

**Г. Г. Симуткин**

**ОСОБЫЕ ПАТТЕРНЫ ТЕЧЕНИЯ  
АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**

Издательство Томского университета

2010

**Рецензенты:**

**А. В. Семке** – д-р мед. наук, профессор, руководитель  
отделения эндогенных расстройств  
(Томск, НИИ психического здоровья СО РАМН)

**О. И. Салмина-Хвостова** – д-р мед. наук, зав. кафедрой  
психиатрии, психотерапии и наркологии  
(Новокузнецк, ГОУ ДПО Новокузнецкий государственный  
институт усовершенствования врачей Росздрава)

С378 **Симуткин Г. Г.**

Особые паттерны течения аффективных расстройств. –  
Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010. – 416 с.

ISBN 978-5-7511-1939-3

Исследуются особые паттерны течения аффективных расстройств. Предметом рассмотрения стали короткая и двойная депрессия, сезонный паттерн течения аффективных расстройств и так называемая быстрая цикличность. Рассмотрены исторические аспекты появления соответствующих понятий, место особых паттернов течения аффективных расстройств в современной классификации психических и поведенческих расстройств, вероятные биологические механизмы их формирования и клинико-динамические особенности. Особое внимание уделено методам лечения аффективных расстройств, выявляющих в своем течении указанные паттерны. Отражены результаты оригинальных исследований в отношении сезонных аффективных расстройств, атипичных депрессивных симптомов, двойной депрессии.

Для врачей-психиатров, исследователей в области клинической психиатрии, врачей различных специальностей, в том числе врачей общей практики, а также студентов медицинских вузов.

УДК 616.895-036  
ББК Р64-324

В оформлении обложки использовано полотно Винсента ван Гога «Звёздная ночь» («De Sterrennacht», 1889).

*Издание осуществлено при спонсорской поддержке фармацевтических компаний «Sanofi Aventis» (Франция), «Servier» (Франция), «GlaxoSmithKline» (Великобритания).*

ISBN 978-5-7511-1939-3

© Симуткин Г. Г., 2010

© НИИ психического здоровья СО РАМН, 2010

**G. G. Simutkin**

**PECULIAR PATTERNS OF  
COURSE OF AFFECTIVE DISORDERS**

Publishing House of Tomsk University

2010

УДК 616.895-036  
ББК Р64-324  
С378

**Reviewers:**

**A. V. Semke** – M.D., Professor, Head of Endogenous Disorders Department  
(Tomsk, Mental Health Research Institute SB RAMSci)

**O. I. Salmina-Khvastova** – M.D., Head of Psychiatry, Psychotherapy and  
Addiction Psychiatry Chair  
(Novokuznetsk, SEI APE Novokuznetsk State Institute for advanced training of doctors  
of Ministry of Healthcare and Social Development of Russian Federation)

C378 **Simutkin G. G.**

Peculiar patterns of course of affective disorders. – Tomsk: Pub-  
lishing House of Tomsk University, 2010. – 416 p.

ISBN 978-5-7511-1939-3

This monograph is devoted to peculiar patterns of course of affective disorders. Brief and double depressions, seasonal pattern of course of affective disorders and so called «quick cyclic recurrence» have become object of consideration. Historical aspects of emergence of corresponding concepts, place of peculiar patterns of course of affective disorders in the contemporary classification of mental and behavioral disorders, probable biological mechanisms of their formation and clinical-dynamic peculiarities have been considered. Special attention has been paid to methods of treatment of affective disorders presenting in their course indicated patterns. In proposed to attention of the reader scientific publication, results of original investigations regarding seasonal affective disorders, atypical depressive symptoms, double depression have been reflected. The book is intended for psychiatrists, investigators in the field of clinical psychiatry, physicians of various specialties including general practitioners as well as students of medical high schools.

УДК 616.895-036  
ББК Р64-324

One of the most famous and mysterious canvases of Dutch artist Vincent van Gogh «Star Night» («De Sterrennacht», 1889) has been used for design of the cover.

*The publication has been accomplished with sponsor support of pharmaceutical companies «Sanofi Aventis» (France), «Servier» (France), «GlaxoSmithKline» (Great Britain).*

ISBN 978-5-7511-1939-3

© Simutkin G. G., 2010

© Mental Health Research Institute SB RAMSci, 2010

## Список сокращений

AP	–	аффективное расстройство
БАР	–	биполярное аффективное расстройство
БД	–	большая депрессия
БДР	–	большое депрессивное расстройство
БДЭ	–	большой депрессивный эпизод
ГГНС	–	гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ДС	–	депривация сна
ДЭ	–	депрессивный эпизод
ИМАО	–	ингибитор моноаминоксидазы
КПП	–	когнитивно-поведенческая психотерапия
МДП	–	маниакально-депрессивный психоз
МКБ	–	Международная классификация болезней
ПДС	–	парциальная депривация сна
ПМС	–	предменструальный синдром
ППР	–	подпороговое психическое расстройство
РДР	–	рекуррентное депрессивное расстройство
РКДР	–	рекуррентное кратковременное депрессивное расстройство
САР	–	сезонное аффективное расстройство
СИОЗН	–	селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина
СИОЗС	–	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ТДС	–	тотальная депривация сна
ТЦА	–	трициклические антидепрессанты
ЭРГ	–	электроретинография
ЭСТ	–	электросудорожная терапия
ЭЭГ	–	электроэнцефалография
5-НИАА	–	5-hydroxyindolacetic acid (5-гидроксииндолуксусная кислота)
5-НТ	–	5-hydroxytryptamin (серотонин)
5-HTTLPR	–	serotonin-transporter-linked polymorphic region (полиморфизм в промоторном регионе гена переносчика серотонина)
AVP	–	arginine vasopressin (аргинин-вазопрессин или антидиуретический гормон)
BD	–	brief depression (короткая депрессия)

## Особые паттерны течения аффективных расстройств

CGI	–	Clinical Global Impression Scale (шкала общего клинического впечатления)	
CGI-I	–	Clinical Global Impression of Improvement (подшкала CGI для оценки степени улучшения расстройства)	
CGI-S	–	Clinical Global Impression of Severity (подшкала CGI для оценки тяжести расстройства)	
COMT	–	Catecholamine-O-Methyltransferase (катехоламин-О-метилтрансфераза)	
CRH	–	corticotrophin-releasing hormone (кортикотропин-релизинг-гормон)	
D1-5	–	dopamine receptoren (дофаминовые рецепторы 1-5 типов)	
DGBS	–	Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen (Немецкое общество биполярных расстройств)	
DLMO	–	Dim light melatonin onset (показатель начала сумеречной секреции мелатонина)	
DSM-III-R	–	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition-Revised (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам Американской Психиатрической Ассоциации, третье исправленное издание)	
DSM-IV-TR	–	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам Американской Психиатрической Ассоциации, четвертая редакция, пересмотренная)	
FDA	–	Food and Drug Administration (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США)	
GABA	–	Gamma Aminobutyric Acid (гамма-аминомасляная кислота)	
GAF	–	Global Assessment of Functioning (шкала глобальной оценки функционирования)	
GSK3	–	glycogen synthase kinase 3 (гликоген-синтаза-киназа 3)	
<div style="display: inline-block; vertical-align: middle;"> <span style="font-size: 2em;">{</span> </div>	HDRS,	–	Hamilton Rating Scale for Depression
	HRSD,	–	(шкала Гамильтона для оценки депрессии)
	HAM-D	–	
IBD	–	infrequent brief depression (нечастая короткая депрессия)	
ICD-10	–	International Classification of Diseases (Международная классификация болезней 10-го пересмотра)	

IPSRT	–	Interpersonal social rhythm therapy (интерперсональная терапия социальными ритмами)
ISAD	–	International Society for Affective Disorders (Международное общество по аффективным расстройствам)
LED	–	Light Emission Diode (светодиоды)
LLPDD	–	late luteal phase dysphoric disorder (дисфорическое расстройство поздней лютеиновой фазы)
MADRS	–	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (оценочная шкала для депрессии Монтомери–Асберга)
MEQ	–	Morningness-Eveningness Questionnaire (опросник для определения типа суточного ритма)
MinD	–	minor depressive disorder (малое депрессивное расстройство)
NIMH-CDS	–	National Institute of Mental Health Collaborative Depression Study (коллаборативное исследование депрессии под эгидой национального института психического здоровья (США))
NNT	–	number needed to treat – число больных, которых необходимо пролечить, чтобы достичь определенного эффекта)
Non-RC	–	Non Rapid Cycling (отсутствие быстрой цикличности)
PMS	–	premenstrual syndrome (предменструальный синдром)
PPGHC	–	Psychological Problems in General Health Care (международное эпидемиологическое исследование по психологическим проблемам в общей медицинской сети)
RBD	–	Recurrent Brief Depression (рекуррентная короткая депрессия)
RC	–	Rapid Cycling (быстрая цикличность)
REM	–	Rapid Eye Movement (быстрые движения глаз)
RKD	–	rezidivierende kurze depressive Störung (рекуррентное короткое депрессивное расстройство)
rTMS	–	repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (повторная транскраниальная магнитная стимуляция)
SAD	–	seasonal affective disorder (сезонное аффективное расстройство)
SFBN	–	Stanley Foundation Bipolar treatment outcome Network (поддержанное Фондом Стэнли международное исследование по оценке долгосрочной эффективности фармакологического лечения пациентов с биполярным расстройством)

SIGH-SAD	–	Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale – Seasonal Affective Disorder version (Гамильтоновская шкала оценки депрессии – версия для сезонных аффективных расстройств)
SLTBR	–	Society for Light Treatment and Biological Rhythms (общество светолечения и биологических ритмов)
SPAQ	–	Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (Опросник для оценки сезонного паттерна)
SPAQ-CA	–	Seasonal Pattern Assessment Questionnaire for Children and Adolescents (Опросник для оценки сезонного паттерна, версия для детей и подростков)
SPECT	–	Single Photon Emission Computed Tomography (одnofотонная эмиссионная томография)
SSDs	–	subsyndromal or subthreshold depressive symptoms (субсиндромальные или подпороговые депрессивные симптомы)
STEP-BD	–	Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (проект, разработанный под патронажем Национального института психического здоровья (США), для оценки эффективности лечения биполярного аффективного расстройства)
TSH	–	Thyroid-Stimulating Hormone (тиреоидстимулирующий гормон)
UMC	–	Ultra Maximal Cycling (ультрамаксимальная цикличность)
URC	–	Ultra-Rapid Cycling (ультрабыстрая цикличность)
UURC	–	Ultra-Ultra-Rapid Cycling (ультра-ультрабыстрая цикличность)
VNS	–	Vagus Nerve Stimulation (стимуляция блуждающего нерва)
WFSBP	–	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (Всемирная федерация обществ биологической психиатрии)
YMRS	–	Young Mania Rating Scale (шкала для оценки мании Янга)

Накапливающиеся эпидемиологические данные в отношении аффективных расстройств (АР) отчетливо демонстрируют высокие показатели их распространенности в населении (Hirschfeld R. M. A., Cross C. K., 1982; Regier D. A. et al., 1993; Kessler R. C. et al., 1995, 2005, 2006; Andrews G. et al., 2005; Angst J., 1988, 1995, 2007; Merikangas K. R. et al., 2007), что позволяет говорить об актуальности и необходимости дальнейших исследований АР.

В относительно недавно представленном систематическом обзоре (Wagaich P. et al., 2004) результатов эпидемиологических исследований в отношении распространенности большого депрессивного расстройства (БДР), дистимии и биполярного аффективного расстройства (БАР) I типа среди населения в течение жизни, опубликованных в англоязычной литературе за период с 1980 по 2000 г., приводятся соответствующие показатели: 6,7, 3,6 и 0,8 на 100 человек. При этом наиболее уязвимым является возрастной период с 25 до 44 лет и женский пол (лишь в случае БАР соотношение женщин и мужчин было сопоставимым).

АР, по мнению ряда исследователей, являются серьезным социально-экономическим и медицинским бременем для современного общества (Üstün T. B., Kessler R. C., 2002). В ходе нескольких крупномасштабных эпидемиологических исследований (Angst J., 1988, 2007; Regier D. A. et al., 1998; Kessler R. C. et al., 2003) был выявлен высокий полиморфизм как клинических, так и динамических характеристик расстройств настроения, а также высокая вероятность их коморбидности с другими психическими нарушениями (например, с расстройствами тревожного спектра, аддиктивными и личностными расстройствами).

Примечательно, что до относительно недавнего времени при рассмотрении феноменологии и особенностей течения АР клиническая психиатрия опиралась на базисные описания особенностей клинических проявлений и течения расстройств настроения, сделанные еще в допсихофармакологическую эру, и, казалось бы, вряд ли что-либо принципиально новое в этом отношении могут принести последующие наблюдения и исследования. Однако со времени появления гениальных клинических обобщений Э. Крепелина, Э. Блейлера, К. Ясперса, К. Шнайдера, С. С. Корсакова и других известных психиатров в развитии психиатрии произошли серьезные изменения, которые были связаны с целым рядом важных обстоятельств:

✓ изучение психических расстройств перестало быть центрированным преимущественно на пациентах специализированных психиатрических клиник, в круг пристального внимания психиатров попали и те пациенты, которые во многих случаях были «растворены» в амбулаторной сети (включая общесоматическую практику);

✓ широкомасштабные эпидемиологические исследования состояния психического здоровья и вариантов его отклонений среди населения внесли существенные коррективы в понимание факта полиморфизма нарушений психического здоровья в целом и отдельных психических расстройств в частности, а также необходимости тщательного изучения так называемых субпороговых или субсиндромальных вариантов психических нарушений;

✓ психофармакологическая революция, сопровождающаяся появлением новых поколений основных классов психотропных лекарств и генерацией принципиально новых лекарственных субстанций, также оказала мощное влияние на понимание этиопатогенеза психических расстройств, патоморфоза их клинических проявлений и течения и вместе с тем возможностей и ограничений психофармакологической терапии;

✓ относительная согласованность диагностических критериев психических расстройств, проявившая себя в эволюции международных и национальных классификаций психических и поведенческих расстройств, и продолжающиеся попытки обнаружения их биологических маркеров с заметно возрастающей ролью в этом направлении нейронаук позволили более обоснованно выделить определенные кластеры базисных психопатологических и клинико-динамических проявлений патологии психической сферы человека;

✓ расширение совместной международной «базы данных» в отношении эпидемиологии, характера клинических проявлений и течения психических расстройств в сочетании с возможностью непрерывающейся широкой и продуктивной дискуссии по этому поводу обеспечили заметный всплеск интереса исследователей к проблеме полиморфизма психических расстройств и способствовали появлению новых теоретических и прикладных направлений в психиатрии.

Не следует забывать, что в отдельных случаях концептуализация целого клинического направления в психиатрии может происходить не только в результате скрупулезного и масштабного накопления «критического массива клинико-биологических

данных» в отношении тех или иных психических расстройств, но и на основе анализа всего лишь нескольких (и даже одного) клинических случаев, послуживших своеобразной путеводной звездой для заинтересованных исследователей.

Ярким примером этого является описание группой американских исследователей (Rosenthal N. E. et al., 1984) *сезонного аффективного расстройства* (САР) и разработка ими стратегии терапии осенне-зимней депрессии с помощью яркого света на основании наблюдения всего за одним пациентом (Herb Kern), лечащим врачом которого был N. E. Rosenthal (Lewy A. J. et al., 1982; Rosenthal N. E. et al., 1983; Rosenthal N. E., 2000, 2009). Указанный 63-летний пациент, работавший научным сотрудником, скрупулезно вел дневники в течение 13 лет, согласно которым аффективное расстройство, которым он страдал уже с 35-летнего возраста, имело примечательную особенность проявлять себя депрессией в осенне-зимний период и гипоманией в весенне-летнее время. Необычным в этом случае было то обстоятельство, что в двух опубликованных статьях по проблеме САР Н. Kern являлся не только олицетворением обсуждаемого клинического случая, но и полноценным соавтором этих статей, поскольку предполагал, что его «переключения» эмоционального состояния каким-то образом связаны с сезонными изменениями светового дня и могут быть управляемы с помощью света (Lewy A. J. et al., 1982; Rosenthal N. E. et al., 1983). Проводимое классическое лечение аффективного расстройства Н. Kern'a сообразно с рекомендациями того времени по терапии аффективных нарушений (амитриптилин, транилципрамин и лития карбонат) не приводило к улучшению его состояния и сопровождалось побочными эффектами.

Основываясь на базисном предположении, что терапевтическую пользу в случае зимней депрессии у Н. Kern'a может принести специально созданное для него искусственное увеличение продолжительности светового дня в зимнее время до 13 часов (в естественных условиях это соответствовало длине светового дня весной), и на полученных исследовательских данных о способности яркого света подавлять синтез мелатонина (важного нейрого гормона с точки зрения регулирования настроения и различных биологических ритмов) в эпифизе, указанная группа исследователей американского национального института психического здоровья предприняла попытку терапии очередного эпизода зимней депрессии Н. Kern'a с помощью яркого флуоресцент-

ного света интенсивностью 2000 люкс (экспозиция света осуществлялась с 6 до 9 утра и с 16.00 до 19.00 вечера). Лечение было начато в декабре, когда длительность депрессивной симптоматики у Н. Kern'a составляла уже 16 недель и согласно его многолетним наблюдениям депрессивная фаза в ближайшее время не могла пройти спонтанно. Действительно, уже через 4 дня от начала светотерапии у Н. Kern'a был отмечен явный антидепрессивный эффект.

Дальнейшее интенсивное изучение проблемы САР показало, что сезонный паттерн течения АР не является клиническим курьезом, а достаточно часто обнаруживается как среди пациентов психиатрических стационаров и амбулаторной сети, так и в населении в целом, а светотерапия может быть эффективным методом лечения как в случае сезонных, так и несезонных АР.

В контексте изучения сезонного паттерна течения АР новый импульс получили разработка проблемы атипичности депрессивных симптомов (проявлявшейся в виде гиперсомнии, увеличения веса, повышения аппетита и потребления углеводов), а также клинико-биологические и даже фармакологические исследования, опирающиеся на хронобиологическую парадигму АР. Логичным следствием эволюции исследований САР, позволившим лучше понять важные закономерности формирования феномена сезонной цикличности АР, стало выделение так называемого субсиндромального САР, случаи которого, как правило, вообще не попадали в поле зрения психиатров (Kasper S. et al., 1988, 1989). Наконец, важнейшим результатом изучения проблемы сезонной цикличности АР явилось более четкое оформление хронобиологического направления в психиатрии и разработка основных принципов хронотерапии (Wirz-Justice A. et al., 2009).

N. E. Rosenthal (2009), рассуждая об истории с пациентом Н. Kern'ом, так отзывается о ее морали: *«Слушайте то, что говорят Ваши пациенты, даже если их истории не выглядят достоверно и не описаны в учебниках; не оценивайте эти истории как буйные фантазии смущенной души. Кто знает, может однажды Вы счастливым образом споткнетесь о новый синдром или новое лечение, с тем чтобы открыть новую область исследования»*.

Современные диагностические подходы к психическим и поведенческим расстройствам, нашедшие свое выражение в МКБ-10 и DSM-IV, не способны в полной мере отразить обнаруживаемое многообразие клинической феноменологии наблюдае-

мых психических нарушений (включая и АР) и особенностей их течения. Однако следует признать, что данные классификации не являются «застывшими», статичными диагностическими руководствами. Потенциально заложенная в имеющихся классификациях психических и поведенческих расстройств возможность и необходимость их эволюции является своего рода гарантией улучшения своеобразного «экранирования» этими классификациями существенных закономерностей в течении и клинических проявлениях АР.

Наибольшее внимание к особым паттернам течения АР уделено в американском диагностическом руководстве DSM-IV, согласно которому относительно согласованными являются взгляды на такие спецификаторы течения АР, как сезонность, быстрая цикличность, хроническое течение, начало аффективной фазы в послеродовом периоде, и такая спецификация клинических особенностей депрессии, как атипичность депрессивных симптомов.

Некоторые примечательные с точки зрения хронологических параметров аффективные расстройства представлены в современных классификациях в виде отдельных диагностических категорий (например, рекуррентное кратковременное депрессивное расстройство или короткая депрессия, для которой характерна продолжительность депрессивной симптоматики менее 2 недель) или в виде двойных диагнозов с точки зрения коморбидности (например, так называемая «двойная депрессия», основной особенностью которой является наложение депрессивного эпизода на текущую дистимию). Спорным является вопрос об оправданности специального выделения этих расстройств в кластере аффективных нарушений, а не об использовании понятий «короткая депрессия» и «двойная депрессия» в качестве спецификаторов течения соответствующих АР, однако необычность алгоритма течения короткой и двойной депрессии, действительно, впечатляет.

Предметом рассмотрения в данной монографии явились особые паттерны течения АР, которые выделяются весьма примечательным своеобразием и с точки зрения клинической целесообразности достойны самого пристального внимания со стороны исследователей и практикующих психиатров. Представленные данные в отношении феномена быстрой цикличности (rapid cycling), сезонного паттерна течения АР, рекуррентного кратковременного депрессивного расстройства и двойной депрессии

получены в результате анализа имеющейся отечественной и зарубежной литературы, а также на основании исследований, проведенных в отделении аффективных состояний НИИ психического здоровья СО РАМН. Проблема атипичности депрессивной симптоматики в понимании DSM-IV будет рассмотрена в рамках главы, посвященной сезонному паттерну течения АР, что связано с высокой корреляцией между атипичной депрессивной симптоматикой и САР. Кроме того, атипичность депрессивной симптоматики является, скорее, не собственно характеристикой паттерна течения АР, а проявлением его психопатологического своеобразия. В контексте данной работы не рассматривалось предменструальное дисфорическое расстройство, примечательной особенностью которого является связь с менструальным циклом женщины, а также АР, хронологические связанные с периодом беременности и послеродовым периодом, поскольку это является особой темой исследования.

В материалах монографии использованы фрагменты исследования по основному плану научно-исследовательской работы НИИ психического здоровья СО РАМН (директор – Заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН В. Я. Семке) в рамках комплексной темы НИР № 118 «Клинико-патогенетические, социально-эпидемиологические факторы онтогенеза аффективных расстройств (аспекты ранней диагностики и превенции)» и № 121 «Биологические и клинико-социальные механизмы развития эндогенных психических заболеваний».

Необходимо отметить, что появление монографии стало возможным благодаря содействию администрации НИИПЗ СО РАМН, помощи моих коллег в ходе проведения исследований и при обсуждении основных положений, представленных в монографии, работе технического редактора И. А. Зеленской, а также спонсорской помощи фармацевтических компаний «Sanofi Aventis» (Франция), «Servier» (Франция), GlaxoSmithKline (Великобритания).

Выражаю свою искреннюю благодарность и признательность рецензентам представленной на читательский суд монографии профессору А. В. Семке и д. м. н. О. И. Салминой-Хвостовой.

Особая благодарность моим родным за их неослабевающее терпение и поддержку, а также за творческую помощь при оформлении данного издания.

## РЕКУРРЕНТНОЕ КРАТКОВРЕМЕННОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

Друг мой, друг мой,  
Я очень и очень болен.  
Сам не знаю, откуда взялась эта боль.  
То ли ветер свистит  
Над пустым и безлюдным полем,  
То ль, как рощу в сентябрь,  
Осыпает мозги алкоголь.

Голова моя машет ушами,  
Как крыльями птица.  
Ей на шее ноги  
Маячить больше невмочь.  
Черный человек,  
Черный, черный,  
Черный человек  
На кровать ко мне садится,  
Черный человек  
Спать не дает мне всю ночь.

*С. А. Есенин «Черный человек» (1925)*

Клинические фенотипы депрессии являются чрезвычайно разнообразными, и диапазон этого разнообразия подвержен широким колебаниям, в том числе и в смысле продолжительности актуальных проявлений депрессии: от весьма короткой длительности депрессивного эпизода (ДЭ) (Angst J. et al., 1985; Angst J., 1990) до крайне продолжительной, порой достигающей нескольких десятков лет. Депрессия может различаться и по степени тяжести или влияния на социальное функционирование конкретного человека, сопровождаться различными психопатологическими симптомами с определенным уровнем клинической важности (например, психотические симптомы, суицидальное поведение, наличие тревоги и др.). Кроме того, депрессивное расстройство во многих случаях может коморбидно сочетаться с другими психическими расстройствами.

Значительный полиморфизм клинических проявлений депрессии может объясняться многофакторностью этиологии и патогенеза данного расстройства, комплексным взаимодействием многочисленных генов, отвечающих за сложнейшую «мозаику» имеющих отношение к аффективной патологии взаимосвязанных биологических процессов как в самом мозге, так и в организме в целом. Подобного рода представления подтвержда-

ются современными данными по нейробиологии аффективных расстройств (Nestler E. J. et al., 2002).

Современная генетическая концепция психических расстройств, в том числе и депрессии, предполагает наличие множества вариабельных «наборов» генов риска, взаимодействующих с различными внешними факторами (по определению также весьма вариабельными для конкретного человека), что и обуславливает широкий диапазон клинических проявлений депрессии, а также большое разнообразие в характеристиках течения депрессии, в том числе и у одного и того же пациента на протяжении его жизни (Caspri A. et al., 2003; Goldman D. et al., 2005; Pezawas L. et al., 2005).

Клиническая психиатрия в настоящее время, опираясь на эпидемиологические, клинические, генетические, фармакологические и другие исследования, пытается осмыслить полиморфизм аффективных расстройств и придать ему некий систематизированный и понятный вид, при этом декларируется, что не менее важной является практическую ценность теоретических построений на этот счет. Но, к сожалению, на современном этапе наших знаний любая психиатрическая классификация пока не способна охватить все клиническое многообразие психических и поведенческих расстройств.

К. Ясперс (1997), оценивая проблему классификации в психиатрии, высказал мнение о том, что в этом отношении мы всегда находимся на пути приближения к знанию, поскольку наше знание укоренено в наших методах и ограничено ими. *«Мы можем либо всячески выдвигать на первый план ту или иную теорию бытия, кажущуюся нам достаточно полной, либо предпочесть систематический и осознанный подход к используемым методам в надежде таким образом хотя бы отчасти осветить то, что по сути своей есть беспредельная тьма. ... Мы должны отказаться от любой догматики бытия ради поступательного движения познания – движения, которое никогда не приходит к концу, но всегда открыто для дальнейших опытов и исследований. Благодаря классификации мы постепенно начинаем видеть фундаментальную изменчивость существующих фактов. Классификация упорядочивает множество наблюдений фактов в соответствии с их природой. Это задача, не имеющая окончательного решения».*

Достаточно образно проблемы классификации психических расстройств отражены в высказывании R. E. Kendell (1978):



*«Наша современная классификация в чем-то сравнима со старым домом, который часто заново меблируется без того, чтобы прежде убрать старую мебель, так что между новыми надувными пластиковыми стульями и стеклянными кофейными столиками еще можно найти пару старых скамей эпохи Тюдоров, серванты и комоды более поздних стилей наряду с многочисленной викторианской мебелью» (С. 21.).*

Появление так называемых операциональных критериев для диагностики психических расстройств явилось серьезным прогрессом в плане согласованности и сравнимости диагностики, но не сняло ряд важнейших проблем классификации, в первую очередь вследствие отсутствия достаточных знаний об этиологии и патогенезе психических нарушений. Что касается депрессивных расстройств, то и здесь МКБ-10 (1994) и DSM-IV (1994), несмотря на использование операциональных диагностических критериев, в недостаточной мере способны отразить все имеющееся многообразие клинических фенотипов депрессии. В частности наибольшее классификационное и клиническое внимание уделено так называемой «большой депрессии», для которой одним из базисных диагностических признаков является продолжительность депрессивной симптоматики 2 недели и больше. В то же время короткие депрессивные эпизоды с продолжительностью менее 2 недель незаслуженно остались несколько в стороне от активного клинического внимания, несмотря на свое существенное клиническое значение в силу достаточно выраженного влияния на функционирование соответствующих пациентов и повышенного суицидального риска (Angst J., 1994; Pezawas L. et al., 2002, 2003).

Согласно диагностическим критериям МКБ-10 (исследовательские диагностические критерии), рекуррентное кратковременное депрессивное расстройство (РКДР) (F38.10) относится к рубрике «Другие рекуррентные (аффективные) расстройства настроения» (F38.1). В англоязычной литературе это расстройство имеет принятую аббревиатуру RBD (Recurrent Brief Depression), а в немецкоязычных руководствах по психиатрии обозначается как RKD (rezidivierende kurze depressive Störung). По МКБ-10 основные диагностические требования для верификации РКДР – это наличие продолжающихся в течение нескольких дней (менее 2 недель, типично 2—3 дня) и повторяющихся, по крайней мере, ежемесячно в течение года депрессивных эпизодов, отвечающих критериям легкой, умеренной или тяжелой де-

прессии. При этом эпизоды не возникают только в связи с менструальным циклом.

Ряд авторов подчеркивает, что РКДР может возникать неожиданно, спонтанно или вследствие легких психосоциальных стрессоров, характеризуется полной ремиссией и может считаться самым распространенным психическим расстройством с отчетливым нарушением социального функционирования и повышенным суицидальным риском (Pezawas L. et al., 2000; Kasper S. et al., 2000).

### 1.1. Исторические предпосылки появления понятия короткой депрессии

Описания психических расстройств, сопоставимых с РКДР, приводятся еще с конца XIX – начала XX столетия. Так, например, E. Pohl (1852) описал пациентов с многочисленными короткими депрессиями, длящимися часами или днями, и обозначил это явление как «периодическая меланхолия». H. Head (1901) указывал, что пациенты с многочисленными короткими эпизодами депрессии удивительно часто высказывают суицидальные идеи и склонны к самоповреждению. M. S. Gregory (1915) описал пациенток с многочисленными независимыми от менструального цикла короткими депрессиями, также подчеркнув их высокую ассоциацию с суицидальными попытками и неожиданными суицидами. В ряде работ было отмечено, что короткие рецидивирующие депрессии могут быть свойственны пожилым людям (Paskind H. A., 1929). Отдельные авторы высказывали мнение, что до 14 % всех маниакально-депрессивных больных страдают короткими рецидивирующими депрессивными эпизодами (Busse E. W. et al., 1955).

Однако в целом особого интереса со стороны психиатров к подобному роду «коротким» аффективным нарушениям проявлено не было, и данные расстройства со времен Э. Крепелина рассматривались в спектре маниакально-депрессивной болезни (Angst J., 1994).

Впервые проблема РКДР начала активно обсуждаться с момента проведения так называемого Цюрихского исследования (Angst J., Dobler-Mikola A., 1985), которое обратило внимание на сопоставимые показатели встречаемости среди общего населения и степени суицидального риска «классической», то есть длящейся в течение нескольких месяцев депрессии, и так назы-

ваемой «короткой депрессии», продолжающейся в среднем около 3 дней. Именно с этого момента проблема РКДР стала предметом различных эпидемиологических и клинических исследований, хотя по-прежнему ее основательной разработкой достаточно активно занимались лишь в отдельных странах, прежде всего в Швейцарии, Австрии, Германии и Италии.

