические и сосудистые изменения носили сочетанный характер (179 человек – 63,7%).

У больных обследуемой группы выявлялась свойственная поздним депрессиям соматическая полиморбидность. Так, более чем у половины больных - в 67% случаев (223 больных) наблюдались 4 и более коморбидных соматических заболевания, из которых 2 и более приходились на заболевания факторов сосудистого риска. Наиболее часто из сосудистых заболеваний встречалась гипертоническая болезнь (122 человека – 80,3%) и церебрально-сосудистая недостаточность (113 человек – 74,3%), кардиальная патология отмечалась у 50,0% больных (76 человек) и диабет – в 16,5% случаев (25 человек).

Предметом активного научного интереса в настоящее время является анализ биологических, в том числе иммунных механизмов развития психических заболеваний. В связи с тем, что одним из важных факторов патогенеза депрессий позднего возраста являются дисрегуляция иммунной системы и системное воспаление, поиск принципиально новых патофизиологических механизмов заболевания и, прежде всего, его нейроиммунологических характеристик и показателей эндогенной системы защиты и восстановления мозговых функций, при поздних депрессиях стал особенно актуальной научной задачей, необходимой для разработки дифференцированных подходов к их диагностике и терапии.

В соответствии с целью и задачами исследования, в работе была проведена оценка ряда иммунологических показателей у пожилых больных с эндогенной депрессией и проанализирована их возможная связь с клинико-психопатологической структурой депрессий.

Как было установлено, в когорте обследованных больных наблюдался значительный разброс изучаемых иммунологических показателей как в сторону превышения средних значений, так и их снижения по отношению к контролю: ЛЭ

- от 150 до 291,6 нмоль/мин*мл ($205 \pm 30,5$), $\alpha 1$ -ПИ – от 35,2 до 59,0 ИЕ/мл ($46,4 \pm 5,5$), S-100B – от 0,5 до 1,2 ед.опт.пл. ($0,77 \pm 0,17$) и ОБМ – от 0,5 до 1,1 ед.опт.пл. ($0,69 \pm 0,13$), т.е. наблюдалось как превышение значений, так и их снижение по отношению к соответствующим контрольным показателям, для которых были характерны следующие среднегрупповые значения: ЛЭ – $213,1 \pm 17,1$ нмоль/мин*мл; $\alpha 1$ -ПИ – $37,8 \pm 5,8$ ИЕ/мл; S-100B – $0,65 \pm 0,13$ ед.опт.пл., ОБМ - $0,73 \pm 0,12$ ед.опт.пл. С помощью проведенного кластерного анализа удалось выявить два основных иммунофенотипа, характеризующих поздние депрессии.

Пациенты с иммунофенотипом А характеризовались значимым повышением активности как ЛЭ (235 нмоль/мин*мл), так и $\alpha 1$ -ПИ (48.9 ИЕ/мл) по отношению к иммунофенотипу В, который характеризовался снижением активности как ЛЭ (186.29 нмоль/мин*мл) так и $\alpha 1$ -ПИ (44.9 ИЕ/мл), $p < 0.001$. Уровни аутоантител к S-100B и ОБМ между двумя кластерами статистически не отличались. Как показал анализ клинических параметров, характеризующих эти иммунофенотипы, в группе больных с иммунофенотипом А значимо преобладали пациенты с позитивной аффективностью - 85,7% (со сложными депрессиями, коморбидными с тревожными и сенесто-ипохондрическими нарушениями). В группе больных с иммунофенотипом В (по сравнению с иммунофенотипом А) значимо преобладали пациенты с негативной аффективностью (73,5%), $p < 0,05$. Среди больных с иммунофенотипом В (по сравнению с иммунофенотипом А) выявлена более ранняя манифестация заболевания (медиана 52,0 и 57,0 лет соответственно) и большая длительность его течения (медиана 17,5 лет и 10 лет), большая продолжительность текущей депрессивной фазы (медиана 3 месяца и 2 месяца), а также большая доля больных с предшествующими неполными ремиссиями (37,5% и 28,6% соответственно), $p < 0,05$.

Таким образом, в работе была показана гетерогенность реакций воспаления у больных пожилого и старческого возраста с эндогенными депрессиями и впервые выделены два клинико-иммунологических фенотипа, характеризующих исследованную когорту: с повышенной активностью ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ

(иммунофенотип А) и с пониженной активностью ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ (иммунофенотип В), которые различались и по ряду клинических характеристик.

Проведенное в работе изучение клинико-нейропсихологических особенностей различных составляющих когнитивной сферы у больных позднего возраста с депрессией по сравнению с группой возрастного контроля позволило выявить особенности структуры когнитивного статуса у пожилых пациентов с эндогенной депрессией.

На первый план в структуре когнитивных особенностей пациентов с депрессией выступало снижение нейродинамических параметров психической активности, связанное с дисфункцией подкорковых структур мозга, что проявлялось латенцией включения в деятельность, неравномерностью продуктивности, истощаемостью, отчетливой тормозимостью следов при отсроченном воспроизведении.

В структуре когнитивной недостаточности больных с депрессией отмечались пространственные ошибки в конструктивной деятельности и семантической организации речи, что указывает на снижение функций теменно-височно-затылочной третичной зоны мозга левой гемисферы. Снижение показателей динамического праксиса свидетельствует о более выраженных, чем в группе нормы, симптомах недостаточности кинетической организации произвольных движений, указывая на снижение функций заднелобной области левого полушария и связанных с ней подкорковых структур.

Таким образом, в нейропсихологическом статусе больных с депрессией в позднем возрасте отмечается снижение нейродинамических параметров психической активности (снижение функций подкорковых структур мозга). Кроме того, отмечается легкое снижение кинетической организации праксиса, а также трудности в наиболее сложных видах оптико-пространственной деятельности (симптомы со стороны заднелобных и теменно-височных структур мозга).

Комплексная нейропсихологическая оценка различных составляющих высших психических функций с опорой на качественный и количественный анализ

позволила определить структуру когнитивного статуса у больных с поздними депрессиями. Результаты нейропсихологической диагностики (в том числе индивидуальные варианты дефицитарности в нейропсихологическом статусе пациентов) следует учитывать при организации и проведении индивидуальной и групповой когнитивной стимуляции (когнитивного тренинга) у таких больных.

В работе было проведено сравнительное комплексное нейропсихологическое изучение когнитивной сферы у больных с депрессиями различной структуры (с преобладанием негативной и позитивной аффективности).

Результаты нейропсихологического исследования выявили значимые межгрупповые различия в когнитивном статусе: у депрессивных больных позднего возраста с преобладанием негативной аффективности на первый план выступала сочетанная дисфункция со стороны лобных, подкорковых и височных структур преимущественно левого полушария. У больных из группы позитивной аффективности когнитивный статус характеризовался преимущественно недостаточностью со стороны подкорковых структур мозга.

Полученные результаты показывают необходимость динамического исследования уровня когнитивного функционирования у больных позднего возраста с разными клинико-психопатологическими характеристиками, в связи с более высоким риском развития когнитивного дефицита у больных из клинической группы с преобладанием негативной аффективности.

Проведенное в работе сопоставление нейропсихологических характеристик когнитивной сферы у больных с различными клинико-иммунологическими фенотипами показало, что в когнитивной сфере у пациентов с иммунофенотипом В, по сравнению с пациентами с иммунофенотипом А, выступает значимое ($p < 0,05$) сочетанное снижение нейродинамических параметров психической активности, кинетических и пространственных параметров праксиса, произвольного внимания, а также запоминания новых стимулов. Эти данные указывают на более выраженную дефицитарность когнитивной сферы больных с иммунофенотипом В, связанную с ухудшением функционирования подкорковых, заднелобных, теменно-височных и медиобазальных лобных структур мозга.

Одной из актуальных задач гериатрической психиатрии является изучение течения и исходов депрессий позднего возраста. Целью этого изучения является, прежде всего, разработка прогностических критериев неблагоприятного течения заболевания в виде частоты формирования ремиссий низкого качества с сохранением резидуальных психопатологических расстройств, частоты рецидивирования, а также развития деменции и/или наступления смерти.

При изучении течения депрессий в период катамнестического наблюдения (после перенесенной депрессивной фазы) к благоприятному течению были отнесены случаи становления ремиссий высокого качества и случаи рецидивов депрессии на фоне полной ремиссии. К неблагоприятному течению - случаи с формированием ремиссий низкого качества (с сохранением резидуальной психопатологической симптоматики), с возникновением на этом фоне рецидивов депрессии (по типу «двойные депрессии»), случаи хронификации депрессии, исходы в деменцию и летальные исходы.

В работе было установлено, что при ближайшем (1 год) этапе наблюдения у больных с депрессиями преобладало неблагоприятное течение заболевания (52,9%). Неблагоприятные ближайшие исходы характеризовались формированием неполных ремиссий с резидуальными депрессивными расстройствами. В 37,2% случаев отмечались рецидивы заболевания, преимущественно на фоне неполных ремиссий.

При увеличении срока наблюдения до 3 лет число случаев неблагоприятных исходов возросло до 54,9% с увеличением доли неполных ремиссий до 39,2% и появлением случаев с хронификацией депрессии – 15,7%. Рецидивы депрессий чаще отмечались среди больных с неблагоприятным течением заболевания по сравнению с больными, имеющими благоприятное течение (31,3 и 5,8% соответственно, $p < 0,001$).

В 5,9% случаев к окончанию 3-х летнего периода наблюдения отмечались летальные исходы от сопутствующей соматической патологии. У этих больных заболевание протекало неблагоприятно (в виде персистирующих депрессивных расстройств в ремиссиях).

Исход в деменцию были отмечен в 5,9% случаев, у этих больных в течение 1-го года катамнеза отмечались мягкие когнитивные расстройства. Случаи перехода мягкого когнитивного расстройства в деменцию произошли у больных с неблагоприятным течением заболевания, т.е. с формированием неполных ремиссий и хронификацией депрессии, что можно рассматривать в качестве предикторов ухудшения когнитивного функционирования и прогноза заболевания в целом.

В соответствии с поставленными задачами, в работе было проведено изучение роли клинико-иммунологических особенностей депрессий позднего возраста (различных клинико-иммунофенотипов) в их дальнейшем течении и прогнозе. Под этим углом зрения изучались как ближайшие (1 год), так и отдаленные (3 года) исходы депрессий. Были определены группы риска неблагоприятного течения депрессий позднего возраста.

Сравнительное изучение течения и исходов эндогенных депрессий в позднем возрасте в группах больных с различными иммунофенотипами, как при коротком периоде наблюдения (1 год), так и с при более отдаленном периоде катамнеза (3 года наблюдения) показало статистически значимое преобладание благоприятного течения заболевания у больных с иммунофенотипом А (1-ая группа) по сравнению с больными с иммунофенотипом В (2-ая группа). Так, через год наблюдения в 1-й группе больных благоприятное течение заболевания отмечалось в 95% случаев, в то время как во 2-й группе - в 16,1% случаев ($p < 0,001$). Неблагоприятное течение статистически значимо чаще отмечалось во 2-й группе, оно встречалось в 83,9% случаев, а в 1-й группе – в 5% случаев, ($p = 0,001$). В 1-й группе рецидив депрессий наблюдался только в 5% случаев на фоне благоприятного течения заболевания, в то время как во 2-й группе рецидивы установлены более чем у половины больных – в 61,3% случаев, причем у всех таких больных повторная депрессивная фаза развивалась на фоне неполных ремиссий по типу «двойных депрессий» т.е. на фоне неблагоприятного течения заболевания. Различия в частоте рецидивирования между группами больных с различными иммунофенотипами были статистически значимы ($p < 0,001$).

Через 3 года катамнеза в 1-й группе больных (по сравнению со 2-й группой) в 95% случаев сохранялось благоприятное течение заболевания с формированием ремиссий высокого качества, во 2-й группе – только в 12,9% случаев. Во 2-й группе больных преобладало неблагоприятное течение заболевания с сохранением неполных ремиссий или хронификацией депрессий (87,1%), ($p < 0,001$). Из них в 61,3% случаев отмечалось течение заболевания с формированием неполных ремиссий, а в 25,8% случаев произошла хронификация депрессии. Различия между группами были статистически значимы ($p < 0,05$).

Сравнительное изучение выраженности депрессивных расстройств у пациентов в 2-х группах (с иммунофенотипом А и иммунофенотипом В), оценивавшейся по среднегрупповым значениям шкалы HAMD, как через год, так и через три года наблюдения обнаружило значимые различия: через год наблюдения - $4,92 \pm 5,66$ и $16,32 \pm 6,83$, $p < 0,001$, а через 3 года наблюдения - $3,57 \pm 3,32$ и $13,75 \pm 6,64$, $p < 0,001$ соответственно. Все больные в период катамнестического наблюдения получали поддерживающую антидепрессивную терапию, ее эффективность оказалась значимо выше у больных с иммунофенотипом А и депрессиями с преобладанием позитивной аффективности по сравнению с группой, характеризующейся иммунофенотипом В и депрессиями с преобладанием негативной аффективности.

При оценке когнитивного функционирования больных в период катамнеза установлено развитие мягкого когнитивного расстройства амнестического типа только среди больных с иммунофенотипом В как через год, так и через 3-и года наблюдения: соответственно в 29,0 и 35,5% случаев ($p < 0,05$). У 9,7% у больных с иммунофенотипом В квалифицирован переход в деменцию. Исходы в деменцию отмечались на фоне неблагоприятного течения заболевания у больных, имевших мягкое когнитивное расстройство на первом году наблюдения.

Результаты проведенного катамнестического наблюдения за больными с поздними эндогенными депрессиями свидетельствуют о том, что варианты последующего течения заболевания коррелируют как с иммунологическими, так и с клиническими особенностями больных. Больные с депрессиями с

преобладанием позитивной аффективности и более благоприятным течением заболевания (с более короткими депрессивными фазами и полными ремиссиями в анамнезе) характеризовались повышенной активностью как ЛЭ, так и альфа-1 ПИ (т.е. иммунофенотипом А).

Иммунофенотип В, ассоциированный с низкой активностью ЛЭ и альфа-1 ПИ, оказался характерным для депрессий с преобладанием негативной аффективности, с неполными ремиссиями в анамнезе и отягощенностью сердечно-сосудистыми заболеваниями ($p < 0,05$), что позволяет рассматривать его как маркер прогностически неблагоприятного течения заболевания. Предположительно, такой профиль иммунных маркеров может быть связан с критическим нарушением проницаемости ГЭБ и/или функциональным истощением активности нейтрофилов вследствие длительно текущего воспалительного процесса.

В работе впервые получены данные, демонстрирующие вовлеченность процессов нейровоспаления в течение эндогенных депрессий позднего возраста. Выявлены различные иммунофенотипы депрессий позднего возраста, доказана их прогностическая значимость для дальнейшего течения заболевания у больных пожилого и старческого возраста.

В перспективе изучение депрессий у больных с разными клинико-иммунными профилями может быть полезным с точки зрения прогнозирования терапевтического ответа у больных позднего возраста. Кроме того, оценка иммунологического статуса больных может являться важным объективным показателем для предикции дальнейшего течения депрессивных расстройств в позднем возрасте. Оценка иммунологического профиля у больных с депрессией позднего возраста может быть использована для определения тактики ведения пациентов с депрессивными расстройствами.

Больные с иммунофенотипом В, коррелирующим с неблагоприятным прогнозом, нуждаются в длительном наблюдении и в дополнительных методах психофармакологической коррекции с целью профилактики не только рецидивов депрессии, но и прогрессирования когнитивного дефицита.

В настоящее время, несмотря на широкий арсенал современных антидепрессантов различных классов, терапия позднего возраста депрессий вызывает значительные трудности, а эффективность антидепрессивной терапии в позднем возрасте до сих пор остается ниже, чем в молодом и среднем возрасте (Alexopoulos G.S., 2019 [140]).

Анализ эффективности антидепрессантов различных групп не показал значимых различий в их результативности при лечении депрессий позднего возраста (Сафарова Т.П. с соавт., 2013) [96]. Больные пожилого и старческого возраста отличаются более медленным развитием терапевтического ответа, повышенной частотой развития нежелательных эффектов препаратов, большей частотой неполных выходов из депрессий и большей частотой рецидивирования по сравнению с больными молодого и среднего возраста (Незнанов Н.Г., Захарченко Д.В., 2013 [78]; Nelson J. C., 2019 [343]).

У пожилых больных депрессивные расстройства часто сочетаются с нарушением когнитивных функций. Их своевременная идентификация важна не только для дифференциальной диагностики депрессий, в том числе отграничения их от деменций, но и для подбора адекватной терапии. В частности, необходимо иметь в виду, что традиционная антидепрессивная терапия (с использованием трициклических антидепрессантов) может вызывать у пожилых больных усиление когнитивной дисфункции с ухудшением памяти, ориентировки и снижением исполнительных функций.

В большинстве случаев поздних депрессий когнитивные расстройства обратимы или редуцируются при снижении интенсивности депрессивной симптоматики. При отсутствии же адекватной антидепрессивной терапии когнитивные нарушения обнаруживают тенденцию к прогрессированию вплоть до развития деменции (Яковлева О.Б., 1995 [125]; Panza F. et al., 2010 [353]). Депрессивные больные, имеющие когнитивные расстройства, отличаются замедлением развития терапевтического ответа, значительным повышением риска развития лекарственных осложнений, тенденцией к затягиванию депрессивных

эпизодов и ухудшению качества следующих за ними ремиссий (Baldwin R. et al., 2004) [156].

В настоящее время к патогенетическим механизмам развития депрессии относят не только генетическую предрасположенность, дефицит моноаминов, но также снижение нейропластичности, увеличение уровня воспалительных цитокинов, окислительный стресс, снижение энергетического обмена (митохондриального дыхания клеток) и дисфункцию глутаматного обмена, приводящую к эксайтотоксичности. Многочисленные нейроимейджинговые исследования головного мозга у больных с депрессией, перенесших стресс, выявили уменьшение у них объемов определенных областей головного мозга (орбитофронтальной и префронтальной коры, коры передней и парагиппокампальной извилины, базальных ганглиев) (Незнанов Н.Г. с соавт., 2023 [82]; Malykhin N.V. et al., 2010 [309]). При этом большинство исследователей считает причиной этих структурных изменений не столько снижение количества нейронов, сколько уменьшение синаптической сети и редукция дендритов нервных клеток (Kays J. et al., 2012 [269]). На клеточном уровне такой процесс сопровождается увеличением «вязкости» липидного бислоя клеточных мембран, с увеличением их плотности и ухудшением функциональной активности нейрорецепторов. Этот механизм особенно выражен у депрессивных больных позднего возраста, поскольку сам процесс физиологического старения на клеточном уровне также сопровождается нарушением фосфолипидного слоя с усилением «вязкости» нейрональных мембран, а также снижением энергетического метаболизма и процессов биосинтеза в клетке.

В связи с вышеизложенным, в настоящее время чрезвычайно актуальной задачей гериатрической психиатрии является поиск новых методов повышения эффективности психофармакотерапии у больных позднего возраста с депрессивными расстройствами.

