

ЧЕРНЫШЕВА КСЕНИЯ ГРИГОРЬЕВНА

**КЛИНИКО-ДИНАМИЧЕСКИЕ, ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И  
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ «ДВОЙНОЙ ДЕПРЕССИИ»**

14.01.06 – «Психиатрия»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск – 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук Научно-исследовательском институте психического здоровья Сибирского отделения РАМН.

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук

*Симуткин Герман Геннадьевич*

**Официальные оппоненты:**

Профессор, доктор  
медицинских наук

*Рыбалко Михаил Иванович*

ГОУ ВПО «Алтайский государственный  
медицинский университет»  
Минздравсоцразвития России (Барнаул)

доктор медицинских наук

*Елисеев Александр Викторович*

ГОУ ВПО «Сибирский государственный  
медицинский университет» Минздрав-  
соцразвития России (Томск)

**В е д у щ е е   у ч р е ж д е н и е:** ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России.

Защита состоится 20 декабря 2011 года в 10 часов

на заседании совета по защитах докторских и кандидатских диссертаций

Д 001.030.01 при Учреждении Российской академии медицинских наук

Научно-исследовательском институте психического здоровья Сибирского  
отделения РАМН

по адресу: 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИПЗ СО РАМН.

Автореферат разослан 16 ноября 2011 г.

Ученый секретарь совета по  
защите докторских и  
кандидатских  
диссертаций Д 001.030.01  
кандидат медицинских наук



О. Э. Перчаткина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Состояние вопроса и актуальность исследования.** На сегодняшний день депрессивные расстройства являются одной из серьезных угроз здоровью населения. Современные исследования выявляют большое разнообразие клинических фенотипов депрессии, которые нередко характеризуются наложением друг на друга (Dobler-Mikola A., 1985; Angst J., 2007; Kessing L.V., 2007).

Наиболее активно проблема двойной депрессии, т.е. случаев наложения депрессивного эпизода на дистимию стала обсуждаться с момента появления работ М. В. Keller, R. W. Shapiro (1982); М. В. Keller et al. (1983, 1984), а также D. N. Klein et al. (1988, 1989), в которых было выявлено, что в различных клинических выборках депрессивных пациентов не менее 25% актуальных случаев соответствовали критериям двойной депрессии.

Возможность диагностики двойной депрессии в виде двойного диагноза (дистимия и эпизод «большой депрессии») получила свое отражение в DSM-IV, в практическом руководстве по применению МКБ-10 в психиатрии и наркологии (Чуркин А.А., Мартюшов А.Н., 2010) в рубрике хронических аффективных расстройств также указывается на вероятность наложения отчетливых депрессивных эпизодов на дистимию. В целом к настоящему времени сохраняются серьезные диагностические трудности, в частности в вопросе понимания классификации двойной депрессии, соотнесения ее с проблемой континуума депрессивных расстройств или сочетания острых и хронических вариантов депрессии.

Накопление эпидемиологических данных в отношении дистимии и двойной депрессии отличается весьма широким диапазоном показателей. Во многих исследованиях отмечается преобладание женщин в случае двойной депрессии (Beekman A. et al., 2004; Angst J. et al., 2007).

Остаются спорными результаты исследований, касающиеся наиболее типичного хронологического паттерна формирования двойной депрессии (Смулевич А.Б., 2003; Симуткин Г.Г., 2010; Klein D.N. et al., 2006). По

отдельным данным в 55% случаев дистимия предшествует первому эпизоду большой депрессии, а в 41% случаев начало аффективного расстройства сопряжено с четким эпизодом большой депрессии (Keller M.B. et al., 1983).

В целом остаются недостаточно изученными отдельные клинικο-динамические характеристики двойной депрессии (например, возраст к началу расстройства, длительность депрессивных эпизодов, частота их повторения, синдромальная характеристика текущей депрессии, частота суицидальных мыслей и попыток).

Несмотря на признание важности хронобиологических механизмов в патогенезе аффективных расстройств (Изнак А.Ф., 1997; Смулевич А. Б., Дубницкая Э. Б., 1999; Wirz-Justice A. et al., 2009), данные аспекты остаются малоизученными в приложении к двойной депрессии. Некоторые клинические данные, в частности, сезонность в течении, суточные колебания настроения, феномен изменения восприятия времени и др. прямо указывают на задействованность хронобиологических механизмов в патогенезе депрессивных расстройств (Сонник Г. Т., 1988; Симуткин Г.Г., 2005; Зимина С.В., 2009; Papousek M., 1975; Wirz-Justice A. et al., 2009).

Ряд исследований показывает неблагоприятное влияние депрессивных расстройств на межличностные и семейные отношения, что в совокупности утяжеляет течение психического расстройства и затрудняет социальную адаптацию соответствующих пациентов (Семке В.Я., 2004; Куприянова И.Е., 2006; Bosc M., 2000; Daly E.J. et al., 2010).

Наличие в качестве «подосновы» дистимии, высокой частоты коморбидных психических расстройств (особенно тревожно-фобического спектра, личностных расстройств) при двойной депрессии определяют дополнительные сложности в отношении терапии данного расстройства, в частности, выбора оптимального вида, алгоритма и длительности лечения (Dunner D.L., 2001; Klein D.N. et al., 2006).

Таким образом, актуальность данного исследования обусловлена недостаточной разработанностью в отечественной психиатрии проблемы

двойной депрессии, противоречивостью взглядов на ее диагностику и малым объемом исследований в отношении частоты двойной депрессии в различных клинических выборках, недостаточными данными в отношении особенностей ее клинико-динамических и хронобиологических характеристик, субъективной оценки соответствующими пациентами уровня своей социальной адаптации, а также недостаточно разработанными подходами к терапии двойной депрессии.