Более подробно основные исторические этапы развития концепции РКДР представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Историческое развитие понятия РКДР (по Pezawas L. et al., 2001)**

Автор	Год	Краткая аннотация работы
Pohl E.	1852	Описание пациентов с многочисленными короткими депрессиями, длящимися часами или днями («периодическая меланхолия»)
Head H.	1901	Пациенты с многочисленными короткими эпизодами депрессии удивительно часто высказывают суицидальные идеи и склонны к самоповреждению
Gregory M. S.	1915	Описал пациенток с многочисленными независимыми от менструального цикла короткими депрессиями, подчеркнув их высокую ассоциацию с суицидальными попытками и неожиданными суицидами
Paskind H. A.	1929	Описание коротких рецидивирующих депрессий у пожилых пациентов
Busse E. W. et al.	1955	14 % всех маниакально-депрессивных больных страдают короткими рецидивирующими депрессивными эпизодами
Spitzer R. L. et al. Clayton P. J. et al.	1975 1980	Попытка разработки операциональных критериев «интермиттирующего депрессивного расстройства»; содержательно эти работы значительно совпадали с концепцией РКДР
Angst J.	1985	Концептуализация РКДР на основании данных эпидемиологического когортного исследования лиц из общего населения
Montgomery S. A.	1989	Исследование пациентов с суицидальными попытками; многие пациенты страдали большей частью от тяжелой рецидивирующей «трехдневной депрессии»
Kasper S.	1992	Описание сезонной формы РКДР

Концепция РКДР тесно связана и с разработкой вопросов, касающихся так называемых «подпороговых психических расстройств» (ППР) и непосредственно затрагивающих проблему аффективных расстройств (Pincus H. A. et al., 1999; Sadek N., Vona J., 2000).

Под подпороговыми психическими расстройствами, согласно современным представлениям, понимают синдромы, которые хотя и приводят к отчетливому нарушению психической, соци-

альной и соматической сфер соответствующего человека, но не удовлетворяют полностью диагностическим критериям описываемых психических расстройств, например ДЭ (Nierenberg A. A. et al., 1999). Понятие ППР, по мнению ряда авторов, необходимо отличать от понятия «субклинические психиатрические синдромы», подразумевающее наличие бросающейся в глаза психопатологии, которая однако не приводит к существенному нарушению психического, физического и социального благополучия у соответствующего индивидуума – например, фобия змей (Kendler K. S., 1999).

Подпороговые аффективные расстройства в МКБ-10 в определенной мере соотносятся с дистимией, циклотимией, и что особенно важно, с РКДР или с «другими аффективными расстройствами». Следует отметить, что зачастую в клинических исследованиях понятия «подпороговые» и «субклинические» психопатологические проявления практически не разделяются и фактически используются как синонимы.



Рис. 1. Клинические варианты сочетания ДЭ, РКДР и дистимии (Pezawas L. et al., 2001)

Однако современные исследования показывают, что, например, по сравнению с так называемой «малой депрессией» («Minor Depression») диагноз РКДР является более валидным (Philipp M., Benkert O., 1992). Эпидемиологические исследования показывают, что пациенты с ППР, которые представляют собой наиболее частые случаи психических расстройств в общей популяции, чаще всего попадают в поле зрения врачей общей практики или неврологов, которые нередко не могут поставить правильный психиатрический диагноз и соответственно данная когорта пациентов остается без квалифицированной терапии.

Как было показано в ряде работ, аффективные расстройства на длиннике своего течения характеризуются ундуляцией депрессивных симптомов (по их выраженности, числу и качеству). Если диагностические критерии депрессии достигают определенного (условного) порога, то речь в этих случаях идет о ДЭ той или иной степени тяжести. Однако и после формирования ре-

миссии, когда по логике событий пациент должен быть свободен от депрессивных симптомов, нередко могут сохраняться подпороговые депрессивные симптомы (Judd L. L. et al., 1997, 1998).

Эти положения стали предметом дальнейших обсуждений в контексте проблемы РКДР, когда стало высказываться мнение, что РКДР не является продромальным или резидуальным проявлением большой депрессии, а является важным клиническим феноменом, достойным отдельного рассмотрения (Angst J. et al., 2007).

Подтверждением этому были факты, обнаруженные в ходе эпидемиологических исследований, согласно которым «короткая депрессия» может сочетаться с большой депрессией. Такое сочетание получило название «комбинированной депрессии», которая, как показали эпидемиологические исследования, имеет более высокий потенциальный суицидальный риск (Angst J., Ernst C., 1993; Pezawas L. et al., 2002). Кроме того оказалось, что помимо «двойной депрессии», то есть когда обнаруживалось сочетание дистимии и ДЭ, в некоторых случаях выявлялась и так называемая «тройная депрессия», когда присутствовало сочетание РКДР, ДЭ и дистимии (рис. 1).

На сегодняшний день концепция рекуррентной короткой депрессии претерпела серьезные изменения и расширилась до концепции «короткой депрессии» (Angst J. et al., 2007), когда стали учитываться не только случаи коротких депрессивных эпизодов, повторяющихся не менее 12 раз за год наблюдения, но и клинические случаи с более редкой (1—11 раз в год) частотой коротких депрессивных эпизодов.

Основные положения концепции «короткой депрессии» будут изложены в дальнейшем.

## 1.2. Эпидемиологические исследования

Основные эпидемиологические данные в отношении РКДР были получены в ходе двух крупномасштабных исследований. Первое из них, получившее название «Цюрихского исследования» (эпидемиологическое изучение депрессивных, невротических и психосоматических синдромов), было лонгитудинальным (проводилось в течение 20 лет, с 1978—1979 по 1999 г.) и охватывало репрезентативную когорту 20—30-летних людей из общей популяции Цюрихского кантона (Швейцария), население которого составляло 1,1 млн человек. Первоначально исследование охватывало 4547 субъектов: 2201 мужчин и 2346 женщин. В после-

дующем была отобрана репрезентативная когорта обследуемых, состоявшая из 591 человека (292 мужчин, 299 женщин).

Цюрихское исследование проводилось с определенной хронологической последовательностью (6 точек исследования в течение 20 лет) и с использованием структурированного интервью SPIKE – Structured Psychopathological Interview and Rating of Social Consequences of Psychic Disturbances for Epidemiology (Angst J., Dobler-Mikola A., 1984), а также опросника SCL-90-R – Symptom Checklist 90-R (Derogatis R. L., 1977). Каждое интервью охватывало предыдущие 12 месяцев жизни обследуемых.

Кроме того собиралась дополнительная информация относительно психопатологических симптомов и проведенного лечения в течение всех лет между интервью. Исследование проводилось главным образом с помощью дипломированных специалистов в области клинической психологии и психиатров, прошедших специальный тренинг по проведению клинического интервью. Диагностика психических расстройств в ходе данного исследования опиралась на диагностические критерии DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV и ICD-10. Следует отметить, что по разным причинам только 47 % обследуемых приняли участие во всех 6 интервью, а 91,4 %, по крайней мере, в 2 интервью (Eich D. et al., 2003).

Материалы, полученные в ходе Цюрихского исследования, позволили изучить частоту и лонгитудинальную динамику психопатологических симптомов в указанной группе обследованных, при этом полученные результаты могли быть экстраполированы на общую популяцию (Angst J., Dobler-Mikola A., 1984, 1985; Angst J., 1984, 1990; Angst J., Hochstrasser B., 1994; Angst J., Merikangas K., 1997; Angst J. et al., 1997, 2003, 2005).

Одним из интересных результатов, полученных в ходе данного исследования, было обнаружение многочисленных случаев депрессивных эпизодов краткой длительности, по своим симптомам соответствовавших большой депрессии, но продолжавшихся менее 2 недель. Этот сугубо временной параметр не совпадал с диагностическими критериями большого депрессивного эпизода, продолжительность которого, согласно требованиям МКБ-10 и DSM-IV, должна составлять не менее 2 недель.

Учитывая высокую представленность в изучаемой когорте вышеуказанных случаев короткой депрессии, для такого рода ситуаций в Цюрихском исследовании были разработаны операциональные диагностические критерии РКДР, которое диагностировалось при наличии 5 из 9 депрессивных симптомов (по

аналогии с диагностикой большого депрессивного эпизода), а также при наличии субъективной оценки ухудшения работоспособности и частоты коротких депрессивных эпизодов приблизительно 12 раз в год (Angst J., 1988).

Возможность обнаружения коротких депрессий в ходе Цюрихского исследования появилась за счет того, что, собирая данные о частоте депрессивных эпизодов за предыдущие 12 месяцев в обследуемой выборке, исследователи распределили полученные результаты на 7 категорий: 1, 2—3, 4—7, 8—11, 1—2-кратно ежемесячно, еженедельно, почти ежедневно); а средняя длина депрессивного эпизода была категоризирована на часы; 1—3 дня, 4—6 дней; 1 неделя, 2 или больше недели, 1—2 месяца, 3 или больше месяца). При этом учитывались и такие параметры, как ухудшение работоспособности и социального функционирования, дни, проведенные в депрессии за прошлые 12 месяцев, тип лечения, сезонность, хронификация депрессии, история семьи с учетом родственников первой степени родства и др.

Полученные эпидемиологические данные в отношении РҚДР выглядели следующим образом: у 13,2 % обследуемых встречалось 12 и более коротких депрессивных эпизодов в год.

Частота комбинированной депрессии (то есть сочетание ДЭ и РҚДР) в течение жизни в обследуемой когорте составила 3,3 %, причем данная ситуация встречалась у женщин примерно в 3,5 раза чаще, чем у мужчин. В целом соотношение женщины/мужчины для случаев РҚДР составляло 1,1, для ДЭ – 1,5, а для комбинированной депрессии – 3,5 (Angst J., Hochstrasser B., 1994).

Оказалось, что после 25-летнего возраста вероятность заболеть ДЭ у женщин повышается, а вероятность заболеть РҚДР понижается. В целом средний возраст к началу РҚДР в общей популяции (возрастная когорта 20-40 лет) составил 17 лет, а в возрастной группе 18—65 лет – около 28 лет (Angst J., 1994).

Второе масштабное изучение эпидемиологии РҚДР было проведено в рамках международного эпидемиологического поперечного исследования (PPGHC – Psychological Problems in General Health Care) в общемедицинской практике в 14 странах (Maier W. et al., 1992, 1994; Weiller E. et al., 1994; Lepine J. P. et al., 1995).

Это исследование показало, что частота РҚДР может быть оценена в среднем на уровне 7,2 % (n=1700). При этом среди мужчин (общая популяция; распространенность, оцененная за год) РҚДР встречается в 2—3 %, а среди женщин – в 2—10 %

случаев, что совпадает с соответствующими данными в отношении ДЭ. Другими словами данное исследование обнаружило большой аффинитет женского пола к РҚДР. Хотя в других работах указывается, что в случае РҚДР соотношении полов является более сбалансированным (1:1,3), чем в случае большой депрессии (1:16,3) (Pezawas L. et al., 2003).

В указанных европейских исследованиях, проводимых в рамках PPGHC (Weiller E. et al., 1994), было обнаружено, что частота формального диагноза РҚДР в первичной практике составляла 3,7 %, хотя в 2,7 % случаев имелись короткие ДЭ, но не ежедневные, как того требовали операциональные критерии РҚДР. Тем не менее эти 2 подгруппы были очень схожи по своим клиническим характеристикам. Однако у пациентов с формальным диагнозом РҚДР отмечалась более высокая встречаемость попыток самоубийства (14,0 %), что было схоже с цифрами, регистрируемыми у пациентов с большой депрессией. Авторы поставили вопрос об уместности предложенного J. Angst ограничительного хронологического диагностического критерия РҚДР: повторения короткой депрессии не менее 12 раз в год, поскольку таким образом из «диагностического поля» выпадала достаточно большая когорта пациентов, имевших отчетливую клиническую проблему, несмотря на то что частота повторения коротких ДЭ у них составляла менее 12 раз в год.

Одно из последних эпидемиологических исследований в отношении РҚДР было проведено в Сардинии (Италия) и охватывало случайным образом отобранных людей, проживающих в городе и сельской местности (n=1040, 461 мужчина, 579 женщин). Данное исследование показало, что распространенность РҚДР в течение жизни в исследуемой выборке составляла 5,8—7,6 % у мужчин и 9 % у женщин. В группе обследуемых в возрасте 18—24 лет распространенность РҚДР была выше, чем в возрастной когорте старше 25 лет (13,8 и 2,2 %). Особенно часто регистрировалась коморбидность с большой депрессией. Кроме того, согласно результатам данного исследования, РҚДР характеризовалось повышенной частотой попыток самоубийства и сочетанием с токсикоманией, таким образом в целом представляя собой весьма серьезную медицинскую проблему (Carta M. G. et al., 2003).

В отношении возможности РҚДР и оценки его распространенности у детей и подростков клинические исследования весьма немногочисленны (Abe K., Ohata M., 1995). L. Pezawas et al.

(2003) провели исследование по оценке распространенности, заболеваемости, клинических коррелятов, маркеров тяжести, коморбидности, стабильности течения порогового и субпорогового текущего РҚДР и других расстройств настроения в общей выборке из 3021 подростка (14—17 лет). Данные были собраны с помощью 2 интервью за период наблюдения в 42 месяца. Диагностическая оценка базировалась на использовании Munich Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI). Оказалось, что РҚДР – распространенное клиническое расстройство в этом возрастном диапазоне (2,6 %) и эти частотные показатели почти совпадали с распространенностью дистимии (2,3 %); частота депрессивных расстройств по результатам указанного исследования составляла 21,3 %.

В целом распространенность РҚДР оценивается в среднем на уровне 10 % (Stamenkovic M. et al., 2001). Согласно данным M. Amore et al. (1995), однолетняя распространенность РҚДР в общем населении составляет приблизительно 5 %, а пожизненная распространенность – 16 %. Обобщенные данные по эпидемиологии РҚДР представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Распространенность РҚДР (по Pezawas L. et al., 2001) с дополнениями)**

Распространенность в течение года (%)	Распространенность в течение жизни (%)	Автор и год, исследуемая популяция
3,7-7,8	13,8	Angst J. et al. (1994)a
5,8	10,0	Maier W. et al. (1992)a
–	13,5	Altamura A. C. et al. (1995)a
6,7	–	Lepine J. P. et al. (1995)b
9,9	–	Weiller E. et al. (1994)b
7,6	14,0	Maier W. et al. (1994)b
7,4	14,7	Maier W. et al. (1992)c
5	16	Amore M. et al. (1995)a
–	5,8-9	Carta M. G. et al. (2003)a

Примечание. Исследуемая популяция: а – общее население, б – общемедицинская практика, с – изучение семей.

Особое внимание исследователей в проблеме РҚДР, как уже указывалось выше, привлек факт повышенной встречаемости у этих пациентов случаев суицида, зарегистрированных в основных эпидемиологических исследованиях (Pezawas L. et al., 2005). Так, по данным эпидемиологических исследований 13 % РҚДР-пациентов в возрасте до 30 лет сообщали о попытке суицида, в случае комбинированной депрессии об этом сообщали уже 23 % пациентов, при наличии ДЭ – 16 % по сравнению с группой здо-

ровых, где попытки суицида отмечались лишь в 3,5 % случаев (Lepine J. P. et al., 1995). Таким образом, оказалось, что присоединение РҚДР к большой депрессии увеличивало риск суицида (Angst J., et al., 2007).

О попытках самоубийства при исследовании большой популяции подростков (n=3021, средний возраст 14—17 лет) сообщали 7,8 % подростков, страдавших РҚДР. Для сравнения: частота попыток самоубийства, зарегистрированная в этой же популяции, в случае большой депрессии составила 11,9 % (Pezawas L. et al., 2003).

Средняя длительность короткой депрессии в большинстве эпидемиологических исследований составляет примерно 3 дня (Angst J., 1994; Kasper S. et al., 2000), хотя есть сообщения и об однодневных коротких депрессиях (Snaith R. P., 2000). В течение года средняя кумулятивная продолжительность депрессии в результате повторяющихся коротких депрессий составляет около 5—6 недель, что в некоторой степени сопоставимо со средней кумулятивной длительностью ДЭ – около 10 недель за год (Angst J., Hochstrasser B., 1994). Однако следует отметить, что по другим данным средняя длительность даже одного ДЭ (а не кумулятивно за год) равна 20 неделям (Solomon D. A. et al., 1997).

Оказалось, что в случае РҚДР практически не регистрируются маниакальные эпизоды (Angst J. et al., 1990). Дальнейшие исследования показали, что у отдельных пациентов с РҚДР могут отмечаться 1—2-дневные гипоманиакальные колебания настроения, так называемые рекуррентные короткие гипоманиакальные эпизоды. По различным данным, в 60 % случаев РҚДР у пациентов присутствует ассоциация с рекуррентными короткими гипоманиакальными эпизодами (Angst J., 1998). По мнению H. Lövdahl et al. (2009), появление эпизодов «короткой гипомании», наряду с короткими депрессивными эпизодами, свидетельствует об утяжелении клинических проявлений аффективного расстройства.

По данным Ю. Л. Нуллера (1981), в течении МДП после депрессивной фазы могут появляться короткие (иногда длительностью всего несколько часов) гипоманиакальные эпизоды, что знаменует собой формирование биполярного течения АР; кроме того депрессивная фаза может состоять как бы «из пачек коротких депрессий».

В пользу того, что в случае частых коротких ДЭ высока вероятность биполярного течения АР, по нашему мнению, свидетельствуют и обобщенные клинические данные, согласно которым, по-

мимо всего прочего, для биполярной депрессии весьма характерны ранний возраст к началу расстройства, резкое начало и короткая продолжительность текущей депрессии, а также частое повторение аффективных эпизодов (Akiskal H. S. et al., 1983; Mitchell P. B., Malhi G. S., 2004; Smith D. J., Ghaemi S. N., 2006).

Примерно у 40 % РКДР-пациентов в течение жизни появляется типичный по своей продолжительности (то есть более 2 недель) ДЭ. Только у минимального количества РКДР-пациентов ДЭ может появляться уже в том же году, когда появились короткие эпизоды депрессии (Angst J., Hochstrasser B., 1994). В Цюрихском исследовании было обнаружено, что в возрасте между 20 и 35 годами могут происходить следующие диагностические изменения: 50 % РКДР-пациентов, 43 % ДЭ и только 14 % пациентов с комбинированной депрессией не соответствовали первоначальному диагнозу ко второй возрастной точке исследования (к 35 годам). РКДР в 21 % случаев переходит в ДЭ, а в 6,5 % – в комбинированную депрессию; 23 % пациентов в более поздние периоды жизни вновь начинают соответствовать критериям РКДР. Согласно обобщенным данным, РКДР несколько чаще переходит в ДЭ, чем наоборот (Montgomery S. A. et al., 1989), хотя M. Amore et al. (1995) утверждают, что текущая короткая депрессия может в своем течении трансформироваться в большую депрессию и наоборот приблизительно в одинаковом проценте случаев.

### 1.3. Диагностика РКДР

Новая диагностическая категория РКДР была впервые введена в МКБ-10 и в DSM-IV (табл. 3) в результате убедительных эпидемиологических данных, уже упоминавшихся выше.

Однако в МКБ-10 РКДР представляет собой отдельную клиническую категорию, в то время как в DSM-IV это расстройство кодируется в рубрике «неуточненное депрессивное расстройство», хотя в приложении для исследовательских целей приводятся операциональные критерии диагностики РКДР, которые весьма затруднительно применять в клинической практике из-за многочисленных критериев исключения (Keller M. B. et al., 1995).

Следует подчеркнуть, что и в основном тексте МКБ-10 практически не приводятся подробные диагностические критерии РКДР; последние описаны только в исследовательских диагностических критериях МКБ-10.

В целом концепция РКДР находится в рамках дефиниции интермиттирующего депрессивного расстройства. Диагностически психопатология РКДР на срезе достаточно точно соответствует критериям ДЭ. Вновь следует подчеркнуть, что в случае РКДР речь не идет о более легкой депрессии.

Таблица 3  
Дефиниции РКДР по МКБ-10 и DSM-IV

МКБ-10: F38.10	DSM-IV: 311
<i>Критерии включения</i>	
ДЭ (расстройство соответствует симптоматическим критериям легкой, умеренной или тяжелой депрессии)	Большая депрессия
Длительность эпизода: 1—13 дней (меньше чем 2 недели; типично 2—3 дня)	Длительность эпизода: 2-13 дней
Примерно ежемесячно в течение, по крайней мере, 12 месяцев	Ежемесячно в течение, по крайней мере, 12 месяцев
Независимо от менструального цикла (другая формулировка: эпизоды не возникают только в связи с менструальным циклом)	Независимо от менструального цикла
	Нанесение вреда
<i>Критерии исключения</i>	
Нет	Обусловленное приемом определенных веществ, соматическое заболевание
	Наличие в анамнезе: большой депрессии, дистимии, маниакального, смешанного, гипоманиакального эпизода; циклотимия; шизофрения; шизофреноформное, шизоаффективное, бредовое или неуточненное психотическое расстройство

Диагностические критерии для ДЭ и РКДР практически одинаковы, дифференцирование идет лишь на основании временного критерия длительности эпизода (менее 14 дней) и критерия течения (примерно ежемесячное появление) (Angst J. et al., 2000). Дополнительно по МКБ-10 требуется независимость от менструального цикла и длительность наблюдения 1 год. Это означает также, что РКДР позиционируется не как форма течения ДЭ, как это, например, делается в систематике МКБ-10 для сезонной депрессии, а как самостоятельное расстройство.

Клиническая диагностика РКДР представляется в определенной степени затруднительной, так как это расстройство протекает весьма недлительно и для лечащего врача общей практики, к которому чаще всего обращаются такие пациенты, фактически

не хватает времени для организации процесса обследования в силу быстрого наступления ремиссии при РҚДР.

При диагностической верификации РҚДР опора только на ретроспективный анализ клинической картины и анамнез является не вполне надежной. В ряде исследований было показано, что ретроспективный анализ короткой депрессии, особенно у более пожилых пациентов, практически не является валидным (Heun R. et al., 1998; Papassotiropoulos A., Heun R., 1999).

В случае РҚДР, согласно мнению ряда авторов (Frances A., 1993; Post R. M. et al., 1998), более надежным способом верификации данного расстройства является проспективное исследование, например с помощью «дневника настроения», в котором дополнительно учитываются начало и длительность месячных. Данный дневник должен охватывать, по крайней мере, 3-месячный промежуток времени. В современных условиях в отдельных клиниках, а также в амбулаторной сети при наличии у соответствующего пациента аффективного расстройства успешно применяется так называемый электронный дневник, включающий в себя и параметры изменения настроения. Данный электронный дневник может вестись самим пациентом, использующим для этих целей наладонный компьютер (например, «Palm M100», программа «Palm Life Chart», Hartweg V., 2004). Программное обеспечение данного компьютера использует методологию «Life Chart Methodology», концептуализированную в работах R. M. Post et al. (1988), K. D. Denicoff et al. (1997) и G. S. Leverich et al. (1998, 2001).

Кроме того, для идентификации РҚДР можно использовать и метод актиграфии (рис. 2), позволяющий оценить колебания моторной активности в течение дня, нескольких дней или даже недель у соответствующего пациента.



Рис. 2. Актиграфия – современная система для мониторинга моторной активности человека

Активное внедрение в исследовательскую практику *актиграфия* получила в конце 70-х гг. XX в. (Kripke D. F. et al., 1978). По сути, актиграфия представляет собой современный и простой метод для объективизации нарушений циркадианной ритмики, ритма сна, цикла «покоя – активности» при различных психических (и не только) расстройствах. Особое значение этот метод имеет при объективизации имеющихся нарушений при депрессии, поскольку существует тесная корреляция между степенью моторной активности, нарушениями в цикле «сон – бодрствование» и симптоматологией депрессии (Lemke M. R. et al., 1997, 1999).

В проведенных исследованиях доказана тесная корреляция между показателями актиграфии и показателями клинических, а также самооценочных психиатрических шкал (Jason L. A. et al., 1997). Это позволяет использовать актиграфию и для объективизации клинической динамики и эффективности проводимой фармакотерапии за счет визуализации соответствующих изменений моторной активности пациента в течение дня (Pjrek E. et al., 2003; Winkler D. et al., 2007).

Наиболее активное распространение актиграфия получила после создания в 1995 г. в Англии компании «Cambridge Neurotechnology Ltd.» и появления в 1996 г. на рынке сверхлегких приборов для мониторинга моторной активности (Actiwatch activity monitoring system), разработанных этой компанией. В настоящее время в качестве актиграфа используется миниатюрный прибор, существующий в различных модификациях (например, устройство «Actiwatch Plus» производства компании «Cambridge Neurotechnology Ltd.» (Cambridgeshire, UK), по размеру совпадающее с наручными часами весом около 18 г.

Этот прибор, подобно наручным часам, надевается на «доминантную» руку пациента. Экспериментатор может задавать соответствующий ритм измерений и интервал времени, в течение которого регистрируется моторная активность пациента. Анализ полученных данных осуществляется с помощью компьютера, оснащенного специальным программным обеспечением.

На рисунке 3 представлен пример цикла «покоя – активности», зарегистрированный с помощью актиграфии в течение 12 дней (вертикальные линии отражают полночь), у пациентки, страдающей РҚДР (Pezawas L. et al., 2001). Из рисунка 3 видно, что с 3-го по 5-й день во время зарегистрированного непродолжительного ДЭ произошла достоверная редукция дневной ак-

тивности (данные актиграфии) и настроения (оценивалось с помощью визуально-аналоговой шкалы настроения). С 6-го дня у данной пациентки была зарегистрирована «следовая» гипомания с укорочением сна, а с 7-го дня пациентка вновь возвращается к эутимному настроению.

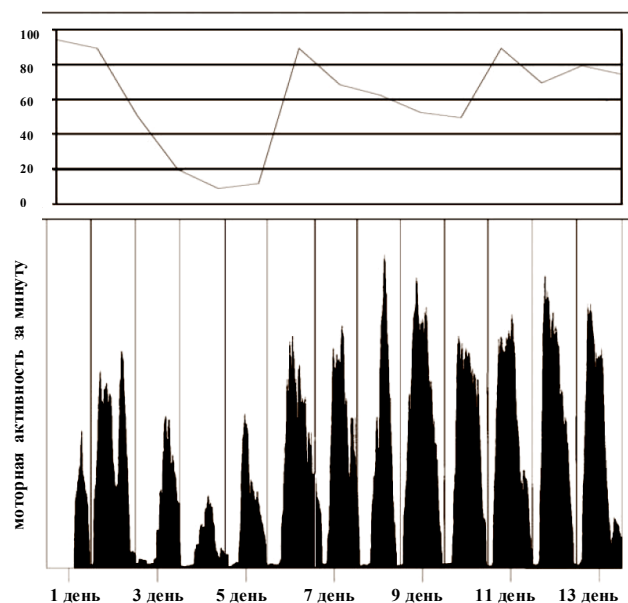


Рис. 3. Цикл «покоя – активности» и колебания настроения у пациентки с РКДР в течение 12 дней (по Pezawas L. et al., 2001)

В качестве примера важности и необходимости именно проспективного исследования при подозрении на РКДР и для оценки эффективности проводимой терапии на рисунке 4 показан случай успешной терапии ребоксетином пациентки с РКДР (Pezawas L. et al., 2001).

Для объективизации наличия коротких ДЭ, а также эффективности проводимой терапии в данном случае использовался «Дневник депрессии», который позволил визуально отразить само наличие коротких депрессивных эпизодов, а также ход проводимой терапии и, что весьма важно в контексте доказательной медицины, использовать статистические методы оценки для

подтверждения успешности применения ребоксетина в данном клиническом случае (Post R. M. et al., 1998).

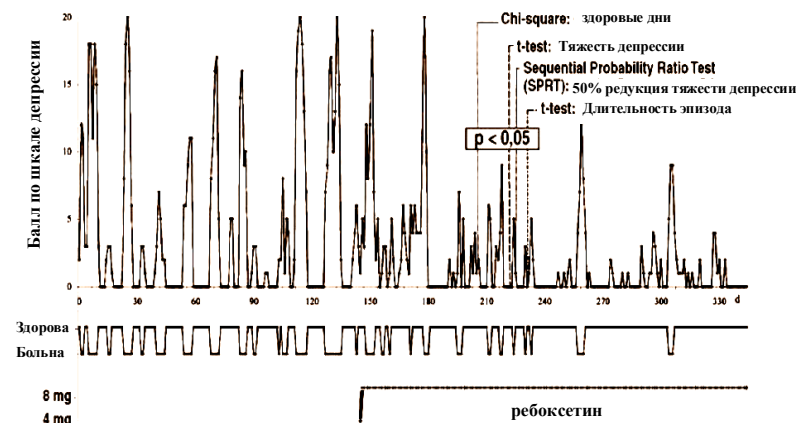


Рис. 4. Эффективность терапии ребоксетином у пациентки с РКДР (по Pezawas L. et al., 2001)

На рисунке 4 хорошо видно наличие у наблюдаемой пациентки коротких рекуррентных депрессивных эпизодов (когда пациентка чувствует себя больной) и субклинических депрессивных колебаний настроения (в этих случаях пациентка чувствует себя здоровой), а также время начала респондирования на терапию, что подтверждено соответствующими статистическими методами.

#### 1.4. Дифференциальная диагностика РКДР

Дифференциальная диагностика РКДР проводится в основном с психическими расстройствами, которые проявляются преимущественно непродолжительной психопатологической симптоматикой (табл. 4).

В целом различные аффективные расстройства могут быть достаточно легко дифференцированы от РКДР благодаря временному критерию депрессивного эпизода. При проведении дифференциальной диагностики РКДР всегда необходимо исключать возможность индукции соответствующей психопатологической симптоматики за счет применения психоактивных веществ (например, при лишении психоактивных веществ: кокаина и др.).



Наиболее проблематичной выглядит дифференциальная диагностика с пограничным расстройством личности, при котором присутствует аффективная дисфункция в виде депрессивных колебаний настроения в течение часов, а иногда и дней.

Т а б л и ц а 4

**Дифференциальный диагноз депрессивных синдромов на основании критериев длительности, частоты и причины (по Pezawas L. et al., 2001)**

Расстройство	Длительность	Хронобиологическая ритмика (частота)	Внешний «задаватель» ритма (причина)
РКДР*	1—13 дней	14—30 дней	Спонтанно, психосоциальный стресс
Паническое расстройство	Минуты	Ежедневно Ежемесячно	Спонтанно, агорафобические ситуации
Предменструальное дисфорическое расстройство	1—14 дней	Ежемесячно	Лютеальная фаза менструального цикла
Большая депрессия* (Major Depression)	≥ 14 дней	> 2 месяцев До десятилетий	Спонтанно, психосоциальный стресс, свет, депривация сна
БАР III*	≥ 14 дней	> 2 месяцев До десятилетий	Спонтанно, психосоциальный стресс, свет, депривация сна
Малая депрессия (Minor Depression)	≥ 14 дней	> 2 месяцев До десятилетий	Спонтанно, психосоциальный стресс, свет, депривация сна
Циклотимия	Дни Месяцы	Дни Месяцы	Спонтанно, психосоциальный стресс, свет, депривация сна
Дистимия	>50 % месяца	почти ежедневно	?
Пограничное расстройство личности	часы (часто) дни (редко)	Ежедневно Ежемесячно	Психосоциальный стресс
Формы течения аффективных расстройств			
Rapid Cycling (RC)	≥ 14 дней	≥ 3 месяца	Спонтанно, антидепрессанты (?)
Ultra-RC	> 24 часов	Ежедневно Ежемесячно	?
Ultra-Ultra-RC	< 24 часов	Ежечасно	?
САР	≥ 14 дней	Сезонно	Солнечный свет

Примечание.\* – Расстройства, которые соответствуют симптоматическому порогу большой депрессии.