В последние годы большой интерес в этом плане вызывают лекарственные средства, обладающие мультимодальными нейропротективными, нейротрофическими и энерготропными свойствами.

В соответствии с задачами исследования, в работе был проведен сравнительный анализ эффективности различных видов психофармакотерапии у больных с поздневозрастными депрессиями. Целью такого анализа было подтверждение гипотезы о возможности повышения эффективности терапии депрессий в пожилом и старческом возрасте с помощью мультимодальной комплексной терапии, в которой сочеталось применение антидепрессантов нового поколения и препаратов с нейропротективными и нейротрофическими и нейрометаболическими свойствами.

Комплексная антидепрессивная терапия к окончанию двухмесячного терапевтического курса оказалась достоверно эффективнее монотерапии антидепрессантами по изменению средней суммарной оценки шкалы HAMD (76,3% против 63,1% соответственно при $p < 0,001$), доли респондеров (94,4% против 78,1% при $p < 0,05$) и полных выходов из депрессии (76,7% против 39,8% при $p < 0,0001$). Особенно важными для сокращения стационарного лечения оказались полученные в работе данные о значимо более быстром развитии терапевтического ответа при применении комплексной терапией. Так, уже к 28 дню лечения большинство больных, получавших комплексную терапию, достигло 50% улучшения показателей (редукции депрессивной симптоматики по HAMD), в то время как при монотерапии такое улучшение отмечалось менее чем у половины пациентов (81,5% и 40,5% респондеров соответственно с $p < 0,0001$).

Результаты исследования также продемонстрировали более быстрый и выраженный анксиолитический эффект при применении комплексной антидепрессивной терапии по сравнению с монотерапией антидепрессантами. Снижение показателей тревоги (среднегрупповые значения по шкале HARS) к 28 дню терапии составили 11,4 и 7,4 баллов, а к 56 дню терапии – 7,2 и 4,1 балла соответственно ($p < 0,001$).

Когнитивная деятельность больных, оценивавшаяся по ряду когнитивных тестов, достоверно улучшилась к окончанию курса терапии в обеих группах, однако в группе с комплексной терапией улучшение когнитивной деятельности возникало раньше и было более выраженным: при применении комплексной

антидепрессивной терапии, доля больных с улучшением средних суммарных оценок по шкале MMSE составила 8,2%, а в группе монотерапии - 6,6% ($p < 0,05$), по тесту запоминания 10 слов: 11,7 и 21,6% ($p < 0,001$), по тесту рисования часов: 8,7 и 14,1% соответственно.

Значимые межгрупповые различия отмечались и по шкале CGI-I как через месяц, так и через 2 месяца терапии: к окончанию месячного курса терапии доля улучшения в группе больных, получавших антидепрессивную монотерапию составила 35,47%, а в группе комплексной терапии – 50,47%, $p < 0,001$, через 2-а месяца – 52,9 и 67,4% соответственно, $p < 0,05$.

Переносимость терапии в обеих группах пациентов была хорошей. Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 49 пациентов, т.е. у 32,2% из всех пролеченных больных. Серьезных НЯ среди больных не отмечалось. Большинство НЯ были лёгкими или средней степени тяжести и возникали в начале лечения (на первой-второй неделе терапии). НЯ терапии несколько чаще отмечались в группе больных с монотерапией (34% случаев) по сравнению с группой, получавшей комплексную терапию (31% случаев), без статистически значимых межгрупповых различий.

Включение в схему антидепрессивной терапии препаратов, обладающих нейрометаболическими, нейропротективными и нейротрофическими свойствами у больных пожилого возраста позволяет не только повысить общую эффективность терапии, но также добиться более раннего терапевтического ответа и более полного выхода из депрессии.

Поскольку замедленный терапевтический ответ и высокая частота неполных ремиссий являются важнейшими проблемами терапии депрессий в старости, такие результаты можно считать подтверждением значительного преимущества аугментированной антидепрессивной терапии.

Столь существенное повышение эффективности комплексной антидепрессивной терапии можно объяснить плейотропными нейропротективными и нейрометаболическими свойствами применявшихся препаратов, усиливающих нейропластичность нейронов головного мозга.

Снижение нейропластичности, являющееся одной из биологических концепций патогенеза депрессии, приводит к усилению процессов элиминации нейронов путем апоптоза. В усилении апоптоза участвуют разнообразные внутриклеточные механизмы в виде увеличения «вязкости» липидного слоя клеточных мембран, снижения плотности и функциональной активности нейрорецепторов, оксидативного стресса, эксайтотоксичности с повреждением митохондриальной транспортной цепи (Беккер Р.А., 2020 [10], Гаврилова С.И. с соавт, 2021 [24]).

Эти процессы особенно выражены у больных позднего возраста, поскольку физиологическое старение само по себе сопровождается усилением образования свободных радикалов, увеличением «вязкости» в нейрональных мембранах, снижением энергетического метаболизма и процессов биосинтеза в клетке. Использование нейропротективных препаратов при лечении депрессий позднего возраста позволяет значительно повысить эффективность лечения за счет одновременного воздействия на разнообразные патогенетические механизмы, характерные как для депрессии, так и для старения.

Данное исследование впервые дало возможность разработать методику аугментации антидепрессивной терапии с помощью нейропротективных средств и таким образом оптимизировать лечение депрессий позднего возраста. Проведенное исследование доказало преимущества новой терапевтической стратегии с использованием мультимодального подхода, дающего возможность приблизиться к решению важнейших проблем терапии депрессий позднего возраста. Сочетание антидепрессантов с нейропротективными и нейротрофическими препаратами повышает общую эффективность лечения, значительно ускоряет развитие терапевтического ответа и улучшает качество выхода из депрессии у пожилых депрессивных больных. Полученные результаты имеют особое практическое значение для сокращения сроков госпитализации пожилых больных в психиатрических стационарах.

Мировая тенденция перехода к персонифицированной терапии психических болезней требует идентификации у больных предикторов терапевтического ответа. Поиск таких предикторов еще более важен в позднем возрасте, поскольку

подбор адекватной антидепрессивной терапии связан не только с эффективностью лечения, но и с безопасностью его применения у пожилых пациентов. Однако вариабельность многочисленных факторов, сопровождающих старение, в каждом конкретном случае приводит к гетерогенности терапевтического ответа при лечении гериатрических депрессий и трудностям сопоставления результатов антидепрессивной терапии.

В соответствии с задачами исследования, в работе был проведен поиск предикторов низкого терапевтического ответа на антидепрессивную терапию у больных пожилого и старческого возраста.

Для установления наиболее значимых параметров, влияющих на эффективность антидепрессивной терапии, в группе больных с монотерапией был проведен непараметрический корреляционный анализ между изменением средних суммарных оценок HAMD-17 к 28 дню лечения и основными социо-демографическими и клиническими показателями больных. Терапевтический ответ оценивался как низкий при редукции депрессивной симптоматики, оцениваемой по снижению средних суммарных оценок по шкале HAMD-17, менее чем на 50% к 4 неделе лечения.

В результате проведенного анализа были выделены предикторы НТО у больных, получавших антидепрессивную монотерапию. Наличие достоверных отрицательных корреляций ($p < 0.05$) отмечалось между улучшением среднегрупповых оценок шкалы HAMD-17 к 28 дню лечения с такими показателями, как одинокое проживание больного ($r = -0,426$), наличие жалоб на снижение памяти ($r = -0,397$) и выраженность диффузного поражения подкоркового белого вещества мозга ($r = -0,319$).

Таким образом, статистически достоверными предикторами НТО ($p < 0,05$) на антидепрессивную монотерапию при лечении пожилых депрессивных больных оказались параклинические параметры, связанные с поздним возрастом пациентов - признаки МРТ - лейкоараиозиса и социальные факторы - одинокое проживание. К смешанному клинико-органическому типу предикторов относилось наличие у пациентов жалоб на снижение памяти, которые были

обусловлены как реальными, т.е. объективно выявляемыми когнитивными нарушениями, так и особенностями депрессивного статуса больных. Такие клинически неблагоприятные параметры заболевания как сложная психопатологическая структура депрессии и ее затяжной характер можно рассматривать только как факторы риска снижения терапевтического ответа.

Эффективность антидепрессивной монотерапии значимо снижалась по мере увеличения у больных количества предикторов НТО. Так, при отсутствии предикторов НТО эффективность терапии, оцениваемая по редукции депрессивной симптоматики (снижение средних суммарных оценок шкалы HAMD-17 в %) к 28 дню терапии составляла 63,1%, и все больные были респондерами. При наличии хотя бы одного из предикторов НТО эффективность лечения составляла только 48,4%. При сочетании 2 предикторов НТО эффективность лечения ухудшалась почти в 2 раза, т.е. снижалась до 35,7%, а при наличии всех трех предикторов составляла только 25,7%. При этом необходимо отметить, что статистически значимым снижением эффективности становилось только при наличии 2-х ($p < 0,001$) или 3-х ($p < 0,05$) предикторов НТО.

Для доказательства преимущества комплексной антидепрессивной терапии по сравнению с монотерапией у депрессивных больных позднего возраста, имевших предикторы НТО, был проведен сравнительный анализ ее эффективности (на 28 день лечения) в обеих группах больных в зависимости от отсутствия или наличия разного числа предикторов НТО.

При отсутствии предикторов НТО пациенты обеих групп оказались респондерами с одинаково высокой редукцией депрессивной симптоматики (по HAMD-17) к 28 дню терапии (с монотерапией - 63,1%, с комплексной - 67,4%). Как было показано ранее, в группе больных с монотерапией ее эффективность прогрессивно падала по мере увеличения числа предикторов НТО, достигая степени достоверности при наличии 2-х и более предикторов, и все больные к 28 дню лечения оказались нонреспондерами. В группе с комплексной терапией возрастание числа предикторов НТО не сопровождалось выраженным снижением

эффективности, колебавшейся от 63,6% (1 предиктор) до 61,4% (2 предиктора), до 53,9% (3 предиктора).

При межгрупповом сравнении эффективность комплексной терапии у больных с предикторами НТО оказалась статистически значимо выше монотерапии ($p < 0,001$). Даже в наиболее тяжелых случаях, т.е. при сочетании всех трех предикторов эффективность комплексной по сравнению с монотерапией была почти в 2 раза выше (53,9% и 25,72% соответственно), хотя различия не достигали степени достоверности из-за небольшого количества таких больных.

Таким образом, исследование позволило выделить предикторы низкой эффективности антидепрессивной терапии и впервые разработать показания к назначению комплексной антидепрессивной терапии: наличие у депрессивных больных пожилого возраста 2-х и более предикторов НТО является прямым и обязательным показанием к назначению комплексной антидепрессивной терапии с включением нейропротекторов.

Большие трудности при проведении антидепрессивной терапии вызывают пациенты с затяжными (в том числе и резистентными) или сложными по своей структуре депрессиями (коморбидными с тревожными, сенесто-ипохондрическими и депрессивно-бредовыми расстройствами).

У пролеченных больных с затяжными депрессиями (6 месяцев и более до включения в исследование) к 28 дню монотерапии редукция депрессивной симптоматики составляла всего 39,44%, практически все больные оставались нонреспондерами. В отличие от этого, в группе с комплексной терапией эффективность лечения таких больных оказалась значимо выше - более чем в 1,5 раза и достигала 64,77% ($p < 0,001$).

Таким образом, у пожилых больных с затяжными депрессиями присоединение препаратов с нейропротекторными или нейрометаболическими свойствами к антидепрессантам позволяет повысить эффективность лечения, следовательно, также можно рассматривать этот клинический параметр как показание к комплексной терапии. Однако затяжной характер депрессии у пожилых больных становится предиктором НТО только в сочетании с одним или

несколькими основными предикторами НТО (одиночества, жалоб на память или лейкоараиозис).

Как и в случаях с затяжными депрессиями, у большинства пожилых больных со сложной структурой депрессии присутствовали такие основные предикторы НТО (одиночество, жалобы на память или лейкоараиозис). Это сочетание встречалось у 87,1% больных в группе монотерапии и у 93,1% случаев в группе комплексной терапии.

При отсутствии предикторов НТО эффективность терапии в обеих терапевтических группах не имела отличий и в большинстве случаев оценивалась как высокая (67,81% и 67,4% соответственно).

По данным литературы, к наиболее значимыми предикторам НТО относят коморбидность с тревожными расстройствами, тяжесть депрессивной симптоматики и длительность текущего депрессивного эпизода (Smagula S.F. et al., 2015 [388]; Tunvirachaisakul C. et al., 2018) [405].

В проведенном исследовании корреляция (на уровне тенденции к достоверности) с ухудшением терапевтического ответа наблюдалась при сложных по структуре депрессиях и при их затяжном характере. Поскольку к категории сложных депрессий в работе относили тревожные депрессии или сенесто-ипохондрические депрессии с тревожным компонентом, можно считать, что наши данные совпадают с выводами других авторов о негативном влиянии коморбидных тревожных расстройств на терапевтический ответ при поздних депрессиях. Затяжные депрессии (длительностью более 6 месяцев до включения в исследование) изначально можно было отнести к категории резистентных депрессий с предшествующей неудачной историей амбулаторной антидепрессивной терапии.

Полученные данные имеют значение для лучшего понимания патогенеза неблагоприятных форм депрессий позднего возраста, в возникновении которых значительную роль играют социальные, нейрокогнитивные и церебрально-органические факторы, сопровождающие старение. Результаты проведенного исследования подтверждают, что достоверными предикторами НТО

антидепрессивной терапии у больных позднего возраста являются параметры, непосредственно связанные со специфическими факторами старения: проживание в ситуации одиночества, выраженность диффузного поражения подкоркового белого вещества мозга и когнитивная дисфункция смешанного аффективного и собственно нейрокогнитивного генеза (с жалобами больных на снижение памяти). Низкая эффективность терапии зависит от количества предикторов НТО, уровень ухудшения терапевтического ответа прогрессивно нарастает по мере увеличения их численности. Собственно клинические параметры депрессии (сложная психопатологическая структура и затяжной характер депрессии) в позднем возрасте являются факторами риска ухудшения терапевтического ответа, поскольку в большинстве таких случаев имеется наличие одного или нескольких основных предикторов НТО.

Применение комплексной антидепрессивной терапии позволяет преодолеть низкую терапевтическую эффективность у большинства больных, имеющих предикторы НТО и достичь терапевтического ответа даже в наиболее неблагоприятных случаях.

Установлены следующие показания к назначению комплексной антидепрессивной терапии, при лечении депрессий у лиц пожилого возраста:

1. наличие у пожилых депрессивных больных 2-х и более предикторов НТО является обязательным показанием для применения комплексной антидепрессивной терапии;
2. наличие у пожилых депрессивных больных одного из предикторов НТО является рекомендательным показанием для использования комплексной антидепрессивной терапии;
3. при сложных по психопатологической структуре депрессиях или затяжном их характере, которые в позднем возрасте являются факторами риска НТО, также следует рекомендовать назначение комплексной антидепрессивной терапии;
4. пожилые депрессивные больные без предикторов НТО, с простыми по психопатологической структуре депрессиями и относительно короткой их

длительностью до начала терапии могут лечиться стандартной антидепрессивной монотерапией.

Таким образом, в соответствии с задачами исследования, впервые были разработаны персонализированные показания к назначению комплексной антидепрессивной терапии при стационарном лечении больных с поздними депрессиями.

В исследовании также были разработаны дифференцированные подходы к выбору определенного нейропротектора у больных с двумя и более предикторами НТО.

Сравнительный анализ эффективности комплексной антидепрессивной терапии разными нейропротективными препаратами и антидепрессивной монотерапии показал, что у пациентов с добавлением любого из применяемых в качестве средств аугментации препаратов эффективность к 28 дню терапии достоверно повышается по сравнению с монотерапией антидепрессантами: церебролизин (59,2%), карницетин – 59,4%, цитиколин – 51,2%, ЭМГС – 62,7%, актовегин – 72,1%, антидепрессивная монотерапия – 43,9%, $p < 0,05$. Независимо от видов применявшихся нейропротективных препаратов, больные с комплексной терапией к окончанию курса достигали уровня респондеров, в отличие от пациентов, получавших монотерапию. Вместе с тем, эффективность комплексной терапии больных с 2-мя и более предикторами НТО несколько отличалась в зависимости от типа используемого нейропротектора.

Наиболее высокая эффективность к 28 дню терапии (73,7%) отмечалась у больных, получавших для аугментации антидепрессивной терапии актовегин. Эффективность комплексной терапии антидепрессантами в сочетании с карницетином (60%) или ЭМГПС (64%) не имела статистических различий с эффективностью терапии актовегином. Значимые различия в эффективности ($p < 0,05$) были выявлены между подгруппой актовегина и подгруппами цитиколина (52%) и церебролизина (55,6%). Указанные различия могут быть связаны с фармакологическими свойствами данных препаратов, влияющих на патогенетические механизмы депрессий позднего возраста.

Полученные в работе результаты впервые позволили разработать дифференцированные подходы к выбору отдельных нейропротективных препаратов при проведении комбинированной антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных.

Использование любого из изученных нейропротекторов в комбинированной антидепрессивной терапии депрессий позднего возраста у больных с прямыми показаниями к их назначению (с 2 и более предикторами НТО) достоверно эффективнее, чем антидепрессивная монотерапия.

Разработанные в диссертационном исследовании методологические принципы прогноза течения депрессивных расстройств позднего возраста и терапевтические подходы, в том числе с учетом персонифицированных аспектов терапии, в дальнейшем могут быть использованы как в научной, так и в практической деятельности врачей. Применение новых, разработанных в диссертационной работе персонифицированных терапевтических стратегий имеет практическое значение для ведения и лечения больных с поздними депрессиями.

Разработанные методики аугментации антидепрессивной терапии целесообразны для использования в практическом здравоохранении для достижения более выраженного и быстрого терапевтического ответа, имеющего особое практическое значение для сокращения сроков пребывания пожилых депрессивных больных в стационаре и достижения более качественного выхода из депрессии с предотвращением развития неполных ремиссий, приводящих к ухудшению качества жизни пожилых пациентов и угрозе раннего рецидивирования.

Полученные в диссертационной работе новые данные имеют теоретическую и практическую значимость для понимания этиологии и патогенеза депрессивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста, а также важное практическое значение. Полученные результаты могут найти применение в организации ведения и лечения больных пожилого и старческого возраста с депрессивными расстройствами, они научно обосновывают дифференцированное применение новых терапевтических стратегий (аугментированной антидепрессивной терапии)

для улучшения качества амбулаторной и стационарной помощи пожилым пациентам с поздними депрессиями.