### **Цель и задачи исследования:**

**Цель исследования:** выявление клинико-динамических, хронобиологических и терапевтических особенностей двойной депрессии, а также оценка уровня социальной адаптации у пациентов с двойной депрессией.

В соответствии с поставленной целью в задачи исследования входило:

1. Выявить частоту случаев двойной депрессии в сплошной выборке стационарных пациентов с депрессивными расстройствами (в соответствии с критериями МКБ-10).
2. Провести анализ представленности коморбидных психических расстройств среди пациентов с двойной депрессией и текущим депрессивным эпизодом различной степени тяжести без наложения на дистимию.
3. Провести сравнительный анализ клинико-динамических и хронобиологических характеристик двойной депрессии и случаев текущего депрессивного эпизода различной степени тяжести без наложения на дистимию.
4. Сравнить показатели субъективной оценки уровня социальной адаптации у пациентов с двойной депрессией и с текущим депрессивным эпизодом различной степени тяжести без наложения на дистимию.
5. Провести сравнительный анализ эффективности антидепрессивной терапии при двойной депрессии и текущем депрессивном эпизоде различной степени тяжести без наложения на дистимию с последующей оценкой

клинической эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, антидепрессанта двойного действия (венлафаксина), мелатонинергического антидепрессанта (агомелатина) у пациентов с двойной депрессией.

6. Разработать дифференцированные программы терапии для пациентов, страдающих двойной депрессией, с учетом основных клинικο-динамических и хронобиологических характеристик текущего расстройства.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Двойная депрессия имеет высокий удельный вес среди пациентов с депрессивными расстройствами, находящихся на стационарном лечении, высокую ассоциированность с расстройством личности; наиболее частый паттерн формирования двойной депрессии – начало аффективного расстройства с дистимии с последующим наложением депрессивного эпизода (единственного или рекуррентного)

2. Клинико-динамические и хронобиологические особенности двойной депрессии заключаются в более раннем возрасте к началу аффективного расстройства, большей длительности и частоте депрессивных эпизодов, высоком удельном весе депрессивно-дисфорического и депрессивно-адинамического синдромов, предменструального синдрома, более высоком риске суицидального поведения, большем искажении индивидуального восприятия времени, а также в большей тяжести текущей депрессии и более низком уровне социальной адаптации при их субъективной оценке соответствующими пациентами, чем в случае текущего депрессивного эпизода без наложения на дистимию.

3. Выбор базисной антидепрессивной терапии, ее длительность или необходимость усиления в случае двойной депрессии определяется совокупностью клинико-динамических и хронобиологических характеристик аффективного расстройства, наличием коморбидных психических расстройств, при этом психофармакотерапия обеспечивает редукцию типичных и атипичных депрессивных симптомов в сопоставимых темпах, а

также улучшает показатели субъективной оценки уровня социальной адаптации и нормализацию показателей субъективного переживания времени у соответствующих пациентов.

**Научная новизна исследования.** В результате проведенного исследования впервые получены данные о распространенности и диагностической структуре двойной депрессии в выборке пациентов психиатрического стационара, специализированного в отношении аффективной патологии, а также представленности и диагностической структуре коморбидных психических расстройств у пациентов с двойной депрессией в сравнении с пациентами с текущим депрессивным эпизодом различной степени тяжести без наложения на дистимию.

Впервые проведен сравнительный анализ основных клинικο-динамических (возраст к началу аффективного расстройства, синдромальная структура и тяжесть текущей депрессии с учетом типичных и атипичных депрессивных симптомов, средние длительность и количество депрессивных эпизодов, индекс цикличности, паттерн формирования двойной депрессии) и хронобиологических (распределение хронотипов, встречаемость сезонного паттерна течения, представленность предменструального синдрома (ПМС) у женщин, суточные колебания настроения, особенности восприятия времени) характеристик в случае двойной депрессии и текущего депрессивного эпизода различной степени тяжести без наложения на дистимию. Дана сравнительная оценка уровня социальной адаптации у пациентов с двойной депрессией и текущим депрессивным эпизодом без наложения на дистимию.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности фармакотерапии с использованием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, антидепрессанта двойного действия (венлафаксина) и мелатонинергического антидепрессанта агомелатина при двойной депрессии с выявлением предикторов более медленного ответа на терапию. Разработан оптимальный алгоритм дифференцированной терапии для пациентов с двойной депрессией.

**Практическая значимость результатов исследования.** Полученные на примере клинической выборки данные о встречаемости двойной депрессии, ее клинико-динамических, хронобиологических особенностях, субъективной оценке уровня своей социальной адаптации соответствующими пациентами, высокой коморбидности двойной депрессии с расстройством личности, а также терапевтических особенностях в соответствующих случаях позволили разработать оптимальные диагностические подходы и лечебно-реабилитационные мероприятия в отношении данной когорты пациентов.

Полученные в ходе настоящего исследования данные могут быть полезны для врачей-психиатров, работающих в рамках стационарной и амбулаторной психиатрической помощи, консультирующих в стационарах и поликлиниках общесоматической сети, а также для врачей общей практики.

**Внедрение результатов в практику.** Основные положения, разработанные в диссертационном исследовании, применяются в учебно-методическом и лечебно-диагностическом процессах Учреждения Российской Академии медицинских наук Научно-исследовательского института психического здоровья Сибирского отделения РАМН. Результаты работы внедрены в клиническую практику ОГУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница», психоневрологического диспансера ЗАТО Северск МЦ №1 ФГУЗ КБ №81 ФМБА России.