Согласно DSM-IV, для более уверенной диагностики пограничного расстройства личности необходимо наличие еще ряда других клинических критериев: импульсивность в поведении, нестабильные межличностные отношения, нарушения идентично-

сти, повторяющиеся попытки самоповреждения, суицида, деперсонализация, готовность к параноидным реакциям при нагрузках, стрессах, хроническое чувство внутренней пустоты, несоответствующие приступы ярости.

В практическом плане нередко трудно отличить РКДР и феномен быстрой цикличности аффективных расстройств. Относительной опорой в данном случае может быть сопряженность быстрой цикличности с биполярным аффективным расстройством. Однако, как уже упоминалось выше, весьма часто в случае РКДР могут регистрироваться и «рекуррентные короткие гипомании», что может также трактоваться как биполярность в течении наблюдаемого аффективного расстройства.

Некоторые соматические и неврологические расстройства могут проявлять себя и в виде РКДР, например в рамках эпилепсии – постиктальные изменения настроения, интериктальные и субиктальные дисфорические расстройства (Berner J., 1999; Blumer D., 2000).

В литературе описаны короткие ДЭ при мигрени с аурой (Merikangas K. R. et al., 1993). Похожие временные характеристики течения мигрени и РКДР привели даже к формированию гипотезы, согласно которой оба расстройства могут проявлять себя в виде непродолжительных рецидивирующих синдромов в одних и тех же семьях и быть связаны с моноаминовой дисфункцией (Glover V. et al., 1993). В случае идиопатического паркинсонизма 70 % депрессивных эпизодов у данных больных соответствуют формальным критериям РКДР (Wermuth L. et al., 1998).

Окончательное решение вопроса об уместности диагноза РКДР при органических нарушениях функции головного мозга пока еще окончательно не принято в силу недостаточности научных данных в этом отношении.

### 1.5. Клинические проявления РКДР

В целом клинические особенности короткой депрессии и большой депрессии вряд ли могут быть обозначены как различные. Скорее, в том и в другом случае больше сходства, чем различий. Имеющиеся на этот счет данные клинических исследований отмечают, что различия между РКДР и большой депрессией носят преимущественно хронологический характер. Средняя продолжительность короткой депрессии составляет чаще всего 3 дня, причем преобладают пациенты с длительностью короткой

депрессии в рамках 2—4 дней (Montgomery S. A. et al., 1989; Montgomery S. A., Montgomery D., 1992; Pezawas L. et al., 1999, 2000; Kasper S. et al., 2000; Angst J. et al., 2000). Эти показатели существенно ниже средней продолжительности классического ДЭ, которая в зависимости от номера текущего ДЭ составляет 19—22 недели (Solomon D. A. et al., 1997).

Короткие ДЭ в среднем появляются 1 раз в месяц (через 14 дней – 2 месяца). Согласно данным M. Amore et al. (1995), короткая депрессия в типичных случаях встречается ежемесячно (со средним числом коротких депрессивных эпизодов 20 в год) и продолжается в среднем 3—5 дней. Начало короткой депрессии внезапно и степень ее тяжести очень быстро усугубляется. Исчезновение депрессивных симптомов, также как и их появление, как правило, бывает очень быстрым.

Начало заболевания, как правило, приходится на ранний взрослый период. Что касается возрастных аспектов клинических проявлений РКДР, то репрезентативных и доказательных исследований в этом плане крайне мало. K. Abe, M. Ohata (1995) описали несколько случаев ежемесячного появления рекуррентных коротких тяжелых депрессивных эпизодов с психотическими симптомами у детей. Насколько эти наблюдения родственны РКДР у взрослых, сказать пока трудно.

По данным L. Pezawas et al. (2003), наличие РКДР у подростков (14—17 лет) было связано с существенным клиническим ухудшением, и феноменологически данное расстройство имело много общих клинических особенностей с большой депрессией. Другие характеристики подростков, страдавших РКДР, такие как пол и характер коморбидности, существенно отличались от соответствующих показателей, свойственных большой депрессии в подростковом возрасте. Случаи комбинированной депрессии у подростков, также как и у взрослых, представляли собой более тяжелое расстройство. На основании полученных данных авторы исследования склоняются к мысли, что РКДР как у взрослых, так и у подростков может выделяться в качестве клинически достоверного синдрома, который нельзя расценить как продром или резидуум большого депрессивного расстройства.

РКДР связано с мыслями о смерти, суицидальными планами и попытками. Доля суицидальных попыток на 100 лет жизни по данным клинических исследований для РКДР составляет 1,4, для комбинированной депрессии – 5,2, а для ДЭ – 2,0 (Pezawas L. et al., 1999). Более высокие показатели в случае комбинированной

депрессии могут объясняться непосредственно высокой импульсивностью данных пациентов или наличием коморбидных расстройств (алкоголизма, импульсивного расстройства личности). На более высокий риск суицида в случае комбинированной депрессии указывают и M. Amore et al. (1995), подчеркивая, что комбинированная депрессия характеризуется большей необходимостью в лечении, чем РКДР или большая депрессия по отдельности.

Согласно клиническим исследованиям, РКДР имеет достаточно серьезные социальные последствия в виде потери работы, расставания с супругом или партнером. Нередко пациенты, страдающие РКДР, сообщают о том, что во время короткого эпизода депрессии находятся в болезненном состоянии, вследствие чего именно в этот период времени зачастую прибегают к различным способам самолечения (например, с помощью алкоголя). Зачастую пациенты ошибочно трактуют короткие эпизоды депрессии как проявления своих личностных особенностей или пытаются объяснить ухудшение своего самочувствия теми или иными социальными проблемами (Angst J., 1994). По мнению M. Amore et al. (1995), РКДР может считаться болезнью, серьезным образом «выводящей из строя» вследствие именно повышенной частоты и непредсказуемости повторения коротких ДЭ, и образно обозначено как «беспорядочная регулярность» («irregularly regular»).

### 1.6. Коморбидные взаимоотношения РКДР

При обсуждении случаев сочетания различных психических расстройств друг с другом принято говорить об одновременной коморбидности, или коморбидности «на срезе» (здесь имеется в виду одновременное проявление различных психических расстройств), и о коморбидности в течение жизни или «на длиннике», когда речь идет о сумме всех встречающихся психиатрических диагнозов в течение жизни у конкретного пациента (Kessler R. C., 1995).

РКДР, согласно имеющимся данным, также нередко сочетается с другими психическими расстройствами. Эпидемиологические исследования показали, что наличие коморбидности психических расстройств скачкообразно увеличивает потребность в психиатрической помощи, тенденцию к хронификации имеющихся психических расстройств и суицидальную опасность

(Kessler R. C., 1995). Это особенно верно в случае комбинированной депрессии (Pezawas L. et al., 2001). Согласно мнению J. Angst (1996), если принимать во внимание психиатрическую коморбидность, то можно утверждать, что «чистый» ДЭ является более легким психическим расстройством, чем «чистое» РКДР. Другими словами, можно выстроить гипотетический вектор, отражающий степень нарастания тяжести депрессивных расстройств, который будет выглядеть следующим образом: ДЭ → РКДР → комбинированная депрессия.

Наиболее активно в литературе обсуждаются коморбидные взаимоотношения РКДР с *сезонным аффективным расстройством* (САР) или с так называемой осенне-зимней депрессией, что впервые было продемонстрировано в работах S. Kasper'a (Kasper S. et al., 1992, 1994). Подобная тесная связь между САР и РКДР позднее была подтверждена и в ряде других работ (Angst J., 1994; Lepine J. P. et al., 1995; Graw P. et al., 1997). Согласно данным S. Kasper, около 30—31 % амбулаторных САР- и субСАР-пациентов страдают от коротких ДЭ. В течение одного года пациенты, у которых отмечалось сезонное РКДР, в среднем переносили  $20 \pm 9$  депрессивных эпизодов, чаще всего происходящих на осенне-зимний период ( $p < 0,001$ ). Средняя продолжительность каждого депрессивного эпизода в рамках РКДР составляла  $4,6 \pm 2,6$  дня. При сезонном РКДР пациенты сообщали о более низком проценте родственников первой степени родства, страдавших депрессией, чем пациенты с САР, но без наличия РКДР (non-RBD-seasonal).

Достаточно часто в случае РКДР коморбидно регистрируются другие психические расстройства, протекающие в виде непродолжительной рекуррентной психопатологической симптоматики: паническое расстройство, социальная фобия и так называемое «рекуррентное короткое тревожное расстройство», являющееся более кратковременной формой генерализованного тревожного расстройства (Angst J. et al., 1994; Angst J., 1996).

Недавнее исследование, касающееся пациентов общей практики, показало, что в случае наличия симптомов тревоги, при предменструальном синдроме (ПМС) и аллергических заболеваниях очень часто (40, 40 и 21 %) можно зарегистрировать РКДР, что должно сказываться и на терапевтической стратегии в отношении данных пациентов (Williams W. R. et al., 2007).

Отдельные авторы указывают на повышенную коморбидность РКДР и пограничного расстройства личности (Rush A. J., 1992).

Однако другие исследования показывают, что такого рода коморбидность в случае РКДР бывает даже реже, чем при ДЭ (Putz C. et al., 1999; Pezawas L. et al., 2001), и примерно в 90 % случаев при наличии феномена РКДР диагноз пограничного расстройства личности поставить нельзя, как нельзя и объяснить имеющуюся аффективную симптоматику личностным расстройством. Оставшаяся часть возможной коморбидности в этих случаях может быть артефактной коморбидностью за счет перекрытия диагностических критериев РКДР и критериев пограничного расстройства личности, которые касаются нарушения эмоциональной регуляции. По мнению ряда авторов, использование для верификации пограничного расстройства личности диагностических критериев, скорее адекватных для диагноза аффективного расстройства, чем пограничного расстройства личности, представляет собой проблему современной систематики психических расстройств, и данное обстоятельство, вероятно, должно привести к ревизии дефиниции пограничного расстройства личности (Rush A. J., 1992; Cassano G. B. et al., 1999). Обратная сторона проблемы коморбидности РКДР и пограничного расстройства личности заключается в том, что при верификации последнего, к сожалению, очень редко рассматривается дифференциальная диагностика между данными расстройствами (Hawley C., 1994).

Отдельные исследования указывают на высокую встречаемость истерического расстройства личности при РКДР. Так, на основании исследования 307 суицидентов H. W. Pretorius et al. (1994) обнаружили, что в 27 % случаев у этих пациентов можно было диагностировать РКДР, с достоверно большим удельным весом женщин и ассоциированностью с истерической личностью.

Согласно данным Цюрихского исследования, при РКДР, как и при ДЭ, обнаруживаются большее количество психических конфликтов, больше проявлений агрессии и меньшая представленность экстраверсии, чем у нормальных лиц. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные о структуре личности в случае РКДР являются противоречивыми и недостаточными, в силу чего их следует рассматривать лишь как весьма предварительные.

В целом дискуссия в отношении того, считать ли РКДР отдельным расстройством или интерпретировать его как проявление личностной патологии, до сих пор остается открытой. Во всяком случае при наличии отчетливой личностной патологии и присутствии в клинической картине аффективных колебаний, феноменологически совпадающих с проявлениями РКДР или

наоборот, этот клинический факт необходимо учитывать при планировании и проведении психофармакологического лечения. Это связано в первую очередь с тем, что текущая короткая депрессия – серьезное психопатологическое явление, с вполне осязаемой угрозой для жизни соответствующего пациента (Hawley C., 1994).

### 1.7. Расширение концепции РКДР

С. Altamura (2007), J. Angst et al. (2007), опираясь на критерий «клинической уместности» и на данные Цюрихского исследования, предложили расширить устоявшееся клиническое понятие РКДР (в этом случае для диагностики РКДР необходимым условием является наличие в течение года не менее 12 коротких депрессивных эпизодов) до так называемой «короткой депрессии» («brief depression» – BD). Согласно их предложению, к короткой депрессии можно отнести все случаи депрессивных эпизодов продолжительностью менее 2 недель, частота которых в течение года может составлять не только  $\geq 12$ , но и быть более редкой (например, 1—11 кратковременных депрессивных эпизодов в год). Кратковременные депрессии с частотой менее 12 в год, в свою очередь, получили название «нечастая короткая депрессия» (IBD: infrequent brief depression).

Согласно результатам упомянутого выше Цюрихского исследования, три подгруппы обследуемых, у которых короткие ДЭ встречались соответственно с частотой 1—3 (4,3 %), 4—11 (6,2 %) или 12 и больше эпизодов (13,2 %), достоверно не отличались друг от друга по полу, проценту нарушения работоспособности, по количеству попыток самоубийства или генетической отягощенности депрессивными расстройствами. Исключением были лишь такие показатели, как количество случаев терапии и выраженность дистресса, которые при РКДР в узком понимании (то есть при наличии 12 и более эпизодов короткой депрессии в год) достоверно превосходили соответствующие показатели остальных двух подгрупп обследуемых (с более редкой частотой коротких ДЭ). Это позволило авторам объединить две первые подгруппы (случаи короткой депрессии, возникающие с частотой 1—11 раз в год) в единую группу, получившую название, как уже упоминалось выше, IBD. В целом кумулятивная частота IBD составила 10,5 %, а «чистого» РКДР («pure» RBD) – 13,2 % случаев.

Статистическая обработка показала, что и эти две подгруппы (IBD и «pure» RBD) по важнейшим клиническим параметрам практически не отличаются друг от друга (за исключением более частых случаев лечения и более сильной выраженности дистресса при чистом РКДР (34,7 и 78,2 %), чем при IBD (10,6 и 62,8 %)). Полученные в Цюрихском исследовании данные позволили объединить выделенные подгруппы в единую группу, получившую название, как уже указывалось выше, «Brief Depression», частота которой в изученной популяции соответственно составила 23,7 %.

При принятии в расчет новых клинических понятий в Цюрихском исследовании были получены интересные эпидемиологические данные, касающиеся случаев различных комбинаций тех или иных депрессивных расстройств. Двойная депрессия, то есть дистимия и депрессивный эпизод (Keller M. B., Shapiro R. W., 1982), встречалась у 1,5 % населения; при этом в 65,5 % этих случаев в течении аффективного расстройства встречается и короткая депрессия (в этом случае речь идет о так называемой «тройной депрессии»). Но чаще всего в населении встречались «чистая» большая депрессия (11,4 %) и ее комбинация с короткой депрессией (10,5 %). В целом более половины субъектов с большой депрессией (53,6 %) дополнительно пострадали от BD. Если убрать случаи сочетания большой депрессии с дистимией и BD, а оставить только случаи комбинированной депрессии, то ее частота составила 51,5 % от всех случаев большой депрессии.

Интересно, что в этом исследовании, вновь указывается на тот факт, что двойная и еще более комбинированная депрессия чаще встречалась у женщин, чем у мужчин (индексы соотношения женщин и мужчин были равны 1,7 и 3,5), тогда как в случае «чистой» большой депрессии соотношение женщин и мужчин 1,0.

Дальнейший статистический анализ полученных данных показал, что комбинированная депрессия (большая депрессия + BD) в сравнении с «чистой» большой депрессией представляет собой клинически более серьезную группу, что доказывается более частым в случае комбинированной депрессии нарушением работоспособности (100 и 77,5 %), большим числом симптомов депрессии (7,9 и 6,8), большей долей лет, проведенных в депрессии за 22-летний период наблюдения (86,6 и 41,8 %), и процентом лет, приходящихся на лечение (14,6 % и 8,1 %); комбинированная депрессия характеризовалась более редкими межприступными периодами времени, свободными от симптомов депрессии (17,7

и 51,3 %). Кроме того, при комбинированной депрессии были выявлены более частое присутствие в семейной истории тревоги/паники (44,7 и 25,0 %,  $p < 0,008$ ) и тенденция к более высокой частоте депрессии (71,1 и 54,6 %,  $p < 0,06$ ).

Комбинированная депрессия, по сравнению с «чистой» большой депрессией, достоверно чаще сочеталась с повторяющимися паническими атаками, специфическими фобиями, обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР).

При сравнении основных клинических характеристик «чистой» большой депрессии и «чистой» короткой депрессии оказалось, что они были весьма похожи друг на друга, за исключением того, что при «чистой» большой депрессии достоверно чаще отмечались нарушение работоспособности и попытки самоубийства, токсикомании, алкоголизм, употребление каннабиса и более хроническое течение.

Один из главных вопросов обсуждаемого исследования – можно ли считать короткую депрессию предиктором для большой депрессии или в определенном смысле резидуальным состоянием? Для ответа на этот вопрос авторы исследования оценили частоту трансформации диагнозов в течение 20 лет наблюдения. Оказалось, что только у 41,3 % лиц, которым при первом интервью (1979 г.) был выставлен диагноз BD, в последующем возник большой депрессивный эпизод (1981—1999 гг.). И наоборот, у 48,7 % лиц, которым при первом интервью был выставлен диагноз большой депрессивный эпизод, в последующем развивалась BD.

Анализ временной последовательности короткой депрессии и большой депрессии показал, что BD предшествует и сопровождает эпизоды большой депрессии примерно с одинаковой частотой. Данный факт, по мнению авторов исследования, может свидетельствовать в пользу того, что короткая депрессия не может трактоваться лишь как резидуальное проявление большой депрессии. В большей степени короткая депрессия указывает на континуальную нестабильность регулирования настроения и уязвимость к возможному повторению большой депрессии (последний тезис выглядит несколько спорным, поскольку по данным цитируемого исследования, охватывающего период наблюдения с 1981 по 1999 г., инициальное появление BD не предсказывало появление большой депрессии в более поздние сроки наблюдения).

Один из основных выводов цитируемого исследования заключается в том, что правильная верификация случаев короткой депрессии в клинической практике обеспечивает более комплексную оценку тяжести депрессивных симптомов.

Дополнительными аргументами в пользу оправданности верификации BD являются обобщенные данные, согласно которым комбинированная депрессия является достаточно частым клиническим явлением и в сравнении с большой депрессией имеет более высокое клиническое значение в силу большей тяжести, большей потребности в терапии, более высокой опасности самоубийства, высокой частоты коморбидности с тревожными расстройствами, как это было показано в отношении комбинации большой депрессии и RBD (Angst J., 1990; Merikangas K. et al., 1990; Pezawas L. et al., 2000).

Возможно, случаи комбинированной депрессии представляют собой более тяжелый клинический фенотип депрессии, при котором у соответствующих пациентов наблюдается более «высокий груз генов риска в отношении психических расстройств и/или, вероятно, более высокая подверженность стрессовым воздействиям, но данное предположение требует дальнейших генетических исследований» (Angst J. et al., 2007).

### 1.8. Нейробиология РКДР

К сожалению, исследований, посвященных нейробиологическим механизмам РКДР, еще крайне мало (de la Fuente J. M. et al., 1992; Staner L. et al., 1992). Пока сложно сказать являются ли нейробиологические характеристики РКДР специфическими или отличными от соответствующих характеристик более изученных депрессивных расстройств. В целом имеющиеся исследовательские данные говорят в пользу единых биологических основ РКДР и других аффективных расстройств. Полисомнографические и гормональные (тиреотропин рилизинг-гормон, дексаметазоновый тест) исследования показали, что РКДР в биологическом смысле входит в спектр аффективных расстройств. Эти данные подтверждаются и близнецовыми исследованиями (Kendler K. S., Gardner C. O., 1998), согласно которым в случае, если РКДР заболел один близнец, риск в течение жизни заболеть ДЭ для другого близнеца повышается в 5,5 раза. Это дает основания предполагать, что РКДР генетически не отличается от ДЭ.

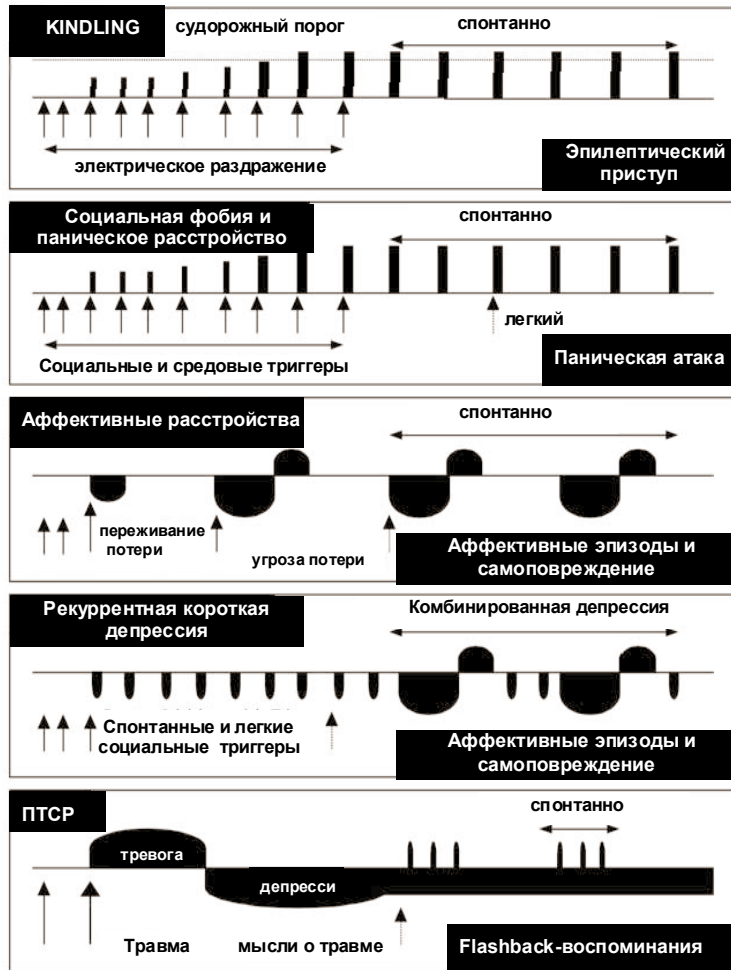


Рис. 5. Киндлинг и сенсibilизация как модели течения рекуррентных психиатрических расстройств (с изменениями по Post R. M., 1998)

Одна из базисных гипотез, касающихся возможных нейробиологических основ патогенеза РҚДР (впрочем, как и аффективных нарушений вообще), пытается объяснить необычный хронологический паттерн и прогрессивный характер течения данного расстройства за счет так называемого киндлинг-эффекта. Эта гипотеза объясняет, почему из спектра легких и

коротких колебаний настроения у части соответствующих лиц при персистенции имеющихся симптомов развивается «Minor Depression», а в более тяжелых случаях – РҚДР. С течением времени клиническая картина аффективных нарушений может трансформироваться в сторону дистимии и большой депрессии. При определенных обстоятельствах в более редком проценте случаев описанная динамика развития аффективного расстройства может быть обратной (Angst J., 1994).

Понятие «киндлинг-эффект» возникло на основании современных нейрофизиологических исследований и описывает процесс, при котором лимбические структуры мозга раздражаются повторяющимися церебральными электрическими стимулами субпароксизмального уровня. Начальными проявлениями этого процесса являются поведенческие корреляты, такие как агрессия и другие аффективные симптомы (Post R. M., et al., 1986; Post R. M., Weiss R. B., 1998), усиливающиеся в рамках все более увеличивающейся физиологической реактивности в направлении генерализованных пароксизмов. Данный процесс в конечном итоге приводит к тому, что формирующиеся аффективные расстройства уже без наличия первоначальной субпороговой стимуляции лимбических структур головного мозга могут аутохтонно продолжаться дальше, приобретая полную автономию (рис. 5).

Хотя при психических расстройствах не имеется «финальной эпилепсии», предложенная модель на основании киндлинг-эффекта объясняет хронификацию различных психических нарушений, в том числе аффективных расстройств вообще и РҚДР в частности.

Следует отметить, что в контексте данной гипотезы можно трактовать и тот факт, что средовые влияния способны вызывать синхронизированную электрическую активность в лимбических структурах (Monroe R. R., 1985; Gallinat J., Hegerl U., 1999), что в определенной мере объясняет высокую сопряженность появления коротких эпизодов депрессии с психосоциальными стрессами.

Кроме того, в пользу задействования при аффективных расстройствах, и в том числе при РҚДР, нейробиологических механизмов, связанных с киндлинг-эффектом, говорят факты достаточно высокой нормотимической эффективности в этих случаях различных групп антиконвульсантов (Ballenger J. C., Post R. M., 1980; Gertz H. J., 1992; Frye M. et al., 2000; Winsberg M. E. et al.,

2001; Gyulai L. et al., 2003; Calabrese J. R. et al., 2003; Hahn C. G. et al., 2004; Ravindran Lakshmi N. et al., 2007).

### 1.9. Терапевтические подходы к РКДР

Проблема терапии РКДР связана в первую очередь с непродолжительностью короткой депрессии, затруднениями в оценке получаемого терапевтического результата, а также с недооценкой со стороны как врачей общей практики, так и психиатров степени тяжести и клинической значимости наблюдаемых психопатологических феноменов с соответствующей гиподиагностикой короткой депрессии. Учитывая высокую встречаемость комбинированной депрессии (то есть сочетания РКДР и большой депрессии), которая характеризуется значительным утяжелением клинической ситуации по сравнению с «чистой» большой депрессией или «чистым» РКДР, более выраженный суицидальный риск при РКДР (22 % пациентов в течение жизни предпринимают суицидальную попытку), вопрос терапии этого расстройства имеет весьма большое значение (Angst J., 1995).

Согласно отдельным исследованиям, профессиональную помощь в течение жизни получают лишь 2/3 пациентов с РКДР (Angst J., Merikangas K., 1997). При этом четверть этих пациентов получает помощь у врача общей медицины, ещё одна четверть – у психолога и половина – у невролога (Angst J., Hochstrasser B., 1994). Примечательно, что почти все пациенты, страдающие РКДР, лечатся исключительно с помощью психотерапии (Angst J., 1994). По данным PPGHC-исследования, доля выписанных психотропных лекарств пациентам с РКДР в общей медицинской практике составляет всего 19 %, что примерно в 3 раза ниже, чем, например, в случае агорафобии (Linden M. et al., 1999). Данный факт может объяснять повышенную склонность РКДР-пациентов по сравнению с пациентами, страдающими ДЭ, к самолечению с помощью алкоголя (Angst J., 1994).

Имеющиеся данные в отношении фармакологической терапии РКДР являются весьма немногочисленными и противоречивыми (табл. 5, 6). Следует отметить, что все работы, в которых использовался классический дизайн исследования (параллельные рандомизированные плацебо контролируемые двойные слепые), не подтвердили эффективность проводимой психофармакотерапии в случае РКДР.

Литературные данные свидетельствуют, что, например, использование кломипрамина (Corominas A. et al., 1998), СИОЗС (например, флуоксетина или пароксетина), антидепрессантов двойного действия, например венлафаксина (Ravindran Lakshmi N. et al., 2007) в случае РКДР не дают какого-то заметного терапевтического эффекта (Stamenkovic M. et al., 1998).

Подобного рода отрицательные результаты, вероятно, связаны с неправильными методологическими подходами к оценке эффективности проводимой терапии при РКДР. Неприемлемость при РКДР классического дизайна такого рода исследований, успешно используемого в случае других аффективных расстройств, может быть объяснена рядом обстоятельств.

Таблица 5  
**Двойные плацебо контролируемые исследования эффективности терапии РКДР**

Автор, год	N	Препарат	Доза	Респондирование
Kosmur M. et al. (1998)b	16	Пароксетин	20-40 мг/сут	-с, -дэ
Montgomery D. B. et al. (1994)	148	Пароксетин	20 мг/сут	-с, -дэ
Montgomery D. B. et al. (1994)	107	Флуоксетин	60 мг/2 раза в неделю	-с, -дэ
Montgomery S. A. et al. (1979)	37	Флупентиксол	20 мг/месяц	+с, -дэ
Montgomery S. A. et al. (1983)	58	Миансерин	30 мг/сут	-с, -дэ
Pazzaglia P. J. et al. (1993, 1998)	2	Карбамазепин	700-800 мг/сут	н. инф. с., +дэ
Pazzaglia P. J. et al. (1993, 1998)c	3	Нимодипин	90-720 мг/сут	н. инф. с., +дэ
Pazzaglia P. J. et al. (1993, 1998)c	1	Верапамил	200 мг/сут	н. инф. с., +дэ
Verkes R. J. et al. (1998)b	91	Пароксетин	40 мг/сут	±с, -дэ
Wermuth L. et al. (1998)a	37	Циталопрам	10-20 мг/сут	н. инф. с., -дэ

*Примечание.* Буквенное обозначение у авторов исследования: а – пациенты с болезнью Паркинсона и РКДР; b – интермиттирующее депрессивное расстройство; c – анализ отдельных случаев. В столбце «препарат»: 1 – карбамазепин применялся в виде Add-on терапии с нимодипином. В столбце «респондирование»: (+) – респондирование, (-) – нереспондирование, (±) – респондирование субгруппы, с – суицидальное поведение, дэ – депрессивные эпизоды, н. инф. с. – нет информации о суицидальном поведении или имеющиеся данные недостаточны.

Одной из базисных характеристик РКДР является быстро ундулирующая депрессивная симптоматика, а время, необходимое для респондирования на проводимую терапию, может составлять несколько месяцев, вследствие чего для изучения эффективности лечения данного расстройства необходимы другая ме-

тодология проведения соответствующих исследований и более длительный срок наблюдения, а оценка полученных результатов должна опираться на более чувствительные статистические методы (например, анализ отдельных случаев) (Post R. M. et al., 1998; Woyshtville M. J. et al., 1999; Pezawas L. et al., 2003; 2005).

Кроме того, до настоящего времени клиническая эффективность различных лечебных стратегий при терапии РҚДР оценивалась только на весьма селективных выборках пациентов с РҚДР, например на выборках пациентов с многочисленными суицидальными попытками, что в конечном итоге могло сформировать представление о терапевтической резистентности РҚДР (Bullock T., Montgomery D. et al., 1992; Montgomery D. B. et al., 1992, 1998; Montgomery S. A., 1997; Muller-Oerlinghausen B., Berghofer A., 1999).