Выводы

1. Анализ клинико-психопатологической структуры в невыборочной когорте эндогенных депрессий позднего показал полиморфизм их психопатологической структуры в виде сочетания аффективных расстройств с симптомами неаффективного ряда (тревожные и сенесто-ипохондрические расстройства) или с присутствием симптомов, характерных для разных клинических подтипов депрессий, а также признаков когнитивной дисфункции.
 - 1.1. В исследовании впервые была применена типология эндогенных депрессий позднего возраста, основанная на выделении клинических групп больных с преобладанием негативной или позитивной аффективности. В группу с превалированием негативной аффективности были отнесены депрессии преимущественно апатико-адинимической структуры, которые наблюдались у 135 человек (40,5%). В группу патологически позитивной аффективности вошли депрессии с преобладанием тревожного и /или тоскливо - тревожного компонентов, сенесто-ипохондрические депрессии, депрессии с наличием бредовых расстройств. Такие депрессии отмечались более чем у половины обследованных больных - у 198 человек (59,5%).
 - 1.2. Особенностью большинства депрессий позднего возраста (64,3%) является присутствие в клинической картине субклинических когнитивных нарушений.
 - 1.3. У больных с поздней манифестацией заболевания (65 лет и старше) значимо чаще ($p < 0.05$) встречаются сложные по структуре депрессии с бредовыми расстройствами и депрессии с затяжным течением - длительность 6 и более месяцев.
 - 1.4. У пациентов с эндогенными депрессиями позднего возраста установлено ухудшение нейродинамических параметров психической деятельности (снижение функций подкорковых структур мозга), легкое снижение кинетической организации праксиса, а также трудности в наиболее сложных видах оптико-пространственной деятельности (симптомы со стороны

заднелобных и теменно-височных структур мозга). Эти особенности следует учитывать при организации когнитивной нейропсихологической реабилитации таких пациентов.

- 1.5. Между группами больных с позитивной и негативной аффективностью выявлялись значимые различия когнитивной деятельности. У больных с преобладанием негативной аффективности на первый план выступает сочетанная дисфункция со стороны лобных, подкорковых и височных структур преимущественно левого полушария. У больных из группы позитивной аффективности когнитивный статус характеризовался преимущественной недостаточностью со стороны подкорковых структур мозга.
2. Проведенный поиск иммунологических характеристик обследованной когорты больных выявил гетерогенность реакций нейровоспаления при эндогенных депрессиях позднего возраста.
 - 2.1. Выделены два иммунофенотипа, характеризующие депрессивные расстройства позднего возраста: 1) с повышенной активностью ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ (иммунофенотип А), «иммунологическая картина» этого кластера соответствовала сбалансированному иммунному ответу, направленному на восстановление гомеостаза; 2) со сниженной активностью ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ, (иммунофенотип В), свидетельствующем о дисбалансе протеазно-ингибиторной системы.
 - 2.2. Выделенные иммунофенотипы коррелируют с клиническими особенностями депрессий позднего возраста. В группе больных с иммунофенотипом А преобладали пациенты из группы позитивной аффективности (со сложными депрессиями, коморбидными с тревожными и сенесто-ипохондрическими нарушениями). В группе больных с иммунофенотипом В значительно чаще встречались пациенты с негативной аффективностью (с затяжными апатико-адинамическими депрессиями), с более ранней манифестацией, большей продолжительностью заболевания, с

неполными ремиссиями и большей отягощенностью больных сердечно-сосудистыми заболеваниями ($p < 0,05$).

- 2.3. Установлены различия в нейропсихологических характеристиках когнитивной деятельности больных с различными иммунофенотипами. В группе больных с иммунофенотипом В (по сравнению с иммунофенотипом А) значимо чаще ($p < 0,05$) отмечались нарушения динамической и регуляторной составляющей праксиса, что указывает на недостаточность и снижение произвольного внимания и контроля в произвольных движениях.
3. Установлены различия в течении и исходах депрессий как ближайших (в течение 1 года), так и более отдаленных (в течение 3 лет наблюдения) в группах больных с различными иммунофенотипами.
 - 3.1. Более благоприятное течение заболевания с формированием ремиссий высокого качества отмечалось у больных с иммунофенотипом А (в 95% случаев при длительности наблюдения 1 и 3 года). У больных с иммунофенотипом В преобладали случаи неблагоприятного течения заболевания (в 83,9 и 87,1% случаев соответственно через 1 и 3 года) с формированием ремиссий низкого качества с резидуальными депрессивными расстройствами, развитием на их фоне повторных депрессивных фаз и/или хронификацией депрессий. Только в этой группе больных отмечались случаи формирования деменции и летальные исходы.
 - 3.2. В группе больных с иммунофенотипом В ($p < 0,05$) через 1 и 3 года наблюдения установлено ухудшение когнитивного функционирования: мягкое когнитивное расстройство амнестического типа отмечалось только в этой группе (в 29,0% и 35,5% случаев соответственно). К 3-му году наблюдения лишь у больных с иммунофенотипом В в 9,7% случаев отмечен переход мягкого когнитивного расстройства в деменцию.
 - 3.3. Полученные данные свидетельствуют о вовлеченности процессов нейровоспаления в течение эндогенных депрессий позднего возраста. Выявленные значимые различия в течении и исходах поздних депрессий у больных с разными иммунофенотипами могут служить важным

прогностическим маркером течения депрессивных расстройств в позднем возрасте и важным объективным показателем для определения прогноза депрессий позднего возраста в клинической практике.

4. Сравнительный анализ эффективности различных видов психофармакотерапии у больных с поздневозрастными депрессиями доказал преимущество новой терапевтической стратегии с использованием мультимодального подхода (сочетание антидепрессантов с нейропротективными и нейротрофическими препаратами) по сравнению с антидепрессивной терапией.
5. Разработаны методики повышения эффективности и переносимости антидепрессивной терапии депрессий у больных пожилого и старческого возраста с помощью применения мультимодальной терапии, в которой сочетается использование антидепрессантов нового поколения и препаратов с нейропротективными, нейротрофическими и нейрометаболическими свойствами.
- 5.1. Применение мультимодальной антидепрессивной терапии позволяет достигать более выраженного и более быстрого терапевтического ответа, более качественного выхода из депрессии с формированием ремиссий высокого качества и получать более выраженный прокогнитивный эффект, что имеет особое практическое значение, позволяя существенно сокращать необходимые сроки стационарного лечения пожилых больных с депрессивными расстройствами.
6. Выявлены предикторы низкого терапевтического ответа (НТО) на антидепрессивную терапию в пожилом возрасте. Методом математического анализа определены следующие предикторы НТО: наличие МРТ/КТ признаков лейкоараиозиса, одинокое проживание больных и присутствие жалоб пациентов на снижение памяти. Клинически параметры неблагоприятного течения заболевания в виде сложной психопатологической структуры депрессий и их затяжного характера можно рассматривать в качестве факторов риска снижения терапевтического ответа.

- 6.1. Для больных, имеющих предикторы НТО, разработаны персонализированные показания к назначению мультимодальной антидепрессивной терапии, позволяющие преодолеть низкую курабельность депрессий у таких пациентов и способствующие повышению общей эффективности лечения у наиболее трудно курабельных больных, имеющих сочетание различных предикторов НТО.
- 6.2. Обязательным показанием к назначению мультимодальной антидепрессивной терапии является наличие у пожилых депрессивных больных 2-х и более предикторов НТО (одинокое проживание, субъективные когнитивные нарушения и признаки лейкоараиозиса при МРТ/КТ обследовании). Наличие одного из предикторов НТО является рекомендательным показанием для использования мультимодальной антидепрессивной терапии. Факторы риска НТО (сложные по психопатологической структуре депрессии или затяжной их характер) также являются рекомендательным показанием к назначению мультимодальной антидепрессивной терапии.
7. При наличии показаний к назначению мультимодальной антидепрессивной терапии включение в терапевтическую схему любого из исследованных в работе нейропротективных препаратов приводит к значимому повышению эффективности и безопасности лечения эндогенных депрессий позднего возраста по сравнению с контрольной группой.

Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы

Практические рекомендации

1. Установленные в работе клинико-биологические (психопатологические, нейропсихологические и иммунологические) показатели у больных с эндогенными депрессиями позднего возраста целесообразно применять в клинической практике как объективные показатели прогнозирования эффективности назначаемой антидепрессивной терапии и дальнейшего течения заболевания.
2. Применение новых, разработанных в диссертационной работе персонафицированных терапевтических стратегий имеет практическое значение при организации ведения и лечения больных с эндогенными депрессиями позднего возраста. Разработанные методики аугментации антидепрессивной терапии с помощью препаратов нейропротективного действия рекомендуется применять в практическом здравоохранении с целью достижения более выраженного и быстрого терапевтического ответа, имеющего особое практическое значение для сокращения сроков пребывания пожилых депрессивных больных в стационаре и достижения ремиссии более высокого качества.
3. Выделенные в работе предикторы низкого терапевтического ответа (наличие признаков лейкоараиозиса на КТ/МРТ, одинокое проживание больных и присутствие жалоб пациентов на снижение памяти) необходимо учитывать при выборе персонафицированной стратегии антидепрессивной терапии, что будет способствовать повышению общей эффективности лечения у наиболее труднокурабельных больных с эндогенными депрессиями позднего возраста.
4. Разработанные дифференцированные показания к назначению мультимодальной антидепрессивной терапии, позволяющие преодолеть низкую курабельность депрессий у пожилых больных с предикторами низкого терапевтического ответа (НТО), способствуют повышению общей эффективности лечения:

- наличие у пожилых депрессивных больных 2-х и более предикторов НТО является обязательным показанием для применения мультимодальной антидепрессивной терапии;
- наличие у пожилых депрессивных больных одного из предикторов НТО является рекомендательным показанием для использования мультимодальной антидепрессивной терапии;
- при сложных по психопатологической структуре депрессиях или затяжном их течении до госпитализации, являющихся в позднем возрасте факторами риска НТО, также следует рекомендовать назначение мультимодальной антидепрессивной терапии;
- в отсутствие предикторов НТО, при простых по психопатологической структуре депрессиях и относительно короткой их длительности до начала терапии пожилые больные с эндогенной депрессией могут лечиться стандартной антидепрессивной терапией.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Настоящее исследование имеет перспективы в отношении дальнейшей разработки клинико-биологических исследований эндогенных депрессий позднего возраста с целью более полного понимания их этиологии и патогенеза и поиска на их основе новых направлений таргетной терапии депрессий у лиц пожилого и старческого возраста.

В перспективе дальнейшее изучение клинико-биологических характеристик более широкого спектра депрессивных расстройств, впервые развивающихся в пожилом возрасте, будет способствовать как совершенствованию методов их диагностики и прогноза течения, так и разработки наиболее эффективных персонифицированных методик терапии. Применение целенаправленных и дифференцированных в зависимости от нозологических и индивидуальных клинико-биологических характеристик пожилых пациентов стратегий антидепрессивной терапии и конкретных методик ее применения при лечении депрессивных расстройств не только эндогенного, но и иного генеза (органических, соматогенных, посттравматических, постковидных и т.п.) будет

способствовать повышению эффективности терапевтических мероприятий, сокращению сроков стационарного лечения и уменьшению финансовой нагрузки на здравоохранение, а также повышению качества жизни пожилого больного и его ближайшего окружения.

Список сокращений и условных обозначений

- CDR - шкала клинической оценки слабоумия
- CGI – шкала общего клинического впечатления
- DSM-5 - Diagnostic and Statistical Manual 5 (2013)
- IL – интерлейкины
- НАМ-D-17 - шкала Гамильтона для оценки депрессии
- НАRS - шкала Гамильтона для оценки тревоги
- MMSE - краткая шкала оценки психического статуса
- α 1-ПИ – α 1- протеиназный ингибитор
- АЛК - ацетил-L-карнитин
- ВПФ – высшие психические функций
- ДЭ – депрессианный эпизод
- РДР – рекуррентное депрессивное расстройство
- БАР – биполярное аффективное расстройство
- КТ – компьютерная томография
- ЛЭ – лейкоцитарная эластаза
- МДП – маниакально-депрессивный психоз
- МКБ-10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра
- МКБ-11 – Международная классификация болезней 11 пересмотра
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НаССА – норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты
- НТО – низкий терапевтический ответ
- НЯ – нежелательные явления
- ОБМ – основной белок миелина
- ОИМАО-А – обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А
- ПИИ – протеазно-ингибиторный индекс
- ПЭ – побочные эффекты
- РКИ – рандомизированные контролируемые исследования
- СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина
- СИОЗСН – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина
- ССА – специфические серотонинергические антидепрессанты
- СРБ – С-реактивный белок
- ТЦА – трициклический антидепрессант
- ФБМ – функциональный блок мозга

ФГБНУ НЦПЗ – Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Научный центр психического здоровья»

ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат

ЭСТ – электросудорожная терапия

Список литературы

1. Аведисова, А. С. Особенности возрастного патоморфоза непсихотических депрессивных расстройств / А. С. Аведисова, К. В. Захарова, Н. В. Миронова, Ю. А. Аносов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — Т. 113. — № 11-2. — С. 7-13.
2. Александровский, Ю. А. Психиатрия: национальное руководство / гл. ред.: Ю.А. Александровский, Н.Г. Незнанов // – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2018. – С. 1008.
3. Алешкина, Г.А. Вортиоксетин. Клинические аспекты мультимодальности (обзор литературы) / Алешкина Г.А., Крылатых В.Ю., Барденштейн Л.М. // Психическое здоровье. - 2020.– № 2. – С. 61-74.
4. Андросова, Л. В. Иммунобиохимические маркеры воспаления при деменциях, ассоциированных с возрастом Андросова/ Л.В., Михайлова Н.М., Зозуля С.А., Дупин А.М., Ключник Т.П. // Российский психиатрический журнал. – 2017. – № 4. – С. 61-66.
5. Афтанас, Л. И. Депрессия и нейродегенерация: новые стратегии диагностики и терапии / Л.И. Афтанас // Наука из первых рук. – 2017. – №1. – С. 41-49.
6. Балашова, Е.Ю. Депрессии позднего возраста: клинико-психологические аспекты исследований. / Балашова Е.Ю., Микеладзе Л.И. // Новые психологические исследования.- 2022.- № 4. – С. 140-171.
7. Барденштейн, Л.М. Психические расстройства, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией covid-19 / Барденштейн Л.М., Алешкина Г.А., Пугачева М.Е., Кругликова И.И. // Российский медицинский журнал. -2021. – Т. 27. – № 4. – С. 395-406.
8. Бархатов, Д. Ю. Ишемия в вертебрально–базиллярной системе: терапевтические подходы / Бархатов Д. Ю., Танашян М.М. // М.: Научный центр неврологии РАМН. – 2010. – С.8.
9. Бархатова, А.Н. Влияние симптомов депрессии на постморбидную адаптацию пациентов, перенесших sars-cov-2-инфекцию (оценка с позиции модели мультиморбидности) / Бархатова А.Н., Сорокин С.А., Болгов М.И., Смольникова А.О. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2023. – Т. 123. – № 3. – С. 70-74.
10. Беккер, Р. А. Церебролизин® в психиатрии: механизмы действия и терапевтический эффект (Обзор литературы). / Р.А. Беккер, Ю.В. Быков // Психиатрия и психофармакология. – 2020. –№ 22 (3) – С. 32-48.

11. Богдан, А. Н. Ноотропные препараты в комплексной патогенетически обоснованной терапии депрессий (обзор литературы). / А.Н. Богдан, П.В. Морозов, Ю.В. Сейку // Психические расстройства в общей медицине. – 2011. – № 03-04 – С. 68.
12. Вертоградова, О. П. Возрастные особенности депрессии второй половины жизни / Вертоградова О.П., Воицех В.Ф., Краснов В.Н., Сеницын В.Н., Суворов А.К. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1986. – Т.86 – №9 – С. 1380-1384.
13. Воронина, Т. А. Отчет об экспериментальном изучении нейропсихотропной активности ацетил-L-карнитина. / Воронина Т.А., Островская Р.У. // М.: НИИ фармакологии РАМН. – 2000.
14. Воронина, Т. А. Сравнительные противосудорожные и противогипоксические эффекты Астрокса и Мексидола в инъекционных лекарственных формах и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина в субстанции / Воронина Т. А., Литвинова С. А., Неробкова Л. Н., Авакян Г. Г. и др. // Журнал Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – №8 (1) – С. 79-85.
15. Гаврилова, С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. / Гаврилова С.И. // М: «Пuls». – 2007. –360 С..
16. Гаврилова, С. И. Возможности доклинической диагностики и превентивного терапевтического вмешательства при болезни Альцгеймера. / Гаврилова С.И. // Психиатрия. – 2009. – №1 – С. 18-29.
17. Гаврилова, С. И. Возможности применения цитиколина в гериатрической психиатрии и неврологии в рамках мультимодальной терапии нейродегенеративных и церебрально-сосудистых заболеваний. / Гаврилова С.И. // Журнал Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2014. –№ 3 – С. 24-30.
18. Гаврилова, С. И. Терапевтический потенциал ацетил-L-карнитина в лечении когнитивных и депрессивных расстройств у пациентов пожилого возраста. / Гаврилова С.И. // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2018. – № 6 – Вып. 2. – С. 37-45.
19. Гаврилова, С.И. Руководство по гериатрической психиатрии / под ред. проф. С.И. Гавриловой. // М: МЕДпресс-информ. – 2020. –440 С..
20. Гаврилова, С. И. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения (клинико-эпидемиологическое исследование) / Гаврилова С.И., Калын Я.Б. // Вестник РАМН. – 2002. – № 9 – С. 15-20.
21. Гаврилова, С. И. Ацетил-L-карнитин (карницетин) в лечении начальных стадий болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. / Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Колыхалов И.В.,

- Рощина И.Ф., Селезнева Н.Д. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2011. – № 9 – С. 16-22.
22. Гаврилова, С. И. Оптимизация антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара. / Гаврилова С.И, Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Корнилов В.В., Шипилова Е.С. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – № 2 (6) – С. 46-54.
23. Гаврилова, С. И. Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 1. / Гаврилова С.И., Сафарова Т.П. // Психиатрия. – 2021. – №19(2) – С. 87-103.
24. Гаврилова, С. И. Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 2. / Гаврилова С.И., Сафарова Т.П. // Психиатрия. – 2021. – №19(3) – С. 80-89.
25. Гаврилова, С. И. Возможности превентивной терапии болезни Альцгеймера: результаты 3-летнего проспективного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности курсовой терапии церебролизином и кавинтоном у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения. / Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Фёдорова Я.Б., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б., Рощина И.Ф., Одинак М.М., Емелин А.Ю., Кашин А.В., Густов А.В., Антипенко Е.А., Коршунова Ю.А., Давыдова Т.А., Г. Месслер. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – №1 – С. 68-75.
26. Гаврилова, С. И. Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения. / Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Гантман М.В., Калын Я.Б., Колыхалов И.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – №12 – С. 16-20.
27. Гусев, Е. И. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств. / Гусев Е.И., Боголепова А.Н. // Трудный пациент. – 2010. – Т.10 – №8 – С. 3-7.
28. Доценко, В. Л. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным $\alpha 1$ -протеиназным ингибитором по её энзиматической активности с синтетическим субстратом. / Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. // Вопр. Мед. Хим. – 1994. – Т.40. – №3. – С. 20-25.
29. Ефименко, В. Л. Депрессии в пожилом возрасте. / Ефименко В.Л. // Л. Медицина. – 1975. – 184 С.
30. Залуцкая, Н. М. В чем заключается нормальное когнитивное старение? / Н. М. Залуцкая, Н. А. Гомзякова., Д. М. Сарайкин Д. М. [и др.] // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33. – № 6. – С. 1060-1068.