**Апробация работы.** Основные результаты настоящего исследования были представлены на научно-практических конференциях: 1) на региональной конференции молодых ученых и специалистов «Современные проблемы психических и соматических расстройств: грани соприкосновения» (Томск, 17 июня 2008 г.); 2) на XIV научной отчетной сессии НИИПЗ СО РАМН (Томск, 7 октября 2009 г.); 3) на региональной междисциплинарной научно-практической конференции «Тревожно-депрессивные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в онтогенетическом аспекте» (Томск, 6 апреля 2010 г.); 4) на II региональной



конференции молодых ученых и специалистов «Современные проблемы психических и соматических расстройств: грани соприкосновения» (Томск, 1 июня 2010 г.) 5) на VI Байкальской межрегиональной конференции «Психосоматические и соматоформные расстройства в клинической практике» (Иркутск, 23 сентября 2010 г.); 6) на межотделенческой конференции НИИПЗ СО РАМН «Клинико-динамические и хронобиологические особенности двойной депрессии» (Томск, 18 марта 2011 г.), 7) на VI международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 24 марта 2011 г.); 8) на региональной научно-практической конференции Свердловского областного общества психиатров, наркологов и психотерапевтов «Новые страницы в изучении аффективной патологии» (Екатеринбург, 4 мая 2011 г.); 9) на XV научной отчетной сессии НИИПЗ СО РАМН (Томск, 6-7 сентября 2011 г.).

По материалам диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 4 статьи в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, список которых приводится в конце автореферата.

**Объём и структура работы.** Диссертация изложена на 250 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы, приложений. Работа проиллюстрирована 13 таблицами и 29 рисунками. Библиографический указатель состоит из 271 наименования, из которых 76 отечественных и 195 иностранных.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на базе отделения аффективных состояний НИИПЗ СО РАМН (научный руководитель отделения – докт. мед. наук Е.Д. Счастный). С целью выявления частоты двойной депрессии в специализированном психиатрическом отделении на первом этапе исследования были обследованы 100 человек с депрессивными расстройствами, поступившие в отделение аффективных состояний НИИПЗ СО РАМН в течение 2008 года.

В основной блок исследования вошли 120 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделении аффективных состояний в период 2008 – 2010 г.г. с диагнозами: депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство, дистимия. Из них – 50% (60 человек) составили основную группу с двойной депрессией, т.е. наложением умеренного или тяжелого депрессивного эпизода (единственного или рекуррентного) на имеющуюся дистимию, из них женщины – 52 человека (86,7%), мужчины – 8 человек (13,3%); и 50% (60 человек) – группу сравнения с текущим умеренным или тяжелым депрессивным эпизодом (единственным или в рамках рекуррентного депрессивного расстройства) без наличия непосредственно предшествующей дистимии, из них женщины – 43 (71,7%), мужчины – 17 человек (28,3%). Данная группа была необходима для сравнительной оценки психопатологической структуры депрессии, клинико-динамических особенностей, хронобиологических характеристик пациентов, уровня их социальной адаптации, а также эффективности проводимой психофармакотерапии в соотношении с основной клинической группой.

Средний возраст пациентов основной группы составил  $45,6 \pm 15,1$  лет, а группы сравнения  $45,5 \pm 11,6$  лет ( $p > 0,05$ ). Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу (с преобладанием женщин в обеих исследуемых группах,  $p < 0,001$ ), по уровню образования, семейному положению, диагностической структуре ( $p > 0,05$ ).

Степень выраженности типичных и атипичных депрессивных симптомов, тревоги, уровень социальной адаптации, суточный режим активности, индивидуальное восприятие времени, сезонность в течении аффективных расстройств, оценка эффективности терапии оценивались с помощью ряда специальных психометрических шкал, а именно: количественная оценка степени выраженности депрессии, а также отражение динамики состояния и эффективности антидепрессивной терапии проводилась с помощью шкалы SIGH-SAD (Williams J. et al., 1988); самооценка тяжести депрессии производилась с помощью 13-пунктной

шкалы самооценки депрессии Бека – BDI (Beck A. T. et al., 1961); самооценка тревоги оценивалась с помощью шкалы Шихана (Sheehan D.V., 1983); оценка тяжести заболевания, а также динамики психического состояния проводилась при помощи «шкалы глобальной клинической оценки» – CGI (Guy W., 1976); наличие и характер побочных эффектов оценивались с помощью «Шкалы оценки побочных явлений» – UKU (Lingjaerde O. et al., 1987); оценка колебаний таких параметров как сон, настроение, тревога, активность, раздражительность с учетом начала и длительности менструаций проводилась с помощью визуально-аналоговой шкалы – «Дневник настроения» (Frances A. 1993; Post R.M. et al., 1998); социальная адаптация оценивалась с помощью шкалы самооценки социальной адаптации – SASS (Bosc M. et al., 1997); для оценки сезонного паттерна в течении аффективных расстройств использовался опросник SPAQ (Rosenthal N.E. et al., 1987); индивидуальный режим активности (хронотип) определялся с помощью опросника А.А. Путилова (1997) для определения режима активности; индивидуальное восприятие времени оценивалось с помощью теста осознания времени – TOB (Solomon A., 1950). Суть определения длительности «индивидуальной минуты» заключалась в том, насколько обследуемый (без внутреннего мысленного подсчета) может точно соотнести продолжительность своей индивидуальной, определяемой субъективно, чувственно минуты с реальной минутой, которая хронометрически регистрируется исследователем с определенной точки начала эксперимента.

Полученные данные подверглись статистической обработке (Боровиков В. П., Боровиков И. П., 1998; Реброва О.Ю., 2002). Были использованы следующие статистические методы: критерий Шапиро-Уилка, t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, метод  $X^2$ , ранговый корреляционный анализ по К. Спирмену и корреляционный анализ по Пирсону.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка встречаемости двойной депрессии среди последовательно поступивших пациентов с депрессивными расстройствами ( $n=100$ ) в отделение аффективных состояний НИИПЗ СО РАМН показала высокую встречаемость двойной депрессии – 30%.