Таблица 6  
**Открытые наблюдения и отдельные сообщения  
об успешности фармакотерапии РҚДР**

Автор, год	N	Препарат	Доза	Респондирование
Amore M. et al. (1998)	30	Флуоксетин	20-60 мг/сут	+дэ
Corominas A. et al. (1998)	1	Кломипрамин	225 мг/сут	-дэ
Corominas A. et al. (1998)	1	Литий	800-1000 мг/сут	+дэ
Gertz H. J. (1992)	1	Амитриптилин	Нет данных	-дэ
Gertz H. J. (1992)	1	Карбамазепин	600 мг/сут	+дэ
Gertz H. J. (1992)	1	Кломипрамин	150 мг/сут	+дэ
Gertz H. J. (1992)	1	Мапротилин	Нет данных	-дэ
Joffe R. T. (1996)	2	Транилципрамин	40-60 мг/сут	+дэ
Pezawas L. et al. (2001)a	1	Ребоксетин	8 мг/сут	+дэ
Stamenkovic M. et al. (2000, 2001)b	15	Флуоксетин	20 мг/сут	+дэ
Stamenkovic M. et al. (1998)	2	Миртазапин	30 мг/сут	+дэ

*Примечание.* Буквенное обозначение у авторов исследования: а – анализ отдельных случаев; b – наблюдение применения. В столбце «респондирование»: «+» – респондирование, «-» – нереспондирование, дэ – депрессивные эпизоды.

Оправданность этих замечаний подтверждается тем обстоятельством, что отдельные исследования, выполненные с учетом особенностей РҚДР в указанном контексте, показали, что терапия РҚДР может быть достаточно успешной (Post R. M. et al., 1998; Stamenkovic M. et al., 1998, 2001). Получены данные, согласно которым в случае РҚДР позитивное терапевтическое воздействие было выявлено у следующих препаратов: миртазапин (Stamenkovic M. et al., 1998), ребоксетин (Pezawas L. et al., 2001),

флуоксетин (Stamenkovic M. et al., 2001), транилципрамин (Joffe R. T., 1996), литий (Corominas A. et al., 1998), карбамазепин (Gertz H. J., 1992), верапамил, нимодипин и ламотриджин (Ravindran Lakshmi N. et al., 2007), хороший эффект оказывало сочетанное применение флуоксетина или мелипрамина с вальпроатом натрия (Yassini M., Pourmovahed Z., 2006). Общее количество пациентов, вошедших в вышеуказанные исследования, составило около 70 человек.

Следует признать, что к настоящему времени пока еще нет общепринятой стратегии фармакотерапии РҚДР, основанной на доказательных данных (Angst J. et al., 2000). Представляются крайне необходимыми новые исследования, дизайн которых позволил бы избежать методических ошибок при оценке клинической эффективности проводимой терапии РҚДР. Однако уже сейчас, опираясь на имеющиеся данные, достаточно уверенно можно говорить о том, что в основе разрабатываемых фармакологических стратегий при РҚДР должен лежать принцип применения современных антидепрессантов с минимальным побочным эффектом нормотимических препаратов (Lövdahl H. et al., 2009).

Учитывая, как уже обсуждалось выше, высокую вероятность появления в случае коротких ДЭ гипоманиакальных эпизодов, а значит, биполярного течения АР, по нашему мнению, наиболее оптимальным классом психотропных средств для терапии РҚДР являются нормотимики.

Поскольку одной из важнейших характеристик РҚДР является необычно частая и необычно короткая длительность ДЭ, то, согласно мнению L. Pezawas et al. (2001), формально терапия РҚДР может быть схожа с терапией мигрени или эпилепсии, для которых также свойственна примечательная периодичность. В качестве возможно оптимального препарата для профилактической терапии РҚДР в последние годы все чаще упоминается ламотриджин (Pezawas L. et al., 2001, 2003, 2005), что также имеет свое патогенетическое обоснование в свете обсуждаемого киндлинг-механизма в случае рекуррентных аффективных расстройств.

Нефармакологические методы лечения РҚДР до настоящего времени также не получили какой-либо концептуализации. В силу высокой встречаемости РҚДР при САР, вероятно, эффективным методом терапии в этих случаях может быть светотерапия. Но и здесь пока нет общепринятых рекомендаций. Более того, в литературе есть указания на то, что при сезонном РҚДР свето-



терапия может способствовать индукции ультрадианной быстрой цикличности (Meesters Y., Van Houwelingen C. A. J., 1998).

Согласно эпидемиологическим данным признается, что пациенты с РКДР и их лечащие врачи (как правило, речь идет об общей практике), скорее, будут ориентированы на использование психотерапии, чем психофармакотерапии, и тем не менее стратегия психотерапевтического лечения РКДР практически остается неразработанной (Pezawas L. et al., 2003, 2005). Отдельные сообщения последних лет пытаются доказать эффективность различных методов психотерапии в случае РКДР (в том числе и для превенции данного расстройства). При этом предлагаемые методы психотерапии РКДР по большей части аналогичны тем, которые используются при психотерапии большой депрессии. Отмечается, что наиболее перспективным направлением психотерапии в случае РКДР может быть когнитивно-поведенческий подход (Stice E. et al., 2007).

Заключая данную главу, посвященную проблеме РКДР, необходимо отметить следующие важные аспекты.

Концепция маниакально-депрессивной болезни, выдвинутая более столетия назад Э. Крепелином, в течение последних десятилетий получила свое дальнейшее развитие, чему способствовали новые эпидемиологические, генетические, клинические и фармакотерапевтические данные. Декларируемые как «атеоретические» современные классификации психических и поведенческих расстройств (МКБ-10 и DSM-IV), признавая недостаточность имеющихся биологических данных об этиологии и патогенезе аффективных расстройств, тем не менее пытаются представить существующие знания в отношении этих расстройств в определенном систематизированном виде. В зависимости от точки зрения конкретного исследователя, той или иной клинической психиатрической школы современная классификация аффективных расстройств может восприниматься как попытка излишнего и неуместного дробления большого «пласта» клинических проявлений аффективных расстройств на второстепенные клинические субъединицы или спецификаторы течения и клинического своеобразия (например, сезонность, быстрая цикличность, атипичность и т. д.), или наоборот, как возможность не предвзято оценить и более детально изучить сложное многообразие аффективной патологии. РКДР представляет собой яркий пример клинико-динамического полиморфизма аффективных расстройств, трудностей в выделении однозначных диагности-

ческих критериев и в отнесении определенного клинического феномена к тому или иному диагностическому кластеру. Обсуждаемым вопросом является даже отнесение РКДР к монополярным или биполярным аффективным расстройствам, не говоря уже о проблеме терапии и профилактики данного расстройства.

В связи с тем, что проблема депрессивных расстройств (включая вопросы эпидемиологии, генетики, клиники, терапии и превенции) в настоящее время является одной из наиболее актуальных, это может таить в себе опасность, по мнению отдельных исследователей, прогрессирующего, без достаточных на то оснований, увеличения количества новых психиатрических диагнозов, касающихся аффективных расстройств (Baldwin D. S., 2003). Однако следует отметить, что разумные препятствия в этом отношении есть: эволюция классификационных взглядов и терапевтических подходов в психиатрии все в большей степени опирается на кооперативные усилия огромного количества исследователей во всем мире, результаты работы которых обсуждаются в свободной дискуссии и подтверждаются или опровергаются современными данными нейронаук. Кажущиеся ненужными и/или неправильными теоретические построения, касающиеся этиопатогенеза или классификации аффективных расстройств, могут быть образно сравнены со строительными лесами, без которых во многих случаях практически невозможно возвести величественное сооружение, и лишь когда приходит время, строительные леса демонтируются, представляя взору зрителя архитектурное великолепие построенного здания.

Концептуальное выделение короткой депрессии кажется нам вполне оправданным шагом в эволюции представлений о причинах и механизмах формирования аффективных расстройств. Насколько оправданным и плодотворным окажется этот шаг, покажет время.

**БЫСТРАЯ ЦИКЛИЧНОСТЬ**

Избыток страдания, как и избыток счастья, вызывает бурные, но скоротечные чувства. Человеческое сердце не в силах долго выдерживать их чрезмерную остроту.

Виктор Гюго  
«Собор Парижской богородицы»

**2.1. Феномен быстрой цикличности и диагностические подходы к нему**

Понятие «*быстрая цикличность*» (Rapid Cycling – RC) было впервые использовано D. L. Dunner, R. R. Fieve (1974) для обозначения течения аффективного расстройства (АР) у биполярных пациентов, у которых на протяжении одного года отмечалось не менее 4 аффективных эпизодов. При этом примечательной особенностью этих пациентов по сравнению с больными, у которых отмечалось более редкое появление аффективных эпизодов в течение года, был плохой профилактический эффект лития. В указанной работе в плацебо-контролируемое исследование были включены 55 биполярных пациентов, из которых 80 % соответствовали клинической картине классического биполярного аффективного расстройства (БАР), а 20 % имели RC. В течение 6–66 месяцев у 50 % пациентов во время литиевой терапии развился, по крайней мере, один гипоманиакальный или депрессивный эпизод. Оказалось, что профилактическое действие лития не выявлялось у 82 % RC-пациентов, в то время как у пациентов с классическим течением БАР только в 41 % случаев. RC являлся признаком неблагоприятного прогноза заболевания, что выражалось в большем количестве обострений АР на протяжении жизни, большей вероятности развития таких сопутствующих психических расстройств, как тревога, злоупотребление психоактивными веществами, расстройства пищевого поведения и личностные расстройства.

Естественно, принципиально частота аффективных фаз за год при БАР может быть гораздо выше, чем 4 фазы в год, что соотносится с весьма неблагоприятным вариантом RC. Соответственно в этих случаях, как правило, уменьшается продолжительность аффективных фаз, сокращается период эутимии между ними (в некоторых случаях он вообще отсутствует) и увеличивается цикличность АР.

По мере накопления клинико-эпидемиологических данных для случаев с еще более быстрой цикличностью, чем 4 аффективные фазы в год, стали использовать соответствующие понятия: по отношению к случаям, когда аффективные эпизоды имели ежедневную или еженедельную периодичность – «ультрабыстрая цикличность» (Ultra-RC – URC), для случаев со сменой аффективных фаз в течение нескольких часов – «ультра-ультрабыстрая цикличность» или «ультрадианная цикличность» (Ultra-Ultra-Rapid Cycling – UURC, ultradian cycling) (Kramlinger K. G., Post R. M., 1996).

R. M. Post (2004) предлагает соотносить понятие «ультрабыстрые циклы» с более 4 эпизодами в месяц, а понятие «ультрадианные циклы» – с более 4 эпизодами в неделю.

Стабильное течение с короткими и очень короткими циклами (24- и 48-часовые циклы) встречается достаточно редко и описывается в литературе в виде отдельных наблюдений (Симуткин Г. Г., 1998; Bunney W. E. Jr., Hartmann E. L., 1965; Jenner F. A. et al., 1968; Gelenberg A. J. et al., 1978; Sitaram N., et al., 1978; Doerr P. et al., 1979; Kramlinger K. G., Post R. M., 1996; Weske G. et al., 2001).

В принципе чрезмерно быстрая цикличность аффективных проявлений противоположного полюса клинически может проявляться в виде смешанного аффективного состояния (Mackinnon D. F., Pies R., 2006). Такого рода аффективные расстройства могут выражаться в виде «альтернирующего варианта» смешанного аффективного состояния (Сосюкало О. О., 1988), «смешанной мании» (Himmelhoch J. M. et al., 1986) и т. д. и весьма примечательны тем, что, как правило, свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе АР и резистентности к проводимой терапии.

Отдельные авторы (Amann B. et al., 2001), следуя логике теоретически возможного максимального учащения и сближения по времени аффективных фаз противоположного полюса, предлагают рассматривать смешанные аффективные фазы именно как проявление ультрамаксимальной цикличности (Ultra Maximal Cycling (UMC) (рис. 6).

Классификационное место феномена RC, несмотря на его легитимное существование в DSM-IV, остается обсуждаемым вопросом. В МКБ-10 прямого указания на необходимость такого спецификатора течения БАР, как «быстрая цикличность», нет, но данная клиническая ситуация может быть соотнесена с рамками основных диагностических рубрик, кодирующих БАР, а также с

определенными оговорками, отчасти и с описанием смешанного аффективного эпизода (F31.6).

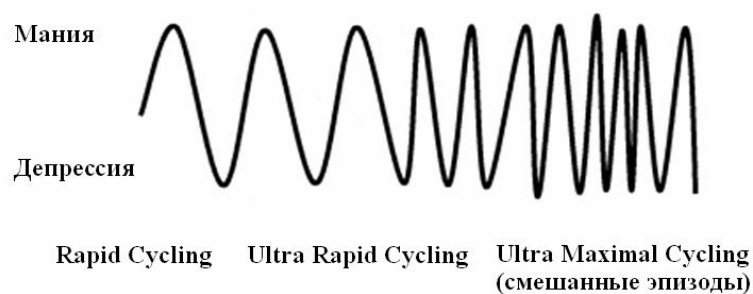


Рис. 6. Континуум увеличения цикличности в течении БАР  
(по Amann B. et al., 2001)

В предшествующих DSM-IV классификациях клинические ситуации, когда отмечалось частое изменение настроения, которые можно было бы соотнести с быстрой цикличностью, кодировались в рубриках «циклотимия», «смешанная мания», «неуточненное БАР».

В американской классификации DSM-IV (1994), по сравнению с диагностическим подходом в МКБ-10, традиционно в большей степени уделяется внимание различным спецификаторам течения АР, в частности в соответствии с критериями DSM-IV спецификация «Rapid Cycling» в случае БАР возможна при выполнении следующих условий:

1. По меньшей мере 4 эпизода нарушения настроения за последние 12 месяцев, которые удовлетворяют критериям диагностики большого депрессивного, маниакального, смешанного или гипоманиакального эпизода.

2. Между эпизодами должна быть частичная или полная ремиссия продолжительностью не менее 2 месяцев, или должна измениться полярность эпизода (например, переход большого депрессивного эпизода в маниакальный).

3. Каждый депрессивный эпизод должен иметь продолжительность не менее 2 недель, каждый маниакальный или смешанный эпизод – не менее 1 недели, каждый гипоманиакальный эпизод – не менее 4 дней.

\* Маниакальный, смешанный и гипоманиакальный эпизоды относятся к расстройствам одной полярности.

4. К аффективным эпизодам, которые учитываются при определении частоты фаз, не относятся те эпизоды, которые непосредственно обусловлены употреблением определенных веществ (например, кокаин, кортикостероиды) или общим соматическим состоянием.

Следует отметить, что DSM-IV (1994) к первоначальному определению RC внесло дополнение, состоящее в том, что 4 эпизода должны быть зарегистрированы *непосредственно в течение предшествующего года* до постановки соответствующего диагноза.

В DSM-IV, DSM-IV-TR спецификатор «с быстрой цикличностью» может быть использован как в отношении БАР I типа (классический вариант, когда чередуются в определенной хронологической последовательности большая депрессия и маниакальный или смешанный эпизоды), так и БАР II типа (наличие, по крайней мере, одного гипоманиакального и одного депрессивного эпизода). Фактически DSM-IV увязывает феномен быстрой цикличности именно с биполярным течением АР, несмотря на то что есть данные, согласно которым RC, хотя и очень редко, встречается и при униполярном течении АР (Papadimitriou G. N. et al., 2005). По мнению M. Bauer et al. (2008), быстрая цикличность может пониматься как высокая частота эпизодов любой полярности и как временная последовательность эпизодов противоположной полярности. Интересное мнение в отношении принципиальной возможности существования быстрой цикличности и в случае депрессивных расстройств высказывают J. J. Katzow et al. (2003). Данные авторы поддерживают концепцию так называемого «гладкого континуума» («smooth continuum»), включающего в себя на одном полюсе манию, а на другом – депрессию. Быстрая цикличность может происходить в любой точке этого континуума, включая «... *быструю цикличность только в пределах депрессивного полюса*». Это замечание указанных авторов является особенно примечательным, поскольку в этом случае в рубрику «расстройства биполярного спектра» могут быть включены даже те индивидуумы, у которых в действительности цикл аффективного расстройства протекает между «несколько пониженным» и «чрезвычайно пониженным» настроением.

Интересным представляется своеобразный диагностический парадокс в случае БАР с наличием RC. Очерченные аффективные эпизоды в соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-IV для

надежной диагностики должны иметь определенную и достаточно продолжительную временную протяженность (например, ДЭ – в течение 2 недель, гипомания – 4 дня, мания – 7 дней). Исходя из этих параметров, самое большее число аффективных эпизодов в год у пациентов, страдающих, например, БАР II типа, составляет 40 (4-дневные гипоманиакальные эпизоды и 2-недельные депрессивные эпизоды, то есть на один цикл приходится 18 дней, а в течение года – 20 циклов); точно также около 17 циклов за год может быть максимальной цифрой для пациентов с БАР I типа (Dunner D. L., 1998). Но, например, при крайне быстрой цикличности БАР допускается практически ежедневная смена аффективных фаз противоположной полярности. Другими словами, в пользу истинности диагноза именно аффективного расстройства при крайне быстрой цикличности, наряду с отчетливой аффективной симптоматикой, выступает укороченная, но нередко необычайно упорядоченная цикличность аффективных фаз (как это бывает в случае БАР с 24- или 48-часовым циклом).

Такое расширенное толкование RC даже в случае так называемых «урезанных эпизодов» (то есть когда не соблюдаются временные рамки продолжительности аффективных эпизодов) рядом автором считается вполне оправданным (Bauer M. S. et al., 1994; Maj M. et al., 1999), поскольку существующие диагностические критерии RC по DSM-IV охватывают только лишь часть спектра проявлений быстроциклического течения БАР.

Ультранианная цикличность БАР вызывает наиболее жаркие споры среди исследователей, поскольку в этих случаях весьма сложно надежно дифференцировать наблюдаемую клиническую картину и смешанный аффективный эпизод, трудно разграничить понятия «эпизод» и «цикл» (Tillman R., Geller B., 2003). B. Geller et al. (2007), опираясь на исследования биполярных расстройств у детей, отмечают, что исторически сложившиеся понятия «эпизод» и «цикл» попеременно используются в литературе в приложении к БАР у взрослых. Спецификация «быстрая цикличность» фактически подразумевает многократные эпизоды в течение года. С целью преодоления путаницы между эпизодом и суточной (ультранианной) цикличностью авторы предлагают использовать термин «эпизод» для тех случаев, когда соблюдаются критерии DSM-IV в отношении продолжительности аффективных нарушений, термин «цикличность» применять для феномена суточных переключений в течение эпизода, заменить исто-

рический термин «быстрая цикличность» на «многократные эпизоды в год».

Согласно мнению G. Sachs (2004), можно выделить первичный и вторичный варианты течения БАР с RC. *Первичное RC течение* – непрерывная смена аффективных эпизодов разного полюса на протяжении, по крайней мере, 4 месяцев. При этом должны быть исключены любые факторы, индуцирующие развитие мании или усиливающие цикличность (например, прием антидепрессантов или других препаратов, общие медицинские заболевания). Первичное RC течение, как правило, представляет собой нелегкую терапевтическую задачу, а использование препаратов, усиливающих цикличность, может ухудшить течение БАР. *Вторичное RC течение* связано с действием тех или иных факторов, играющих триггерную роль в учащении аффективных эпизодов. В большинстве таких случаев БАР диагностируется как первичное аффективное расстройство, а RC является вторичной, поскольку она вызвана какими-либо медикаментозными или другими медицинскими факторами.

Валидность RC как спецификатора течения БАР, несмотря на ряд спорных вопросов, была подтверждена в работе M. S. Bauer, P. Whybrow (1996). Понимание RC именно как спецификатора течения БАР, а не выделение быстроциклического БАР в качестве отдельного подтипа БАР, по мнению ряда авторов, оправдано в силу того, что RC представляет собой лишь транзиторную фазу в течении БАР (Coryell W. J. et al., 1992; Dunner D. L., 1998).

По данным крупного исследования 539 биполярных пациентов с различными частотами цикла R. W. Kupka et al. (2005) также сделали вывод о том, что RC – не отдельный подтип БАР, а является дименсиональным спецификатором течения, произвольно определенным на континууме частоты эпизодов AP.

D. L. Dunner (1998) считает, что ценность идентификации RC-пациентов заключается в дифференцировании этого подтипа от других биполярных подтипов и в направлении усилий клиницистов в таких случаях в сторону более энергичных терапевтических мер.

## 2.2. Эпидемиология БАР и феномена быстрой цикличности

Получение новых эпидемиологических, клинико-биологических данных в отношении БАР позволило выделить два основных подтипа данного расстройства (БАР I и БАР II) (Dunner D. L. et al.,

1976). Оправданность такого разделения поддерживается рядом доказательных данных (Dunner D. L., 1993; Judd L. L. et al., 2003).

В целом распространённость БАП I в популяции, по данным различных эпидемиологических исследований составляет в среднем около 1—1,3 % (Hirschfeld R. M. A. et al., 2002; Narrow W. E. et al., 2002), а БАП II – в диапазоне 0,4—5,3 % (Angst J. et al., 2003). Американское национальное исследование коморбидности (n=9282) показало, что распространённость БАП на протяжении жизни и в течение последнего года составляет для БАП I и II типов – 3,9±0,2 и 2,6±0,2 % (Kessler R. et al., 2005). Дополнительный анализ данных этого же исследования выявил, что распространённость БАП на протяжении жизни и в течение последнего года составляет для БАП I типа 1,0 и 0,6 %, а для БАП II типа – 1,1 и 0,8 %, для других расстройств биполярного спектра (подпорогового БАП) – 2,4 и 1,4 % (Merikangas K. R. et al., 2007). Известное Цюрихское исследование выявило распространённость БАП II в течение жизни на уровне 11 % (Akiskal H. S. et al., 2000).

Истинная распространённость RC среди пациентов с БАП в общем населении или в неспециализированных лечебных сетях неизвестна и может быть заметно ниже, чем те показатели, которые были получены в основном в выборках биполярных пациентов, наблюдающихся в специализированных психиатрических центрах (Schneck C. D. et al., 2004). По данным N. Kilzieh, H. S. Akiskal (1999), диапазон распространённости RC в зависимости от исследовательского центра может довольно широко варьировать и составляет 13—56 %. По мнению T. Suppes et al. (2001), частота RC в специализированных психиатрических клиниках может быть более 50 %.

Согласно данным R. M. Post (2004), полученным на основе амбулаторного опроса 674 больных БАП, RC наблюдались у 42 % больных, ультрабыстрые (более 4 эпизодов в месяц) – у 26,8 %, ультрадианные (более 4 эпизодов инверсии фазы в неделю) – у 19,7 %.

В неселективных популяциях больных доля RC-пациентов составляет 15—20 % от всех биполярных пациентов. В одном из натуралистических исследований в изученной популяции пациентов с БАП-I (n=218) и БАП-II (n=142) в 15,6 % случаев была идентифицирована быстрая цикличность (Hausmann A. et al., 2005).

По результатам национального французского мультицентрового исследования среди 958 пациентов с текущей манией в

рамках БАП I типа 86 человек (9 %) соответствовали критериям быстроциклического БАП (Azorin J. M. et al., 2008).

Крупное проспективное наблюдательное исследование (EMBLEM – European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication) за 3089 стационарными и амбулаторными пациентами с манией и смешанным эпизодом (БАП I типа), проведенное в 14 европейских странах, обнаружило, что критериям RC соответствовало 535 человек (17,3 %) (Cruz N. et al., 2008).

Недавно были опубликованы пересмотренные данные, полученные в ходе американского национального исследования коморбидности (National Comorbidity Survey Replication – NCS-R), охватывающего, как указывалось выше, выборку из 9282 человека (Nierenberg A. A. et al., 2009). Согласно этим данным, случаи БАП с частыми аффективными эпизодами (frequent mood episodes – FMEs) (по крайней мере, 4 аффективных эпизода за 12 месяцев, предшествующих опросу) составляют половину от всех случаев БАП, выявленных за этот период времени (0,7 и 0,7 %, при этом лишь незначительно преобладали случаи БАП II типа). Распространённость БАП с FMEs в течение жизни составляла одну треть от всех случаев БАП в течение жизни (0,7 и 2,1 %).

L. Tondo, R. J. Baldessarini (1998) на основании данных 10 исследований (n=2057) обнаружили, что случаи RC составляют 24,2 %. Другой метаанализ, охвативший уже данные 20 клинических исследований (Baldessarini R. J. et al., 2000), выявил, что распространённость RC составляет 16,3 %. При этом в случае БАП-II распространённость RC была в 5,1 раза больше, чем в случае БАП-I (30,3 и 6 %). Метаанализ L. Tondo et al. (2003), охвативший 16 исследований, оценивает среднюю распространённость RC на уровне 15,4 %.

Метаанализ 20 исследований (n=2054), посвященных проблеме быстрой цикличности БАП, проведенный R. W. Kupka et al. (2003), позволил сделать вывод о средней распространённости RC среди биполярных пациентов на уровне 16,3 %. Этими же авторами было продемонстрировано, что в большинстве исследований указывается на статистически достоверное преобладание женщин (до 70—90 %) и отчетливую ассоциацию с БАП-II в случае RC. Такие характеристики, как расстройства настроения в истории семьи, начало БАП с депрессивного эпизода, наличие в пожизненной истории суицидальных попыток, нереспондирование на литий, чаще встречались при RC, чем при non-RC, но

эти различия не достигали статистической значимости (Kupka R. W. et al., 2003).

Высказывалась мысль о том, что преобладание женщин в случае RC может быть обусловлено взаимосвязью настроения у женщин с менструальным циклом, но данная гипотеза не нашла четкого подтверждения (Wehr T. A. et al., 1988; Leibenluft E. et al., 1999; Papadimitriou G. N. et al., 2005).

Однако есть работы, которые не поддерживают тезис об однозначном преобладании в случае быстрой цикличности именно БАР II типа и женщин.

По данным С. D. Schneck et al. (2004) пациенты с БАР-I (n=345) и с БАР-II (n=111) не отличались ( $\chi^2=0,0$ , df=1, p=0,97) по частоте RC, которая встречалась соответственно у 69 (20,0 %) и у 22 (19,8 %) БАР-I и БАР-II пациентов; другими словами, феномен RC одинаково часто встречается как при БАР I типа, так и при БАР II типа; превосходство женщин в случае RC было более выражено в случае БАР-I, чем БАР-II.

По данным W. Coryell et al. (2003) (345 биполярных пациентов), БАР-I чаще встречался в случае RC, чем БАР-II (74,2 и 32,6 %), и эти показатели не отличались от соответствующих показателей удельного веса БАР-I и БАР-II у non-RC-пациентов (70,7 и 34,2 %).

Согласно результатам международного исследования, проведенного В. Amann et al. (2001), при наблюдении за 75 пациентами с БАР у 36 % (27) из них в итоге была зафиксирована быстрая цикличность, при этом только 40 % из биполярных пациентов с RC были женского пола.

Уникальные эпидемиологические и клинико-динамические данные в отношении RC были получены в годовом проспективном мультицентровом исследовании (США, Нидерланды, Германия), в которое были включены амбулаторные БАР-I- (n=419) и БАР-II (n=104) пациенты, а также небольшая группа пациентов с неуточненным БАР (n=16) (Kupka R. W. et al., 2005). Базисной задачей данного исследования было сравнение различных клинико-динамических характеристик биполярных пациентов с наличием RC (RC-пациенты) и не выявляющих RC (non-RC-пациенты). RC-пациенты составили 38,2 % (n=206) и достоверно отличались от non-RC-пациентов (n=333) по частоте БАР-I (быстрая цикличность отмечалась у 41,3 % пациентов с БАР-I и у лишь 27,9 % пациентов с БАР-II). Кроме того, оказалось, что доля женщин, вопреки распространенному мнению, среди RC-

пациентов, включенных в данное исследование, была ниже, чем среди non-RC-пациентов (52,0 и 62,6 %). Только в группе пациентов с 8 и более эпизодами в течение года доля женщин была выше, чем доля мужчин (рис. 7).

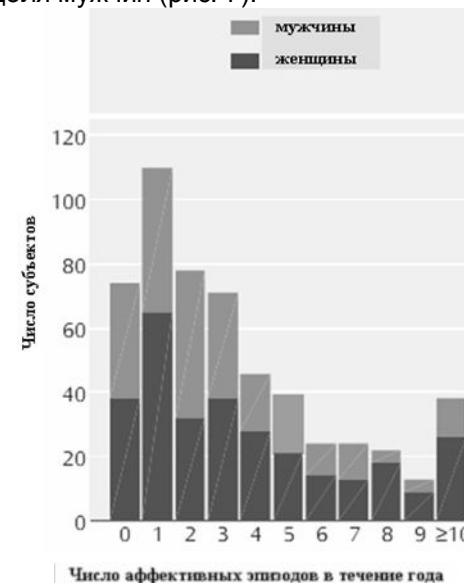


Рис. 7. Соотношение пола и частоты аффективных эпизодов у 539 амбулаторных пациентов с БАР, оцененное в однолетнем исследовании течения расстройства\* (по Kupka R. et al., 2005)

Примечание. \* – Число субъектов в группах, распределенных по частоте аффективных эпизодов: нет эпизодов (n=74) и 1 эпизод (n=110), 2 (n=78), 3 (n=71), 4 (n=46), 5 (n=39), 6 (n=24), 7 (n=24), 8 (n=22), 9 (n=13), 10 или больше (n=38) эпизодов.

Число ДЭ было относительно постоянным в группах пациентов с 5 или более аффективными эпизодами в год. В целом RC-пациенты находились в состоянии депрессии 39,5 % времени, а non-RC-пациенты – 33,2 % времени. При этом в обеих подгруппах пациентов среднее время пребывания в депрессии было довольно устойчивым, независимо от общего количества эпизодов.

Другими словами, главным бременем для большинства пациентов с БАР (независимо от наличия или отсутствия RC) является депрессия, что подтверждено рядом крупных исследований,

касающихся БАП (Leverich G. S. et al., 2001; Calabrese J. R. et al., 2001, 2005; Judd L. J. et al., 2002) (рис. 8).

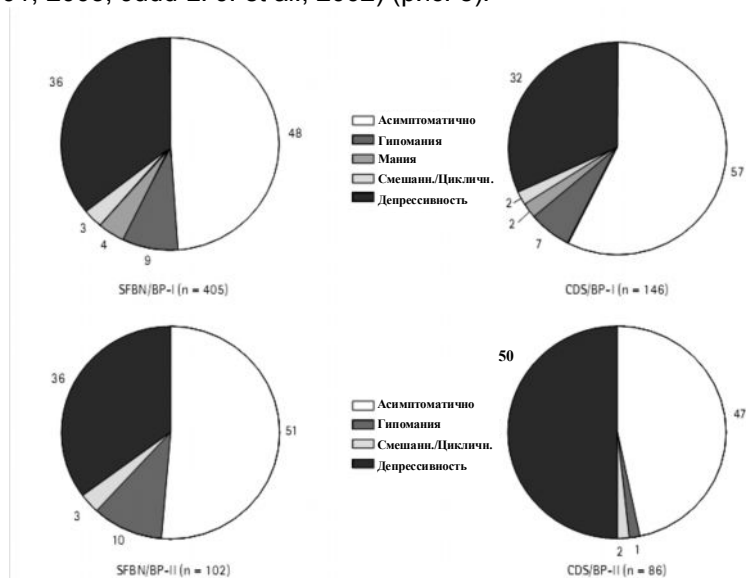


Рис. 8. Удельный вес среднего времени пребывания в определенном аффективном состоянии пациентов с БАП I и II типов, наблюдавшихся в ходе исследований SFBN (Stanley Foundation Bipolar treatment outcome Network) и CDS (NIMH-Collaborative Depression Study) (по Kupka R. W., 2008)

Увеличение частоты аффективных эпизодов при БАП в значительной степени соотносилось с маниакальным и гипоманиакальным эпизодами. Пропорция среднего времени пребывания в гипомании, мании или ультрадианном варианте RC была достоверно выше у RC-пациентов, чем у non-RC-пациентов (27,1 против 7,7 %).