31. Захарова, К. В. Влияние апатии на депрессию в позднем возрасте / К. В. Захарова, А.С. Аведисова, И.С. Самогаева // Неврологический вестник. – 2018. – Т. 50. – № 4. – С. 88-89.
32. Зозуля, С. А. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям. / Зозуля С.А., Олейчик И.В., Андросова Л.В., Отман И.Н., Сарманова З.В., Столяров С.А., Бизяева А.С., Юнилайнен О.А., Ключник Т.П. // Ж. Психическое Здоровье. – 2017. – № 1 – С. 11-18.
33. Иванец, Н. Н. Кластерный анализ симптомов депрессии у больных пожилого возраста. / Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112(7) – С. 10-19.
34. Иванец, Н. Н. Эффективность психофармакотерапии поздних депрессий: оптимизация длительности терапии. / Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И., Тихонова Ю.Г., Лукьянова А.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т.116(4) – С. 16-27.
35. Иванец, Н. Н. Повышение эффективности психофармакотерапии поздних депрессий: комбинация и замена антидепрессантов. / Н.Н. Иванец, М.А. Кинкулькина, Т.И. Авдеева, Ю.Г. Тихонова, А.В. Лукьянова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2016. – № 5 – С. 43-51.
36. Иванец, Н.Н. / Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г. // Депрессивные расстройства монополярного течения: клиника, дифференцированные подходы к терапии. М.: РАН. – 2020 – 230 с.
37. Иванов, С. В. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования ХРОНОС). / Иванов С.В. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – № 6 – С. 14-17.
38. Каледа, В.Г. Депрессия - вызов XXI века / Каледа В.Г. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2021. – Т. 121. – № 5-2. – С. 5-6.
39. Калын, Я. Б. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией (опыт клинического применения в геронтопсихиатрическом стационаре). / Калын Я.Б., Сафарова Т.П., Шешенин В.С., Гаврилова С.И. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – Т.114 – № 2 (6) – С. 20-29.
40. Калын, Я. Б. Опыт применения агомелатина (вальдоксан) в геронтопсихиатрическом стационаре для лечения пожилых больных с депрессией. / Калын, Я.Б., Сафарова

- Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Корнилов В.В., Шипилова Е.С., Гаврилова С.И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – № 11 – С. 55-62.
41. Калын, Я. Б. Новые возможности оптимизации терапии депрессий в геронтопсихиатрической практике / Я. Б. Калын, С. И. Гаврилова, Т. П. Сафарова [и др.] // Фарматека. – 2016. – № 4 (16) – С. 46-54.
 42. Касьянов, Е.Д. Современные исследования по полногеномному поиску ассоциации при депрессии: критическая роль фенотипирования / Касьянов Е.Д., Ракитько А.С., Рукавишников Г.В., Голимбет В.Е., Шмуклер А.Б., Ильинский В.В., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. – Т. 122. – № 1. – С. 50-61.
 43. Кекелидзе, З. И. Руководство по психиатрии чрезвычайных ситуаций. / Кекелидзе З. И. // 2-е изд. М. – 2011. – С. 280-300.
 44. Кибитов, А.О. Результаты пилотного полногеномного ассоциативного исследования (gwas) и полигенные шкалы риска депрессии в российской популяции с использованием онлайн-фенотипирования / Кибитов А.О., Ракитько А.С., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Кибитов А.А., Ермакович Д., Козлова К.А., Ильинский В.В., Малышко Л.В., Шмуклер А.Б., Голимбет В.Е., Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э. // Российский психиатрический журнал. 2022. – № 5.– С. 13-29.
 45. Кинкулькина, М.А. Клинико-психопатологические особенности депрессий при органических заболеваниях головного мозга в позднем возрасте / Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г., Лазарева А.В., Сысоева В.П.// Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20. – № 9. – С. 54-59.
 46. Ключник, Т. П. Аутоиммунные механизмы в генезе нарушений развития нервной системы. / Ключник Т.П., Лидеман Р.Р. // Вестник Российской академии мед. наук. – 2001. – № 7 – С. 32-34
 47. Ключник, Т. П. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии. / Ключник Т.П., Сиряченко Т.М., Сарманова З.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – № 109(4) – С. 55-58.
 48. Ключник, Т. П. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей с психотическими формами расстройств аутистического спектра. / Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А., Отман И.Н. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111 – № 8 – С. 41-45.
 49. Ключник, Т. П. Системные иммунные реакции при эндогенных депрессиях / Ключник Т.П., Сарманова З.В., Субботская Н.В. [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2015. – № 5. – С. 85-91.

50. Ключник, Т. П. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммунотест»): Медицинская технология / Т. П. Ключник, С. А. Зозуля, Л. В. Андросова [и др.]. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство. — 2016. — С. 32.
51. Ключник, Т. П. Системные воспалительные маркеры при возрастном когнитивном снижении и болезни Альцгеймера / Ключник Т.П., Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Колыхалов И.В., Зозуля С.А., Дупин А.М. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2017. — Т. 117 — №7 — С. 74-79.
52. Ключник, Т. П. Маркеры активации иммунной системы в мониторинге течения эндогенных психических заболеваний. / Ключник Т.П., Зозуля С.А., Олейчик И.В. // В Кн. Биологические маркеры шизофрении: поиск и клиническое применение под редакцией академика РАН Н.А. Бохана, профессора С.А. Ивановой. Новосибирск. Издательство СО РАН. — 2017. — С. 34-46.
53. Ключник, Т. П. Статус лейкоцитарно-ингибиторной системы воспаления при эндогенных депрессиях у пациентов разных возрастных группах. / Ключник Т.П., Зозуля С.А., Олейчик И.В., Левченко Н.С., Субботская Н.В., Бархатова А.Н., Сафарова Т.П., Омельченко М.А., Андросова Л.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2021. — Т. 121 — Вып. 2 — С. 67-74.
54. Колыхалов, И. В. Поведенческие и психопатологические симптомы при болезни Альцгеймера: эпидемиологические, психопатологические и нейробиологические аспекты. / Колыхалов И.В. // Психиатрия. — 2015. — №3 — С. 85-94.
55. Корнилов, В. В. Патологическая реакция горя в позднем возрасте с исходом в аффективное расстройство. / Корнилов В.В. // Психиатрия. — 2017. — №2 (74) — С. 10-23.
56. Корнилов, В. В. Роль патологической реакции горя в развитии деменции позднего возраста. / Корнилов В.В. // Психиатрия. — 2018. — №1 (77) — С. 5-15.
57. Костюкова, Е. Г. Дифференцированный подход к применению антидепрессантов. / Костюкова Е.Г. Мосолов С.Н. // Современная терапия психических расстройств. — 2013. — №3 — С. 2-10.
58. Краснов, В. Н. Расстройства аффективного спектра / В.Н. Краснов // М.: Практическая медицина. — 2011. — С. 431-432.
59. Краснов, В.Н. Психосоциальный патоморфоз депрессий. /Краснов В.Н., Крюков В.В., Трущелев С.А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023 — Т.123 — №. 11 — Вып. 2. — С. 18-25.

60. Корсакова, Н.К. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении / Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю., Рощина И.Ф. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – № 109(2) – С. 44-50.
61. Круглов, Л. С. Оптимизация терапии пожилых больных с коморбидностью депрессии и психоорганических нарушений сосудистого генеза. / Круглов Л.С., Мешандин И.А. // Психиатрия и психофармакотерапия (Журнал им. П.Б. Ганнушкина). – 2012. – Т.14 – №2 – С. 50-56.
62. Круглов, Л. С. Результаты терапии сосудистой депрессии в позднем возрасте и динамика мозгового нейротрофического фактора при ее проведении. / Круглов Л.С., Кумов М.С., Молодцова Н.Ю., Голощапова И.А. // Психиатрия. – 2017. – № 76 – С. 20-26.
63. Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю. Депрессия и деменция: дифференциация и коморбидность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – № 12 (4) – С. 100-106.
64. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. Учебное пособие для студентов высших учебных заведений / А. Р. Лурия // М.: Издательский центр «Академия». – 2003. – С. 384.
65. Лысогорская, Е. В. Точки приложения препаратов биологической природы в терапии нейродегенеративных заболеваний. / Лысогорская Е.В., Ключников С.А. // Нервные болезни. – 2015. – № 2 – С. 10-13.
66. Мазо, Г.Э. Семейная отягощенность аффективными расстройствами, гендерный фактор и клинические характеристики депрессии / Мазо Г.Э., Касьянов Е.Д., Николишин А.Е., Рукавишников Г.В., Шмуклер А.Б., Голимбет В.Е., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. – Т. 121. – № 5-2. – С. 75-83.
67. Мазо, Г. Э. Терапевтически резистентные депрессии / Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. // Санкт-Петербург. – 2012. – 448 С..
68. Мазо, Г. Э. Применение комбинированной терапии антидепрессантами для лечения депрессии: взгляд на проблему. / Мазо Г.Э., Шманева Т.М., Крижановский А.С. // Обзорение психиатрии и мед психологии им. В.М. Бехтерева. – 2010. – № 4 – С. 15-19.
69. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Классификация психических и поведенческих расстройств. ВОЗ. — СПб.: АДИС. – 1994.
70. Мирошниченко, И. И. Количественное определение гомоцистеина посредством тандемной хроматомасс-спектрометрии с химической ионизацией. / Мирошниченко И.И., Платова А.И., Сафарова Т.П., Яковлева О.Б. // Биомедицинская химия. – 2014. – Т. 60 – № 2 – С. 235-245.
71. Михайлова, Н. М. Депрессии в позднем возрасте. / Михайлова Н.М. // РМЖ. – 2004. – № 14 – С. 835.

72. Михайлова, Н. М. Пограничные (непсихотические) психические расстройства. / Михайлова Н.М. // Глава 4. В кн.: Руководство по гериатрической психиатрии под ред. проф. С. И. Гавриловой. М.: МЕДпресс-информ. – 2020. – С. 291-329.
73. Мосолов, С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. / Мосолов С.Н. // СПб.: «Медицинское информационное агентство». – 1995. – 565 С.
74. Мосолов, С. Н. Клиника и терапия биполярной депрессии. / Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В. // М.: АМА-ПРЕСС. – 2009. – С. 48.
75. Мосолов, С. Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). / Мосолов С.Н. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112 – №11 – С. 29-40.
76. Мосолов, С. Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. / Мосолов С.Н. // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3 – С. 2-23.
77. Нартикова, В. Ф. Унифицированный метод определения активности альфа1-антитрипсина и альфа2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. / Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. // Вопр. Мед. Хим. – 1979. – № 25(4) – С. 494-499.
78. Незнанов, Н. Г. Клинико-динамическая характеристика рекуррентных депрессивных расстройств в позднем возрасте (к проблеме психосоматических соотношений). / Незнанов Н.Г., Захарченко Д.В., Залуцкая Н.М. // Психические расстройства в общей медицине. – 2013. – №1 – С. 4-9.
79. Незнанов, Н. Г. Патофизиологические аспекты формирования депрессии / Незнанов, Н.Г., Мазо Г.Э., Козлова С.Н. // в кн. Смулевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. 4-е издание. М. – 2015. – С. 78-105.
80. Незнанов, Н. Г. Предпосылки биопсихосоциальной детерминированности психопатологической симптоматики у пациентов позднего возраста. / Незнанов Н.Г., Круглов Л.С. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2015. – № 4 – С. 3-9.
81. Незнанов, Н. Г. Использование групповой поддерживающей психотерапии в реабилитации пациентов геронтопсихиатрического стационара / Н. Г. Незнанов, Н. М. Залуцкая, В. А. Осипова // Психосоциальная реабилитация в психиатрии и неврологии. Методологические и организационные аспекты / сост. Н. М. Залуцкая; под общ. ред. Н. Г. Незнанова. — Санкт-Петербург: СпецЛит. – 2017. – С. 424-439.
82. Незнанов, Н. Г. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия / Незнанов Н. Г, Иванов М. В. // М.: 2-е изд, доп. МЕДпресс-информ. – 2023.– С. 328

83. Незнанов, Н. Г. Биопсихосоциальная психиатрия: руководство для врачей / Н. Г. Незнанов, А. П. Коцюбинский, Г. Э. Мазо. // М.: СИМК. – 2020. — С. 904.
84. Незнанов, Н. Г. Новый подход к систематике психических заболеваний: точка опоры или точка зрения? / Н. Г. Незнанов, Г. В. Рукавишников, Е. Д. Касьянов, Т. В. Жилиева, Г. Э. Мазо // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2020. – № 3. – С. 3-10.
85. Пайкель, Ю. С. Масштабы и бремя депрессивных расстройств в Европе (расширенный реферат обзора). / Paykel E.S., Brugha T., Fryers T. // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – №8 (3) – Р. 40-43.
86. Палеев, Н. Р. Взаимосвязь психосоматики и соматопсихиатрии в современной медицине. / Палеев Н.Р., Краснов В.Н. // Клиническая медицина. – 2009. – №12 – С. 4-7.
87. Пантелеева, Г. П. Церебролизин как средство оптимизации психофармакотерапии эндогенных депрессий. / Пантелеева Г.П., Артюх В.В., Крылова Е.С. и др. // Психиатрия. – 2008. – №4(6) – С. 70-84.
88. Пантелеева, Г. П. Оптимизации психофармакотерапии эндогенных депрессий с помощью препарата Церебролизин. / Пантелеева Г. П., Артюх В. В., Крылова Е. С. с соавторами // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – №1 – С. 23-29.
89. Петрова, Е. А. Депрессивные расстройства у больных с церебральным инсультом. / Петрова Е.А., Концевой В.А., Савина М.А., Назаров О.С., Скворцова В.И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109 – № 2 – С. 4-9.
90. Петрова, Н. Н. Клинические характеристики депрессии позднего возраста и показатели когнитивного функционирования у пациентов с формирующейся коморбидной деменцией. / Петрова Н.Н., Круглов Л.С., К. А. Пчеловодова К.А. // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2015. – №11 – 2 – С. 59-66.
91. Пятницкий, А. Н. К вопросу о возрастных закономерностях депрессий позднего возраста / А. Н. Пятницкий // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1986. – Т. 86. – № 4. – С. 537-541.
92. Рохлина, М. Л. Некоторые особенности течения и клиники МДП в позднем возрасте. / Рохлина М.Л. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1965. – Т.64 – №4 – С. 567-575.
93. Рукавишников, Г.В. Терапия депрессии у пациентов с коморбидными соматическими заболеваниями / Рукавишников Г.В., Незнанов Н.Г., Мартынов А.И., Мазо Г.Э. // Терапия. – 2020. – Т.6. – № 3(37) – С. 76-83.
94. Рукавишников, Г.В. Связь депрессии и тревоги с соматическими заболеваниями: роль негативных внешних факторов / Рукавишников Г.В., Ракитько А.С., Касьянов Е.Д.,

- Ильинский В.В., Малышко Л.В., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023.- Т. 123.- № 4-2.- С. 74-8.
95. Ряховский, В. В. Исходы депрессий в позднем возрасте / В. В. Ряховский // Психиатрия. – 2009. – №2. – С. 24-30.
96. Сафарова, Т. П. Эффективность психофармакотерапии у больных геронтопсихиатрического стационара с функциональными психическими расстройствами / Т. П. Сафарова, В. С. Шешенин, В. В. Федоров // Психиатрия. – 2013. – Т. 57. – № 1. – С. 24-33.
97. Сафарова, Т. П. Методы аугментации антидепрессивной терапии (на модели комплексной терапии с включением Актовегина) у пожилых больных геронтопсихиатрического стационара / Сафарова Т. П., Яковлева О. Б., Шешенин В. С. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – № 6 (2). – С. 55-63.
98. Сафарова, Т.П. Аугментация карницетином терапии поздних депрессий. / Сафарова Т.П., С.И. Гаврилова, О.Б. Яковлева, В.С. Шешенин, В.В. Корнилов, Е.С. Шипилова. // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 5. – С. 65-75.
99. Сафарова, Т. П. Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара / Сафарова Т. П., Яковлева О. Б., Гаврилова С. И. // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 1. – С. 21-28.
100. Сафарова, Т. П. Применение нейропротекторов в терапии депрессий позднего возраста. / Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120 – №10 – Вып. 2 – С. 47-54.
101. Сафарова, Т. П. Депрессивные расстройства в позднем возрасте: особенности клиники и течения / Сафарова Т.П. // Психиатрия. – 2019. – Т.17 – № 3 – С. 87-97.
102. Сафарова, Т.П. Особенности патогенеза депрессий позднего возраста. / Сафарова Т.П. // Психиатрия. – 2020. – Т.18 – № 1 – 41-49.
103. Сафарова, Т.П. Современные представления о терапии депрессивных расстройств позднего возраста. / Сафарова Т.П. // Психиатрия. 2020. – Т.18 – № 3 – С. 95-107.
104. Сафарова, Т.П. Некоторые факторы воспаления и иммунофенотипы при депрессиях у пожилых больных. / Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Андросова Л.В., Симонов А.Н., Ключник Т.П. // Ж. Неврологии и Психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120 – № 2 – С. 53-58.
105. Сафарова, Т.П. Исходы депрессий позднего возраста (клинико-катамнестическое исследование). / Сафарова Т.П. // Психиатрия. 2022.– Т.20 – № 3 – С. 39-46.

106. Сафарова, Т.П. Прогноз позднеговозрастных депрессий: клинико-иммунологические особенности. / Сафарова Т.П., Ключник Т.П. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023 – № 123(9) – С. 69-75.
107. Сафарова, Т. П. Сравнительная оценка аугментации актовегином и церебролизинотерапии антидепрессантами в госпитальной психогериатрической практике. / Сафарова Т.П., Гаврилова С.И., Яковлева О.Б. // Психиатрия. – 2022. – Т.20 – №4 – С. 6-13.
108. Сафонова, Н. Ю. Проблема взаимосвязи депрессии и деменции в контексте влияния на показатели смертности. / Сафонова Н.Ю., Семенова Н.В. // Психиатрия. – 2021. – Т.19 – №4 – С. 100-108.
109. Селезнева, Н. Д. Исследование эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. / Селезнева Н.Д., Михайлова Н.М., Калын Я.Б., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И. // Психиатрия. – 2009. – Т.1 – № 37 – С. 37-50.
110. Симонов, А. Н. Прогнозирование риска развития депрессии у пожилых по иммунологическим показателям / А. Н. Симонов, Т. П. Ключник, Л. В. Андросова [и др.] // Психиатрия. – 2020. – Т. 18. – № 4. – С. 26-32.
111. Смулевич, А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич // – М.: Медицинское информационное агентство. – 2003. –432 С..
112. Смулевич, А. Б. Депрессии в общей медицине / А. Б. Смулевич // – М.: Медицинское информационное агентство. – 2007. –256 С..
113. Смулевич, А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич // М.: Медицинское информационное агентство. – 2015. –640 С..
114. Смулевич, А. Б. Психопатология депрессий (к построению типологической модели) в кн. Депрессии и коморбидные расстройства / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, А.Ш. Тхостов, Е.В. Зеленина, А.В. Андрущенко, С.В. Иванов //– М. – 1997. – С. 155.
115. Смулевич, Н. А. Реактивные депрессии позднего возраста: типология, диагностика, терапия. / Смулевич Н.А. // Автореферат дис. кандидата медицинских наук. АМН СССР. Всесоюз. науч. центр псих. здоровья. М. – 1989. – С. 21.
116. Тиганов, А. С. Проблема возрастных аспектов депрессивных состояний / А. С. Тиганов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 11 (2). – С. 3-6.
117. Тиганов, А. С. К вопросу о патоморфозе при шизофрении / Тиганов А.С. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. – Т. 115.– № 11–2. – С. 3-5.
118. Федорова, Я. Б. Опыт клинического применения ацетил-L-карнитина (Карницетин) у пациентов с амнестическим типом синдрома мягкого когнитивного снижения. / Федорова Я.Б., Колыхалов И. В., Гаврилова С.И. // Неврология. – 2014. – № 1 – С. 60-65.