Среди пациентов исследованных групп оказалось, что в основной группе коморбидное психическое расстройство было обнаружено у 23,3% (14) пациентов, в группе сравнения у 13,3% (8) пациентов ( $p<0,05$ ). Наряду с высокой частотой коморбидности случаев двойной депрессии с расстройствами тревожного спектра (10%), отмечалось статистически значимая ( $p<0,05$ ) более частая коморбидность депрессивных расстройств с личностными расстройствами среди пациентов основной группы, чем в группе сравнения (соответственно 13,3% и 3,3%).

Следующий этап исследования предполагал сравнение отягощенности семейного анамнеза по психическим расстройствам, преморбидных особенностей личности, основных клинико-динамических и хронобиологических характеристик в сформированных группах (основная группа – 60 человек и группа сравнения – 60 человек). Диагностическая структура выделенных групп пациентов с двойной депрессией и пациентов с текущим депрессивным эпизодом без наложения на дистимию представлена в таблице 1.

Т а б л и ц а 1

Диагностическая структура исследованных групп

Диагноз	Основная группа		Группа сравнения	
	Абс.	%	Абс.	%
Депрессивный эпизод	27	45%	28	46,7%
Рекуррентное депрессивное расстройство	33	55%	32	53,3%
Всего	60	100%	60	100%

Пациенты, удовлетворяющие критериям двойной депрессии, по определению непосредственно перед началом текущего ДЭ имели диагноз

дистимии. Как в основной группе (86,7%, 52 человека), так и в группе сравнения (90%, 54 человека) достоверно преобладали пациенты с текущим умеренным депрессивным эпизодом ( $p < 0,05$ ). Представленность пациентов с текущим тяжелым депрессивным эпизодом в исследуемых группах было следующим: в основной группе – 13,3% (8 человек), в группе сравнения – 10% (6 человек) ( $p > 0,05$ ).

Анализ отягощенности семейного анамнеза по психическим расстройствам показал, что в основной группе несколько чаще встречались пациенты с отягощенностью семейного анамнеза по аффективной патологии, чем в группе сравнения (соответственно 22,6% и 15%) без статистически значимого различия ( $p > 0,05$ ) между данными показателями.

Анализ преморбидных особенностей личности показал, что у пациентов с двойной депрессией достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) преобладали циклоидные черты личности по сравнению с пациентами с текущим депрессивным эпизодом без наложения на дистимию (соответственно 28,3% и 16,7%). При этом среди циклоидных типов акцентуации в основной группе преобладающим ( $p < 0,05$ ) был гипотимный тип акцентуации характера – у 52,9% (9 человек).

В основной группе средний общий балл по шкале SIGH-SAD при поступлении составил  $27,4 \pm 8,2$ , в группе сравнения  $27,2 \pm 5,9$ , что соответствует умеренной степени тяжести депрессии в обеих группах. Статистически значимых различий обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). При этом средний суммарный балл, позволяющий оценить тяжесть атипичных депрессивных симптомов по шкале SIGH-SAD при поступлении для пациентов основной группы, составил  $6,7 \pm 2,5$  балла, а для группы сравнения  $6,6 \pm 2,0$  балла ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует об отсутствии преобладания атипичных симптомов в группе пациентов с двойной депрессией.

Пациенты с двойной депрессией имели большую выраженность депрессивных проявлений при субъективной оценке степени тяжести своего состояния с помощью шкалы Бека –  $19,1 \pm 8,1$  балла, в то время как в группе

сравнения этот показатель составил  $11,3 \pm 4,6$  балла ( $p=0,004$ ). При двойной депрессии отмечается большая выраженность тревожной симптоматики при поступлении, оцененная по шкале Шихана, чем в группе сравнения  $60,7 \pm 32,5$  и  $45,2 \pm 11,6$  соответственно ( $p>0,05$ ), что свидетельствует о высоком, клинически значимом уровне тревоги.

Детальный анализ такого важного клинического феномена как суицидальная идеация показал, что у пациентов основной группы чаще ( $p<0,05$ ) встречались суицидальные мысли – 56,6% (34 человека) пациентов, в то время как в группе сравнения суицидальные мысли отмечались в 35% случаев (21 человек). В группе пациентов с двойной депрессией количество суицидальных попыток в анамнезе более чем в 2 раза превышало соответствующие показатели у пациентов с текущим депрессивным эпизодом без наложения на дистимию ( $3,5 \pm 0,7$  и  $1,2 \pm 0,4$  соответственно,  $p=0,002$ ), что свидетельствует, в свою очередь, в пользу большей степени тяжести текущей депрессии, а также повышенного суицидального риска в группе пациентов с двойной депрессией.

Т а б л и ц а 2

Синдромальная структура текущей депрессии в исследуемых группах

Синдром	Основная группа		Группа сравнения	
	Абс.	%	Абс.	%
Депрессивно-дисфорический	20	33,3	17	28,3
Тревожно-депрессивный	12	20	18*	30
Астено-депрессивный	6	10	6	10
Депрессивно-адинамический	13	21,7	11	18,3
Истерио-депрессивный	3	5	5	8,4
Депрессивно-ипохондрический	3	5	2	3,3
Депрессивно-психотический	3	5	1	1,7
Всего	60	100	60	100

Примечание. \* –  $p<0,05$  ( $\chi^2$ -статистика), межгрупповое различие

Оценка синдромальной структуры у пациентов основной группы (табл. 2) показала высокую встречаемость депрессивно-дисфорического (33,3%), депрессивно-адинамического (21,7%), тревожно-депрессивного (20%).