Среднее время, приходящееся на маниакальные состояния, увеличивалось с увеличением числа эпизодов. Эти данные отчасти перекликаются с результатами уже упомянутого исследования С. D. Schneck et al. (2004), охватывавшего 456 биполярных пациентов, из которых 91 человек (20 %) из всей выборки соответствовал критериям RC (DSM-IV). У RC-пациентов в течение года перед входом в исследование число ДЭ было примерно в 8 раз выше, чем у non-RC-пациентов (8,1 и 1,1), а число гипоманиакальных/маниакальных эпизодов примерно в 9 раз выше (9,0 и 0,8).

Кроме того, по данным исследования R. W. Kupka et al. (2005), RC-пациенты достоверно отличались от non-RC-пациентов по следующим характеристикам: по наличию в анамнезе физического и/или сексуального насилия, числу перенесенных маниакальных или депрессивных эпизодов, злоупотреблению наркотиками и по присутствию в анамнезе быстрой цикличности. Встречаемость этих характеристик у биполярных пациентов прогрессивно увеличивалась с возрастанием частоты аффективных эпизодов.

### 2.3. Этиология и вероятные биологические механизмы быстрой цикличности

В различных исследованиях, пытающихся выявить причины и механизмы формирования RC при БАП, получены достаточно неоднозначные результаты.

Противоречивые данные касаются, например, **генетических закономерностей** при RC. Различные исследования не нашли различий в истории семей RC- и non-RC-пациентов (Coryell W. J. et al., 1992; Kupka R. W. et al., 2003). Согласно результатам исследования J. Nurnberger et al. (1988), не было выявлено заметного увеличения случаев RC среди родственников RC-пациентов по сравнению с родственниками non-RC-пациентов, что не дает основание утверждать о влиянии генетических факторов на тот факт, какие биполярные пациенты станут быстроциклическими, а какие нет.

Однако по данным крупного исследования R. W. Kupka et al. (2005), у родителей RC-пациентов более часто встречаются расстройства настроения (БАП и/или депрессия), чем у родителей non-RC-пациентов, что дает основание предположить определенное влияние генетических факторов на формирование RC.

Наиболее распространенной гипотезой этиопатогенеза AP является предположение о **нарушении обмена основных нейротрансмиттеров**. В качестве возможной биологической причины AP в последние годы активно обсуждается **дефект гена**, контролирующего катехол-О-метилтрансферазу (Catecholamine-O-Methyltransferase – COMT) – фермента, участвующего в обмене биологически активных катехоламинов: допамина, адреналина, норадреналина (Kirov G. et al., 1998; Papolos D. F. et al., 1998; Geller B., Cook E. H., 2000). Указанные катехоламины играют важную роль в патогенезе AP. В пользу этой гипотезы именно

в контексте обсуждаемой проблемы быстрой цикличности говорят данные, полученные G. Juckel et al. (2000) при обследовании URС-пациентов с 48-часовым циклом, согласно которым в моче этих пациентов во время маниакальных фаз обнаруживалось повышенное количество продуктов распада адреналина: метанефрина. У RC- и URС-пациентов обнаружена ассоциация между низкой активностью аллеля COMT и связанным с этим более высоким содержанием катехоламинов (Kirov G. et al., 1998; Papolos D. F. et al., 1998). Тем не менее в ряде других исследований признается, что пока однозначных данных в пользу прямой связи между нарушением обмена катехоламинов и БАР недостаточно (Gutierrez B. et al., 1997; Kunugi H. et al., 1997; Geller B., Cook E. H., 2000).

Следует отметить, что ген COMT участвует в обеспечении определенных хронобиологических процессов (например, воспроизведение коротких промежутков времени), что может иметь особое значение в случае RC (Портнова Г. В. и др., 2007).

Ряд исследователей указывает на факт возможного участия в патогенезе RC **нарушений циркадных биологических и социальных ритмов** (Мосолов С. Н., 2008; Leibenluft E. et al., 1993, 1995, 1996; Papadimitriou G. N. et al., 2005; Lament E. W. et al., 2007).

Интересные особенности биологической ритмики были обнаружены S. Feldman-Naim et al. (1997) при исследовании небольшой группы (n=15) биполярных пациентов с RC. Оказалось, что переход от депрессии к гипомании/мании чаще происходил днем, а от гипомании/мании или эутимии к депрессии – в течение ночи. Это может означать, что у пациентов с повышенным настроением такие факторы, как поздний отход ко сну, световая экспозиция и увеличенная активность, могут способствовать дальнейшему повышению настроения, и наоборот, более длительный сон, темнота, редуцированная активность способствуют развитию депрессивной симптоматики ночью. Наиболее лучшим предиктором развития гипомании/мании у RC-пациентов, по мнению E. Leibenluft et al. (1996), является редуцированный сон в предшествующую ночь. В терапевтическом отношении эти факты нашли свое применение при лечении аффективных фаз: светотерапия ярким светом и стимулирование активности используются для лечения депрессивной симптоматики, а индукция сна и темновая терапия – в лечении гипомании и мании. Ин-

дукция сна при этом признается общим важным и неотложным принципом лечения мании.

Заинтересованность хронобиологических механизмов в патогенезе AP особенно наглядно проявляет себя при очень быстрой цикличности БАР. Так, G. Weske et al. (2001) описали казуистический случай 48-часового цикла БАР с регулярной ежедневной сменой мании и депрессии. Были обнаружены нейробиологические корреляты с 48-часовым циклом: альтернирующее укорочение и удлинение продолжительности ночного сна, изменения в доле представленности REM-сна в соответствующие маниакальные и депрессивные дни. Секреция кортизола в депрессивные дни регулярным образом повышалась. Хороший эффект в указанном случае оказало применение лития.

За развитие RC может отвечать и так называемый **киндлинг-эффект**, под которым понимается развитие очага судорожной электрической активности в ответ на многократную прерывистую стимуляцию головного мозга с силой, недостаточной для развития эпилептического припадка (Post R. et al., 1986; Papadimitriou G. N. et al., 2005). При этом судорожная активность принимает форму аффективного расстройства, а не эпилептического припадка. Этот процесс сопровождается постепенным поражением нейронов головного мозга. Согласно данным A. B. Levy et al. (1988), у пациентов с RC часто обнаруживаются нарушения ЭЭГ, в том числе латентная пароксизмальная активность. В пользу того, что киндлинг-эффект может играть важную роль в формировании RC, свидетельствует эффективность антиконвульсантов в этих случаях.

Наиболее часто высказывается предположение о высокой вероятности возникновения RC **вследствие лечения антидепрессантами** (особенно ТЦА), способными индуцировать инверсию депрессивной фазы и ускорять цикличность AP, при этом частота инверсий депрессии имеет дозозависимый характер и тем выше, чем выше уровень применяемых дозировок антидепрессанта (Kukopulos A. et al., 1980; Tondo L. et al., 1981; Wehr T. A., Goodwin F. K., 1987; Wehr T. A. et al., 1988; Goldberg J., 2001). Считается, что применение антидепрессантов особенно часто вызывает ускорение цикличности AP у женщин (Papadimitriou G. N. et al., 2005).

Результаты исследования J. Angst (1980) выявили, что после введения в клиническую практику антидепрессантов и ЭСТ чис-



ло обострений БАР увеличилось в 4 раза, при этом 16 % больных переносят более 20 аффективных эпизодов.

Согласно данным L. L. Altshuler et al. (1995), существует группа больных с БАР, впервые проявляющимся хронической депрессией, которую соответственно практически непрерывно лечат антидепрессантами, в последующем у этих пациентов возникает провокация маниакального состояния и формируется быстрорциклическое течение БАР. Лонгитудинальное исследование течения болезни у 51 терапевтически резистентных биполярных пациентов (38 с БАР-I и 13 с БАР-II, из которых было 34 женщины и 17 мужчин), проведенное L. L. Altshuler et al. (1995), выявило, что в некоторый момент течения АР у наблюдаемых пациентов гетероциклические антидепрессанты могут внести вклад в индукцию или обострение эпизодов мании (в 35 % случаев), а также в ускорение цикличности (в 26 % случаев). Авторы подчеркивают, что пациенты с индуцированной антидепрессантами манией более уязвимы к последующему ускорению цикличности. Пациенты с быстрой цикличностью, связь которой с приемом антидепрессантов особенно отчетливо прослеживалась (после прекращения приема антидепрессанта RC уменьшалась), были более молодого возраста к моменту начала первого курса лечения и чаще это были женщины с БАР-II.

К схожему результату, по данным M. Ahmed, R. Morriss (1997), может привести циклотимия, предшествующая периоду хронической депрессии, которую затем, как правило, непрерывно лечат антидепрессантами.

M. S. Bauer et al. (1994) в своей работе показали, что индукция быстрой цикличности при применении антидепрессантов достоверно чаще возникала у пациентов из высоких социальных слоев, что может быть связано с более интенсивным использованием антидепрессантов в этой когорте пациентов.

Устоявшееся мнение о неблагоприятной роли антидепрессантов в учащении случаев инверсии, дестабилизации настроения и становлении феномена RC разделяют далеко не все исследователи, подтверждая свое мнение доказательными данными. Например, высказывается сомнение в отношении того, что именно антидепрессанты вызывают гипоманию/манию у соответствующих униполярных пациентов; вероятно, что в этих случаях речь идет о «обнажении» биполярности, до настоящего времени просто не проявлявшей себя достаточно отчетливо (Dunner D. L., 1998). В ситуации инверсии депрессии на фоне приема антиде-

прессанта произошедшее можно трактовать не как расстройство органического регистра, вызванное применением антидепрессантов (например, в МКБ-10 F06.8), а как проявление БАР (для соответствующих случаев предлагается использовать термин «БАР III типа» (Akiskal H. S., 2003).

Крупное исследование, проведенное R. W. Kupka et al. (2005), не выявило существенного влияния факта применения антидепрессантов на формирование RC: только 54 % RC-пациентов сообщали об индукции гипомании/мании во время прошлых курсов лечения антидепрессантами. Современные данные свидетельствуют, что инверсия депрессии в манию на фоне приема антидепрессантов не всегда может быть однозначно связана именно с антидепрессантом, а может являться проявлением естественного течения АР (Kupka R. W. et al., 2003, 2005). Другое крупное исследование, проведенное в рамках NIMH CDS (National Institute of Mental Health Collaborative Depression Study) и охватившее 345 пациентов с БАР-I и БАР-II с периодом наблюдения  $13,7 \pm 6,1$  года, показало, что использование антидепрессантов не повышало вероятность инверсии депрессии в манию или гипоманию, а антидепрессанты в целом не усугубляли эмоциональную неустойчивость пациентов (Coryell W. et al., 2003). Высказывается обоснованное мнение, что именно наличие депрессии, а не лечение антидепрессантами, было независимым предиктором RC на первом году наблюдения (Coryell W., 1993).

Клинические наблюдения показывают, что число предшествующих аффективных эпизодов и соответственно большая длительность заболевания сами по себе увеличивают риск наступления последующих обострений АР (Пападопулос Т. Ф., 1975; Cutler N. R., Post R. M., 1982; Post R. M. et al., 2002).

Применение современных антидепрессантов (например, СИ-ОЗС), которые в меньшей степени способны провоцировать инверсию ДЭ, не приводило к уменьшению частоты RC (Peet M., 1994; Krüger S. et al., 2005). Тот факт, что использование даже самых современных антидепрессантов, вероятно, принципиально не меняет «самораскручивающийся» характер АР («фаза провоцирует фазу»), подтверждается данными достаточно крупного датского натуралистического исследования (Kessing L. V. et al., 2004), проследившего частоту обострений и госпитализаций у вновь заболевших 9 417 пациентов с униполярной депрессией и у 1106 пациентов с диагнозом мании или БАР за период 1994—1999 гг. По результатам этого исследования оказалось, что, не-

смотря на использование в большинстве случаев (69,4 %) новых поколений антидепрессантов (СИОЗС, антидепрессантов двойного действия, СИОЗН), характер течения АР, т. е. склонность к увеличению частоты аффективных эпизодов с каждым новым аффективным эпизодом, в сравнении с данными за период 1971—1993 г., не изменился (примечательно, что результаты были достоверны для женщин, но не для мужчин).

Эти данные позволяют косвенным образом говорить о том, что в случае так называемой госпитальной депрессии новые антидепрессанты вряд ли могут быть оценены как революционная инновация в сравнении с ТЦА (за исключением, пожалуй, такого аспекта, как переносимость) в отношении окончательного решения стратегических задач терапии АР.

В ряде работ указывается на заметную взаимосвязь **дисфункции щитовидной железы** и быстрой цикличности. Чаще всего речь идет о гипопункции щитовидной железы (Cho J. T. et al., 1979; Cowdry R. W. et al., 1983; Bauer M. S. et al., 1990; Azorin J. M. et al., 2008), хотя в отдельных работах, наоборот, указывается на частую взаимосвязь RC и гипертиреоза (Ahmed M., Morriss R., 1997).

Предполагается, что значимую роль в ускорении циклов может играть латентный субклинический гипотиреоз (Papadimitriou G. N. et al., 2005). R. W. Cowdry et al. (1983) обнаружили, что у 12 из 24 RC-пациентов был диагностирован гипотиреозидит, в то время как у 19 non-RC-пациентов не было зарегистрировано никаких нарушений со стороны щитовидной железы. В работе D. A. Sack et al. (1988) была показана взаимосвязь между нарушением в деятельности гипоталамо-гипофизарно-щитовидной оси и RC.

Учитывая эти факты, были предприняты попытки терапии RC с помощью гормонов щитовидной железы (Bauer M. S., Whybrow P. C., 1990; Baumgartner A. et al., 1994; Bauer M. et al., 1998), которые позволили сделать вывод, что гипотиреоз является предрасполагающим фактором для развития быстрой цикличности. Предполагается, что высокая частота гипотиреоза при RC может быть связана с приемом лития, при этом клинические исследования показали, что наиболее часто гипотиреоз развивается именно у женщин, получающих в качестве нормотимика соли лития (Wehr T. A. et al., 1988; Johnston A. M., Eagles J. M., 1999).

Тем не менее в различных исследованиях не была выявлена значимая корреляция RC и гипотиреоза (Maj M. et al., 1994). Метааналитические данные показывают, что у RC-пациентов, по сравнению с non-RC-пациентами, гипотиреоз чаще отмечался в

рамках текущего обследования, но не в течение жизни (Kurka R. W. et al., 2003). Согласно репрезентативным данным крупного исследования, проведенного R. W. Kurka et al. (2005), частота гипотиреозидизма в течение жизни среди RC-пациентов достоверно не отличалась от соответствующего показателя у non-пациентов (25,5 и 18,3 %).

Предполагается, что RC, помимо дисфункции щитовидной железы, может быть взаимосвязана с **рядом неврологических заболеваний** (субарахноидальное кровоизлияние, инсульт, рассеянный склероз, черепно-мозговая травма) и **приемом отдельных лекарственных средств** (половые стероиды, например эстроген; пропранолол, леводопа, ципрогептадин) (Ahmed M., Morriss R., 1997).

По мнению С. Н. Мосолова, Е. Г. Костюковой (2008), в качестве причины быстроциклического течения БАР могут выступать алкоголизм и другие виды токсикоманической зависимости, множественный рассеянный склероз, травмы головного мозга, задержка умственного развития, гипотиреозидизм, мигрени и др., а также те факторы, которые вообще являются триггерными в развитии аффективной нестабильности: нарушения сна, сопровождающиеся апноэ; ЭЭГ-патология; отмена никотина; быстрая отмена лития; использование или отмена антидепрессантов; прием некоторых лекарственных препаратов; стероиды (анаболические стероиды, глюкокортикоиды); симпатомиметики (стимуляторы, кофеин, антикоагулянты, бронходилататоры, аноректики); репродуктивные гормоны/блокаторы (гонадотропин, оральные контрацептивы, тестостерон, дегидроэпиандростерон, кломифен, тамоксифен); миорелаксанты; триазолобензодиазепины; тироксин; барбитураты; стрессовые факторы (конфликт/травма, горе/успех, утрата системы поддержки, циркадианные нарушения, сезонность, переезд с востока на запад, смена работы и др.).

В целом, оценивая имеющиеся данные в отношении возможных факторов риска и механизмов возникновения RC, можно отметить тот факт, что практически все первоначально высказываемые предположения не получили однозначного подтверждения в ходе современных исследований. И здесь можно согласиться с мнением M. Bauer et al. (2008), согласно которому понимание нейрофизиологических механизмов, стоящих за феноменом переключения настроения и за формированием той или иной частоты аффективных эпизодов, к сожалению, еще далеко не полное.

#### 2.4. Клинико-динамические особенности БАР с наличием быстрой цикличности

Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что возраст к началу БАР существенно ниже, чем возраст к началу униполярной депрессии. Поэтому, если ДЭ начинается в молодом возрасте, то это один из серьезных маркеров вероятного последующего течения АР по биполярному варианту. Так, 15-летнее катамнестическое наблюдение более чем 1000 больных, проведенное в США (Чикаго), показало, что почти у 50 % молодых пациентов с диагнозом рекуррентной депрессии, со временем проявляется биполярный тип течения АР: они переносят хотя бы один эпизод гипомании или мании. Для лечения таких пациентов было характерно «чрезмерное» назначение антидепрессантов (Goldberg J. F. et al., 1995).

Более ранние исследования свидетельствовали в пользу того, что возраст к началу БАР с наличием или отсутствием RC достоверно не отличается (Cowdry R. W. et al., 1983; Wehr T. A. et al., 1988) или что в случае быстроциклического БАР начало заболевания у соответствующих пациентов приходится даже на более поздний возраст, чем у non-RC биполярных пациентов (Baldessarini R. J. et al., 2000).

Но последующие исследования показали, что у RC-пациентов начало БАР, как правило, приходится на более ранний возраст, чем у non-RC-пациентов (Geller B. et al., 1995; Bowden C. L. et al., 1999; Carter T. D. et al., 2003; Schneck C. D. et al., 2004; Azorin J. M. et al., 2008).

Как следует из работы W. Coryell et al. (2003), принципиально возраст к началу RC может быть любой, но почти в трети случаев (30 %) у RC-пациентов (n=89) начало заболевания приходится на возраст до 16 лет, а у non-RC-пациентов (n=256) доля такого раннего начала составляет лишь 15,6 % (P<0,005) (рис. 9).

R. L. Findling et al. (2001) также обнаружили, что среди 90 обследованных ими детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет, соответствующих критериям БАР I типа, в 50 % случаев регистрировалась быстрая цикличность с практически континуальным течением (лишь в 2,2 % случаев отмечались периоды эутимии между аффективными эпизодами).

По данным R. W. Kurka et al. (2005), возраст к появлению первых аффективных симптомов у RC-пациентов составлял 17,6±9,1 года, а у non-RC-пациентов – 23,1±10 года (p<0,001).

Согласно данным C. D. Schneck et al. (2004), возраст к появлению первого ДЭ у RC-пациентов составляет 16,7±8,7 года, а у non-RC-пациентов – 20,0±8,5 года; соответствующие показатели для возраста к появлению первого эпизода гипомании и мании 18,8±9,5 года и 22,1±10,0 года.

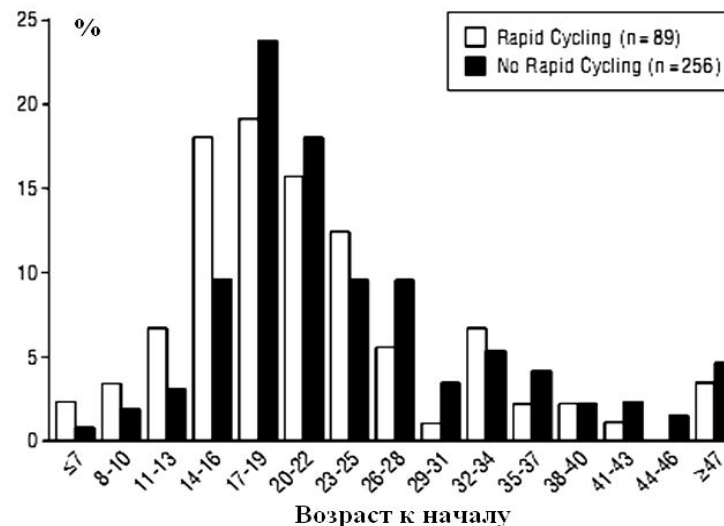


Рис. 9. Возраст к началу БАР (по Coryell W. et al., 2003)

Клинические наблюдения показывают, что если БАР началось с депрессивной фазы, то в последующем более вероятно формирование RC (Wehr T. A. et al., 1988; Coryell W. et al., 1992; Coryell W., 1993). На основании исследования 56 RC-пациентов R. J. Baldessarini et al. (2000) обнаружили, что первый аффективный эпизод у этих пациентов в 92,9 % случаев был депрессивным. Недавние работы также свидетельствуют в пользу того, что БАР с быстроциклическим течением, как правило, начинается именно с ДЭ (Paradimitriou G. N. et al., 2005) и примерно через 3 года появляется гипоманиакальная или маниакальная фаза (Kurka R. W. et al., 2005).

В отдельных исследованиях получены результаты, которые отражают более скромный удельный вес случаев начала быстроциклического БАР с депрессивной фазы: согласно данным A. Avasthi et al. (1999), только у 48,5 % RC-пациентов в качестве первого аффективного эпизода был зарегистрирован ДЭ.

Несмотря на имеющиеся в литературе указания на то, что в клиническом отношении биполярная депрессия практически не различима от униполярной депрессии (Grunze H. et al., 2002), тем не менее депрессивный эпизод, потенциально «сигнализирующий» о высокой вероятности последующего БАР, характеризуется рядом характерных клинико-динамических признаков (ранний первый эпизод депрессии: до 20 лет, тяжелая послеродовая депрессия, резкое начало эпизода (за 1—2 дня), многочисленные эпизоды депрессии (1—2 в год), атипичность депрессии, преобладание психомоторной заторможенности, наличие дневной сонливости, психотических симптомов и др.) (Bowden C. L., 2005).

Отдельные авторы (Krüger S., 2007) предлагают обращать внимание на так называемые «мягкие биполярные признаки» (bipolar soft signs), под которыми понимаются анамнестические и семейно-анамнестические признаки, независимо от актуальной картины расстройства указывающие на аффективное нарушение из биполярного спектра: семейная отягощенность по БАР, успешная терапия родственников первой степени родства (родители, братья и сестры) литием, душевные заболевания в трех следующих друг за другом поколениях семьи, индуцированная антидепрессантами мания, особенности темперамента в виде сильных колебаний настроения, легкой раздражительности и взвинченности).

Современные исследования показывают, что в целом тяжесть депрессии у RC-пациентов выше, чем у non-RC-пациентов (Schneck C. D. et al., 2004). Пациенты, страдающие быстроциклическим БАР, достоверно чаще совершают попытки самоубийства, чем non-RC-пациенты (57,3 и 33,2 %,  $p < 0,001$ ) (Coryell W. et al., 2003).

Для маниакальных и гипоманиакальных фаз при RC характерен дисфорический компонент. Кроме того, в случае RC примечательно часто встречаются и так называемые короткие гипомании/мании и депрессии (Kupka R. W. et al., 2005).

В отношении клинических различий как депрессивных, так и гипоманиакальных/маниакальных фаз у RC-пациентов и non-RC-пациентов, что называется «на срезе», следует признать отсутствие четких и однозначных характеристик, маркирующих принадлежность к быстроциклическому или обычному течению БАР.

Последующее динамическое развитие АР в случае быстроциклического БАР имеет определенные особенности.

В работе R. J. Baldessarini et al. (2000) было показано, что 41,1 % из 56 биполярных RC-пациентов выявляли 3,5 и более эпизодов за год. При этом индивидуальная частота эпизодов достаточно широко варьировала (до 14 эпизодов в год). RC-пациенты показывали среднюю частоту эпизодов в 3,38 раза выше, а также большее кумулятивное время пребывания в болезненном состоянии (несмотря на то что их маниакальные и депрессивные эпизоды были короче), чем это наблюдалось у non-RC-пациентов. По данным W. Coryell et al. (2003), RC-пациенты были склонны чаще заболеть депрессией, чем non-RC-пациенты, особенно когда использовался литий карбонат без ТЦА. Правда, как уже указывалось выше, в работе R. W. Kupka et al. (2005) было показано, что частота депрессивных фаз и среднее кумулятивное время пребывания в состоянии депрессии заметным образом не отличаются у RC- и у non-RC-пациентов, а вот частота гипоманиакальных и маниакальных фаз, а также среднее кумулятивное время пребывания в гипомании и мании были достоверно больше именно у RC-пациентов, причем эта разница была более заметной с увеличением числа аффективных эпизодов.

Признается, что появление RC может быть на более поздних сроках течения БАР (в том числе и вследствие длительного применения антидепрессантов), но может быть и первичным феноменом (Kukopulos A. et al., 1983). Примерно в 80 % случаев фазы становятся частыми в относительно поздней стадии заболевания, но у 20 % пациентов они могут проявляться с самого начала (Goodwin F. K., Jamison K. R., 1990). Согласно данным T. A. Wehr et al. (1988), наличие RC с самого начала АР выявляется в 37 % случаев. По данным С. Н. Мосолова (1992), почти у всех больных с RC неблагоприятные тенденции развивались постепенно, в среднем спустя 8 лет от начала БАР, и в 70 % случаев были ятрогенно спровоцированы неадекватным применением «интенсивной» унимодальной психофармакотерапии, в том числе высоких доз ТЦА, нейролептиков и одномоментных отмен.

Рядом исследователей отмечается определенный алгоритм утяжеления течения АР, в конечном итоге приводящий к формированию RC: депрессии более легкой степени выраженности сменяются более тяжелыми, затем появляются компенсаторно развивающиеся маниакальные состояния (так называемые сдвоенные фазы), пока в конечном итоге АР не начинает протекать по типично биполярному варианту. При этом светлые про-

межутки между аффективными эпизодами прогрессивно сокращаются, уступая место континуальному течению или RC (Лукомский И. И., 1969; Cutler N. R., Post R. M., 1982). Образно выражаясь, наличие RC по мере течения заболевания с еще большей силой «подстегивает» увеличение частоты аффективных эпизодов (Maj M. et al., 1994). По данным крупного натуралистического 20-летнего исследования (Judd L. L. et al., 2008), в случае БАР наиболее вероятными предикторами повторения аффективной фазы являются резидуальные аффективные симптомы и более 3 аффективных эпизодов в анамнезе.

При наличии феномена RC примерно в течение 2—4 лет у большинства RC-пациентов цикличность постепенно замедляется. Более чем в 60 % случаев частые фазы наблюдались менее 2 лет подряд (Coryell W. J. et al., 1992). Более поздние и более репрезентативные исследования также показали, что в 4 из 5 случаев RC прекращалась в течение 2 лет после начала данного паттерна течения БАР, причем такого рода динамика течения БАР не была ассоциирована с уменьшением использования ТЦА (Coryell W. et al., 2003).

Крупное исследование (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder – STEP-BD), охватившее 1742 пациента с БАР I и II типов, также продемонстрировало ограниченность во времени феномена RC. При входе в указанное исследование 32 % пациентов соответствовали критериям RC (DSM-IV). Из этих 1742 пациентов 551 (32 %) не завершили 1-летний период лечения. Среди оставшихся пациентов (1191) RC-пациенты составили 356 человек. После 12 месяцев исследования *только* 5 % (N=58) пациентов могли классифицироваться как RC; 34 % (N=409) не имели никаких дальнейших аффективных эпизодов, 34 % (N=402) перенесли 1 эпизод и 27 % (N=322) перенесли 2 или 3 эпизода. Использование антидепрессантов поддерживало течение БАР с более частыми аффективными эпизодами (Schneck C. D. et al., 2008).

С. Н. Мосолов, Е. Г. Костюкова (2008) тоже высказывают мнение, что многолетняя RC, скорее, является исключением, чем правилом. Однако в отдельных работах продемонстрировано, что RC может быть достаточно устойчивым паттерном течения БАР. По данным натуралистического исследования течения аффективного расстройства у 109 RC-пациентов оказалось, что более чем половина из них все еще соответствовала критериям RC в конце периода времени, охватывающего от 2 до 36 лет

(Koukopoulos A. et al., 2003). R. W. Kupka et al. (2005) более осторожно оценивают вероятность продолжительного или непродолжительного существования феномена RC при БАР, подчеркивая, что *некоторые* биполярные пациенты имеют склонность к RC, которая может выражаться лишь периодически или же проявлять себя более континуально.

В целом данные крупных исследований говорят в пользу того, что у RC-пациентов по сравнению с non-RC-пациентами отмечается более длительная продолжительность заболевания (Maj M. et al., 1994, 1999; Kupka R. W. et al., 2005); хотя есть и противоположная точка зрения, согласно которой группы больных, страдающих БАР с частыми и нечастыми фазами, не отличаются по продолжительности заболевания (Coryell W. J. et al., 1992).

## 2.5. Коморбидность быстроциклического БАР

Если рассматривать вопросы коморбидности БАР с другими психическими и поведенческими расстройствами, то можно констатировать, что в случае БАР, как правило, коморбидно присутствует какое-либо другое психическое расстройство, при этом чаще всего речь идет о том или ином расстройстве личности, спектре тревожных расстройств и злоупотреблении психоактивными веществами или синдроме зависимости, а также о различных соматических заболеваниях (Kessler R. et al., 2005).

Что касается расстройств личности, наиболее тесным образом сопряженных с RC, то чаще всего в литературе обсуждается так называемое пограничное расстройство личности, которое характеризуется крайней нестабильностью аффективной сферы. D. F. Mackinnon, R. Pies (2006) на основании анализа большого количества литературных данных, касающихся пограничного расстройства личности и быстроциклического БАР, высказывают мнение, что как пограничное расстройство личности, так и БАР относятся к расстройствам биполярного спектра и в развитии как одного, так и другого психического расстройства, возможно, задействованы одни и те же механизмы, одни и те же генетические предпосылки. В пользу этой точки зрения свидетельствует и факт положительного влияния антиконвульсантов, обладающих нормотимическим действием, как в случае быстроциклического БАР, так и пограничного расстройства личности.

При быстроциклическом течении БАР вышеуказанные закономерности коморбидности проявляются даже в большей степе-

ни, чем при обычном течении БАП. Согласно данным L. L. Judd, H. S. Akiskal (2003), у RC-пациентов в сравнении с общим населением встречаемость тревожных расстройств в течение жизни заметно выше и составляет 38 против 25 %.