119. Шахматов, Н. Ф. Психическое старение: счастливое и болезненное. / Шахматов Н.Ф. // М.: Медицина. – 1996.
120. Шестакова, Р.А. Психофармакотерапия ипохондрических расстройств позднего возраста: частота использования и эффективность препаратов / Шестакова Р.А., Кинкулькина М.А., Гончарова Е.М., Гончарова С.А., Авдеева Т.И., Иванец Н.Н.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – № 1. – С. 91-97.
121. Шмуклер, А.Б. Сетевой анализ как перспективный метод изучения генетической архитектуры депрессии / Шмуклер А.Б., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Незнанов Н.Г. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2020. – Т.30. – № 4. С. 69-75.
122. Штернберг, Э. Я. Депрессии. / Штернберг Э.Я., Рохлина М.Л. // – 1971. – С. 41-52.
123. Шумский, Н. Г. Клиника депрессивных психозов в позднем возрасте. / Шумский Н.Г. // Автореф. дисс. докт. мед. наук. М. – 1968. – С. 29.
124. Юринская, М. М. Актоненин снижает апоптоз клеток нейробластомы SK-N-SH, индуцированный пероксидом водорода, в результате ингибирования P38MAPK и PI-3K. / Юринская М.М., Винокуров М.Г., Грачев С.В., Асташкин Е.И. // Доклады Академии наук. – 2014. – № 456 (5) – С. 618-621.
125. Яковлева, О. Б. Когнитивные нарушения в структуре эндогенных депрессий позднего возраста. / Яковлева О.Б. // Журнал Неврологии и Психиатрии Им. С.С. Корсакова. – 1995. – Т. 95 – № 5 – С. 62-68.
126. Яковлева, О. Б. Исходы депрессий в позднем возрасте. / Яковлева О.Б., Федоров В.В., Ряховский В.В. // Психиатрия. – 2011. – №2 (50) – С. 5-12.
127. Яковлева, О. Б. Гомоцистеин при депрессиях позднего возраста. / Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Мирошниченко И.И., Платова А.И. // Психиатрия. – 2015. – №2 – С. 29-36.
128. Яковлева, О. Б. Персонализированный подход к лечению депрессий у пациентов пожилого возраста. / Яковлева О.Б., Сафарова Т.П., Гаврилова С.И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119 – № 9 (2) – С. 68-77.
129. Яковлева, О. Б. Дифференцированный подход к выбору нейропротекторных препаратов при проведении комплексной антидепрессивной терапии депрессивных больных пожилого возраста в условиях стационара. / О.Б. Яковлева, Т.П. Сафарова, С.И. Гаврилова. // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4 – С. 34-42.
130. Aizenstein, H. J. Altered functioning of the executive control circuit in late-life depression: episodic and persistent phenomena. / Aizenstein H.J., Butters M.A., Wu M., et al. // Am J Geriatr Psychiatry. – 2009. – № 17(1) – P. 30-42.

131. Alamo, C. Treatment of depression in elderly: the challenge to success. / Alamo C., Lopez-Munoz F., Garcia-Garcia P. // *Int J ClinPsychiatyMent Health* – 2014. – № 2 – P. 77-88.
132. Alamo, C. Risk–benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly. / Alamo C., Lopez-Munoz F., Garcia-Garcia P. // *PSYCHOGERIATRICS* – 2014. – №14 – P. 261-268.
133. Alexopoulos, G. S. The course of geriatric depression with reversible dementia: A controlled study. / Alexopoulos G. S., Meyers B., Young R., Maitis S, Kakuma T. // *Am. J. Psychiat.* – 1993. – № 150 – P. 1693-1699.
134. Alexopoulos, G. S. Frontostriatal and limbic dysfunction in late-life depression. / Alexopoulos G.S. // *American Journal of Geriatric Psychiatry.* – 2002. – №10(6) – P. 687-695.
135. Alexopoulos, G. S. Assessment of late life depression. / Alexopoulos G.S., Borson S., Cuthbert B.N., Devanand D.P., Mulsant B.H., Olin J.T., et al. // *Biol Psychiatry.* – 2002. – № 52(3) – P. 164-174.
136. Alexopoulos, G. S. Executive dysfunction and the course of geriatric depression. / Alexopoulos GS, Kiosses D.N., Heo M., Murphy C. F., Shanmugham B., Gunning-Dixon F. // *Biol Psychiatry.* – 2005. – № 58 – P. 204-210.
137. Alexopoulos, G. S. Anterior cingulate dysfunction in geriatric depression. / Alexopoulos GS, Gunning F.M., Latoussakis V., Kanellopoulos D., Murphy F. // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2008. – № 23 – P. 347-355.
138. Alexopoulos, G. S. Microstructural White Matter Abnormalities and Remission of Geriatric Depression. / Alexopoulos G. S., Murphy C. F., Gunning-Dixon F.M., Latoussakis V., Kanellopoulos D., Klimstra S., Lim K.O. Hoptman M.J. // *Am J Psychiatry.* – 2008. – № 165(2) – P. 238-244.
139. Alexopoulos, G. S. The inflammation hypothesis in geriatric depression. / Alexopoulos, G. S., Morimoto S. S. // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2011. – № 26 – P. 1109–1118.
140. Alexopoulos, G. S. Mechanisms and treatment of late-life depression. / Alexopoulos G.S. // *Translational Psychiatry.* – 2019. – № 9 – P. 1-16.
141. Allan, C. L. Review of treatment for late-life depression. / Allan C.L., Ebmeier K. P. // *Access Advances in Psychiatric Treatment.* – 2013. – № 19 – P. 302-309.
142. Alves, C. J. Acetyl-L-carnitine provides effective in vivo neuroprotection over 3,4-methylenedioximethamphetamine-induced mitochondrial neurotoxicity in the adolescent rat brain. / Alves C.J., Fernandes E., de Lourdes Bastos M., Tavares M.A., Summavielle T. // *Neuroscience.* – 2009. – № 158(2) – P. 514-523.
143. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. (DSM-V) Arlington: American Psychiatric Association. – 2013.

144. Amodeo, K. Call to Caution with the Use of Atypical Antipsychotics for Treatment of Depression in Older Adults. / Amodeo K., Schneider R.B., Hegeman I. // *Geriatrics*. – 2016. – № 1(4) – P. 33.
145. Anderson, I. M. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the British Association for Psychopharmacology guidelines. / Anderson I. M., Nutt D. J. // *Journal of Psychopharmacology*. – 2000. – № 14 – P. 3-20.
146. Anderson, P. Bereavement Associated With Early Mortality Risk. / Anderson P. // *Lancet*. – 2007. – P. 370.
147. Andreas, S. Prevalence of mental disorders in elderly people: the European MentDis_ICF65+ study. / Andreas S., Schulz H., Volkert J., Dehoust M., Sehner S., Suling A., Ausín B., Canuto A., Crawford M., Ronch C., Grassi L., Hershkovitz Y., Muñoz M., Quirk A., Rotenstein O., Belén Santos-Olmo A., Shalev A., Strehle J., Weber K., Wegscheider K., Wittchen H., Härter M. // *Br J Psychiatry*. – 2017. – № 210(2) – P. 125-131.
148. Angst, J. Bipolarity from Ancient to Modern Times: Conception, Birth and Rebirth. / Angst J., Marneros A. // *J Affect Disord*. – 2001. – № 67 – P. 3-19.
149. Armao, D. Neutral proteases and disruption of the blood-brain barrier in rat / Armao D., Kornfeld M, Estrada E.Y., Grossetete M., Rosenberg G.A. // *Brain Research*. – 1997. – № 767(2) – P. 259-264.
150. Au, B. The longitudinal associations between C-reactive protein and depressive symptoms: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). / Au B., Smith, K. J., Gariépy, G., Schmitz, N. // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2015. – № 30(9) – P. 976-984.
151. Avari, J. N. Assessment and Management of Late-Life Depression. / Avari J. N., Yuen G.S., Mala B. A., Mahgoub N., Kalayam B., Alexopoulos G.S. // *Psychiatric Annals*. – 2014. – № 44(3) – P. 131-137.
152. Azar, A. R. Remission in major depression: results from a geriatric primary care population. / Azar A.R., Chopra, M.P., Cho, L.Y., Coakley, E., Rudolph, J.L. // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2011. – № 26 – P. 48-55.
153. Aziz, R. Treatments for late-life bipolar disorder. / Aziz R., Lorberg B., Tampi R.R. // *Am J Geriatr Pharmacother*. – 2006. – № 4(4) – P. 347-364.
154. Bakunina, N. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. / N. Bakunina, C. M. Pariante, P. A. Zunszain. // *Immunology*. – 2015. – № 144 – P. 365-373.
155. Baldwin, R. C. Guidelines on Depression in Older People: Practicing the Evidence. / Baldwin R.C., Chiu E., Graham N., Katona C. // *Taylor & Francis*. – 2002. – P. 120.

156. Baldwin, R. Management of depression in later life. / Baldwin R., Wild R. // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2004. – № 10 – P. 131-139.
157. Baldwin, R. C. Prognosis of late life depression: a three-year cohort study of outcome and potential predictors. / Baldwin R.C., Gallagley A., Gourlay M., Jackson A., Burns A. // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2006. – Vol. 21 (1). – P. 57-63.
158. Beekman, A. T. The natural history of late-life depression: a 6-year prospective study in the community. / Beekman A.T.F., Geerlings S.W., Deeg D.J.H., Smit J.H., Schoevers R.S., Beurs E., Braam A.W., Penninx J.H., Tilburg W. // *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – № 59(7) – P. 605-611.
159. Beghi, M. Suicidal behaviour in older age: A systematic review of risk factors associated to suicide attempts and completed suicides. / Beghi M., Butera E., Cerri C.G., Cornaggia C.M., Febbo F., Mollica A., Berardino G., Piscitelli D., Resta E., Logroscino G., Daniele A., Altamura M., Bellomo A., Panza F., Lozupone M. // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2021. – № 127 – P.193-211.
160. Be' langer, E. Sources of social support associated with health and quality of life: a cross-sectional study among Canadian and Latin American older adults. / Be' langer E., Ahmed T., Vafaei A., Curcio C.L., Phillips S.P., Zunzunegui M.V. // *BMJ Open*. – 2016. – № 6(6) – e011503.
161. Belmaker, R. H. Major depressive disorder. / Belmaker, R.H.; Agam, G. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – № 358(1) – P. 55-68.
162. Benarroch, E. E. Brain glucose transporters: implications for neurologic diseases. / Benarroch E.E. // *Neurology*. – 2014. – № 15 – P. 1374-1379.
163. Bennett, M. R. The prefrontal-limbic network in depression: a core pathology of synapse regression. / Bennett M.R. // *Progress Neurobiology*. – 2011. – № 93(4) – P. 457–467.
164. Bennett, S. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? / Bennett S, Thomas A.J. // *Maturitas*. – 2014. – № 79(2) – P. 184-190.
165. Benoit, M. Apathy and depression in mild Alzheimer's disease: a cross-sectional study using diagnostic criteria. / Benoit M., Berrut G., Doussaint S. // *J Alzheimers Dis* – 2012. – № 31 – P. 325-334.
166. Bergmann, O. Adult neurogenesis in humans. / Bergmann O., Spalding K.L., Frisen J. // *Cold Spring Harb Perspect Biol* – 2015. – № 7 – a018994.
167. Berk, M. Acute phase proteins in major depression. / Berk M., Wadee A.A., Kuschke R.H., O'Neill-Kerr A. // *J Psychosom Res*. – 1997. – № 43(5) – P. 529-534.

168. Berk, M. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? / Berk M., Williams L.J., Jacka F.N., O'Neil A., Pasco J.A., Moylan S., et al. // *BMC Med.* – 2013. – № 11 – P. 200.
169. Berman, R.M. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. / Berman R.M., Fava M., Thase M.E., Trivedi M.H., Swanink R., McQuade R.D., Carson W.H., Adson D., Taylor L., Hazel J., Marcus R.N. // *CNS Spectr.* – 2009. – № 14(4) – P. 197-206.
170. Bersani, G. L-Acetylcarnitine in dysthymic disorder in elderly patients: a double-blind, multicenter, controlled randomized study vs. fluoxetine. / Bersani G., Meco G., Denaro A., Liberati D., Colletti Ch., Nicolai R., Bersani F.S., Koverech A. // *Eur Neuropsychopharmacology.* – 2013. – № 23 – P. 1219- 1225.
171. Beyer, J.L. Advances in Pharmacotherapy of Late-Life Depression. / Beyer J.L., Johnson K.G. // *Curr Psychiatry Rep.* – 2018. – V.7. – № 20(5) – P.34.
172. Blazer, D.G. Depression in late life: review and commentary. / Blazer D.G. // *Journal of Gerontology.* – 2003. – V.58 (A) – № 3 – P. 249-265.
173. Blazer, D. G. The association between successful treatment of depression and physical functioning in older people seeking primary care. / Blazer D. G. // *J. of the American Geriatrics Society.* – 2005. – № 53 (3) – P. 4-543.
174. Bondy, B. Pathophysiology of depression. / Bondy B. // *Dialogues in clinical neuroscience.* – 2002. – № 4(1) – P. 7-20.
175. Bondy, E. Inflammation is associated with future depressive symptoms among older adults. / Bondy E., Norton S.A., Voss M., Marks R.B., Boudreaux M.J., Treadway M., Olthmanns T.F., Bogdan R. // *Brain Behav Immun Health.* – 2021. – № 22(13) – 100226.
176. Bonnewyn, A. Suicidality and suicide in older people. / Bonnewyn A., Shah A., Demyttenaere K // *Reviews in Clinical Gerontology.* – 2009. – № 19 – P. 271-294.
177. Bonnie, S. Wiese Geriatric depression: The use of antidepressants in the elderly. / Bonnie S. // *BCMJ.* – 2011. – № 53(7) – P. 341-347.
178. Bremer, J. Carnitine-metabolism and functions. / Bremer J. // *Physiol Rev.* – 1983. – № 63 – P. 1420-1480.
179. Bremner, M. A. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. / Bremner M.A., Beekman A.T., Deeg D.J., Penninx B.W., Dik M.G., Hack C.E., et al. // *J Affect Disord.* – 2008. – № 106(3) – P. 249-255.
180. Brender, R., An update on antidepressant pharmacotherapy in late-life depression. / Brender R., Mulsant B.H., Blumberger D.M. // *Expert Opin Pharmacother.* – 2021. – № 22(14) – P. 1909-1917.

181. Brüchle, W. Physical Activity Reduces Clinical Symptoms and Restores Neuroplasticity in Major Depression. / Brüchle W., Schwarzer C., Berns C., Scho S., Schneefeld J., Koester D., Schack T., Schneider U., Rosenkranz K. // *Front Psychiatry*. – 2021. – № 9(12) – 660642.
182. Bruder, G. E. Neurocognitive predictors of antidepressant clinical response. / Bruder G.E., Alvarenga J.E., Alschuler D., et al. // *J Affect Disord*. – 2014. – № 166 – P. 108-114.
183. Buchmayer, F. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. / Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W., Lauer G., Nell G., Sitte H.H. // *Wiener Medizinische Wochenschrift* – 2011. – № 161 (3-4) – P. 80-88.
184. Budson, A.E. New diagnostic criteria for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment for the practical neurologist. / Budson A.E., Solomon P.R.. // *Pract Neurol*. – 2012. – № 12(2) – P. 88-96.
185. Buysse, D. J. Insomnia, depression, and aging: Assessing sleep and mood interactions in older adults. / Buysse D.J. // *Geriatrics*. – 2004. – № 59 – P. 47-52.
186. Cacioppo, S. Toward a neurology of loneliness. / Cacioppo S., Capitano J.P., Cacioppo J.T. // *Psychol Bull*. – 2014. – № 140(6) – P. 1464-1504.
187. Cai, W. Predictors of mortality in people with late-life depression: A retrospective cohort study. / Cai W., Mueller C., Shetty H., Perera G., Stewart R. // *J Affect Disord*. – 2020. – № 266 – P. 695-701.
188. Cai, H. Global prevalence of depression in older adults: A systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys. / Cai H., Jin Y., Liu R., Zhang Q., Su Z., Ungvari G.S., Tang Y.L., Ng C.H., Li X.H., Xiang Y.T. // *Asian J Psychiatr*. – 2023. – № 80 – P.103417
189. Calati, R. Antidepressants in elderly: metaregression of double-blind, randomized clinical trials. / Calati R., Signorelli S., Balestri, M., Marsano A., De Ronchi D., Aguglia E., Serretti A. // *J Affect Disord*. – 2013. – № 147 – P. 1-8.
190. Calvani, M. Attenuation by acetyl- L -carnitine of neurological damage and biochemical derangement following brain ischemia and reperfusion. / Calvani M., Arrigoni-Martelli E. // *Int J Tissue React*. – 1999. – № 21 – P. 1-6.
191. Capuron, L. Depressive symptoms and metabolic syndrome: is inflammation the underlying link? / Capuron L., Su S., Miller A.H., Bremner Goldberg J., Vogt G.J., Maisano C., Jones L., Murrah N.V., Vaccarino V. // *Biol Psychiatry*. – 2008. – № 64(10) – P. 896-900.
192. Castrén, E. Role of neurotrophic factors in depression. / Eero Castrén, Vootele Võikar, Tomi Rantamäki // *Current Opin Pharmacol*. – 2007. – № 7 – P. 18-21.
193. Chen, R. New Insight Into Neutrophils: A Potential Therapeutic Target for Cerebral Ischemia. / Chen R., Zhang X., Gu L., Zhu H., Zhong Y., Ye Y., Xiong X., Jian Z. // *Front Immunol*. – 2021. – № 12 – 692061.