В группе сравнения ведущим был тревожно-депрессивный синдром у 30% (18 человек), что является статистически значимым по сравнению с аналогичным показателем в основной группе ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в группе сравнения часто отмечался депрессивно-дисфорический синдром – 28,3% (17 человек) ( $p < 0,05$ ), но без статистически значимого различия с частотой депрессивно-дисфорического синдрома в основной группе ( $p > 0,05$ ).

Анализ основных клинико-динамических характеристик показал, что пациенты с двойной депрессией имели более молодой возраст к началу развития аффективного расстройства, чем в группе сравнения (соответственно  $30,4 \pm 13,4$  и  $42,6 \pm 9,2$  лет;  $p < 0,05$ ). При анализе продолжительности депрессивного эпизода оказалось, что в основной группе эпизоды депрессии были более длительными, чем в группе сравнения (соответственно  $5,9 \pm 2,9$  и  $4,7 \pm 2,8$  месяцев;  $p > 0,05$ ).

В настоящем исследовании учитывалось наличие рекуррентного кратковременного депрессивного расстройства, под которым в МКБ-10 понимается наличие продолжающихся в течение нескольких дней (менее двух недель, типично 2-3 дня) и повторяющихся, по крайней мере, ежемесячно в течение года депрессивных эпизодов, отвечающих критериям легкой, умеренной или тяжелой депрессии. Частота рекуррентного кратковременного депрессивного расстройства среди пациентов основной группы составила 18,3% случаев (11 человек), а в группе пациентов с текущим депрессивным эпизодом без наложения на дистимию в 26,6% случаев (16 человек) ( $p < 0,05$ ).

Наиболее часто (в 55% случаев) начало формирования двойной депрессии оказалось сопряжено с дистимией с последующим присоединением депрессивного эпизода. Средний срок от начала дистимии до присоединения первого депрессивного эпизода составлял  $42,6 \pm 17,5$  месяцев.

Полученные результаты, касающиеся субъективной оценки социальной адаптации у пациентов исследуемых групп, показали, что субъективная

оценка уровня социальной адаптации у пациентов с двойной депрессией до начала терапии была хуже, чем у пациентов с текущим депрессивным эпизодом без наложения на дистимию. Так, средний общий балл по шкале самооценки социальной адаптации в основной группе пациентов составил  $29,6 \pm 6,4$  балла, что соответствует затрудненной социальной адаптации, в то время как соответствующий показатель среди пациентов группы сравнения составил  $34,9 \pm 7,3$  балла ( $p < 0,05$ ).

Задачей следующего этапа исследования явилось проведение сравнительного анализа основных хронобиологических характеристик двойной депрессии и текущего депрессивного эпизода различной степени тяжести без наложения на дистимию. В результате проведенного анализа были получены следующие результаты: встречаемость хронотипов у пациентов основной группы оказалась следующей: вечерний тип («сова») – 35%, утренний тип («жаворонок») – 46,7%, промежуточный тип («голубь») – 18,3%. Хронотип «голубь» в основной группе встречался реже, чем хронотип «жаворонок» или «сова» ( $p < 0,05$ ,  $\chi^2$ -статистика), что заметным образом отличается от данных, приводимых для здоровых лиц: соответственно «жаворонок», «голуби» и «совы» – 29,2%, 41,6% и 29,2% (Симуткин Г.Г., 2005). Статистически значимые различия в частоте распределения хронотипов между исследуемыми группами обнаружены не были ( $p > 0,05$ ).

Встречаемость сезонного паттерна течения аффективных расстройств в основной группе была несколько выше ( $p > 0,05$ ), чем в группе сравнения (соответственно 38,3% и 33,3% случаев).

Изучение встречаемости предменструального синдрома (ПМС), как клинического феномена, имеющего отношение к аффективной патологии и отличающегося строгим ритмичным появлением, а также возраста к появлению ПМС у пациенток исследуемых групп дало следующие результаты: встречаемость ПМС достоверно чаще наблюдалась у пациенток основной группы, составив 41,6% против 26,6% ( $p < 0,05$ ). Средний возраст к появлению ПМС был несколько меньше у женщин основной группы, чем у



женщин из группы сравнения (соответственно  $20,1 \pm 8,7$  и  $26,4 \pm 12,3$  лет;  $p > 0,05$ ). В обеих исследуемых группах пациенток клинические проявления ПМС предшествовали развитию отчетливого депрессивного расстройства.

Далее анализу были подвергнуты такие хронобиологические показатели у пациентов исследуемых групп как суточные колебания настроения, длительность «индивидуальной минуты» и показатель по тесту осознания времени.

Суточные колебания настроения, несколько чаще встречались у пациентов с двойной депрессией, чем при текущем «чистом» депрессивном эпизоде (соответственно 71,6% и 65%;  $p > 0,05$ ), достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) в обеих группах встречался утренний тип колебаний настроения (в 49,9% и 46,6% случаев соответственно).

В основной группе средний показатель «индивидуальной минуты» составил  $25,5 \pm 15,2$  секунды, а в группе сравнения  $30,5 \pm 22,1$  секунд ( $p = 0,07$ ), что свидетельствует о более выраженном, статистически значимом укорочении «индивидуальной минуты» в группе пациентов с двойной депрессией. Средний балл по тесту осознания времени в основной группе составил  $2,9 \pm 0,6$  балла, в группе сравнения  $3,1 \pm 0,4$  балла ( $p > 0,05$ ). В обеих группах эти показатели соответствовали субъективному восприятию времени, формализованному в указанном тесте как «ни медленно, ни быстро».