У RC-пациентов по сравнению с non-RC-пациентами достоверно чаще отмечается коморбидность (диагноз на протяжении жизни) с тревожными расстройствами (в том числе с паническим и посттравматическим расстройствами) – 50,2 и 30,7 %; злоупотребление психоактивными веществами или синдром зависимости от них, в том числе от алкоголя также чаще (но не достоверно) встречались у RC-пациентов по сравнению с non-RC-пациентами: соответственно 45,4 и 36,4 % (Kupka R. W. et al., 2005).

Статистически значимое преобладание у RC-пациентов (БАП I типа) случаев злоупотребления алкоголем по сравнению с non-RC-пациентами отмечено и в недавнем крупном европейском исследовании (Cruz N. et al., 2008).

Необходимо отметить, что злоупотребление алкоголем способно увеличивать частоту рецидивов у пациентов с биполярным аффективным расстройством, таким образом, возможно, формируя частое повторение аффективных фаз (Ahmed M., Morriss R., 1997; McElroy S. L. et al., 2001). Предполагается, что RC-пациенты могут быть более чувствительны к дестабилизирующим свойствам алкоголя и других психоактивных веществ, поскольку они часто сообщают о том, что именно эти вещества способствовали индукции депрессивных и маниакальных/гипоманиакальных эпизодов (McElroy S. L. et al., 2001; Kupka R. W. et al., 2005).

В литературе присутствует указание, что более частое формирование RC отмечается у олигофренов (Glue P., 1989), но в других исследованиях это не нашло подтверждения. Следует отметить, что отдельные достаточно крупные исследования не выявили значительных различий в коморбидности с другими психическими расстройствами быстроциклического и небыстроциклического БАП (Azorin J. M. et al., 2008).

## 2.6. Социально-медицинские последствия быстроциклического БАП

В целом БАП является тяжелым психическим расстройством с серьезными медицинскими и социальными последствиями. По современным данным, БАП принадлежит 6-е место среди причин

инвалидности (ВОЗ, 2001). В ряде работ указывается, что расстройства биполярного спектра способны увеличивать случаи преждевременной смерти у соответствующих пациентов. B. Roshanaei-Moghaddam, W. Katon (2009) провели анализ данных MEDLINE, который охватывал публикации, изданные с 1959 по 2007 г., и суммарно касался 331 000 пациентов с БАП, аффективным психозом, эмоциональными нарушениями, достаточно серьезными, чтобы требовалась стационарная психиатрическая помощь или лечение литием, а также пациентов с шизоаффективным расстройством. По данным большинства исследований оказалось, что по сравнению с психически здоровой выборкой из общей популяции (согласованной по половозрастным характеристикам) среди пациентов с расстройствами биполярного спектра соотношения смертности от естественных причин и от определенных общемедицинских причин (например, сердечно-сосудистых, дыхательных, церебрально-васкулярных и эндокринных расстройств) были достоверно выше. По данным больших исследований (включавших более 2500 пациентов биполярного спектра) кумулятивно самой частой причиной дополнительной смертности были сердечно-сосудистые расстройства. Авторы пришли к выводу, что расстройства биполярного спектра связаны с увеличенной преждевременной смертностью, вторичной по отношению к общим медицинским болезням. Нездоровый образ жизни, биологические факторы, неблагоприятные фармакологические эффекты и различия в сфере здравоохранения могут быть возможными основными причинами для выявленной дополнительной смертности в случае расстройств биполярного спектра.

Наличие частых случаев коморбидности быстроциклического БАП с другими психическими и поведенческими расстройствами также усугубляет в прогностическом плане течение АР и ухудшает эффективность проводимой терапии.

Современные исследования, проведенные, как правило, на больших выборках биполярных пациентов, свидетельствуют в пользу того, что БАП с наличием RC отличается более неблагоприятным прогнозом и резистентностью к проводимой терапии, чем БАП с нечастыми аффективными фазами. При этом примечательно, что даже в случае, когда в актуальном статусе RC отсутствует, но данный феномен был в анамнезе соответствующего пациента, это расценивается как клинический маркер неблагоприятного индивидуального прогноза (Bauer M. S., 1999; Baldessarini R. J. et al., 2000; Kupka R., 2003; Coryell W. et al.,

2003). Кроме того, RC-пациенты менее склонны соблюдать режим лечения и предписания врача, что также ухудшает прогноз эффективности предпринимаемого лечения.

Как уже указывалось выше, быстроциклическое БАР, как правило, начинается с депрессивной фазы, что предсказывает более серьезные клинические и социальные последствия по сравнению с теми случаями, когда БАР начинается с гипоманиакальной или маниакальной фазы (Кирка R. W. et al., 2005). Косвенным образом это подтверждается и многолетними наблюдениями за биполярными пациентами. Например, проспективное 10-летнее наблюдение за 97 биполярными пациентами показало, что пациенты, у которых расстройство начиналось с ДЭ (что весьма характерно для быстроциклического БАР) и в течение расстройства отмечалось, по крайней мере, 2 инверсии фазы, достоверно больше времени проводили в болезненном аффективном состоянии и имели худшие психопатологические и психосоциальные результаты спустя 10 лет после включения в исследование, чем те пациенты, у которых расстройство началось с мании или гипомании (Maj M. et al., 2002).

В целом для RC-пациентов свойственно более худшее глобальное функционирование (Schneck C. D. et al., 2004). В случае быстрой цикличности заметным образом снижается качество жизни соответствующих пациентов вследствие высокой частоты аффективных эпизодов и необходимости частой госпитализации (Amann B. et al., 2001). RC оказывает «опустошающее» воздействие как на пациента, так и на его семью. Наличие частых фаз означает, что больной не способен приступить к сколь-либо продолжительной трудовой деятельности. В результате серьезных нарушений поведения больного во время быстроциклического течения БАР происходит разрушение семейных взаимоотношений, которые в последующем могут так и не восстановиться. Ни пациент, ни члены его семьи не в состоянии строить ни краткосрочных, ни долгосрочных жизненных планов из-за страха перед будущими рецидивами (Vocisano C. et al., 1996).

## 2.7. Особенности терапии быстроциклического БАР

### Психофармакологическое лечение

**Антидепрессанты.** Применение антидепрессантов для купирования, продолжающейся и профилактической терапии биполярной депрессии, пожалуй, один из самых горячо обсуждаемых

вопросов в настоящее время. Учитывая тот факт, что наибольший кумулятивный удельный вес в спектре аффективной симптоматики при БАР занимают именно депрессивные симптомы, решение проблемы наиболее оптимальной стратегии терапии биполярной депрессии имеет огромное прикладное значение.

В целом вопрос стоит достаточно остро: применять или нет антидепрессанты в случае актуальной биполярной депрессии и/или для ее профилактики? Для быстроциклического БАР этот вопрос выглядит еще более серьезным, в первую очередь потому, что антидепрессантам отводится роль индуктора инверсии депрессии в гипоманию или манию и фактора дестабилизации настроения, что в конечном итоге увеличивает вероятность возникновения феномена RC.

Один из стратегических подходов к решению этой проблемы заключается в отказе от использования антидепрессантов в случае биполярной депрессии (а при быстроциклическом БАР тем более). В качестве аргумента в пользу такого подхода, по мнению отдельных авторов, недвусмысленно свидетельствует характерное нарастание частоты БАР с быстрой циклическостью вместе с увеличением использования в клинической практике антидепрессантов (в первую очередь ТЦА). Перед появлением антидепрессантов, феномен RC в случае БАР был относительно редким, затрагивая менее чем 5 % пациентов (Kukopulos A. et al., 1983), в то время как на современном этапе частота RC оценивается уже на уровне 20—25 % (Altshuler L. L. et al., 1995).

В работе Т. А. Wehr et al. (1988) было продемонстрировано, что назначение монотерапии антидепрессантами, особенно трициклическими, без сопутствующего нормотимика при купировании биполярной депрессии связано с высоким риском инверсии депрессии. В связи с этими данными любая терапия, увеличивающая риск инверсии фазы у RC-пациентов, считается ошибочной.

Т. А. Wehr, F. K. Goodwin (1977, 1979, 1987), А. Kukopulos et al. (1983) отмечают, что именно ТЦА способствуют формированию RC и одним из стратегических шагов для прекращения быстроциклического течения АР может быть отмена антидепрессанта, хотя авторы замечают, что даже после такого шага БАР может автономным образом продолжать протекать по прежнему быстроциклическому паттерну.

В целом против применения антидепрессантов в случае биполярной депрессии выдвигаются следующие основные аргу-

менты: стабилизаторы настроения действуют лучше в антидепрессивном смысле, чем антидепрессанты или одинаково хорошо; нормотимики лучше действуют в фазе профилактики; антидепрессанты индуцируют манию и гипоманию, а также повышают частоту аффективных эпизодов; антидепрессанты в противоположность литию могут не снижать суицидальный риск (Gitlin M., 2005).

Даже по отношению к компромиссному подходу (комбинированное использование СИОЗС и нормотимиков) в ряде случаев высказывается негативное отношение. Согласно взгляду J. R. Calabrese et al. (2004), мнение о более быстром наступлении эффекта при комбинации антиэпилептических средств и антидепрессантов принадлежит к психиатрическим мифам.

В крупном двойном слепом мультицентровом исследовании (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder – STEP-BD, 1999—2005 гг.), охватившем 230 пациентов с БАР I и БАР II, постулируется и подкрепляется полученными данными идея о нецелесообразности применения антидепрессантов при терапии биполярной депрессии, так как при сочетании антидепрессантов с нормотимиками их суммарная эффективность не превышает эффективность нормотимиков (Sachs G. S. et al., 2007). В указанном исследовании в течение 26 недель наблюдались две группы пациентов (1-я группа – 179 биполярных пациентов, получавших пароксетин до 40 мг/сут или бупропион до 375 мг/сут в сочетании с нормотимиком – литием, карбамазепином или вальпроатом; 2-я группа – 187 биполярных пациентов, получавших нормотимик и препарат-плацебо). Спустя 26 недель терапии статистически значимых различий между результатами лечения в выделенных группах не выявлено (рис. 10).

Однако результаты этого исследования подвергались критике, так как в него были включены амбулаторные пациенты с не тяжелой депрессией; отмечалось наличие высокого удельного веса коморбидных расстройств, например синдрома зависимости, что могло усилить терапевтический ответ соответствующих пациентов на нормотимики; отсутствовала «чистая» плацебо-группа; учитывая длительный срок терапии, возможно, что в суммарные показатели эффективности терапии вошли и случаи спонтанной ремиссии; дополнительный терапевтический эффект могли принести кветиапин и психотерапия, которые допускались в схему терапии по протоколу исследования (Hausmann A. et al., 2007).

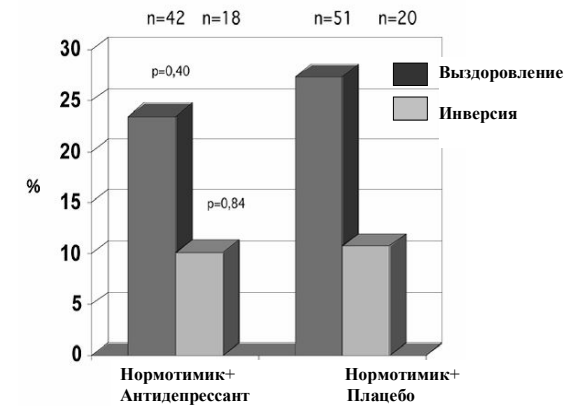


Рис. 10. Эффективность дополнительной антидепрессивной терапии при биполярной депрессии (по Sachs G. S. et al., 2007)

S. N. Ghaemi (2008), придерживаясь мнения, что важным шагом в преодолении феномена RC является отмена антидепрессантов, из-за их дестабилизирующего влияния на настроение биполярных пациентов, тем не менее признает, что в тяжелых случаях депрессии с выраженными суицидальными тенденциями применение антидепрессантов вполне оправдано. При этом автор различает дестабилизацию настроения (Mood destabilization) из-за применения антидепрессантов от острой инверсии или «переключения» («switch») депрессии в манию. Индуцированная антидепрессантом мания («switch») является краткосрочным феноменом и может быть определена как ситуация, произошедшая в течение 2 месяцев после начала лечения антидепрессантом. Дестабилизация настроения – долгосрочное явление, понимаемое как большее количество аффективных эпизодов через какое-то время, чем если бы это происходило естественным образом. Антидепрессанты могут обуславливать долгосрочную дестабилизацию настроения без краткосрочного «переключения» и наоборот. Приводя в качестве аргумента результаты крупного исследования STEP-BD (Schneck C. D. et al., 2008), согласно которым даже новейшие антидепрессанты способны обусловить долгосрочную дестабилизацию настроения, S. N. Ghaemi (2008) утверждает, что эти данные могут быть «еще одним гвоздем, вбитым в гроб» представлений о необходимости



использовать антидепрессанты при БАР. Одновременно с этим S. N. Ghaemi считает, что будет весьма рациональным переключить пристальное внимание с антидепрессантов к лучше доказанным интервенциям в случае биполярной депрессии, и особенно к психотерапии (Miklowitz D. J. et al., 2007).

В целом терапевтический подход к биполярной депрессии (во всяком случае при легкой и умеренной степени выраженности) кристаллизовался в виде рекомендации монотерапии нормотимиками в целях избегания провокации мании и индукции РС (Srisurapanont M. et al., 1995; Sachs G. S., 1996).

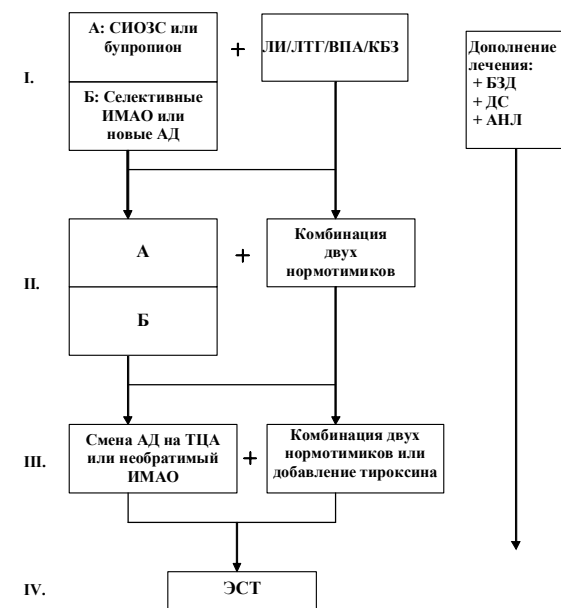
В противовес категорическому взгляду на неблагоприятную роль антидепрессантов в дестабилизации настроения, в вызывании и поддержании феномена РС звучат достаточно обоснованные критические высказывания, согласно которым использование антидепрессантов при лечении биполярной депрессии оправдано в силу их высокой клинической эффективности и уменьшения вероятности суицида. Вероятность «переключения» депрессии в манию можно избежать за счет одновременного использования современных антидепрессантов (например, СИОЗС) и нормотимика (Moller H.-J., Grunze H., 2000; Grunze H. et al., 2002).

Современные руководства по терапии биполярной депрессии согласны с такой постановкой вопроса (по крайней мере, при тяжелой степени выраженности биполярной депрессии) (Sachs G. S. et al., 2000; Thase M. E., Sachs G. S., 2000) (см. табл. 10–13, рис. 11). Согласно метаанализу H. J. Gijssman et al. (2004), антидепрессанты могут быть полезны и в случае биполярной депрессии. По данным метаанализа R. W. Kurka et al. (2003), в 46 % случаев быстроциклическому течению БАР действительно предшествовало лечение антидепрессантами, но систематические данные относительно их причинной роли недостаточны.

В руководстве Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (World Federation of Societies of Biological Psychiatry – WFSBP) по терапии биполярной депрессии прямо указывается, что рекомендация о назначении антидепрессантов при умеренных и тяжелых биполярных депрессиях достаточно обоснована (Grunze H. et al., 2002). При этом авторы данного руководства замечают, что «многие клиницисты, особенно в Северной Америке, больше озабочены риском обращения фазы в маниакальную, чем эффективностью лечения депрессии. С одной стороны, маниакальные эпизоды могут истощать пациента, нарушать его семейную жизнь и социальные отношения. С другой

стороны, недостаточное излечение депрессии может значительно ограничить функциональные возможности пациента, привести его к серьезному риску суицида» (Р. 119).

На факт высокого риска суицида именно при БАР II типа, с которым чаще всего соотносят феномен РС, указывает метаанализ Z. Rihmer (2007), показавший, что частота парасуицидов в течение жизни при РДР (n=1214) составляет 12 % (доверительный интервал 9—19 %); при БАР I типа (n=606) – 17 % (10—18 %), а при БАР II типа (n=252) – 24 % (18—56 %).



СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина  
 ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы  
 ЛИ – литий  
 ЛТГ – ламотриджин  
 ВПА – вальпроат  
 КБЗ – карбамазепин  
 АД – антидепрессанты  
 ЭСТ – электросудорожная терапия  
 БЗД – бензодиазепины  
 ДС – депривация сна  
 АНЛ – атипичные нейролептики  
 ТЦА – трициклические антидепрессанты

Рис. 11. Алгоритм фармакотерапии биполярной депрессии в острой (инициальной) и продолжающейся (стабилизирующей) фазах лечения (Grunze H. et al., 2002)

На рисунке 11 приводится алгоритм терапии биполярной депрессии в соответствии с рекомендациями WFSBP (Grunze H. et al., 2002), согласно которому в тех случаях, когда диагностически предполагается биполярная депрессия, с риском обращения фазы в маниакальную, с суицидальным риском, лечением выбора с самого начала следует считать комбинацию антидепрессанта и нормотимика.

Антидепрессанты первого выбора – СИОЗС и бупропион, в зависимости от их доступности для пациента; нормотимики первого выбора – литий (обладает отчетливым антисуицидальным действием) и ламотриджин. В то же время авторами руководства WFSBP по терапии биполярной депрессии признается, что при лечении тяжелой и/или психотической депрессии, независимо от типа течения заболевания, требуются ТЦА или ингибиторы MAO, которые эффективнее СИОЗС в этих клинических ситуациях, а также является оправданным назначение атипичных нейрелептиков, многие из которых обладают собственным антидепрессивным действием (Vieta E. et al., 2001). При этом подчеркивается, что, несмотря на распространенную рекомендацию отменять назначенные антидепрессанты в случае биполярной депрессии как можно раньше, осуществить это на практике бывает не всегда легко. При нетяжелых быстроциклических депрессиях без суицидального риска следует рассмотреть возможность лечения одним или двумя нормотимиками (Grunze H. et al., 2002).

По мнению V. Amann et al. (2001), методы терапии в отношении классического БАР с известными ограничениями принципиально могут быть экстраполированы и на случаи быстрой цикличности, а применение антидепрессантов (СИОЗС) в сочетании с вальпроатом, карбамазепином или ламотриджином является терапией выбора в случае актуальной RC-депрессии, при профилактике быстроциклического БАР можно использовать монотерапию указанными нормотимиками.

В пользу возможности использования антидепрессантов новых поколений при терапии биполярной депрессии свидетельствует ряд фактов. Современные исследования показали, что антидепрессанты новых поколений (например, СИОЗС, селективные ИМАО – моклобемид) в меньшей степени способны привести к инверсии депрессии в манию, чем классические ТЦА (3,7 и 11,2 %, плацебо – 4,2 %), то есть риск инверсии депрессии снизился до почти естественного уровня (Peet M., 1994; Silverstone T., 1997; Calabrese J. R. et al., 1999; Gijzman H. J. et al.,

2004; Krüger S. et al., 2005). Без лечения, при естественном обратном развитии депрессии, частота переключения депрессии в манию составляет 4–8 % (Bunney W. E. et al., 1972; Angst J., 1985).

Считается, что при терапии биполярных депрессий в случае использования СИОЗС необходимо избегать использования СИОЗС с длительными периодами полувыведения (например, флуоксетина) (Grunze H. et al., 2002).

Низкий риск инверсии депрессии зарегистрирован у бупропиона (Найкал R. F., Акискал H. S., 1990; Sachs G. S. et al., 1994).

Другой современный антидепрессант, относящийся к группе антидепрессантов с двойным механизмом действия – венлафаксин, обладающий высокой антидепрессивной эффективностью, к сожалению, также увеличивает риск инверсии депрессии, который сравним с риском инверсии при использовании ТЦА и примерно в 3 раза превышает риск инверсии депрессии, чем это наблюдается в случае применения бупропиона и сертралина в острой и поддерживающей фазах терапии биполярной депрессии (Post R. M. et al., 2004, 2006; Leverich G. S. et al., 2006; Goodwin G. M. et al., 2008). Однако отдельные исследования показывают, что венлафаксин может быть более эффективен по сравнению с литием при терапии биполярной депрессии (в рамках БАР II типа), как у RC-, так и non-RC-пациентов, без риска инверсии депрессии (Amsterdam J. D. et al., 2009).

Результаты исследования, посвященного феномену переключения фазы («der Münsteraner Switch Studie») (Erfurth A. et al., 2002), показали, что наиболее лучшими предикторами инверсии депрессии при терапии антидепрессантами являются случаи, когда у соответствующего пациента с депрессивным эпизодом в рамках БАР I или II типа 1 раз или больше в течение жизни уже отмечались маниакальные или гипоманиакальные эпизоды. В целом достоверное уменьшение относительных долей инверсий отмечалось в направлении следующего вектора: БАР-I = БАР-II > униполярный ДЭ без дополнительного наличия дистимии > униполярный ДЭ с дополнительным наличием дистимии («double depression») = дистимия. По данным F. Venazzi (1997), среди амбулаторных пациентов с униполярной депрессией (n=103), БАР-I (n=8) и БАР-II (n=92), лечившихся с помощью СИОЗС, риск инверсии в гипоманию был наиболее высоким у БАР-II-пациентов (17,4 %), в то время как риск инверсии монополярной депрессии составлял 5,8 %.

Согласно клиническим рекомендациям по терапии быстроциклического течения биполярного расстройства, разработанным С. Н. Мосоловым и др. (2008), цель терапии RC заключается в обрыве континуального течения БАР, достижении и поддержании эутимного периода. При этом лечение больных БАР с быстроциклическим течением опирается на общие принципы профилактической терапии БАР. Препаратами первого выбора являются нормотимики, но, как подчеркивают авторы, следует учитывать некоторые особенности терапии этих наиболее труднокурабельных больных (см. рис. 15). Препараты, способные вызывать усиление фазообразования, могут назначаться лишь в третью очередь при неэффективности других мероприятий, например *небольшие дозировки СИОЗС*. Кроме того, авторами указывается на важную роль психотерапии.

Обобщенное мнение в отношении возможности применения антидепрессантов при биполярной депрессии высказывает в своем литературном обзоре А. Hausmann (2007), согласно которому антидепрессанты лучше действуют в антидепрессивном отношении, чем любые другие лекарства; антидепрессанты, особенно в сочетании с нормотимиками, нечасто вызывают феномены инверсии и RC; медленная отмена антидепрессантов должна быть только после полной ремиссии, так как резидуальная симптоматика увеличивает вероятность рецидива; антидепрессанты при адекватном антидепрессивном лечении, точно также как и в случае униполярной депрессии, уменьшают суицидальный риск. Автор отмечает, что дискуссия в отношении применения антидепрессантов в случае биполярной депрессии далеко не закрыта и многие терапевтические руководства не всегда опираются на твердо установленные факты.

Обсуждаемым вопросом остается длительность применения антидепрессантов в случае терапии биполярной депрессии: согласно одной точке зрения, антидепрессанты в этих случаях должны применяться как можно менее длительно (2—6 месяцев) (APA, 2002; Goodwin G. M., 2002; Yatham L. N. et al., 2005), согласно другой – ровно столько же, как и при терапии униполярной депрессии (Joffe R. T. et al., 2005; Post R. et al., 2005).

Фактическое положение дел заключается в том, что в отдельных клинических ситуациях использование антидепрессантов последних поколений в сочетании с нормотимиками может быть вполне оправданным, например в случае тяжелой биполярной депрессии, даже несмотря на наличие RC. Настоятельная по-

требность в отмене антидепрессантов возникает в случае ультрабыстрой и ультрадианной цикличности БАР.

**Литий.** Сама проблема быстроциклического БАР, как уже обсуждалось выше, получила наибольшее признание именно после данных, опубликованных D. L. Dunner, R. R. Fieve (1974), согласно которым у пациентов с 4 и более аффективными фазами терапевтическая эффективность лития заметным образом снижается.

Другие исследования также продемонстрировали невысокую эффективность лития при RC (Kukopulos A. et al., 1980). Оценка профилактического эффекта лития в течение 13,3 года по данным исследования R. J. Baldessarini et al. (2000), охватившего 360 БАР-I и БАР-II пациентов, из которых 56 (15,6 %) имели RC, а 41 из указанных 56 человек (71 %) соответствовали этому критерию в непосредственный год исследования, показала, что лишь 29,4 % всех пациентов не имели рецидива AP за указанный период наблюдения. При этом у non-RC-пациентов результаты профилактического эффекта лития были выше, чем у RC-пациентов (отсутствие рецидивов AP в 31,7 и 13,7 % случаев). В целом при терапии литием у RC-пациентов в 2 раза чаще отмечался рецидив и в 2,7 раза чаще депрессивный эпизод, чем у non-RC-пациентов.

Систематический обзор N. Kleindienst et al. (2005) также показал, что предикторами плохой профилактической эффективности лития являются высокое число стационарных поступлений биполярных пациентов и континуальное быстроциклическое течение.

Важным клиническим аспектом применения лития при БАР является тот факт, что длительная терапия литием может индуцировать RC вследствие развития биохимического или симптоматического гипотиреоза. Биохимический гипотиреоз диагностируют в случае стойкого повышения концентрации гормона, стимулирующего функцию щитовидной железы (thyroid-stimulating hormone, TSH) с низкой или пограничной концентрацией гормонов щитовидной железы (Т<sub>4</sub> или свободный Т<sub>4</sub>), но без клинических симптомов гипотиреоза. Около 50 % пациентов, у которых развился биохимический или симптоматический гипотиреоз в период приема карбоната лития, имеют повышенный риск развития частых фаз (Ahmed M., Morriss R., 1997).

Казалось бы, исходя из указанных данных, в случае быстроциклического БАР литий должен был быть совершенно вытеснен из клинической практики, однако его постулируемая неэффективность именно при RC в последние годы не получила одно-

значного подтверждения, а скорее, наоборот, применение лития в этих случаях рассматривается как вполне приемлемая терапевтическая опция.

Нужно отметить, что в уже обсуждавшейся работе D. L. Dunner, R. R. Fieve (1974) авторы указывали, что литий все же может быть эффективен и в случае RC. Позднее в работах D. L. Dunner (1977, 1999) тезис о низкой эффективности лития при RC был пересмотрен и было показано, что литий может широко использоваться при терапии БАР с быстрой цикличностью, но в этих случаях требуется долгое время ожидания, прежде чем тимостабилизирующий эффект лития станет очевидным.

По данным метаанализа R. W. Kupka et al. (2003) при проведении профилактического лечения с помощью лития об отсутствии последующих рецидивов АР сообщали лишь 34 % RC-пациентов по сравнению с 47 % non-RC-пациентов (различие, близкое к достоверному), а частичное респондирование отмечалось соответственно в 59 и 65 % случаев. Авторы указанного метаанализа делают вывод, что, в отличие от общераспространенного мнения, литиевая профилактика имеет, по крайней мере, частичную эффективность в отношении достаточно значительного числа RC-пациентов, особенно в тех случаях, когда избегают назначения антидепрессантов.

По мнению M. Ahmed, R. Morriss (1997), карбонат лития, особенно в комбинации с антипсихотическими препаратами или другими средствами, стабилизирующими настроение, может быть эффективным для стабилизации состояния пациентов с частыми эпизодами в острой маниакальной фазе, при смешанном аффекте или при ультрачастых эпизодах. Однако для этого могут потребоваться более высокие дозы карбоната лития с концентрацией в плазме крови, близкой к 1,0 ммоль/л, с более частым мониторингом концентрации лития в крови и госпитализация.

Более оптимистический взгляд на возможность эффективного использования лития при RC высказывается и в метаанализе L. Tondo et al. (2003), охватившем 16 исследований (905 RC-пациентов). Данные авторы отмечают, что литий в случае RC не менее эффективен, чем вальпроат, карбамазепин, ламотриджин или топирамат, и что все эти препараты являются относительно неэффективными, если цель лечения определена как полная защита от эпизодов. Литий может быть эффективен в случае RC при долгосрочной монотерапии или в комбинации с другими стабилизаторами настроения.

В другом исследовании, в котором RC-пациенты на протяжении 20 месяцев получали литий или вальпроат, сравнение их эффективности не выявило какой-либо существенной разницы между ними (Shelton M. D. et al., 2004).

В контексте этих противоречивых данных в отношении эффективности лития при быстроциклическом БАР вполне оправданным представляется возможность применения лития и в случае RC (что отражено в основных международных руководствах по терапии быстроциклического БАР), но при соблюдении определенных условий, в частности при отсутствии различных противопоказаний (например, гипотиреоз, заболевания почек и др.) к его назначению и при преобладании в течении БАР гипоманиакальных или маниакальных эпизодов, учитывая что профилактическая эффективность лития в отношении депрессивных эпизодов менее высока, чем, например, у ламотриджина (Walden J. et al., 2000).

#### Антиконвульсанты

**Вальпроаты.** В целом в литературе преобладают сообщения о хорошей антиманиакальной активности вальпроатов; что касается их антидепрессивного действия, то данные в этом отношении весьма противоречивы (Hausmann A. et al., 2004).

В большом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании C. L. Bowden (2005) выявил сравнимый антиманиакальный эффект вальпроата с литием. Пациенты со смешанным маниакальным состоянием, психотическими симптомами, быстрой цикличностью или манией с коморбидностью (тревожные расстройства, панические атаки, алкоголизм, зависимости или мигрень) достоверно лучше откликнулись на терапию вальпроатом.

С середины 80-х гг. стали появляться работы, доказывающие достаточно высокую эффективность вальпроатов при терапии RC, в том числе и их хорошее профилактическое действие в этих случаях (Herridge P. L., Pope H. G., 1985; McElroy S. U. et al., 1988; Sovner R., 1989; Calabrese J. R., Delucchi G. A., 1990; Calabrese J. R. et al., 1992, 1993; Jacobsen F. M., 1993; Lepkifker E. et al., 1995; Juckel G. et al., 2000).

На основании своих исследований J. R. Calabrese et al. (1993) определили предикторы хорошей эффективности вальпроатов при RC: хороший антиманиакальный терапевтический ответ, уменьшающаяся или стабильная частота периодичности, непсихотическая мания с ее преобладанием в частоте эпизодов в те-

чение года; относительная антидепрессивная эффективность, отсутствие пограничного расстройства личности.