194. Chiappelli, J. Evaluation of myo-inositol as a potential biomarker for depression in schizophrenia. / Chiappelli J., Rowland L. M., Wijtenburg S.A., Muellerklein F., Tagamets M., McMahon R.P., Gaston F., Kochunov P., Hong L.E. // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – № 40. – P. 2157-2164.
195. Chiechio, S. L-Acetylcarnitine: a mechanistically distinctive and potentially rapid-acting antidepressant drug. / Chiechio S., Canonico P.L., Grilli M. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – № 19(1) – P. 11.
196. Chung, Y. C. Paroxetine prevents loss of nigrostriatal dopaminergic neurons by inhibiting brain inflammation and oxidative stress in an experimental model of PD disease. / Chung Y.C., Kim S.R., Jin B.K. // *J Immunol* – 2010. – № 185 – P. 1230-1237.
197. Cipriani, A. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. / Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G., Geddes J.R., Higgins J.P., Churchill R. // *Lancet*. – 2009. – № 373 – P. 746-758.
198. Connolly, K. R. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. / Connolly K.R., Thase M.E. // *Drugs*. – 2011. – № 71(1) – P. 43-64.
199. Conwell, Y. Suicide in later life: a review and recommendations for prevention. / Conwell, Y. // *Suicide and Life Threatening Behavior*. – 2001. – № 31 – P. 32-47.
200. Copeland, J.R. Principles and Practice of Geriatric Psychiatry. / Copeland J.R., Abou-Saleh M., Blazer D. // 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. – 2002. – P. 762.
201. Coplan, J. Tardive dyskinesia from atypical antipsychotic agents in patients with mood disorders in a clinical setting. / Coplan J., Grugger J.J., Tasleem H. // *J. Affect. Disord.* – 2013. – № 50 – P. 868-871.
202. Cortes, F. Six and 18-month changes in mild to moderate Alzheimer's patients treated with acetylcholinesterase inhibitors: what can we learn for clinical outcomes of therapeutic trials? / Cortes F., Portet F., Touchon J., Vellas B. // *J Nutr Health Aging* – 2007. – № 11 – P. 330-337.
203. Costa, I. Aging, circadian rhythms and depressive disorders: a review. / Costa I., Carvalho H., Fernandes L. // *Am J Neurodegener Dis* – 2013. – № 2(4) – P. 228-246.
204. Crews, L. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. / Crews L., Masliah E. // *Hum Mol Genetics* – 2010. – № 19 – P. 12-20.
205. Cuccurazzu, B. Upregulation of mGlu2 receptors via NF- κ B p65 acetylation is involved in the proneurogenic and antidepressant effects of acetyl-L- carnitine. / Cuccurazzu B., Bortolotto V., Valente M.M., Ubezio F., Koverech A., Canonico P.L., Grilli M. // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – № 38 – P. 2220-2230.

206. Cuijpers, P. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. / Cuijpers, P. & Smit, F. // *Journal of Affective Disorders*. – 2002. – № 72 – P. 227-236.
207. De Leon, J. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. / de Leon J., Susce M.T., Pan R.M. et al. // *Clin. Psychiatry*. – 2005. – № 66 – P. 15-27.
208. Deng, Y. Predictors of recurrence in remitted late-life depression. / Deng Y., McQuoid D.R., Potter G.G., Steffens D.C., Albert K.A., Riddle M., Beyer J.L., Taylor W.D. // *Depress Anxiety*. – 2018. – № 35(7) – P. 658-667.
209. Deng, J. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. / Deng J., Zhou F., Hou W. et al. // *Ann N Y Acad Sci*. – 2021. – № 1486(1) – P. 90-111.
210. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV) American Psychiatric Association. – Washington, DC, 1994.
211. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. DSM-5TM. American Psychiatric Association. – Washington, DC, 2013. – P. 947
212. Dieckmann, A. Treatment with Actovegin® Improves Sensory Nerve Function and Pathology in Streptozotocin-Diabetic Rats via Mechanisms Involving Inhibition of PARP Activation. / Dieckmann A., Kriebel M., Andriambeloson E. // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. – 2011. – № 120(3) – P. 132-138.
213. Diniz, B. S. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of communitybased cohort studies. / Diniz B.S., Butters M.A., Albert S.M., Dew M.A., Reynolds C.F. // *Br J Psychiatry*. – 2013. – № 202(5) – P. 329-335.
214. Dodd, S. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. / Dodd S., Horgan D., Malhi G.S., Berk M. // *Journal of Affective Disorders*. – 2005. – № 89 – P. 1-11.
215. Dunner, D. Adjunctive ziprasidone for resistant depression: 8-week pilot study. / Dunner D., Amsterdam J.D., Shelton R.C. et al. // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2005. – № 15(3) – P. 444.
216. Elmlinger, M. W. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro. / Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. // *NeuroMolecular Medicine*. – 2011. – № 13(4) – P. 266-274.
217. Ernst, A. Adult neurogenesis in humans - common and unique traits in mammals. / Ernst A., Frisen J. // *PLoS Biol* – 2015. – № 13 – e1002045.

218. Evans, V. C. The relationship between neurocognitive and psychosocial functioning in major depressive disorder: a systematic review. / Evans V.C., Iverson G.L., Yatham L.N., Lam R.W. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2014. – № 75(12) – P. 1359-1378.
219. Fava, M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. / Fava M. // *Biol. Psychiatry*. – 2003. – № 53 – P. 649-659.
220. Fernandes, B. S. The new field of “precision psychiatry”. / Fernandes B.S., Williams L.M., Steiner J., Leboyer M., Carvalho A.F., Berk M. // *BMC Med*. – 2017. – № 15(1) – P. 80.
221. Ferrari, A. J. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. / Ferrari A.J., Charlson F.J., Norman R.E., Patten S.B., Freedman G. // *PLOS Med*. – 2013. – № 10(11) – e1001547.
222. Foley, D. National Sleep Foundation: Sleep in America Poll: 2002. / Foley D., Ancoli-Israel S., Britz P., Walsh J. // *J Psychosom Res* – 2004. – № 56 – P. 497-502.
223. Folstein, M. F. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. / Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – V. 12. – P. 189-198.
224. Folstein, M. The Homocysteine Hypothesis of Depression. / Folstein M., Liu T., Peter I. // *Am. J. Psychiatry*. – 2007. – № 164 – P. 861-886.
225. Fossati, P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. / Fossati P., Radtchenko A., Boyer P. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – № 14(5) – P. 503-510.
226. Frank, E. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. / Frank E. Prien R.F., Jarrett R.B., Keller M.B., Kupfer D.J., Lavori P.W., Rush A.J., Weissman M.M. // *Archives of General Psychiatry*. – 1991. – № 48(9) – P. 851.
227. Fried, E.I. Using network analysis to examine links between individual depressive symptoms, inflammatory markers, and covariates. / Fried E.I., von Stockert S., Haslbeck J.M.B., Lamers F., Schoevers R.A., Penninx B. // *Psychol Med*. – 2020. – № 50(16) – P.2682-2690.
228. Fuh, S.C. Multi-omic modeling of antidepressant response implicates dynamic immune and inflammatory changes in individuals who respond to treatment. /Fuh S.C., Fiori L.M., Turecki G., Nagy C, Li Y. // *PLoS One*. – 2023. – V. 15 – № 18 (5) – e0285123.
229. Gallagher, D. Depression with inflammation: Longitudinal analysis of a proposed depressive subtype in community dwelling older adults. / Gallagher, D., Kiss, A., Lancot, K., Herrmann N. // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2017. – № 32(12) – e18-e24.
230. Galts, C. P. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. / Galts C.P.C., Bettio L.E.B., Jewett D.C., Yang C.C., Brocardo P.S.,

- Rodrigues A.L.S., Thacker J.S., Gil-Mohapel J. // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2019. – № 102 – P. 56-84.
231. Geerlings, M. I. Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community based studies in the Netherlands. / Geerlings M.I., Schoevers R.A., Beckman A.T. // *Br J Psychiatry* – 2000. – № 176 – P. 568-575.
232. Glover, J. A. Assessment and Treatment of Late-Life Depression. / Glover J.A., Srinivasan S. // *Journal of Clinical Outcomes Management.* – 2017. – № 24(3) – P. 135-144.
233. Goodwin, G. M. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. / Goodwin G.M. // *J Psychopharmacology.* – 2009. – № 23 – P. 346-388.
234. Gotlib, I. H. Cognition and Depression: Current Status and Future Directions. / Gotlib I.H., Joormann J. // *Annu Rev Clin Psychol.* – 2010. – № 6 – P. 285-312.
235. Green, R. C. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: the MIRAGE study. / Green R.C., Cupples L.A., Kurz A. // *Arch Neurol* – 2003. – № 60 – P. 753-759.
236. Gruber, S. A. Citicoline Treatment Improves Measures of Impulsivity and Task Performance in Chronic Marijuana Smokers: A Pilot BOLD fMRI Study. / Gruber S.A., Sagar K.A., Dahlgren M.K., Gonenç A., Conn N.A., Winer J.P., Penetar D., Lukas S.E. // *Int J Neurol Neurother.* – 2015. – № 2(3) – P. 1-8.
237. Grunze, H. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. / Grunze H., Vieta E., Goodwin G.M. et al. // *World J Biol Psychiatry.* – 2010. – № 11(2) – P. 81-109.
238. Gunn, J. M. The association between chronic illness, multimorbidity and depressive symptoms in an Australian primary care cohort. / Gunn J.M., Ayton D.R., Densley K., Pallant J.F., Chondros P., Herrman H.E. // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2012. – № 47(2) – P. 84-175.
239. Gunning, F. M. Anterior cingulate cortical volumes and treatment remission of geriatric depression. / Gunning F.M., Cheng J., Murphy C.F., et al. // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2009. – № 24(8) – P. 829-836.
240. Gusev, E. Brain Ischemia. / Gusev E, Skvortsova V.I. // New York-Boston-Dordrecht-London: Kluwer Academic/Plenum Publishers. – 2003 – P. 382.
241. Guy, W., editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. / Guy W. // Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration. – 1976.

242. Halaris, A. Mod Trends Pharmacopsychiatry. Neuroprogression in Psychiatric Disorders. / Halaris A., Leonard B.E. (eds) // Basel, Karger. – 2017. – № 31 – P. 56-66.
243. Hamilton, M. A Rating scale for depression. / Hamilton M. // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. – 1960. – № 23 – P. 56-62.
244. Hamilton, M., The assessment of anxiety states by rating. 1959; /Hamilton M. // BrJMedPsychol. – 1959. – № 32 – P. 50-55.
245. Hammen, C. Stress and depression. / Hammen C. // Annu. Rev. Clin. Psychol. – 2005. – № 1 – P. 293-319.
246. Han, L. K. M. Epigenetic aging in major depressive disorder. / Han, L. K. M. et al. // Am. J. Psychiatry – 2018. – № 175 – P. 774-782.
247. Handa, J. The effect of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine on the intervertebral disk-related radiculopathy in rats. / Handa J., Sekiguchi M., Krupkova O., Konno S. // Eur Spine J – 2016. – № 25 – P. 877-887.
248. Hanson, N. D. Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. / Hanson N.D., Owens M.J., Nemeroff C.B. // Neuropsychopharmacology. – 2011. – № 36(13) – P. 2589-2602.
249. Harwood, D. G. Association between premorbid history of depression and current depression in Alzheimer's disease. / Harwood D.G., Barker W.W., Ownby R.L., Duara R. // J Geriatr Psychiatry Neurol – 1999. – № 12 – P. 72-75.
250. Heiden, A. White matter hyperintensities and chronicity of depression. / Heiden A., Kettenbach J., Fischer P. et al. // J Psychiatr Res. – 2005. – № 39(3) – P. 285-293.
251. Holper, L. Multivariate meta-analyses of mitochondrial complex I and IV in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer disease, and Parkinson disease. / Holper L., Ben-Shachar D., Mann J.J. // Neuropsychopharmacology. – 2019. – № 44(5) – P. 837-849.
252. Hsieh, M. H. Hippocampal volume and antidepressant response in geriatric depression. / Hsieh M.H., McQuoid D.R., Levy R.M., Payne M.E., MacFall J.R., Steffens D.C. // Int J Geriatr Psychiatry. – 2002. – № 17(6) – P. 519-525.
253. Huang, Y. Serum levels of CRP are associated with depression in a middle-aged and elderly population with diabetes mellitus: a diabetes mellitus-stratified analysis in a population-based study. + Huang Y., Su Y., Chen H., Liu H., Hu J. // J Affect Disord. – 2021. – № 15(281) – P. 351-357.
254. Huang, X. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. / Huang X., Hussain B., J. Chang J. // CNS Neurosci Ther. – 2021. – № 27(1) – P. 36-47.

255. Hutchinson, A.D. Depression and its Treatment in Late Life. /Hutchinson A.D., Saredakis D., Whelan R., Keage H.A. // *Sr Care Pharm.* – 2020 – V.1 – № 35(12) – P.543-548.
256. Hybels, C. F. Epidemiology of late-life mental disorders. Hybels C. F., Blazer D. G. // *Clinics in geriatric medicine.* – 2003. – № 19(4) – P. 96-663.
257. Hybels, C. F. Predictors of partial remission in older patients treated for major depression: the role of comorbid dysthymia / Hybels C.F., Blazer D.G., Steffens D.C. // *Am. J. Geriatric Psychiatry.* – 2005. – Vol. 13 (8) – P. 713-721.
258. Ishizaki, J. Changes in regional cerebral blood flow following antidepressant treatment in late-life depression. / Ishizaki J., Yamamoto H., Takahashi T., Takeda M., Yano M., Mimura M. // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2008. – № 23 – P. 805-811.
259. Jacobsen, J. St. Current concepts in therapeutic strategies targeting cognitive decline and disease modification in alzheimer's disease. / Jacobsen J.St., Reinhart P., Pangalos M.N. // *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* – 2005. – № 2 – P. 612-626.
260. Jacobson, S. A. Clinical manual of geriatric psychopharmacology. / Jacobson S. A., Pies R. W., Katz I. R. // American Psychiatric Publishing, Inc (Washington, DC London, England). – 2007. – № 821 – P. 17-55.
261. Janszky, I. Hospitalization for depression is associated with an increased risk for myocardial infarction not explained by lifestyle, lipids, coagulation, and inflammation: the SHEEP Study. / Janszky I., Ahlbom A., Hallqvist J., Ahnve S. // *Biol Psychiatry.* – 2007. – № 62(1) – P. 25-32.
262. Janszky, I. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. / Janszky I., Ahnve S., Lundberg I., Hemmingsson T. // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – № 56 – P. 31-37.
263. Jellinger, K.A. The heterogeneity of late-life depression and its pathobiology: a brain network dysfunction disorder. / Jellinger K.A. // *J Neural Transm (Vienna).* – 2023. – № 130(8) – P. 1057-1076.
264. Jeurig, H.W. A Six-Year Prospective Study of the Prognosis and Predictors in Patients With Late-Life Depression. / Jeurig H.W., Stek M.L., Huisman M., Oude Voshaar R.C., Naarding P., Collard R.M., van der Mast R.C., Kok R.M., Beekman A.T.F., Comijs H.C. // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2018. – № 26(9) – P. 985-997.
265. José, Álvarez-Sabín. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke. / José Álvarez-Sabín, Gustavo C. Román // *Brain Sci.* – 2013. – № 3(3) – P. 1395-1414.
266. Katon, W. Major depression: the importance of clinical characteristics and treatment response to prognosis. / Katon W., Unutzer J., Russo J. // *Depression and Anxiety.* – 2010. – № 27 – P. 19-26.

267. Katona, C. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. / Katona C., Livingston G. // *Journal of Affective Disorders*. – 2002. – № 69 (1-3) – P. 47-52.
268. Katsuki, A. Structural Changes in Hippocampal Subfields in Patients with Continuous Remission of Drug-Naive Major Depressive Disorder. / Katsuki A., Watanabe K., Nguyen L., Otsuka Y., Igata R., Ikenouchi A., Kakeda S., Korogi Y., Yoshimura R. // *Int J Mol Sci*. – 2020. – V.25 – № 21 (9) – P. 3032.
269. Kays, J. L. The dynamic Brain: Neuroplasticity and Mental Health. / Kays J.L., Hurley R.A., Taber K.H. // *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2012. – Vol. 24 – No. 2 – P. 118-124.
270. Keller, M. B. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. / Keller M.B. // *JAMA*. – 2003. – № 289(23) – P. 3152-3160.
271. Kessing, L. V. Course and cognitive outcome in major affective disorders. / Kessing L.V. // *Danish Medical Journal*. – 2015. – № 62(11) – P. 51-60.
272. Kessler, R. C. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). / Kessler R.C., Berglund P., Demler O., Jin R., Koretz D., et al. // *JAMA*. – 2003. – № 289 – P. 3095-3105.
273. Kessler, R. The Epidemiology of Depression Across Cultures. / Kessler R., Bromet, E. // *Annu. Rev. Public. Health*. – 2013. – № 34(1) – P. 119-138.
274. Khalaf, A. White matter hyperintensity accumulation during treatment of late-life depression. / Khalaf A., Edelman K., Tudorascu D., Andreescu C., Reynolds C.F., Aizenstein H. // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – № 40(13) – P. 3027.
275. Kheirbek, M. A. Add neurons, subtract anxiety. / Kheirbek M.A., Hen R. // *Article in Scientific American*. – 2014. – № 311(1) – P. 62-67.
276. Kiosses, D. N. IADL functions, cognitive deficits, and severity of depression: a preliminary study. / Kiosses D.N., Alexopoulos G.S. // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2005. – № 13 – P. 244-249.
277. Kiosses, D. N. The prognostic significance of subsyndromal symptoms emerging after remission of late-life depression. / Kiosses D.N., Alexopoulos G.S. // *Psychol Med*. – 2013. – № 43(2) – P. 341-350.
278. Kleisiaris, C. The prevalence of depressive symptoms in an elderly population and their relation to life situations in home care. / Kleisiaris C., Maniou M., Papathanasiou I., Sfiniadaki

- A., Collaku E., Koutsoumpa C., Sarafis P. // *Health Science Journal* – 2013. – № 7(4) – P. 417-423.
279. Koenigsberg, H. W. 24-h monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. / Koenigsberg H.W., Teicher M.H., Mitropoulou Vet al. // *J Psychiat Res* – 2004. – № 38 – P. 503-511.
280. Köhler, C. A. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: A meta-analysis of 82 studies. / Köhler C.A., Freitas T.H., Maes M., de Andrade N.Q, Liu C.S., Fernandes B.S., Carvalho A. F. // *Acta Psychiatr Scand.* – 2017. – № 135(5) – P. 373-387.
281. Kohn, R. Course and outcomes of depression in the elderly. / Kohn R., Epstein-Lubow G. // *Curr Psychiatry Rep.* – 2006. – № 8(1) – P. 34-40.
282. Kok, R. M. Early response as predictor of final remission in elderly depressed patients. / Kok R.M., Baarsen C., Nolen W.A., Heeren T.J. // *International Journal of Geriatric Psychiatry.* – 2009. – № 24 – P. 1299-1303.
283. Kok, R. M. Outcome of late-life depression after 3 years of sequential treatment. / Kok R.M., Nolen, W.A., Heeren, T.J. // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 2009. – № 119 – P. 274-281.
284. Kok, R. M. Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. / Kok, R.M., Nolen, W.A., Heeren, T.J. // *J Affect Disord.* – 2012. – № 141 – P. 103-115.
285. Kok, R. M. Management of depression in older adults: A review. / Kok R.M., Reynolds C.F. 3rd. // *JAMA.* – 2017. – № 317(20) – P. 2114-2122.
286. Kułak-Bejda, A. Mental Disorders, Cognitive Impairment and the Risk of Suicide in Older Adults. / Kułak-Bejda A., Bejda G., Waszkiewicz N. // *Front Psychiatry.* – 2021. – № 25(12) – 695286.
287. Kuo, C.Y. Molecular Basis of Late-Life Depression. / Kuo C.Y., Lin C.H., Lane H.Y. // *Int J Mol Sci.* – 2021. – V.10 – № 22(14) – 7421.
288. Kverno, K.S. Treatment-Resistant Depression: Approaches to Treatment. / Kverno K.S., Mangano E. // *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* – 2021. – № 59(9) – P. 7-11.
289. Lam, R. W. Addressing circadian rhythm disturbances in depressed patients. / Lam R.W. // *J Psychopharmacol.* – 2008. – № 22(7 Suppl) – P. 13-18.
290. Lau, T. Stress-induced structural plasticity of medial amygdala stellate neurons and rapid prevention by a candidate antidepressant. / Lau T., Bigio B., Zelli D., McEwen B.S., Nasca C. // *Mol Psychiatry.* – 2017. – № 22(2) – P. 227-234.
291. Lavretsky, H. Does Late-Life Depression Accelerate Aging? / Lavretsky H. // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2023. – № 31(1) – P. 10-13.