Следующим этапом исследования была сравнительная оценка эффективности антидепрессивной терапии в исследуемых группах. Пациентам исследуемых групп в качестве базисной терапии назначались антидепрессанты различных групп, при этом чаще использовались селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – СИОЗС (основная группа – 63,3%, группа сравнения – 56,7%). Большая часть пациентов получала дополнительную психофармакотерапию: в основной группе – 86,6% (52 человека), в группе сравнения – 78,3% (47 человек) ( $p < 0,05$ ). При этом достоверно чаще пациентам основной группы назначались атипичные

нейролептики в сочетании с антидепрессантами – так называемый метод аугментации (соответственно 19,2% и 4,2%,  $p<0,05$ ).

Сравнительная оценка эффективности антидепрессивной терапии с использованием шкалы SIGH-SAD показала, что при двойной депрессии происходит несколько более медленный темп снижения тяжести текущего состояния, связанный с более медленной редукцией атипичных депрессивных симптомов ( $p>0,05$ ). В основной группе и группе сравнения динамика среднего суммарного балла по S-CGI до начала лечения, а также на 14 день на фоне антидепрессивной терапии наблюдалась в сопоставимых темпах ( $p>0,05$ ), но к 28 дню лечения разница среднего суммарного балла по S-CGI в исследуемых группах была статистически значимой (соответственно  $2,5\pm1,1$  и  $1,9\pm0,8$  баллов,  $p<0,05$ ): то есть в группе пациентов с двойной депрессией отмечалась достоверно более медленная редукция степени тяжести текущего депрессивного эпизода.

При анализе с помощью корреляционного метода по Пирсону оказалось, что средний общий балл по SIGH-SAD на 28 день фармакотерапии имел положительную корреляцию со степенью тяжести текущей депрессии, определяемой клинически при поступлении ( $r=0,48$ ,  $p<0,05$ ) и отрицательно коррелировал с возрастом к началу аффективного расстройства ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ). На этом основании можно предположить, что изначально большая выраженность текущей депрессии, а также более ранний возраст к началу аффективного расстройства могут быть предикторами более худшего ответа на проводимую фармакотерапию. Дополнительно был проведен сравнительный анализ эффективности при двойной депрессии СИОЗС ( $n=38$ ), антидепрессанта двойного действия – венлафаксина ( $n=7$ ) и мелатонинергического антидепрессанта – агомелатина ( $n=12$ ). Полученные различия в эффективности СИОЗС и агомелатина к 28 дню фармакотерапии были незначительны, в то время при применении антидепрессанта двойного действия венлафаксина отмечался более медленный темп редукции типичных депрессивных симптомов к 28 дню фармакотерапии ( $p=0,03$ ).

Проводимая фармакотерапия способствовала нормализации такого хронобиологического показателя как продолжительность «индивидуальной минуты» в обеих группах исследуемых пациентов, однако в основной группе продолжительность «индивидуальной минуты» увеличивалась в достоверно более медленном темпе по сравнению с группой пациентов с текущим депрессивным эпизодом без наложения на дистимию ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о более выраженном искажении индивидуального времени, и, как следствие, о более тяжелых хронобиологических нарушениях в группе пациентов с двойной депрессией.

При анализе динамики среднего суммарного балла по шкале самооценки социальной адаптации в ходе проведения фармакотерапии в исследуемых группах были получены следующие результаты: субъективная оценка уровня социальной адаптации у пациентов с двойной депрессией к 28 дню терапии оставалась на более низком уровне (затрудненная социальная адаптация), чем у пациентов с текущим депрессивным эпизодом без наложения на дистимию (соответственно  $31,9 \pm 6,6$  и  $37,7 \pm 5,9$  балла;  $p = 0,003$ ), что свидетельствует в пользу более тяжелого течения, а также менее благоприятного прогноза в отношении двойной депрессии.

Дифференцированные программы терапии двойной депрессии определяются совокупностью клинико-динамических и хронобиологических факторов (ведущий клинический синдром, наличие коморбидных психических расстройств, тяжесть текущей депрессии, возраст к началу и длительность аффективного расстройства, рекуррентность наложенных на дистимию депрессивных эпизодов, сезонность течения, наличие ПМС, отклонений в индивидуальном восприятии времени) и включают в себя длительное применение базисной фармакотерапии, а также использование когнитивно-поведенческой/рациональной психотерапии, немедикаментозных методов лечения (светотерапии и аэроинотерапии).

## ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов специализированного психиатрического стационара с депрессивными расстройствами ( $n=100$ ) частота двойной депрессии составила 30% случаев, при этом текущий депрессивный эпизод в 42,5% случаев был единственным, а в 57,5% случаев – рекуррентным.

2. Двойная депрессия имеет более высокую ассоциированность (13,3%) с расстройством личности (смешанное – 62,5%, эмоционально-неустойчивое – 25%, истерическое – 12,5%), чем случаи текущего депрессивного эпизода без наложения на дистимию, при которых частота расстройств личности составила 3,3% ( $p<0,05$ );

3. Пациенты с двойной депрессией в сравнении с пациентами с текущим депрессивным эпизодом различной степени тяжести без наложения на дистимию имеют ряд преморбидных и клинико-динамических особенностей:

3.1. Более высокий удельный вес циклоидных черт личности (соответственно 28,3% и 16,7%;) с преобладающим гипотимным типом акцентуации характера (52,9%) ( $p<0,05$ );

3.2. Синдромальная структура двойной депрессии отличается высоким удельным весом депрессивно-дисфорического (33,3% и 28,3% соответственно), депрессивно-адинамического (21,7% и 18,3% соответственно) и тревожно-депрессивного синдромов (20% и 30% соответственно), при этом статистически значимо тревожно-депрессивный синдром чаще встречался в случае текущего депрессивного эпизода без наложения на дистимию ( $p<0,05$ );