При длительной терапии RC-пациентов, по данным J. R. Calabrese et al. (1993, 2003), вальпроат превосходит по своей эффективности литий и другие нормотимики. Однако эти данные о преимуществе вальпроата над литием при терапии и профилактике RC позднее были существенным образом скорректированы. В 20-месячном двойном слепом исследовании J. R. Calabrese et al. (2005) сравнили эффективность монотерапии дивальпроексом (натрия вальпроат и вальпроевоая кислота) (50 мг/мл) и литием (0,8 м-экв/л) после острой стабилизации гипоманиакального/маниакального состояния у 60 RC-пациентов, распределенных на две параллельные группы. Рецидивы AP отмечались у 56 % пациентов в литиевой группе и у 50 % пациентов из группы дивальпроекса, без достоверной разницы во времени наступления рецидивов. Таким образом, гипотеза о большей эффективности дивальпроекса по сравнению с литием при долгосрочной терапии быстроциклического БАП не подтвердилась.

В международных руководствах по терапии БАП, в том числе и по терапии и профилактике RC, производные вальпроевоой кислоты занимают одно из ведущих мест. Например, в руководстве немецкого общества биполярных расстройств (Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen – DGBS, 2000) указывается, что в случае RC вальпроат является препаратом выбора, а при его непереносимости, неэффективности или при наличии противопоказаний в качестве альтернативы может быть рекомендован карбамазепин.

**Карбамазепин.** В ряде работ были продемонстрированы антиманиакальная (особенно в случае дисфорической мании) и профилактическая эффективность карбамазепина при БАП (Okuma T. et al., 1979; Post R. M. et al., 1989; Greil W. et al., 1997). Антидепрессивная активность карбамазепина задокументирована несколько хуже, чем антиманиакальная (Ballenger J. C., Post R. M., 1980; Dilsaver S. C. et al., 1996).

В отношении эффективности карбамазепина при БАП с RC проведенные исследования немногочисленны и касаются, как правило, небольших групп пациентов. Часть из этих исследований свидетельствует в пользу хорошей эффективности карбамазепина или его комбинации с литием в указанных клинических случаях (Elphick M., 1985; Levy J. M., Remick R. A., 1986;

Di Costanzo E., Schifano F., 1991), другие авторы отрицают высокую эффективность карбамазепина при RC (Joyce P. R., 1988; Okuma T., 1993). По данным двойного слепого сравнительного исследования лития и карбамазепина (52 БАП-пациента), проведенного K. D. Denicoff et al. (1997), при наличии RC количество респондеров на литий составляло всего 28 %, а на карбамазепин – 19 %. В исследовании W. Greil et al. (1998), наоборот, в случае RC и дисфорической мании эффективность карбамазепина превышала эффективность лития.

Применительно к проблеме терапии RC во многих руководствах использование карбамазепина рекомендуется лишь в качестве альтернативы вальпроатам (Sachs G. S. et al., 2000; DGBS, 2000). По данным С. Н. Мосолова, С. Ю. Мощевитина (1990), около 30 % больных с континуальным или быстроциклическим течением при лечении карбамазепином и вальпроатом натрия и 60 % пациентов при терапии солями лития остаются полностью резистентными к профилактической терапии.

**Окскарбазепин.** Данный препарат также используется в терапии БАП, но указывается, что окскарбазепин часто отменяется из-за выраженного седативного действия (Ghaemi S. N. et al., 2003). Имеющихся данных недостаточно, чтобы оценить эффективность окскарбазепина в случае RC.

**Ламотриджин.** Исследования последних лет (в том числе плацебо-контролируемые) показывают высокую эффективность ламотриджина в дозе 50—200 мг/сут в случае БАП, особенно при биполярной депрессии (Calabrese J. R. et al., 1999).

По данным ряда работ монотерапия ламотриджином эффективна и в случае RC (Calabrese J. R. et al., 1996; Fatemi S. H. et al., 1997; Kusumakar V., Yatham L. N., 1997), при этом отчетливо опережая в этом отношении эффективность лития (Walden J. et al., 2000). По данным С. L. Bowden et al. (1999), ламотриджин равно эффективен в отношении депрессивной симптоматики у RC-пациентов и по RC-пациентов, но менее эффективен в отношении маниакальной симптоматики у RC-пациентов по сравнению с по RC-пациентами.

В одном из самых крупных проспективных плацебо-контролируемых исследований (324 RC-пациента) (Calabrese J. R. et al., 2000) исследовалась эффективность ламотриджина как комедикамента на инициальном этапе и в последующем после стабилизации состояния пациентов как профилактического средства. Оказалось, что в ламотриджин-группе количество па-

циентов, свободных от рецидива, составляло 41 %, а в плацебо-группе – 26 %. Наиболее выигрышно ламотриджин показывал себя в группе БАР-II-RC-пациентов. Последний факт особенно важен с учетом того, что при RC частота ДЭ может в 2–3 раза превосходить частоту маниакальных эпизодов. В исследовании не было зафиксировано тяжелых дерматологических осложнений на фоне применения ламотриджина.

Имеющиеся данные позволяют констатировать, что ламотриджин достаточно редко способен индуцировать манию при терапии биполярной депрессии (Calabrese J. R. et al., 1999). Описаны лишь немногочисленные случаи мании, индуцированной приемом ламотриджина (Margoese H. C. et al., 2003).

По мнению С. Н. Мосолова, Е. Г. Костюковой (2008), выбор конкретного нормотимика в случае RC связан, прежде всего, с учетом преобладающей полярности аффективных фаз на длиннике АР: карбонат лития и вальпроат натрия являются препаратами первого выбора в случаях, когда в течении АР преобладает маниакальная симптоматика, а карбамазепин и ламотриджин – при преобладающей депрессивной симптоматике. Но приоритет при RC остается за карбамазепином, вальпроатом и ламотриджином. В пользу этого свидетельствует тот факт, что действие антиконвульсантов при континуальном и быстроциклическом течении фазно протекающих эндогенных расстройств в целом развивается быстрее по сравнению с карбонатом лития (Мосолов С. Н. и др., 1994): у карбамазепина стабильный эффект с последующим становлением ремиссии можно отметить уже в первые 3 месяца лечения, а у вальпроата натрия еще раньше – через 1–2 месяца. Такая эффективность, то есть обрыв континуального течения в начале курса профилактической терапии, значимо коррелирует с благоприятным исходом терапии в течение последующего года. В то же время оценка профилактической эффективности карбоната лития может быть произведена не ранее 6 месяцев терапии. Критический вариант редукции циркулярности отмечается чаще при применении именно антиконвульсантов, а литический – при использовании солей лития.

Однако основная клиническая проблема в случае применения ламотриджина связана с тем, что быстрое наращивание его дозы является неприемлемым из-за частых аллергических осложнений. Первые признаки антидепрессивного действия ламотриджина при дозах до 50 мг/сут могут появляться не ранее третьей недели, если доза ламотриджина наращивается в соот-

ветствии с рекомендациями производителя (Calabrese J. R. et al., 1999), а это в клинических условиях не всегда приемлемо. В целом в ряде исследований подчеркивается, что медленность наступления клинического эффекта монотерапии нормотимиками существенно ограничивает их назначение при острой биполярной депрессии (Montgomery S. A. et al., 2000; Calabrese J. R. et al., 2002; Grunze H., 2005).

Согласно мнению R. W. Kupka (2008), многообещающей является **комбинация различных нормотимиков**. Это тактика может быть особенно эффективной как раз в случае RC, поскольку совместное применение нормотимиков, обладающих преимущественно антидепрессивным действием (как, например, ламотриджин) или антимианиакальным действием (например, вальпроат или литий), может позволить в лучшей степени контролировать быстроциклическое течение БАР. Небольшие работы подтвердили достоверно более высокую эффективность комбинированного приема лития и карбамазепина в сравнении с монотерапией литием и карбамазепином у биполярных пациентов с наличием в анамнезе RC (Denicoff K. D. et al., 1997); лития и вальпроата (Sharma V. et al., 1993; Solomon D. A. et al., 1997; Schneider A. L, Wilcox C. S., 1998).

Ламотриджин способен уменьшать частоту аффективных фаз в комбинации с вальпроатом (Walden J. et al., 1996; Labbate L. A., Rubey R. N., 1997; Fogelson D. L., Sternbach H., 1997; Kusumakar V., Yatham L. N., 1997). По данным J. R. Calabrese et al. (2005), при терапии RC, помимо сочетания вальпроата и ламотриджина, может быть полезной и комбинация лития и ламотриджина.

В международных руководствах по терапии быстроциклического БАР также отмечается возможность комбинирования нормотимиков (Sachs G. S. et al., 2000; APA, 2002; Grunze H. et al., 2004; Calabrese J. R. et al., 2004). Однако этот стратегический подход имеет свои ограничения в силу более высокой вероятности появления побочных эффектов, свойственных данным препаратам (Grunze H. et al., 2002). Кроме того, предполагается, что комбинированное применение нормотимиков пока не является строго обоснованным подходом в терапии, например при биполярной депрессии (Conca A. et al., 2007).

#### **Атипичные нейролептики**

Атипичные нейролептики, обладая антимианиакальной активностью, во многих случаях могут проявлять и антидепрессивную

активность, представляя собой некоторую альтернативу антидепрессантам, что особенно важно в случае RC. Хотя антидепрессивная активность атипичных нейролептиков пока изучена в большей степени только у оланзапина и кветиапина, интересными представляются данные по своеобразному ранжированию эффективности атипичных нейролептиков в острой терапии биполярной депрессии (Cookson J. et al., 2007) (рис. 12).

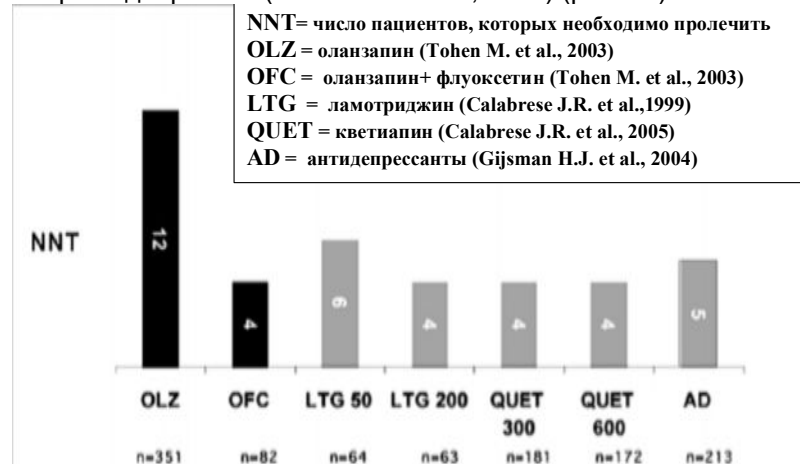


Рис. 12. Альтернатива в лечении биполярной депрессии (Cookson J. et al., 2007)

Величина антидепрессивного эффекта соответствующего препарата рассчитывалась авторами с помощью показателя NNT (number needed to treat – число больных, которых необходимо пролечить, чтобы помочь одному человеку, или число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы достичь определённого эффекта).

NNT является важным показателем пользы лекарства в силу того обстоятельства, что прямые сравнительные исследования, в которых бы сопоставлялась действенность различных препаратов для лечения того или иного расстройства, нередко отсутствуют. Поэтому эффективность различных препаратов принято соизмерять косвенно – по показателю NNT. Этот показатель рассчитывается на основе данных конкретных исследований, чем он оказывается ниже (ближе к единице), тем выше средняя эффективность препарата. Чем больше NNT, тем меньше различие между контрольной и исследуемой группами.

В работе J. Cookson et al. (2007) NNT рассчитывался по следующей формуле:  $NNT=1/PP$ , где PP – разность между относительными долями случаев ремиссии в соответствующих группах пациентов). Например, в случае применения 300 мг/сут кветиапина 96 человек из 181 достигли ремиссии (96/181), а в группе плацебо ремиссии достигли 51 из 181 человека (51/181), соответственно  $PP=(a/b)-(c/d)$ , то есть для данного случая  $NNT=1/(96/181)-(51/181)=1/(0,53-0,28)=1/0,25=4$ . Для сравнения: по данным метаанализа H. J. Gijssman et al. (2004), для антидепрессантов показатель NNT равен 5. Однако следует отметить, что в исследованиях по антидепрессивной активности атипичных нейролептиков речь, как правило, идет о биполярной депрессии умеренной степени тяжести. В случае тяжелой биполярной депрессии на практике чаще используют сочетание антидепрессанта и атипичного нейролептика, как средства, предотвращающего инверсию депрессии (Hausmann A. et al., 2007).

**Клозапин** – один из первых атипичных нейролептиков, несмотря на свои определенные минусы, нашел свое применение в клинической практике в качестве стабилизатора настроения, особенно в случае рефрактерной аффективной симптоматики и дисфорической мании, что может быть связано с его своеобразным рецепторным профилем: воздействием на 5-HT<sub>2</sub>- и D<sub>1-5</sub>-рецепторы (Suppes T. et al., 1991; Kimmel S. E. et al., 1994; Zarate C. A. et al., 1995). В отдельных работах показана эффективность клозапина (при добавлении к нормотимику) и при RC (Calabrese J. R. et al., 1991; Suppes T. et al., 1994, 2004; Frye M. A., 1996).

**Рисперидон**. В работе E. Vieta et al. (1998) продемонстрирована эффективность рисперидона в случае рефрактерной RC, положительное действие данного атипичного нейролептика заключалось в уменьшении частоты фаз и достоверном снижении выраженности как депрессивной, так и маниакальной симптоматики.

**Оланзапин**. В контексте терапии и профилактики RC из всех атипичных нейролептиков в наибольшей мере исследована эффективность оланзапина. Проведенное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало высокую эффективность монотерапии оланзапином биполярных пациентов, проявляющих быстроциклическое течение (Sanger T. M. et al., 2003).

В 47-недельном, рандомизированном, двойном, слепом исследовании (Suppes T. et al., 2005) сравнили эффективность оланзапина (5—20 мг/сут) и дивальпроекса натрия (500—2500 мг/сут) при лечении маниакальных или смешанных эпизодов в рамках быстроциклического БАП (N=251). Оказалось, что у пациентов с быстроциклическим БАП I типа улучшение по шкале Young Mania Rating Scale (YMRS) в ходе исследования достоверно не отличалось между группами пациентов, принимавших оланзапин или дивальпроекс ( $p=0,181$ ). Среди биполярных по-RC-пациентов те, кто получал оланзапин, имели достоверно более выраженное улучшение по шкале YMRS, чем пациенты, получавшие дивальпроекс ( $p < 0,001$ ). Среди по-RC-пациентов больные, получавшие оланзапин, в большей степени респондировали по сравнению с RC-пациентами (статистически достоверные различия отмечались на 11-й, 15-й и 39-й неделях). Напротив, среди пациентов, получавших дивальпроекс, респондирование по YMRS в течение первых двух недель исследования было достоверно выше у RC-пациентов, чем у по-RC-пациентов, но позднее результаты были сопоставимы в обеих группах. В целом RC-пациенты менее хорошо откликались на долгосрочную терапию, чем по-RC-пациенты. Таким образом, оказалось, что эффективность оланзапина и вальпроатов в отношении маниакальных симптомов у RC-пациентов примерно сопоставима; однако среди по-RC-пациентов оланзапин был более эффективен в отношении мании, чем вальпроат.

Клиническая эффективность **комбинации оланзапина и флуоксетина** была изучена в 8-недельном, рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором RC-пациенты с биполярной депрессией в рамках БАП I типа были распределены на следующие группы: монотерапия оланзапином, комбинация оланзапина и флуоксетина, плацебо. Оказалось, что хороший эффект оказала именно комбинация оланзапина и флуоксетина – достоверное улучшение депрессивных симптомов по сравнению с плацебо (Keck P. et al., 2003).

Отдельные авторы, критически рассматривая исследования по антидепрессивной эффективности оланзапина, отмечают, что объективизированная соответствующей динамикой суммарного балла шкалы Гамильтона антидепрессивная активность оланзапина может быть связана не с улучшением собственно сниженного настроения, а с улучшением, отмечаемым по таким пунктам

шкалы депрессии Гамильтона, как улучшение сна и повышение аппетита (Hausmann A. et al., 2007).

**Кветиапин.** Результаты открытых исследований S. N. Ghaemi et al. (2001), E. Vieta et al. (2002) продемонстрировали эффективность присоединения кветиапина к нормотимической терапии при лечении RC. В этих случаях редуцировалась как маниакальная, так и депрессивная симптоматика.

Недавнее исследование, проведенное E. Vieta et al. (2007), показало, что в ходе 8-недельной терапии взрослых биполярных RC-пациентов, находящихся в фазе депрессии, кветиапин в дозе 300 (n=31) – 600 (n=42) мг/сут оказался достоверно эффективнее плацебо (n=35) в отношении депрессивной и тревожной симптоматики, оцененной с помощью MADRS и HARS.

#### Другие медикаментозные средства

**L-тироксин.** В литературе описаны наблюдения хорошей эффективности L-тироксина в качестве лекарства, усиливающего базисную терапию БАП, в том числе и при наличии RC, особенно при рефрактерности аффективной симптоматики к проводимому лечению. Дозы L-тироксина (300—600 мкг/сут), несмотря на превышение физиологических параметров, переносились соответствующими пациентами достаточно хорошо (Stancer H. C., Persad E., 1982; Leibow D., 1983; Bauer M. S., Whybrow P. C., 1990; Hurowitz G. I., Liebowitz M. R., 1993).

Тем не менее использование гормонов щитовидной железы в случае RC остается спорным вопросом. Как уже указывалось выше, прежние данные, согласно которым у биполярных пациентов с наличием частых фаз гипотиреоз наблюдается чаще, чем при БАП с нечастыми фазами (Bauer M. S. et al, 1990), не получили своего однозначного подтверждения в современных исследованиях (Kupka R. W. et al., 2005). По мнению M. Ahmed, R. Morriss (1997), нет оснований считать, что гормоны щитовидной железы, назначенные самостоятельно, эффективны при лечении биполярного аффективного расстройства с часто повторяющимися фазами, а коррекция имеющегося у соответствующего RC-пациента гипотиреоза не всегда ведет к устранению частых фаз.

Однако L-тироксин включен в опции терапии RC в случае неэффективности стандартной терапии в различных руководствах по терапии БАП, включая его быстроциклический паттерн течения (Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г., 2008; Мосолов С. Н. и др., 2008; Grunze H. et al., 2002).



**Блокаторы кальциевых каналов.** Ряд авторов рассматривает нарушения кальциевого гомеостаза важным патогенетическим звеном АР (Dubovsky S. L., Franks R. D., 1983; Walden J. et al., 1992). Многие нормотимики (литий, карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин) способны проявлять свойства антагонистов кальция (Grunze H. et al., 1999). В целом ряде работ продемонстрирована высокая антимианиакальная эффективность **верапамилла** в отношении АР (Пантелеева Г. П. и др., 1995; Giannini A. J., et al., 1984; Dubovsky S. L. et al., 1986; Hoschl C., Kozeny J., 1989; Garza-Trevino E. S. et al., 1992).

Немногочисленные исследования, выполненные на маленьких выборках RC-пациентов, выявили высокую эффективность комбинированного применения **нимодипина** и лития, что может быть связано с их синергическим воздействием (Manna V., 1991). P. J. Pazzaglia et al. (1993) в плацебо-контролируемом, двойном, слепом исследовании (n=12) обнаружили высокую эффективность нимодипина при ultra-rapid cycling. Эта же исследовательская группа (Pazzaglia P. J. et al., 1998) обнаружила, что сочетание нимодипина и карбамазепина является высокоэффективной комбинацией в случае RC и URC. P. A. Davanzo et al. (1993) описали казуистический случай подростка с UURC, у которого 9-дневная терапия нимодипином (180 мг/сут) смогла стабилизировать его состояние.

При терапии блокаторами кальциевых каналов необходимо учитывать возможное снижение артериального давления.

**Холин.** В исследовании, проведенном на небольшой выборке (n=6), A. L. Stoll et al. (1996) была продемонстрирована высокая антимианиакальная и антидепрессивная эффективность холина у RC-пациентов.

**Омега-3 жирные кислоты.** Возможности применения этого класса препаратов в отношении терапии БАП стали активно исследоваться в настоящее время. В плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных P. E. Jr. Keck et al. (2003, 2006), эффективность омега-3 жирных кислот в случае RC не была подтверждена.

**Препараты магния.** G. Chouinard et al. (1990) опубликовали данные небольшого исследования (n=9), согласно которому 4 из 9 RC-пациентов респондировали при использовании magnesium aspartate hydrochloride (Magnesiocard), что, по мнению авторов, могло быть связано с литиево-подобным эффектом данного препарата.

### Нефармакологическое лечение

Согласно систематическому обзору G. N. Papadimitriou et al. (2007), нефармакологические методы могут быть весьма полезны в случае неэффективности лекарственной терапии быстроциклического БАП. Основные выводы данного обзора заключаются в следующем: ЭСТ и депривация сна проявили себя как эффективные методы лечения в случае RC как на этапе острой терапии аффективных фаз, так и на этапе профилактики их повторений; светотерапия не является высокоэффективной в случае RC; пока нет никаких данных в отношении эффективности в указанных случаях rTMS (транскраниальной магнитной стимуляции) и VNS (стимуляции блуждающего нерва); психотерапевтические подходы могут быть полезными в той же мере, как и в случае БАП с типичным течением; нефармакологические методы могут использоваться в комбинации с психофармакологическим лечением с учетом клинического опыта врача и индивидуальных характеристик пациента.

Ниже представлены данные, которые более подробно отражают существующее положение дел в области нефармакологической терапии БАП с быстроциклическим течением. Кроме того, в отдельных исследованиях получены новые данные, согласно которым можно говорить о хорошей эффективности хронобиологических методов (включая светотерапию) и VNS в случае RC.

**Электросудорожная терапия.** Как правило, применение ЭСТ «на старте» терапии АР оправдано при наличии определенных клинических показаний, но в большинстве случаев данный вид терапии используется при констатации резистентности аффективной симптоматики к проводимому лечению. ЭСТ способна купировать как депрессивную, так и маниакальную симптоматику (Black D. W. et al., 1987; Grunze H. et al., 1999, 2002), что может иметь особое значение в случае RC. Тем не менее в литературе описаны случаи индукции мании на фоне использования ЭСТ (Devanand D. P. et al., 1988). В отношении RC есть лишь немногочисленные исследования по применению ЭСТ, и они касаются случаев резистентной к терапии RC (Berman E., Wolpert E. A., 1987). В случаях резистентности к терапии нормотимиками-антиконвульсантами применение ЭСТ может способствовать обрыву быстроциклического течения и последующему более эффективному применению препаратов нормотимического ряда (Мосолов С. Н., Мощевитин С. Ю., 1990; Мосолов С. Н. и др., 2008).

**Стимуляция блуждающего нерва (VNS – Vagus nerve stimulation).** Использование VNS, согласно современным исследованиям, способно существенным образом улучшить респондирование пациентов, страдающих резистентной депрессией (George M. S. et al., 2000; Nahas Z. et al., 2005; Rush A. J. et al., 2005). Исследований эффективности VNS в случае RC крайне мало, они охватывают небольшие группы пациентов, что не позволяет делать окончательных выводов. Так, согласно данным L. B. Marangell et al. (2008), 40-недельный курс VNS у 9 амбулаторных больных с терапевтически резистентным быстроциклическим БАП (DSM-IV-TR) позволил достоверно улучшить исходные показатели по HAM-D-24 ( $p=0,043$ ), MADRS ( $p=0,003$ ), CGI ( $p=0,013$ ) и GAF (Global Assessment of Functioning) ( $p<0,001$ ) в среднем на 38,1 %.

**Хронобиологические методы.** Современные исследования показывают высокую заинтересованность хронобиологических механизмов как в этиопатогенезе АР, так и в реализации лечебного эффекта различных антидепрессивных методов терапии (в том числе антидепрессантов и нормотимиков) (Изнак А. Ф., 1997; Papousek M., 1975; Wirz-Justice A., 2006; Wirz-Justice A. et al., 2009). Некоторые из нефармакологических методов лечения депрессии самым тесным образом связаны именно с хронобиологическими механизмами этиопатогенеза АР (как, например, светотерапия или депривация сна). Очевидный недостаток возможностей хронотерапии в психиатрии, вероятно, связан с преобладанием нейрофармакологической парадигмы.

В настоящее время в клиническую практику стало активно внедряться такое понятие, как «психиатрическая хронотерапия», под которой понимается контролируемая экспозиция средовых стимулов, действующих на биологические ритмы человека, с целью достижения терапевтического эффекта при лечении психических расстройств (Benedetti F. et al., 2007; Wirz-Justice A. et al., 2009).

К хронотерапевтическим методам относят депривацию сна (ДС), или терапию бодрствованием (sleep deprivation, wake therapy), смещение фазы сна (опережающий сдвиг фазы сна – sleep phase advance), свето- и темновую терапию (light and dark therapy) и некоторые другие.

В качестве хронобиологически ориентированных подходов с учетом предположения, что в патогенезе АР серьезное значение имеет явление десинхроноза, могут выступать и методы синхро-

низации биопсихосоциальной ритмики соответствующего пациента: структурирование и нормализация ритмичности воздействия социальных факторов, регулирование активности и времени приема пищи. Данные ресинхронизирующие подходы в своей совокупности могут иметь большое значение для улучшения поведенческой обратной связи – от периферических часов к общей стабильности реакции на стимулы, а это, в свою очередь, крайне важно в случаях биполярного расстройства (Frank E. et al., 2000, 2008).

Оптимальной целью хронотерапии, по мнению экспертов, является классический широко определенный депрессивный синдром, но исследования последних лет показывают, что униполярная депрессия, по сравнению биполярной, несколько хуже отвечает как на депривацию сна, так и на светотерапию; другими словами, *хронотерапия, с определенными оговорками, может определяться как терапия выбора для биполярной депрессии* (Wirz-Justice A. et al., 2005).

Имеющиеся данные в отношении нейробиологических механизмов воздействия хронотерапии позволяют утверждать, что хронобиологические методы терапии схожи с воздействием антидепрессантов по следующим параметрам: происходит вмешательство в обмен основных нейромедиаторов (норадреналина, серотонина и допамина); нейробиологическими целями являются одни и те же мозговые структуры, что и при воздействии антидепрессантов; респондирование коррелирует с одними и теми же клиническими факторами (например, данные о предыдущем респондировании или резистентности); схожие относительные доли респондеров и нереспондеров.

Однако главное отличие хронотерапии от лечения антидепрессантами – более быстрый терапевтический эффект и меньшее количество побочных эффектов. По мнению Т. Н. Monk (1993), хронотерапевтические вмешательства могут стать более мягкой альтернативой радикальным методам лечения депрессии. Эти факты дают основание утверждать, что хронотерапия является мощным терапевтическим инструментом в арсенале клинического психиатра (Benedetti F. et al., 2007; Wirz-Justice A. et al., 2009).

Согласно взгляду E. Leibenluft (1996), даже если циркадные нарушения не являются ни единственной, ни первичной причиной биполярной болезни, хронобиологические вмешательства могут иметь терапевтическую полезность. По сравнению с пси-

хотропным лечением, хронобиологические вмешательства – относительно гибкие терапевтические методы; они обеспечивают быстрое начало антидепрессивного эффекта, клинические эффекты этих методов могут быть изменены за счет изменения времени их применения. Эта гибкость может быть особенно полезна при феномене RC у биполярных пациентов, у которых частые циклы патологически измененного настроения требуют и быстрых изменений используемой терапии.

**Депривация сна, или терапия бодрствованием (sleep deprivation, wake therapy)** стала использоваться в клинической практике относительно недавно (Schulte W., 1959, 1966; Pflug B., Tölle R., 1969, 1971). Механизмы действия депривации сна оцениваются как комплексные (Berger M. et al., 2006; Baghai T. C. et al., 2006). Наибольшее распространение получила так называемая парциальная депривация сна (то есть лишение сна во вторую половину ночи, ПДС), поскольку ее эффективность сопоставима с эффективностью тотальной депривации сна (ТДС), а переносимость заметно выше. Согласно рекомендациям Комитета по хронотерапии международного общества по аффективным расстройствам – International Society for Affective Disorders ISAD (2005), депривация сна – самый быстрый антидепрессант, доступный на сегодня: приблизительно 60 % пациентов, независимо от диагностического подтипа депрессии, отвечают на ДС улучшением состояния в течение нескольких часов. Быстрый антидепрессивный эффект ДС особенно контрастен с тем фактом, что ни психофармакология, ни психотерапия пока не преодолели задержку времени, по крайней мере, в 2 недели, до наступления клинически существенного антидепрессивного эффекта (Bech P., 2002).

Однако антидепрессивный эффект депривации сна является нестойким, но тем не менее он может быть пролонгирован на длительное время с помощью определенных стратегических подходов, которые будут более подробно обсуждены в разделе, посвященном комбинированным методам хронотерапии.

Поскольку послеобеденный сон и сон в первые часы ночи обладают менее сильным депрессогенным эффектом, сообщается о возможном способе избежать возврата депрессивной симптоматики после проведенной ДС за счет комбинации депривации сна и последующего **смещения времени (фазы) сна** на более ранний срок. Примерно у 2/3 пациентов, которые позитивно отреагировали на ДС, посредством дополнительного использова-

ния подобного рода манипуляций с переносом времени сна можно поддерживать стабильное хорошее состояние, по крайней мере, в течение такого лечения. Но систематических исследований эффекта комбинации ДС и смещения фазы сна у пациентов без медикаментозного лечения пока не существует (Berger M., 2000).

Один из вариантов технологии применения смещения фазы сна после ДС заключается в следующем (рис. 13).

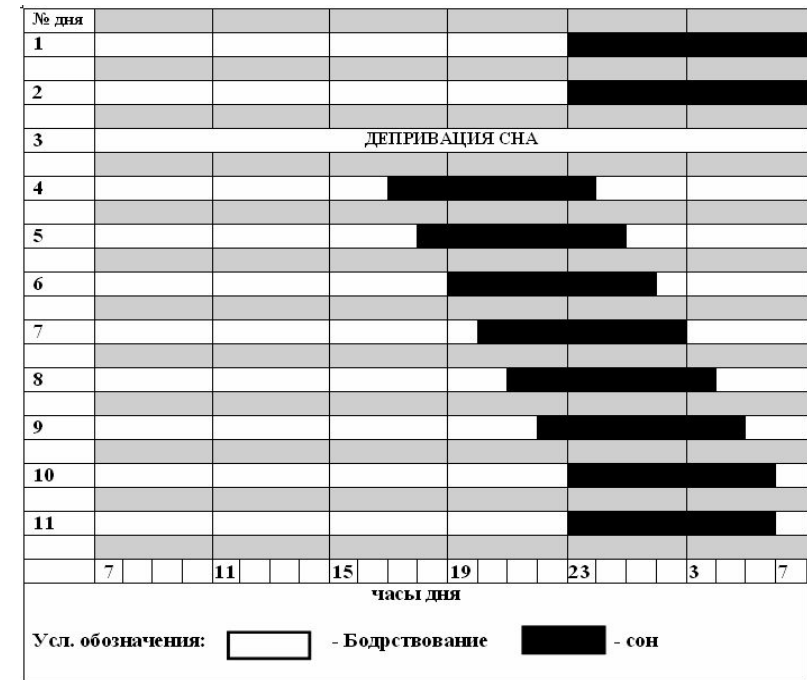


Рис. 13. Комбинация депривации сна и смещения фазы сна на более раннее время (по Berger M., 2000)

В первый день после ДС пациенты ложатся в кровать в 17.00 дня и спустя 7 часов (в полночь) будятся. На следующий день время сна сдвигается на час позднее, то есть с 18.00 вечера до 1.00 ночи. После ежедневного сдвига времени сна на час позднее спустя неделю пациенты вновь оказываются в нормальном ритме сна, то есть с 23.00 вечера до 6.00 утра.