292. Leach, L. S. Review: major depression affects about 7% of adults aged 75 and above. / Leach L.S. // *Evid Based Ment Health*. – 2012. – № 15(3) – P. 64.
293. Lenze, E.J. Antidepressant Augmentation versus Switch in Treatment-Resistant Geriatric Depression. / Lenze E.J., Mulsant B.H., Roose .SP., Lavretsky H., Reynolds C.F., Blumberger D.M., Brown P.J., Cristancho P., Flint A.J., Gebara M.A., Gettinger T.R., Lenard E., Miller J.P., Nicol G.E., Oughli H.A., Pham V.T., Rollman B.L., Yang L, Karp J.F. // *N Engl J Med*. – 2023 – V.23 – № 388(12) – P. 1067-1079.
294. Lenze, E. J. Incomplete response in late-life depression: getting to remission. / Lenze E.J. Sheffrin M., Driscoll H.C, Mulsant B.H., Pollock B.G., Dew M.A., Lotrich F., Devlin B., Bies R., Reynolds C.F. // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2008. – № 10(4) – 419430.
295. Leonard, B. E. Inflammation, depression and dementia: are they connected? / Leonard B.E. // *Neurochem Res*. – 2007. – № 32(10) – P. 1749-1756.
296. Levine, J. Effect of intraperitoneal acetyl-L-carnitine (ALCAR) on anxiety-like behaviours in rats. / Levine J., Kaplan Z., Pettegrew J.W., McClure R.J., Gershon S., Buriakovsky I., Cohen H. // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2005. – № 8(1) – P. 65-74.
297. Li, C. T. Prefrontal glucose metabolism in medication-resistant major depression. / Li C.T., Su T.P., Wang S.J., Tu P.C., Hsieh J.C. // *Br J Psychiatry* – 2015. – № 206 – P. 316-323.
298. Lotrich, F. E. Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants. / Lotrich F.E., Pollock B.G. // *J Clin Pharmacol*. – 2005. – № 45(10) – P. 1106-1122.
299. Lozano, F. R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases. / Lozano F.R. // *Arzneimittelforschung*. – 1983. – № 33 – P. 1073-1080.
300. Lucassen, P. J. Decreased numbers of progenitor cells but no response to antidepressant drugs in the hippocampus of elderly depressed patients. / Lucassen, P. J., Stumpel, M. W., Wang, Q., Aronica, E. // *Neuropharmacology*. – 2010. – № 58 – P. 940-949.
301. Luppá, M. Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life--systematic review and meta-analysis. / Luppá M., Sikorski C., Luck T., Ehreke L., Konnopka A., Wiese B., Weyerer S., König H-H, Riedel-Heller S.G. // *J Affect Disord*. – 2012. – № 136(3) – P. 212-221.
302. Lyness, J. M. The cerebrovascular model of depression in late life. / Lyness J.M. // *CNS Spectr*. – 2002. – № 7(10) – P. 712-715.
303. Machicao, F. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. / Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekh A. // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2012. – № 322(1-2) – P. 222-227.
304. Maes, M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. /

- Maes, M.; Galecki, P.; Chang, Y.S.; Berk, M. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2011. – № 35(3) – P. 676-692.
305. Maes, M. The new '5-HT' hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. / Maes M., Leonard B.E, Myin A., Kuber M., Verkerk R. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2011. – V.29 – № 35(3) – P. 702-721.
306. Maes, M. Increased autoimmune responses against auto-epitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression. / Maes M., Kubera M., Mihailova I. // *J Affect Disord.* – 2013. – № 149(1-3) – P. 23-29.
307. Majd, M. Inflammation and the dimensions of depression: a review. / Majd M., Saunders E.F.H., Engeland C.G. // *Front Neuroendocrinol.* – 2020. – № 56 – 100800.
308. Malaguarnera, M. Acetyl L-carnitine (ALC) treatment in elderly patients with fatigue. / Malaguarnera M., Gargante M.P., Cristaldi E., Colonna V., Messano M., Koverech A., Neri S., Vacante M., Cammalleri L., Motta M. // *Arch Gerontol Geriatr.* – 2008. – № 46(2) – P. 181-190.
309. Malykhin, N. V. Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: contributions of disease and treatment. / Malykhin N.V., Carter R., Seres P., et al. // *The Journal of Psychiatry Neuroscience.* – 2010. – № 35(5) – P. 337-343.
310. Marawi, T. Brain-cognition relationships in late-life depression: a systematic review of structural magnetic resonance imaging studies. / Marawi T, Ainsworth N.J., Zhukovsky P., Rashidi-Ranjbar N., Rajji T.K., Tartaglia M.C., Voineskos A.N., Mulsant B.H. // *Transl Psychiatry.* 2023 – V.19 – № 13(1) – P. 284.
311. Marrone, D. F. Changes in synaptic ultrastructure during reactive synaptogenesis in the rat dentate gyrus. / Marrone D.F., Le Boutillier J.C., Petit T.L. // *Brain Research.* – 2004. – № 1005 – P. 124-136.
312. Martín-López, L. M. The strategy of combining antidepressants in the treatment of major depression: clinical experience in spanish outpatients. / Martín-López L.M., Rojo J.E., Gibert K., Martín J.C., Sperry L., Duñó L., Bulbena A., Vallejo J. // *Depress Res Treat.* – 2011. – 140194.
313. Martinac, M. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory mediators in major depressive disorder with or without metabolic syndrome. / Martinac M., Babić D., Bevanda M., Vasilj I., Glibo D.B., Karlović D., Jakovljević M. // *Psychiatria Dunabia.* – 2017. – № 29(1) – P. 39-50.

314. Martínez-Cengotitabengoa, M. Peripheral inflammatory parameters in late-life depression: a systematic review. / Martínez-Cengotitabengoa M, Carrascón L, O'Brien J, Gutiérrez MJ, Bermúdez-Ampudia C, Sanada K, et al. // *Int J Mol Sci.* – 2016. – № 17 – P. 2022.
315. Maruf, A.A. Systematic Review and Meta-Analysis of L-Methylfolate Augmentation in Depressive Disorders. / Maruf A.A., Poweleit E.A., Brown L.C., Strawn J.R., Bousman C. // *Pharmacopsychiatry.* – 2022 – № 55(3) – P. 139-147.
316. Marvanova, M. Treatment Approach and Modalities for Management of Depression in Older People. / Marvanova M., McGrane I.R. // *Sr Care Pharm.* 2021. – V. 1- № 6(1) – P. 11-21.
317. Mason, B. L. Historical Underpinnings of Bipolar Disorder Diagnostic Criteria. / Mason B.L., Brown E.S., Croarkin P.E. // *Behav Sci.* – 2016. – № 6(3) – P. 14.
318. Masse-Sibille, C. Predictors of Response and Remission to Antidepressants in Geriatric Depression: A Systematic Review. / Masse-Sibille C., Djamila B., Julie G., Emmanuel H., Pierre V. and Gilles Ch. // *J Geriatric Psychiatry and Neurology.* – 2018. – № 31(6) – P. 283-302.
319. Mendlewicz, J. Addressing circadian rhythm disturbances in depressed patients. / Mendlewicz J. // *J Psychopharmacol.* – 2008. – № 22 – 7 Suppl – P. 13-18.
320. Mendlewicz, J. Towards achieving remission in treatment of depression. / Mendlewicz J. // *Dialogues in Clinical Neuroscience.* – 2008. – № 10(4) – P. 371-375.
321. Mendlewicz, J. Sleep disturbances: core symptoms of major depressive disorder rather than associated or comorbid disorders. / Mendlewicz J. // *World J Biol Psychiat.* – 2009. – № 10(4) – P. 269-275.
322. Mergenthaler, P. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. / Mergenthaler P., Lindauer L., Dienel G.A., Meisel A. // *Trends Neurosci.* – 2013. – № 36 – P. 587-597.
323. Meyers, B. S. Treatment and course of Geriatric Depression. / Meyers B.S. // *Am J Geriatric Psychiatry.* – 2002. – № 10 – P. 497-502.
324. Miller, B. R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. / Miller B.R., Hen R. // *Curr Opin Neurobiol* – 2015. – № 30 – P. 51-58.
325. Mitchell, A. J. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. / Mitchell A.J., Subramaniam H. // *Am J Psychiatry.* – 2005. – № 162(9) – P. 1588-1601.
326. Miyamoto, Y. Formal caregiver burden in dementia: impact of behavioral and psychological symptoms of dementia and activities of daily living. / Miyamoto Y., Tachimori H., Ito H. // *Geriatr. Nurs.* – 2010. – № 31 – P. 246-253.

327. Modrego, P. J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of the Alzheimer type. / Modrego P.J., Fernandez J. // Arch Neurol – 2004. – № 61 – P. 1290-1293.
328. Montgomery, S. A. Meta-analysis of double-blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. / Montgomery S.A., Thai L.J., Amrein R. // M Clin Psychopharmacol. – 2003. – № 18 – P. 61-71.
329. Morimoto, S. S. Executive function and short-term remission of geriatric depression: the role of semantic strategy. / Morimoto S.S., Gunning F.M., Murphy C.F., Dora Kanellopoulos; Kelly R. E., Alexopoulos G.S. // The American journal of geriatric psychiatry. – 2011. – № 19 – P. 115-122.
330. Morimoto, S. S. Diagnosis and Treatment of Depression and Cognitive Impairment in Late-Life. / Morimoto S.S., Kanellopoulos D., Manning K.J., Alexopoulos G. S. // Ann N Y Acad Sci. – 2015. – № 1345(1) – P. 36-46.
331. Mottram, P.G. Antidepressants for depressed elderly. / Mottram P.G., Wilson K., Strobl J.J. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2006. – № 1 – CD003491.
332. Mourao, R.J. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and metaanalysis. / Mourao R.J., Mansur G., Malloy-Diniz L.F., Costa E.C., Diniz B.S. // Int J Geriatr Psychiatry. – 2016. – № 31(8) – P. 905-911.
333. Mueller, T.I. The course of depression in elderly patients. / Mueller T.I., Kohn R., Leventhal N., Leon A.C., Solomon D., Coryell W., Endicott J., Alexopoulos G.S., Keller M.B. // Am J Geriatr Psychiatry. – 2004. – № 12(1) – P. 22-29.
334. Mukai, Y. Treatment of depression in the elderly: a review of the recent literature on the efficacy of single- versus dual-action antidepressants. / Mukai Y., Tampi R.R. // Clin Ther. – 2009. – № 31(5) – P. 945-961.
335. Mulsant, B. H. What is the optimal duration of a short-term antidepressant trial when treating geriatric depression? / Mulsant B.H., Houck P.R., Gildengers A.G., Andreescu C., Dew M.A., Pollock B.G., Miller M.D., Stack J.A., Mazumdar S., Reynolds C.F. // J Clin Psychopharmacol. – 2006. – № 26(2) – P. 113-120.
336. Muresanu, D. F. Neuromodulation with pleiotropic and multimodal drug – future approaches to treatment of neurological disorders. / Muresanu D.F. // Acta Neurochirurgica Supplementum. – 2009. – № 106 – P. 291-294.

337. Murphy, C. F. White-matter integrity predicts stroop performance in patients with geriatric depression. / Murphy C.F., Gunning-Dixon F. M., Hoptman M. J., Lim K. O. // *Biol Psychiatry*. – 2007. – № 61(8) – P. 1007-1010.
338. Nakamura, J. Polyol pathway hyperactivity is closely related to carnitine deficiency in the pathogenesis of diabetic neuropathy of streptozotocin-diabetic rats. / Nakamura J., Koh N., Sakakibara F., Hamada Y., Wakao T., Hara T., Mori K., Nakashima E., Naruse K., Hotta N. // *J Pharmacol Exp Ther*. – 1998. – Vol. 287. – P. 897-902.
339. Nasca, C. L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors. / Nasca C., Xenos D., Barone Y., Caruso A., Scaccianoce S., Matrisciano F., Battaglia G., Mathe A.A., Pittaluga A., Lionetto L., Simmaco M., Nicoletti F. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2013. – № 110(12) – P. 4804-4809.
340. Nasca, C. Acetyl-L-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder. / Nasca C., Bigio B., Lee S.L., Young S.P., Kautz M.M., Albright A., Beasley J., Millington D.S., Mathé A.A., Kocsis J.H., Murrough J.W., McEwen B.S., Rasgon N. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2018. – № 115(34) – P. 8627-8632.
341. Nelson, J. C. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. / Nelson J.C., Delucchi K., Schneider L.S. // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2008. – № 16(7) – P. 558-567.
342. Nelson, J. C. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. / Nelson J.C., Papakostas G. // *Am J Psychiatry*. – 2009. – № 166 – P. 980-991.
343. Nelson, J. C. Management of Late-Life Depression. / Nelson J.C. // *Handb Exp Pharmacol*. – 2019. – № 250 – P. 389-413.
344. Newcomer, J.W. The metabolic effects of antipsychotic medications. / Newcomer J.W., Haupt D.W. // *Can J Psychiatry*. – 2006. – № 51 – P. 480-491.
345. Ng, A. IL-1beta, IL-6, TNF- alpha and CRP in elderly patients with depression or Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. / Ng A., Tam W.W., Zhang M.W., Ho C.S., Husain S.F., McIntyre R.S., et al. // *Sci Rep*. – 2018. – V.13 – № 8(1) – 12050.
346. Nierenberg, A. A. Lessons from STEP-BD for the treatment of bipolar depression. / Nierenberg A.A. // *Depress Anxiety*. – 2009. – № 26(2) – P. 106-099.
347. Nomikos, G. Efficacy, safety, and tolerability of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in patients aged 55 years or older. / Nomikos G., Tomori D., Zhong W., Affinito J., Palo W. // *CNS Spectrums*. – 2017. – № 22 – P. 348-362.
348. Nordanskog, P. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. / Nordanskog P., Dahlstrand

- U., Larsson E-M., Knutsson L., Johanson A. // *The Journal of ECT.* – 2010. – № 26(1) – P. 62-67.
349. Nuñez, N.A. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. / Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, Veldic M, Seshadri A, Biernacka JM, Frye MA, Wang Z, Singh B. // *J Affect Disord.* – 2022 – № 1(302) – P. 385-400.
350. Osimo, E. F. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. / Osimo E.F., Baxter L.J., Lewis G., Jones P.B., Khandaker G.M. // *Psychol Med.* – 2019. – № 49(12) – P. 1958-1970.
351. Osimo, E. F. Inflammatory markers in depression: a metaanalysis of mean differences and variability in 5166 patients and 5083 controls. / Osimo E.F., Pillinger T., Rodriguez I.M., Khandaker G.M., Pariante C.M., Howes O.D. // *Brain Behav Immun.* – 2020. – № 87 – P. 901-909.
352. Palacios, H. H. Mitochondrionspecific antioxidants as drug treatments for Alzheimer disease. / Palacios H.H., Yendluri B.B., Parvathaneni K., Shadlinski V.B., Obrenovich M.E., Leszek J., Gokhman D., Gasiorowski K., Bragin V., Aliev G. // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2011. – № 10(2) – P. 149-162.
353. Panza, F. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? / Panza F., Frisardi V., Capurso C., D’Introno A., Colacicco A., Imbimbo B., Santamato A., Vendemiale G., Seripa D, Pilotto A., Capurso A., Solfrizzi V. // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2010. – № 18(2) – P. 98-116.
354. Papakostas, G. I. Understanding and managing cognition in the depressed patient. / Papakostas G.I., Culpepper L. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2015. – № 76(4) – P. 418-425.
355. Peet, M. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. / Peet M., Murphy B., Shay J., Horrobin D. // *Biol Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43. – P. 315-319.
356. Pericaud, A. Use of antidepressants in unipolar depression in the elderly. / Pericaud A., Straczek C., Montastruc F., Leboyer M., Yrondi A., Arbus C. // *Encephale.* – 2022. – Vol. 48(4) – P. 445-454.
357. Perlman, K. A systematic meta-review of predictors of antidepressant treatment outcome in major depressive disorder./ Perlman K., Benrimoh D., Israel S., Rollins C., Brown E., Tunteng J.F., You R., You E., Tanguay-Sela M., Snook E., Miresco M., Berlim M.T. // *J Affect Disord.* – 2019 – № 15(243) – P. 503-515.
358. Petersen, R. C. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American

- Academy of Neurology. / Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J., Getchius T.S., Ganguli M., Gloss D., Gronseth G.S., Marson D., Pringsheim T., Day G.S., Sager M., Stevens J., Rae-Grant A. // *Neurology*. – 2018. – V.16 – № 90(3) – P. 126-135.
359. Pettegrew, J. W. Clinical and neurochemical effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease. / Pettegrew J.W., Klunk W.E., Panchalingam K., Kanfer G., McClure R. // *Neurobiol Aging*. – 1995. – № 16 – P. 1-4.
360. Pimontel, M. A Meta-Analysis of Executive Dysfunction and Antidepressant Treatment Response in Late-Life Depression. / Pimontel M., Rindskopf D., Rutherford B., Brown P. // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2016. – № 24(1) – P. 31-41.
361. Pitsillou, E. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. / Pitsillou E., Bresnehan S.M., Kagarakis E.A., Wijoyo S.J., Liang J., Hung A., Karagiannis T.C. // *Mol Biol Rep*. – 2020. – № 47(1) – P. 753-770.
362. Post, F. The management and nature of depressive illnesses in late life: a follow-through study. / Post F. // *Br J Psychiatry*. – 1972. – № 121(563) – P. 393-404.
363. Prinz, M. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. / Prinz M, Priller J. *Nat Neurosci*. // – 2017. – № 20(2) – P. 136-144.
364. Rantala, M. J. Depression subtyping based on evolutionary psychiatry: proximate mechanisms and ultimate functions. / Rantala M.J., Luoto S., Krams I., Karlsson H. // *Brain Behav Immun*. – 2018. – № 69 – P. 603-617.
365. Raymond, W. Depression. Chapter 2. / Raymond W. // *Epidemiology and burden*. Second Edition. Oxford Psychiatry Library – 2012. – P. 168.
366. Reppermund, S. White matter integrity and late-life depression in community-dwelling individuals: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. / Reppermund S., Zhuang L., Slavin M.J., Trollor J.N., Brodaty H., Sachdev P. // *The British Journal of Psychiatry*. – 2014. – № 205(4) – P. 315-320.
367. Reynolds, C.F. Assessment and treatment of major depression in older adults. / Reynolds C.F., Lenze E., Mulsant B.H. // *Handb Clin Neurol*. – 2019. – № 167 – P. 429-435.
368. Reynolds, C. F. 3rd. Maintenance treatment of major depression in old age. / Reynolds C.F. 3rd, Dew M.A., Pollock B.G., Mulsant B.H., Frank E., Miller M.D., Houck P.R. // *N Engl J Med*. – 2006. – № 354(11) – P. 1130-1138.
369. Rise, I. V. Clinical features, comorbidity, and cognitive impairment in elderly bipolar patients. / Rise I.V., Haro J.M., Gjervan B. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2016. – № 12 – P. 1203-1213.