3.3. Большая выраженность депрессивных проявлений при субъективной оценке пациентами степени тяжести своего состояния по шкале депрессии Бека ( $19,1\pm 8,1$  и  $11,3\pm 4,6$  балла соответственно;  $p=0,004$ ), более высокая встречаемость суицидальных мыслей (56,6% и 35% соответственно,  $p<0,05$ ), большее количество суицидальных попыток в анамнезе ( $3,5\pm 0,7$  и  $1,2\pm 0,4$  соответственно,  $p=0,002$ );

3.4. Более молодой возраст к началу аффективного расстройства ( $30,4 \pm 13,4$  и  $42,6 \pm 9,2$  лет соответственно,  $p < 0,05$ ), большая длительность депрессивных эпизодов (соответственно  $5,9 \pm 2,9$  и  $4,7 \pm 2,8$  месяцев;  $p > 0,05$ ) и большее среднее количество перенесенных депрессивных эпизодов (соответственно  $3,2 \pm 1,5$  и  $1,6 \pm 0,8$ ;  $p < 0,05$ );

3.5. В 55% случаев начало формирования двойной депрессии сопряжено с дистимией с последующим присоединением депрессивного эпизода. Средний срок от начала дистимии до присоединения первого депрессивного эпизода составлял  $42,6 \pm 17,5$  месяцев.

4. Пациенты с двойной депрессией в сравнении с пациентами с текущим депрессивным эпизодом различной степени тяжести без наложения на дистимию имеют ряд хронобиологических особенностей:

4.1. Преобладание утреннего хронотипа (46,7%,  $p < 0,05$ ) в сравнении с дневным и вечерним хронотипами (18,3% и 35% соответственно) без статистически значимых отличий с соответствующими показателями у пациентов с текущим депрессивным эпизодом без наложения на дистимию (соответственно 50%, 21,7% и 28,3%;  $p > 0,05$ );

4.2. Более высокая встречаемость суточных колебаний настроения (соответственно 71,6% и 65%;  $p > 0,05$ ), с преобладанием утреннего типа колебаний настроения (49,9%;  $p < 0,05$ );

4.3. У женщин с двойной депрессией отмечается более высокая частота предменструального синдрома (соответственно 41,6% и 26,6%;  $p < 0,05$ ), более ранний возраст к его появлению (соответственно  $20,1 \pm 8,7$  и  $26,4 \pm 12,3$  лет;  $p > 0,05$ ); в обеих исследуемых группах проявления предменструального синдрома предшествовали отчетливому депрессивному расстройству;

4.4. Более выраженное уменьшение средней длительности «индивидуальной минуты» (соответственно  $25,5 \pm 15,2$  и  $30,5 \pm 22,1$  секунд;  $p = 0,07$ );

5. Субъективная оценка уровня социальной адаптации у пациентов с двойной депрессией до начала терапии соответствует более затрудненной социальной адаптации, чем у пациентов с текущим депрессивным эпизодом без наложения на дистимию (соответственно  $29,6 \pm 6,4$  и  $34,9 \pm 7,3$  балла;  $p < 0,05$ ).

6. В ходе фармакотерапии двойной депрессии и текущего депрессивного эпизода различной степени тяжести без наложения на дистимию выявлены следующие особенности:

6.1. Более медленный темп снижения степени тяжести депрессии к 28 дню лечения, который в большей степени связан с более медленной редукцией атипичных депрессивных симптомов. При этом средний общий балл по SIGH-SAD на 28 день фармакотерапии имел положительную корреляцию со степенью тяжести текущей депрессии, объективизируемой клинически при поступлении ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ), и отрицательно коррелировал с возрастом к началу аффективного расстройства ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,05$ );

6.2. СИОЗС и агомелатин эквивалентно редуцируют типичную и атипичную депрессивную симптоматику ( $p > 0,05$ ), в то время при использовании антидепрессанта двойного действия венлафаксина отмечается более медленный темп редукции типичных депрессивных симптомов к 28 дню фармакотерапии ( $p = 0,03$ );

6.3. Более медленный темп увеличения продолжительности «индивидуальной минуты» на фоне антидепрессивной терапии при двойной депрессии по сравнению с пациентами с текущим депрессивным эпизодом без наложения на дистимию ( $p < 0,05$ ). При этом укорочение «индивидуальной минуты» до начала лечения коррелирует с более низкой эффективностью антидепрессивной терапии к 28 дню, объективизируемой более высоким средним суммарным баллом по SIGH-SAD ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ );

6.4. У пациентов с двойной депрессией на фоне проведения антидепрессивной терапии сохраняется более низкая субъективная оценка своей социальной адаптации, чем у пациентов с текущим депрессивным

эпизодом без наложения на дистимию (соответственно  $31,9 \pm 6,6$  и  $37,7 \pm 5,9$  балла по шкале самооценки социальной адаптации;  $p=0,003$ );

6. 5. Дифференцированные программы терапии в случае двойной депрессии определяются сочетанием ее основных клинико-динамических (синдромальная структура, наличие коморбидного психического расстройства, тяжесть и длительность текущего депрессивного эпизода, длительность дистимии, количество перенесенных депрессивных эпизодов), а также хронобиологических (сезонность течения, наличие предменструального синдрома, искажение субъективного восприятия времени) характеристик.

### **Практические рекомендации**

1. При клинической оценке текущего депрессивного расстройства необходимо учитывать возможность существования случаев двойной депрессии, т.е. случаев наложения отчетливых депрессивных эпизодов (единственного или рекуррентного) на дистимию. Наиболее типичным паттерном формирования двойной депрессии является начало расстройства с дистимии и последующее присоединение умеренного или тяжелого депрессивного эпизода.

2. При наличии двойной депрессии необходимо принимать во внимание высокую вероятность коморбидности с расстройствами личности, расстройствами тревожного спектра, а также высокий риск суицидального поведения у соответствующих пациентов.