370. Roberti, G. A preliminary study of the neuroprotective role of Citicoline eye drops in glaucomatous optic neuropathy. / Roberti G., Tanga L., Parisi V., Sampalmieri M., Centofanti M., Manni G. // *Indian J. Ophthalmol.* – 2014. – № 62 – P. 549-553.
371. Roberti, G. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline) in Glaucoma: Rationale of Its Use, Current Evidence and Future Perspectives. / Roberti G, Tanga L, Michelessi M, Quaranta L, Parisi V, Manni G, Oddone F. // *Int J Mol Sci.* – 2015. – № 16(12) – P. 28401-28417.
372. Rozing, M. P. Inflammation in older subjects with early- and late-onset depression in the NESDO study: a cross-sectional and longitudinal case-only design. / Rozing M.P., Veerhuis R., Westendorp R.G.J., Eikelenboom P., Stek M., Marijnissen R.M., Voshaar R.C., Comijs H.C., Exel E. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2019. – № 99 – P. 20-27.
373. Pruckner, N. Antidepressant pharmacotherapy in old-age depression—a review and clinical approach. / Pruckner N., Holthoff-Detto V. // *European Journal of Clinical Pharmacology.* – 2017. – № 73 – P. 661-667.
374. Rush, J. A. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR* D report. / Rush J.A., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Nierenberg A.A., Stewart J.W., Warden D., Niederehe G., Thase M.E., Lavori P.W., Lebowitz B.D., McGrath P.J., Rosenbaum J.F., Sackeim H.A., Kupfer D.J., Luther J., Fava M. // *Am J Psychiatry.* – 2006. – № 163(11) – P. 1905-1917.
375. Rush, A. J. Targeting treatments for depression: what can our patients tell us? / Rush A. J. // *Epidemiology and Psychiatric Sciences.* – 2017. – № 26 – P. 37-39.
376. Rutherford, B. An open trial of aripiprazole augmentation for SSRI non-remitters with late-life depression. / Rutherford B., Sneed J., Miyazaki M., Eisenstadt R., Devanand D., Sackeim H., Roose S. // *Int J Geriatr. Psychiatry.* – 2007. – № 22(10) – P. 986-991.
377. Sairanen, M. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drug have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. / Sairanen M., Lucas G., Ernfors P., Casten M., Casten E. // *J. Neurosci.* – 2005. – № 25 – P. 713-728.
378. Sajatovic, M. Bipolar disorder in later life. / Sajatovic M., Blow FC. // Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press. – 2007. – P. 257.
379. Sanacora, G. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. / Sanacora G., Treccani G., Popoli M. // *Neuropharmacology.* – 2012. – № 62(1) – P. 63-77.
380. Santarelli, L. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. / Santarelli L., Saxe M., Gross C., Surget A., Battaglia F., Dulawa S.,

- Weisstaub N., Lee J., Duman R., Arancio O., Belzung C., Hen R. // *Science* – 2003. – № 301 – P. 805-809.
381. Sayed, A. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease: Current understanding and potential applications. / Sayed A., Bahbah E.I., Kamel S., Barreto G.E., Ashraf G.M., Elfil M.J. // *Neuroimmunol.* – 2020. – № 349 – 577398.
382. Schiepers, O. J. Cytokines and major depression. / Schiepers O.J., Wichers M.C., Maes M. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2005. – № 29(2) – P. 201-217.
383. Schmitz, N. Recurrent subthreshold depression in type 2 diabetes: an important risk factor for poor health outcomes. / Schmitz N., Garipey G., Smith K.J. // *Diabetes Care.* – 2014. – № 37 – P. 970-978.
384. Schweizer, S. Symptoms of depression in a large healthy population cohort are related to subjective memory complaints and memory performance in negative contexts. / Schweizer S., Kievit R.A., Emery T., Cam-CAN, R. N. Henson R.N. // *Psychological Medicine.* – 2018. – № 48 – P. 104-114.
385. Secades, J. J. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a doubleblind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study. / Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Rubio F., Lozano R., Davalos A., Castillo J.; Trial Investigators. // *Cerebrovasc Dis.* – 2006. – № 21(5–6) – P. 380-385.
386. Secades, J. J. Probable role of citicoline in stroke rehabilitation: review of the literature. / Secades J.J. // *Rev Neurol.* – 2012. – № 54 – P. 173-179.
387. Sexton, C. E. Magnetic resonance imaging in late-life depression: vascular and glucocorticoid cascade hypotheses. / Sexton C. E., Le Masurier M., Allan C. L., Jenkinson M., McDermott L., Kalu U. G., Herrmann L. L., Bradley K. M., Mackay C. E., Ebmeier K. P. // *The British Journal of Psychiatry.* – 2012. – № 201(1) – P. 46-51.
388. Shah, A. Elderly suicide rates: cross-national comparisons and association with sex and elderly age-bands. / Shah A., Bhat R., McKenzie S., Koen C. // *Med Sci Law.* – 2007. – № 47 – P. 244-252.
389. Sheehan, B. Mood disorders. In: *Old age psychiatry.* / Sheehan B., Karim S., Burns A. // Oxford University Press – 2009. – P. 95-124.
390. Sheline, Y. I. Untreated depression and hippocampal volume loss. / Sheline Y.I., Gado M.H., Kraemer H.C. // *American Journal of Psychiatry.* – 2003. – № 160(8) – P. 1516-1518.
391. Shirayama, Y. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. / Shirayama Y., Chen A.C., Nakagawa S. // *J Neurosci* – 2002. – № 22 – P. 3251-3261.

392. Sinyor, M. Suicide in the oldest old: an observational study and cluster analysis. / Sinyor M, Tan, Schaffer A, Gallagher D, Shulman K. // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2016. – № 31(1) – P. 33-40.
393. Skripuletz, T. Pivotal role of choline metabolites in remyelination. / Skripuletz T., Manzel A., Gropengießer K., Schäfer N., Gudi V., Singh V., Salinas Tejedor L., Jörg S., Hammer A., Voss E., Vulinovic F., Degen D., Wolf R., Lee D.H., Pul R., Moharreg-Khiabani D., Baumgärtner W., Gold R., Linker R.A., Stangel M. // *Brain*. – 2015. – № 138(Pt 2) – P. 398-413.
394. Smagula, S. F. Antidepressant response trajectories and associated clinical prognostic factors among older adults. / Smagula S.F., Butters M.A., Anderson S.J., et al. // *JAMA Psychiatry*. – 2015. – № 72(10) – P. 1021-1022.
395. Smeland, O. B. Chronic acetyl-L-carnitine alters brain energy metabolism and increases noradrenaline and serotonin content in healthy mice. / Smeland O. B., Meisingset T. W., Borges K., Sonnewald U. // *Neurochem Int*. – 2012. – Vol. 61. – P. 100-107.
396. Smith, R. S. The macrophage theory of depression. / Smith R.S. // *Med Hypotheses*. – 1991. – № 35(4) – P. 298-306.
397. Smyth, L.C. Neutrophil-vascular interactions drive myeloperoxidase accumulation in the brain in Alzheimer's disease. / Smyth L.C., Murray H.C., Hill M., van Leeuwen E., Hight B., Magon N.J., Osanlouy M., Mathiesen S.N., Mockett B., Singh-Bains M.K., Morris V.K., Clarkson A.N., Curtis M.A., Abraham W.C., Hughes S.M., Faull R.L.M., Kettle A.J., Dragunow M., Hampton M.B. // *Acta Neuropathol Commun*. – 2022. – № 10(1) – P. 38.
398. Sneed, J. R. MRI signal hyperintensities and failure to remit following antidepressant treatment. / Sneed J.R., Culang-Reinlieb M.E., Brickman A.M., et al. // *J Affect Disord*. – 2011. – № 135(1-3) – P. 315-320.
399. Solai L. K. Selective serotonin reuptake inhibitors for late-life depression: a comparative review. / Solai L.K., Mulsant B.H., Pollock B.G. // *Drugs Aging*. – 2001. – № 18(5) – 355-368.
400. Sonsin-Diaz, N. Chronic systemic inflammation is associated with symptoms of late-life depression: the ARIC study. / Sonsin-Diaz N., Gottesman R.F., Fracica E., Walston J., Windham B.G., Knopman D.S., Walker K.A. // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2020. – № 28(1) – P. 87-98.
401. Spalding, K. L. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. / Spalding K.L., Bergmann O., Alkass K., Bernard S., Salehpour M., Huttner H.B., Bostrom E., Westerlund I., Vial C., Buchholz B.A., Possnert G., Mash D.C., Druid H., Frisen J. // *Cell* – 2013. – № 156 – P. 1219-1227.

402. Steffens, D.C. Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression. / Steffens D.C., Bosworth H.B., Provenzale J.M., MacFall J.R. // *Depress Anxiety*. – 2002. – № 15 – P. 23-28.
403. Steffens, D. C. Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder in older adult patients: A pooled subpopulation analysis. / Steffens D.C., Nelson J.C., Eudicone J.M., Andersson C., Yang H., Tran Q.V. // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2011. – № 26(6) – P. 564-572.
404. Taylor, W. D. Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects. / Taylor W.D., MacFall J.R., Payne M.E., McQuoid D.R., Steffens D.C., Provenzale J.M., Krishnan K.R. // *Psychiatry Res*. – 2005. – № 139 – P. 1-7.
405. Taylor, W. D. Frontal white matter anisotropy and antidepressant remission in late-life depression. / Taylor W.D., Kuchibhatla M., Payne M.E., et al. // *PLoS One*. – 2008. – № 3(9) – e3267.
406. Tedeschini, E. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. / Tedeschini E., Levkovitz Y., Iovieno N., Ameral V.E., Nelson J.C., Papakostas G.I. // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – № 72(12) – P. 1660-1668.
407. Temesvari, P. Elastase given intracisternally opens blood-brain barrier in newborn piglets. / Temesvari P., Abraham C.S., Gellen J.Jr. // *Biol. Neonate*. – 1995. – Vol. 67 – № 1 – P. 59-63.
408. Tew, J. D. Impact of prior treatment exposure on response to antidepressant treatment in late life. / Tew J.D., Mulsant B.H., Houck P.R., Lenze E.J., Whyte E.M., Miller M.D. // *Am J Geriatr Psychiatry*. – 2006. – № 14(11) – P. 957-965.
409. Thase, M. E. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. / Thase M.E., Friedman E.S., Biggs M.M. // *American Journal of Psychiatry*. – 2007. – № 164 – P. 739-752.
410. Tolu, P. Effects of long-term acetyl-L-carnitine administration in rats: I. Increased dopamine output in mesocorticolimbic areas and protection toward acute stress exposure. / Tolu P., Masi F., Leggio B. et al. // *Neuropsychopharmacology*. – 2002. – Vol. 27. – P. 410-420.
411. Tunvirachaisakul, C. Predictors of treatment outcome in depression in later life: a systematic review and meta-analysis. / Tunvirachaisakul C., Gould R.L., Coulson M.C., et al. // *J Affect Disord*. – 2018. – № 227 – P. 164-182.
412. Ubhi, K. Fluoxetine ameliorates behavioral and neuropathological deficits in a transgenic model mouse of α -synucleinopathy. / Ubhi K., Inglis C., Mante M., Patrick C., Adame A., Spencer B., Rockenstein E., May V., Winkler J., Masliah E. // *Exp Neurol* – 2012. – № 234 – P. 405-416.

413. Uher, R. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. / Uher R., Tansey K.E., Dew T., Maier W., Mors O., Hauser J., Dernovsek M.Z., Henigsberg N., Souery D., Farmer A., McGuffin P. // *Am J Psychiatry*. – 2014. – № 171(12) – P. 1278-1286.
414. UN. World Population Ageing 2019 New York: United Nations Department of Economic and Social Affairs; – 2019.
415. Van Straaten, I. C. W. Imaging abnormalities and depression in the elderly / Van Straaten I. C. W., Scheltens P. // *Medicographia*. — 2003. — Vol. 25. — P. 68-71.
416. Variend, H. Late-onset depression: Issues affecting clinical care. / Variend H. & Gopal Y. // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2008. – № 14(2) – P. 152-158.
417. Veltman, E. M. Inflammatory markers and cortisol parameters across depressive subtypes in an older cohort. / Veltman E.M., Lamers F., Comijs H.C., Stek M.L., van der Mast R.C., Rhebergen D. // *J Affect Disord*. – 2018. – № 234 – P. 54-58.
418. Veronese, N. Acetyl-L-Carnitine Supplementation and the Treatment of Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. / N. Veronese, B. Stubbs, M. Solmi, Ajnakina O., Carvalho A.F, Maggi S. // *Psychosomatic Medicine*. – 2018. – Vol. 80. – P. 154-159.
419. Visser, P. J. Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression. / Visser P.J., Verhey F.R., Ponds R.W. // *J Am Geriatr Soc* – 2000. – № 48 – P. 479-484.
420. Voegeli, G. Progress in elucidating biomarkers of antidepressant pharmacological treatment response: a systematic review and meta-analysis of the last 15 years. / Voegeli G., Cle'ry-Melin M.L., Ramoz N., Gorwood P. // *Drugs*. – 2017. – № 77(18) – P. 1967-1986.
421. Wang, S. M. A review of current evidence for acetyl-L-carnitine in the treatment of depression. / Wang S. M., Han C., Lee S. J., Ashwin A. Patkar, Masand P.S., Chi-Un Pae. // *J Psychiatr Res*. – 2014. – № 53 – P. 30-37.
422. Wassink-Vossen, S. Effectiveness of late-life depression interventions on functional limitations: A systematic review. / Wassink-Vossen S., Oude Voshaar R.C., Naarding P., Collard R.M. // *Int J Ment Health Nurs*. – 2022. – № 31(4) – P. 823-842.
423. Weckmann, M. Psychiatric care at the ends of life; hospice and palliative medicine. In: *Psychosomatic Medicine. An introduction to consultation-liason psychiatry*. / Weckmann M. // Eds. J. Amos, R.G. Robinson. – 2010. – P. 226-234.
424. Wei, J. The association of late-life depression with all-cause and cardiovascular mortality among community-dwelling older adults: systematic review and meta-analysis. / Wei J., Hou R., Zhang X., Xu H., Xie L., Chandrasekar E.K., Ying M., Goodman M. // *Br J Psychiatry*. – 2019. – № 215(2) – P. 449-455.

425. White, E. Geriatric Depression Treatment in Nonresponders to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. / White E., Basinski J., Farhi P., Dew M., Begley A., Mulsant B., Reynolds C. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2004. – № 65 – P. 1634-1641.
426. Wiels, W. Depressive symptoms in the elderly – an early symptom of dementia? A systematic review. / Wiels W., Baeken C., S. Engelborghs S. // *Front Pharmacol*. – 2020. – № 11 – P. 34.
427. Wignall, N. D. Citicoline in addictive disorders: a review of the literature. / Wignall N.D., Brown E.S. // *Am J Drug Alcohol Abuse*. – 2014. – № 40(4) – P. 262-268.
428. Wilson, K. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. / Wilson K., Mottram P., Sivanranthan A., Nightingale A. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2001. – № 2 – CD000561.
429. Woods, A. G. Protein Biomarkers in Major Depressive Disorder: An Update. / Woods A.G., Wormwood K.L., Iosifescu D. V., Murrough J., Darie C. C. // *Advancements of Mass Spectrometry in Biomedical Research. Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2019. – № 1140 – P. 585-600.
430. Yang, C. Interleukin, tumor necrosis factor- α and C-reactive protein profiles in melancholic and non-melancholic depression: a systematic review. / Yang C., Tiemessen K.M., Bosker F.J., Wardenaar K.J., Lie J., Schoevers R.A. // *J Psychosom Res*. – 2018. – № 111 – P. 58-68.
431. Yang, H. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. / Yang H., Kimberly E.H., Doré S., Candelario-Jalil X.E. // *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. – 2019. – № 316 – P. 135-153.
432. Yao, H. W. Blood Flow Metab. Early neutrophil infiltration is critical for inflammation-sensitized hypoxic-ischemic brain injury in newborns. / Yao H.W., Kuan C.Y. *Cereb J*. // – 2020. – № 40(11) – P. 2188-2200.
433. Yates, J. A. Subjective memory complaints, mood and MCI: a follow-up study. / Yates J.A., Clare L., Woods R.T. // *Aging & Mental Health*. – 2017. – № 21 – P. 313-321.
434. Zanelli, S. A. Mechanisms of ischemic neuroprotection by acetyl-L-carnitine. / Zanelli S. A., Solenski N. J., Rosenthal R. E., Fiskum G. // *Ann N Y Acad Sci*. – 2005. – Vol. 1053. – P. 153-161.
435. Zhao, Y. Late-life depression: Epidemiology, phenotype, pathogenesis and treatment before and during the COVID-19 pandemic. / Zhao Y., Wu X., Tang M., Shi L., Gong S., Mei X., Zhao Z., He J., Huang L., Cui W. // *Front Psychiatry*. – 2023. – № 6(14) – P.1017203.
436. Zhang, R. Neuroprotective effects of pre-treatment with L-carnitine and acetyl-L-carnitine of ischemic injury in vivo and in vitro. / Zhang R., Zhang H., Zhang Z., Wang T., Niu J., Cui D., Xu S. // *Int J Mol Sci*. – 2012. – № 13 – P. 2078-2090.