3. Учет такого клинического феномена как двойная депрессия обеспечивает более дифференцированный выбор как собственно антидепрессивной терапии, так и сроков ее продолжительности. Оптимальным выбором являются СИОЗС, антидепрессанты двойного действия, при наличии отчетливых циркадианных нарушений ритма сон-бодрствование возможно использование агомелатина. Минимальная

продолжительность терапии двойной депрессии составляет от 3 до 6 лет и неопределенно долгая при длительности дистимии более 6 лет и/или при наличии более трех (включая текущий) отчетливых «наложенных» депрессивных эпизодов.

4. Ввиду хронического характера двойной депрессии, полиморфности депрессивной симптоматики, высокого уровня коморбидности с расстройствами личности и расстройствами тревожного спектра, а также высокой частоты сезонного паттерна течения при терапии двойной депрессии возможно применение комбинированных методов лечения (антидепрессант в сочетании с малыми дозами атипичных нейролептиков и/или нормотимиками, дополнительное использование светотерапии и/или аэроионотерапии отрицательными ионами, рациональной и когнитивно-поведенческой психотерапии).



## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Чернышева, К.Г. К вопросу о диагностике двойной депрессии / К.Г. Чернышева, Г.Г. Симуткин // Тезисы докладов региональной конференции молодых ученых и специалистов «Современные проблемы психических и соматических расстройств: грани соприкосновения» (Томск, 17 июня 2008 г.). – Томск, 2008. – С. 65-66.
2. Чернышева, К.Г. «Двойная депрессия» (литературный обзор) / Г.Г. Симуткин, К.Г. Чернышева // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – №5 (56). – С. 81-86.
3. Чернышева, К.Г. Оценка социального функционирования пациентов с двойной депрессией / К.Г. Чернышева // Материалы XIV научной сессии НИИ психического здоровья СО РАМН (Томск, 7 октября 2009 г.). – Томск, 2009. – С. 122-123.
4. Чернышева, К.Г. Хронобиологические особенности «двойной депрессии» / К.Г. Чернышева, Г.Г. Симуткин // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – №2 (59). – С. 21-23.
5. Чернышева, К.Г. Представленность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с двойной депрессией / К.Г. Чернышева, Г.Г. Симуткин // Тезисы докладов региональной междисциплинарной научно-практической конференции «Тревожно-депрессивные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в онтогенетическом аспекте» (Томск, 6 апреля 2010 г.). – Томск, 2010. – С. 93-94.
6. Чернышева, К.Г. Расстройства биполярного спектра у пациентов специализированного психиатрического отделения / Г.Г. Симуткин, Е.И. Пеганова, К.Г. Чернышева, О.А. Павлова, А.М. Шепенев // Тезисы докладов региональной междисциплинарной научно-практической конференции «Тревожно-депрессивные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в онтогенетическом аспекте» (Томск, 6 апреля 2010 г.). – Томск, 2010. – С. 83-86.
7. Чернышева, К.Г. Оценка динамики «двойной депрессии» при терапии СИОЗС / К.Г. Чернышева, Г.Г. Симуткин // Вестник Кузбасского научного центра: Выпуск №11 «Актуальные вопросы здравоохранения» – Кемерово, 2010. – С. 170-171.
8. Чернышева, К.Г. Клинико-динамические особенности двойной депрессии / К.Г. Чернышева // Материалы региональной научно-практической конференции и Второго Дальневосточного съезда психотерапевтов «Психическое здоровье населения Сибири и Дальнего Востока. IV Яцковские чтения» (Владивосток, 3-5 сентября 2010 г.) – Владивосток, 2010. – С. 52.
9. Чернышева, К.Г. Хронология формирования паттерна течения депрессивных расстройств по типу «двойной депрессии» / К.Г. Чернышева, Г.Г. Симуткин // Материалы VI Байкальской межрегиональной конференции «Психосоматические и соматоформные расстройства в клинической практике» (Иркутск, 22 сентября 2010 г.). – Иркутск, 2010. – С. 84-85.

10. Чернышева, К.Г. Клиническая динамика «двойной депрессии» при терапии СИОЗС / К.Г. Чернышева // Материалы XV съезда психиатров России (Москва, 9-12 ноября, 2010 г.) – Москва, 2010 – С. 98.
11. Чернышева, К.Г. Оценка индивидуального восприятия времени у пациентов с двойной депрессией / К.Г. Чернышева, Г.Г. Симуткин // Материалы научно-практической конференции к 110-летию кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 10 декабря, 2010 г.) – Санкт-Петербург, 2010 – С. 101-102.
12. Чернышева, К.Г. Клинико-динамические аспекты «двойной депрессии» / К.Г. Чернышева // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – №1 (64). – С. 36-37.
13. Чернышева, К.Г. Длительность индивидуальной минуты как показателя десинхронизации у пациентов с двойной депрессией / К.Г. Чернышева // Вестник РГМУ. – 2011. – №1. – С. 166.
14. Чернышева, К.Г. Представленность коморбидных психических расстройств у пациентов с двойной депрессией / К.Г. Чернышева // Материалы XV научной отчетной сессии НИИ психического здоровья СО РАМН (Томск, 6-7 сентября, 2011 г.) – Томск, 2011. – С. 200.
15. Чернышева, К.Г. Особые паттерны течения аффективных расстройств / Г.Г. Симуткин, К.Г. Чернышева, А.М. Шепенев // Материалы XV научной отчетной сессии НИИ психического здоровья СО РАМН (Томск, 6-7 сентября, 2011 г.) – Томск, 2011. – С. 193-194.
16. Чернышева, К.Г. Сравнительная оценка эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и агомелатина у пациентов с двойной депрессией / К.Г. Чернышева // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – №5. – С. 96-98.