Таким способом в течение нескольких дней удается избежать сна во второй половине ночи и в ранние утренние часы. Благодаря этому у определенной подгруппы пациентов, вероятно, пролонгируется эффект воздействия ДС на центральные нейробиологические системные функции.

С целью сделать этот протокол более реальным, цикл смещения фазы сна может быть уменьшен до 3 дней, при этом результаты (68 % респондеров к 6-му дню) подобны 5-дневному алгоритму (Voderholzer U. et al., 2003). Учитывая, что сонливость весьма высока после бессонной ночи, отход ко сну раньше обычного времени в первый день после депривации сна (17.00 дня и пребывание в кровати до 12.00 ночи) не труден для пациентов. На следующие дни, согласно протоколу смещения фазы сна, отход ко сну перемещается соответственно на 19.00 вечера (и пребывание в кровати до 2.00 ночи) и 21.00 вечера (и пребывание в кровати до 4.00 утра).

Более адаптивной и щадящей по отношению к пациенту представляется методика сочетания депривации сна и смещения фазы сна на более раннее время, приводимая в руководстве A. Wirz-Justice et al. (2009) по хронотерапии аффективных расстройств: пациенты ложатся спать вечером следующего дня после полной депривации сна в то время, когда они чувствуют в этом потребность, и спят до того времени, какое является для них оптимальным.

Обсуждаемым вопросом является риск инверсии депрессии в случае применения манипуляций с ритмом «сон – бодрствование» при классической биполярной депрессии или при быстроциклическом БАП (Wirz-Justice A. et al., 2009).

D. Riemann et al. (2002), оценивая свой клинический опыт, считают, что при биполярной депрессии вполне возможно терапевтическое использование депривации сна, а также методики опережения фазы периода сна (phase advance of the sleep period). Риск инверсии депрессивной фазы в гипоманию или манию при этом не является большим, чем в случае стандартной антидепрессивной терапии. Эти данные поддерживаются и результатами другого крупного исследования (Colombo C. et al., 1999), в котором на большом клиническом материале (206 пациентов с биполярной депрессией подвергались трем циклам депривации сна в качестве монотерапии или в комбинации с гетерогенным лечением) было показано, что при проведении соответствующих схем терапии доля инверсий депрессивных фаз в манию составила 4,85 %, а в

гипоманию – 5,83 %, то есть это было сопоставимо с тем, что наблюдается при использовании психофармакотерапии антидепрессантами.

K. Svendsen (1976), используя ДС у 53 пациентов с монополярной и биполярной депрессией, не наблюдал ни одного случая инверсии депрессии в манию, а также никаких побочных эффектов.

За использование депривации сна и смещения фазы сна (sleep phase advance) в случае биполярной депрессии высказываются и F. Benedetti et al. (2001), подчеркивая, что лучше всего в этом случае использовать дополнительное ресинхронизирующее действие солей лития.

Однако, когда речь идет о возможности использования вмешательства в ритм «сон – бодрствование» в случае RC, отдельные исследователи высказывают особенно категоричные возражения против этого. Так, по мнению T. B. Strouse et al. (1992), биполярные пациенты с быстрой цикличностью могут быть крайне уязвимы к инверсии депрессивной фазы в гипоманию или манию после нарушений сна или лишения сна. N. Kilzieh, H. S. Akiskal (1999) также считают, что в случае *быстрой цикличности биполярного расстройства* депривация сна (как и светотерапия) противопоказана.

В руководстве по хронотерапии аффективных расстройств (Wirz-Justice A. et al., 2009) подчеркивается, что имеющиеся данные говорят в пользу того, что депривация сна, смещение фазы сна и светотерапия являются мощными инструментами нейробиологического вмешательства и способны усилить вероятность мании, а также провоцировать быстроциклическое течение АР.

Тем не менее J. Benjamin, J. Zohar (1992) утверждают, что не стоит опасаться риска инверсии депрессивной фазы при использовании депривации сна даже в случае БАП с так называемой быстрой цикличностью. После антидепрессивного эффекта депривации сна АР в дальнейшем может вернуться к быстроциклическому течению, однако лишение сна будет сохранять свою эффективность для каждого последующего депрессивного эпизода. J. Benjamin, J. Zohar отмечают, что использование ДС оказывает непосредственное, хотя и недолгое терапевтически выгодное влияние, и тем не менее это может иметь значение при лечении ультракоротких депрессий (ultra-short depressions), типичных для случаев выраженной быстрой цикличности в течении АР.

Хорошее клиническое действие ДС при быстрой цикличности АР обнаружили и G. N. Papadimitriou et al. (1993), которые исследовали терапевтический эффект полного лишения сна (2 раза в неделю, в течение 4 недель) у 16 пациентов с большим аффективным расстройством, не принимавших психотропных препаратов. У 5 пациентов клинический эффект был превосходным, у 3 – удовлетворительным и у 8 – минимальным. У 6 из этих пациентов использовалось профилактическое использование депривации сна 1 раз в неделю, в 4 случаях отмечался превосходный ответ. Большинство респондеров из указанной выборки пациентов имели быструю цикличность в течении АР.

**Светотерапия**, светолечение или терапия ярким светом (bright light therapy), также называемая фототерапией, – метод, при котором в качестве лечебного фактора используется ежедневная дозированная экспозиция яркого искусственного света, имеющего интенсивность не менее 2000—2500 люкс. Светотерапия является одним из известных методов лечения как сезонных, или зимних (в этом случае она признается терапией выбора), так и несезонных депрессий. В настоящее время для проведения светотерапии используют различные технические возможности: современные приборы для светотерапии способны продуцировать флуоресцентный или продуцируемый светодиодами свет, имеющий интенсивность 5000—10000 люкс. Механизмы действия светотерапии оцениваются как комплексные с наличием модулирующего эффекта на основные нейромедиаторные системы, и в том числе на серотонинергическую систему (Lam R. W., 1998).

С точки зрения исторических предпосылок внедрения светотерапии в психиатрическую практику интересными представляются рекомендации итальянского психиатра Винченцо Киаруджи (1794), который за 10 лет до реформ Пинеля отменил все серьезные формы стеснения в госпитале св. Бонифация во Флоренции и советовал в качестве лечебных мероприятий для депрессивных пациентов большее пребывание в условиях солнечного освещения, а для маниакальных, возбужденных больных – помещение в темные комнаты с целью избегания яркого света и шума.

В этом контексте современные исследования F. Benedetti et al. (2001), проведенные также в Италии, показали, что срок пребывания в стационаре биполярных депрессивных больных, проходивших лечение в комнатах с окнами на восток, куда утром попадал яркий солнечный свет, был в среднем на 3,7 дня коро-

че, чем у пациентов из комнат с окнами на запад. При этом максимальное различие этих показателей (7 дней) отмечалось летом и осенью, а зимой, когда утренний солнечный свет был тусклее и появлялся позднее, никаких различий не выявлялось.

Эффективность светотерапии, согласно ряду исследований, эквивалентна эффективности антидепрессантов (Golden R. N. et al., 2005; Terman M., 2007), поэтому в определенных случаях терапия ярким светом может быть хорошей альтернативой использованию синтетических антидепрессантов. Это может быть особенно ценным аспектом в контексте полемики о тимодестабилизирующем влиянии антидепрессантов в случае их применения при БАП, и в том числе при быстроциклическом БАП.

Известно применение светотерапии как в качестве монотерапии монополярной или биполярной депрессии (как правило, при их сезонном течении и при легкой или умеренной степени выраженности депрессии), так и в качестве дополнения к синтетическим антидепрессантам в случае сезонных и несезонных АР с целью усиления их эффективности (Martiny K., 2004; Terman M., Terman J. S., 2005). Комбинация светотерапии с СИОЗС может давать заметное улучшение терапевтического ответа как пациентов с САП, так и с БДР или биполярной депрессией (Thorell L. H. et al., 1999; Benedetti F. et al., 2003).

Учитывая высказываемые опасения по поводу возможности провоцирования быстроциклического течения БАП в случае применения утренней светотерапии (Sit D. et al., 2007; Wirz-Justice A. et al., 2009), были предприняты попытки применения светотерапии в другое время суток. В литературе указывается на хорошую эффективность светотерапии, добавленной к фармакологическому лечению, проводимую в середине дня, если она применяется в период депрессивных фаз БАП с RC (Leibenluft E. et al., 1995).

**Темновая терапия (dark therapy)** – своего рода антипод терапии ярким светом, оказывающей антидепрессивное действие, поэтому вероятным результатом применения темновой терапии может быть успокаивающий/седативный эффект, схожий с общим профилем действия нейролептиков. Темнота способна участвовать в организации и стабилизации циркадианных ритмов, что может иметь решающее значение в случае быстроциклического БАП (Phelps J., 2008).

Пока еще не очень многочисленные казуистические сообщения и исследования, выполненные на небольших выборках пациен-

тов, подтверждают высокую эффективность темновой терапии в случае гипомании/мании (Wehr T. A. et al., 1998; Wirz-Justice A. et al., 1999; Barbini B. et al., 2005). Примечательно, что все данные в отношении эффективности темновой терапии касаются именно RC-пациентов, у которых применение этого метода терапии позволило преодолеть феномен быстрой цикличности.

T. A. Wehr et al. (1998) описали казуистический случай стабилизации состояния пациента с быстроциклическим БАП за счет особого светового режима: пребывание в условиях постельного режима в темноте в течение 14 часов каждую ночь (позже этот режим был сокращен до 10 часов). Объективизация динамики состояния пациента проводилась в течение нескольких лет с помощью двукратной ежедневной самооценки, а также еженедельной оценки со стороны исследователя и мониторингования моторной активности. Время сна и пробуждения регистрировалось с помощью полиграфической записи. Предписанный режим дня позволил предотвращать манию и RC у данного пациента.

В исследовании A. Wirz-Justice et al. (1999) была показана высокая эффективность в случае терапевтической резистентности быстроциклического течения АР стратегии добавления к лечению нормотимиками (вальпроатом) темновой терапии (не менее 10 часов темноты/покоя) и послеобеденной терапии ярким светом. Оказалось, что RC немедленно прекратилась после инициирования 10-часового периода темноты/отдыха.

В другом исследовании (Barbini B. et al., 2005) для 16 биполярных стационарных больных с маниакальным эпизодом был организован 14-часовой режим пребывания в темноте (с 18.00 вечера до 8 утра) каждую ночь в течение трех последовательных дней. Группа контроля из 16 стационарных больных (с аналогичными характеристиками по возрасту, полу, возрасту к началу расстройства, числу предыдущих эпизодов болезни и продолжительности текущего эпизода) получала обычную терапию. Динамику изменения тяжести мании оценивали с помощью YMRS. Оказалось, что добавление темновой терапии к обычному лечению позволило достоверно более быстро уменьшить суммарный балл по YMRS, если пациенты получили лечение в течение 2 недель от начала текущего маниакального эпизода. Когда продолжительность текущего эпизода была более длинной, темновая терапия не имела никакого эффекта. Последующее наблюдение показало, что респондентам требовались более низкие дозы ан-

тиманиакальных лекарств и их выписка из больницы была более ранней.

Следует отметить, что длительное содержание в темной комнате гипоманиакальных или маниакальных пациентов представляется весьма проблематичным и зачастую малопривлекательным для самих пациентов. Интересным техническим решением этой проблемы может быть применение специальных очков (Photonic Developments LLC), позволяющих создать «виртуальную темноту» за счет блокады синей части спектра света, имеющей особое значение для механизмов синхронизации биологических ритмов с внешними задавателями ритма (рис. 14).



Рис. 14. Специальные очки, позволяющие «отфильтровывать» короткие (менее 535 нм) волны света

Исследования показали, что применение этих очков позволяет сохранять нормальные ночные уровни мелатонина в «световой среде», хотя известно, что яркий свет практически полностью подавляет секрецию мелатонина. При использовании данных очков у пациентов с БАП отмечается уменьшение времени ожидания начала сна (Phelps J., 2008). В принципе, по мнению J. Phelps (2008), такие очки могут эффективно моделировать темноту и представляют собой недорогой терапевтический инструмент, имеющий широкие перспективы в отношении терапии бессонницы; циркадианных нарушений, связанных с посменной работой и, возможно, быстроциклического БАП.

**Комбинирование методов хронотерапии.** Используемые в клинической практике хронотерапевтические методы применяются, как правило, в виде определенных комбинаций друг с другом, с фармакологическими методами терапии или в определенной последовательности (Wirz-Justice A. et al., 2005, 2007, 2009; Benedetti F. et al., 2007) (табл. 7).

Таблица 7

**Хронотерапевтические техники при лечении аффективных расстройств (данные по Wirz-Justice A., 2005, 2007; Benedetti F. et al., 2007)**

Используемая техника	Терапевтическая латентность	Время респондирования
Депривация сна (тотальная, парциальная во второй половине ночи)	Часы	≈ 1 день до восстановления сна (Benedetti F., 2007)
Повторная ТДС или ПДС	Часы	Дни/недели до прекращения, ≈ 1 неделю (Benedetti F., 2007)
Повторная ТДС или ПДС с антидепрессантами	Часы	Недели/месяцы; ускоряет респондирование на лекарство (Benedetti F., 2007)
Опережение фазы цикла «сон – бодрствование»	≈ 2—3 дня	1—2 недели
ТДС с последующим опережением фазы цикла «сон – бодрствование»	Часы	1—2 нед. до прекращения, ≈ 1 неделю (Benedetti F., 2007)
Единственная или повторные ТДС или ПДС с последующей светотерапией	Часы	Недели
Единственная или повторные ТДС или ПДС с последующими опережением фазы цикла «сон – бодрствование» и светотерапией	Часы	Недели
Единственная или повторные ТДС или ПДС в комбинации с литием, пиндололом или СИОЗС	Часы	Месяцы; ускоряет респондирование на лекарство (Benedetti F., 2007)
Светотерапия (зимнее сезонное БДР)	Дни	Недели/месяцы
Светотерапия (несезонное БДР)	Недели, ≈ 3 дня Benedetti F., 2007	Недели/месяцы; до прекращения (Benedetti F., 2007)
Светотерапия + СИОЗС (несезонное БДР)	1—2 недели (≈ 3 дня, Benedetti F., 2007)	Недели/месяцы (ускоряет респондирование на лекарства, Benedetti F., 2007)
Темновая терапия или терапия отдыхом (для РС или мании)	Дни (часы, Benedetti F., 2007)	На всем протяжении лечения; до прекращения (дни) (Benedetti F., 2007)
Комбинация хронотерапевтических методов (ДС, светотерапия, опережение фазы сна) и лекарств (Benedetti F., 2007)	Часы	Месяцы (ускоряет респондирование на лекарство)

Попытки сочетания различных методов хронотерапии в первую очередь были обусловлены необходимостью закрепить быстрый, но нестойкий антидепрессивный эффект депривации сна, а также добиться усиления суммарного антидепрессивного эффекта за счет синергического действия отдельных хронотерапевтических

методов. Наряду с уже упомянутым выше методом смещения фазы сна, наиболее исследованными (как правило, на моделях биполярной депрессии) являются следующие стратегии закрепления нестойкого антидепрессивного эффекта депривации сна: 1) + соли лития (Szuba M. P. et al., 1994; Benedetti F. et al., 1999); 2) + СИОЗС (Benedetti F. et al., 1997, 2003); 3) + 5-НТ<sub>1</sub>A антагониста – пиндолола (Smeraldi E. et al., 1999); 4) + смещение фазы сна (Benedetti F. et al., 2001); 4) + утренняя светотерапия (Neumeister A. et al., 1996; Benedetti F. et al., 2003); 5) + литий + утренняя светотерапия (Colombo C. et al., 2000); 5) + светотерапия + антидепрессанты (Loving R. T. et al., 2002); 6) + светотерапия + смещение фазы сна + антидепрессанты и/или соли лития (Wu J. C. et al., 2009).

Теоретически и практически лекарственные препараты могут применяться как до начала ДС, так и в ходе курса ДС, а также после курса ДС.

По данным различных исследований, антидепрессивная эффективность ДС и светотерапии в случае резистентной биполярной депрессии сопоставима с эффективностью антидепрессантов в оптимальной дозе (Benedetti F., 2005). В этих случаях (по крайней мере, в случае легкой и умеренной биполярной депрессии), по мнению ряда авторов, *нет необходимости применения антидепрессантов*, а возможно использование комбинации хронотерапевтических методов, например, повторные ДС в сочетании с литием или присоединение лития после депривации сна (Szuba M. P. et al., 1994), сочетание лития с комбинированным применением ТДС и светотерапии (Colombo C. et al., 2000).

Эта идея достижения максимальной антидепрессивной эффективности за счет комбинирования различных хронобиологически ориентированных методов терапии поддерживается многими авторами, и в качестве *оптимального алгоритма лечения биполярной депрессии* (в том числе и резистентной к терапии) предлагается использовать тотальную или парциальную депривацию сна (3 раза в неделю) в сочетании с утренней светотерапией и литием (Szuba M. P. et al., 1994; Colombo C. et al., 2000; Benedetti F. et al., 2005).

В недавней работе М. Terman (2007) была предложена стратегия комбинирования хронотерапевтических методов для общего клинического использования, касающаяся стационарных больных: 1) до начала лечения пациенту или пациентке разрешают спать в его (ее) обычные часы; 2) депривация сна; 3) пер-

вая сессия утренней светотерапии; 4) следующие шаги зависят от клинического ответа пациента: ремиссия, частичное респондирование, нереспондирование или ухудшение или повторение симптоматики после переходного процесса ремиссии.

В случае «мгновенной» ремиссии светотерапия повторяется каждое утро с целью поддержания эффекта.

В случае парциального эффекта или отсутствия улучшения время начала сна на следующий день будет на 5 часов ранее, чем обычно, с пробуждением в течение второй половины ночи и продолжением светотерапии утром. Пациент может получить вторую ночь терапии смещением фазы сна (в этом случае сон начинается на 3 часа раньше обычного времени сна). Если необходимо, пациент получает третью ночь терапии смещением фазы сна (сон начинается на 1 час прежде обычного времени сна). Экспозиция света увеличивается на 15 минут каждые 3 дня, до 60 минут, если качество ответа ухудшается. Эти процедуры совместимы с параллельным стандартным лечением.

По данным A. Wirz-Justice et al. (2009), вышеуказанная последовательность присоединения различных хронотерапевтических методов лечения депрессии («тройной хронотерапевтический ансамбль» или интегральная хронотерапия) является оптимальной, но в клинической практике (особенно в амбулаторных условиях) из-за возможных трудностей в организации проведения депривации сна наиболее часто может применяться несколько иной алгоритм: сначала используется светотерапия, затем присоединяется депривация сна и смещение фазы сна на более раннее время. При этом, как правило, текущая терапия антидепрессантами и/или нормотимиками не прерывается. Тем не менее, несмотря на имеющиеся рекомендации по реализации хронотерапевтических методов лечения, следует подчеркнуть возможность индивидуального графика хронотерапии, который наиболее оптимальным образом будет соответствовать интересам конкретного пациента и клинической динамике его состояния, что в общем-то не отрицается и даже постулируется в современных руководствах, касающихся алгоритмов хронотерапии (Wirz-Justice A. et al., 2009).

Оценка эффективности хронотерапевтических методов в отношении быстроциклического БАР в настоящее время затруднена в силу недостаточности доказательных данных, но потенциальные возможности этих методов именно в случае феномена RC, очевидно, высоки. Дальнейшие исследования, вероятно,

позволят включить в официальные алгоритмы терапии быстроциклического БАР и хронотерапевтические методы.

**Психотерапия.** Относительно согласованной точкой зрения является утверждение, что лечение БАР более эффективно в случае комбинированного применения психофармакотерапии и психотерапии (Hausmann A. et al., 2007). В целом в отношении БАР с быстроциклическим течением могут быть высокоэффективными методы психотерапии, которые так или иначе ориентированы на психообразование пациента и его родственников, в конечном итоге способствующие более ответственному отношению пациента к вопросам раннего распознавания первых признаков заболевания, терапии актуального расстройства и его профилактики.

Особое значение могут иметь психотерапевтические подходы, ориентированные на восстановление биопсихосоциальной ритмики жизни соответствующего пациента. В случае БАР широкое распространение получила так называемая *интерперсональная терапия социальными ритмами* (interpersonal social rhythm therapy – IPSRT), эффективность которой подтверждена в отношении снижения риска повторных аффективных эпизодов, уменьшения их длительности. Считается, что нарушения социального ритма (например, времени пробуждения, начала сна, приема пищи и т. д.) способны спровоцировать у уязвимых индивидуумов начало депрессии или мании. IPSRT включает идентификацию нестабильных ритмов, а также целей стабилизации (например, стабильный режим «сна – бодрствования», стабильное дневное время работы). В рамках IPSRT разработан ряд стратегий восстановления регулярности ритмов и выработки защит против прогнозируемых и непрогнозируемых факторов десинхронизации ритмов (Frank E., 2005; Frank E. et al., 2008).

S. B. Ashman et al. (1999) предлагают осуществлять регулирующее влияние на RC посредством регулирования ритма «сон – бодрствование» в рамках структурирования определенной социальной ритмики.

Большое значение для терапии аффективных расстройств имеет когнитивно-поведенческая психотерапия (КПП), эффективность которой в случае БАР подтверждается метааналитическими данными (Meyer T. D. et al., 2002). КПП также может включать в себя и обучение пациентов регулированию своего ритма дня и сна (Harvey A. G. et al., 2005). Исследования эффективности КПП при БАР показывают, что она, также как и IPSRT, может



существенно улучшать характеристики течения АР (уменьшение количества эпизодов, сокращение длительности эпизодов, уменьшение количества стационарных поступлений и т. д.) (Lam D. H. et al., 2003). Однако, если полученный эффект КПП не «освежать» периодическими поддерживающими занятиями, то спустя 18 месяцев он заметным образом снижается (Lam D. H. et al., 2005).

В контексте обсуждаемого вопроса представляются интересными данные недавнего крупного исследования (n=253), согласно которым КПП эффективна как дополнительная терапия к антидепрессивному лечению только в тех случаях, когда пациенты перенесли не более 12 эпизодов (Scott J. et al., 2006). Метаанализ 8 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил этот тезис в отношении условий эффективности не только КПП, но и других методов психотерапии БАР (Scott J. et al., 2007). Кроме того, согласно данным A. Hausmann A. et al. (2007), психотерапия при БАР более эффективна, если пациенты находятся в состоянии эутимии.

Все эти факты позволяют предположить, что возможности психотерапии именно при быстроциклическом течении БАР могут быть существенно ниже, чем при обычном течении БАР. Однако пока достаточных доказательных данных в этом отношении нет, а имеющиеся результаты немногочисленных исследований показывают высокую эффективность психотерапии и в случае RC. Так, согласно мнению J. M. Satterfield (1999), при феномене RC эффективность психофармакологического лечения увеличивается при его сочетании с КПП. По данным недавнего исследования N. A. Reilly-Harrington et al. (2007), когнитивно-поведенческая терапия существенным образом способствовала уменьшению депрессии у RC-пациентов.

**Общие рекомендации по терапии RC.** Исходя из сложившихся представлений об этиопатогенезе БАР и формировании феномена RC, прежде чем начинать активное лечение быстроциклического БАР, необходимо проанализировать текущую лекарственную терапию и исключить возможные медикаментозные факторы, которые могли бы оказывать тимодестабилизирующую роль (например, ТЦА). В случае наличия таких факторов одним из первых шагов может быть отмена антидепрессанта и предпочтение нормотимической терапии. При этом врач должен учитывать тяжесть депрессии, наличие суицидальных мыслей, имеющуюся цикличность аффективных фаз и другие клиничко-социальные

факторы, так как в отдельных случаях биполярной депрессии возможно комбинированное использование современных антидепрессантов, обладающих наименьшим потенциалом инверсии депрессии/тимодестабилизации (например, СИОЗС), и нормотимиков. Определенную клиническую выгоду при отмене антидепрессанта могут принести различные ритмостабилизирующие мероприятия социального характера и психотерапия.

В отечественных руководствах также признается, что при тяжёлых депрессиях, особенно с суицидальными тенденциями, избежать назначения антидепрессантов не удастся. В этих случаях используется тактика лечения биполярной депрессии, а после купирования симптоматики вновь возвращаются к методам, направленным на обрыв RC. При этом лечение острого эпизода проводится без отмены предшествующей нормотимической терапии (Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г., 2008; Мосолов С. Н. и др., 2008).

В качестве нормотимика, учитывая сложившиеся предпочтения и данные клинических исследований, рекомендуется назначать антиконвульсанты (хотя, как уже обсуждалось выше, в настоящее время признается возможным применение в случае RC и лития). При этом оценка эффективности проводимого лечения нормотимиками при известных клинических трудностях все-таки должна быть терпеливо-выжидательной, несмотря на желание доктора и пациента как можно быстрее добиться отчетливого эффекта. Быстрый переход от одного препарата к другому может только усугубить быстроциклическое течение и фрустрировать как пациента, так и врача. Важным аспектом является соблюдение адекватных доз нормотимиков, то есть максимально возможных с учетом их переносимости в каждом конкретном случае.

В алгоритме терапии RC (рис. 15), предлагаемом С. Н. Мосоловым и др. (2008), рекомендуется при неэффективности первого назначенного нормотимика решить вопрос о дальнейшей терапевтической тактике, а именно о смене нормотимика или проведении ЭСТ с последующим назначением нормотимической терапии.

При этом подчеркивается, что при тяжелом течении заболевания с развернутыми аффективными фазами, короткими эутимными периодами или континуальным течением проведение ЭСТ целесообразно уже на ранних этапах терапии.

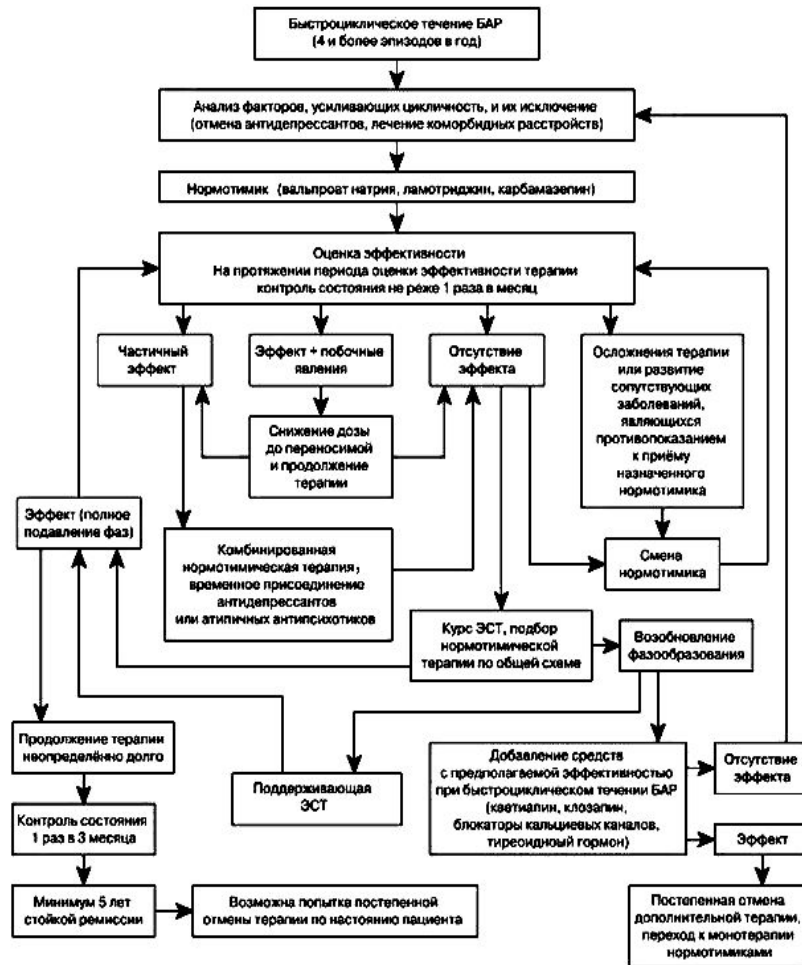


Рис. 15. Алгоритм терапии БАР с быстроциклическим течением (по Мосолову С. Н. и др., 2008)

Проведение поддерживающей ЭСТ возможно у пациентов с предшествующей эффективностью обрывающего курса ЭСТ и неэффективностью комбинированных схем нормотимических препаратов. В случае неэффективности первого нормотимика на протяжении 3 циклов БАР или в течение 6 месяцев рекомендуется смена используемого нормотимика. В случае частичного эффекта в зависимости от клинической необходимости может

быть рекомендовано продолжение периода наблюдения или присоединение второго нормотимика.

Тем не менее исследования показывают, что при отсутствии эффекта от монотерапии нормотимиком вполне оправданной тактикой является использование комбинированной терапии (например, 2 нормотимика, нормотимик в сочетании с атипичным нейролептиком), а применение ЭСТ может быть отсрочено. Эффективным шагом в процессе преодоления резистентности к проводимому лечению может быть дополнение к текущей нормотимической терапии L-тироксина или трийодтиронином (необходим контроль крови на содержание  $T_4$  до достижения уровня, превышающего нормальное содержание гормона не более чем на 150 % (The Expert Consensus Guideline Series, 1996)), антагонистов кальция (например, нимодепина). При необходимости в случае инверсии депрессии в манию или нарастании тревоги в рамках депрессивной фазы возможно использование инъекционных форм бензодиазепиновых транквилизаторов или атипичных нейролептиков.

**Оценка эффективности терапии** в случае RC отличается определенными нюансами. При оценке лечения в случае RC, по мнению R. W. Kupka (2008), более реалистичной целью по сравнению с достижением полного предотвращения дальнейших аффективных эпизодов является существенная редукция аффективных симптомов (то есть их более умеренный характер, более краткий срок продолжительности и уменьшение количества аффективных эпизодов). Схожее мнение высказывается и С. Н. Мосоловым, Е. Г. Костюковой (2008), согласно которому для оценки эффективности проводимой терапии RC необходима оценка динамики фазообразования (констатация урежения, укорочения или уменьшения тяжести аффективных эпизодов).

Факт редукции симптоматики текущего аффективного эпизода не может расцениваться как выражение положительного эффекта терапии RC. Единичное обострение аффективной симптоматики, в свою очередь, не должно расцениваться как сигнал для смены используемого нормотимика и трактоваться как проявление его неэффективности. Более надежные свидетельства уменьшения интенсивности фазообразования могут быть получены после относительно длительного времени применения нормотимика. Результаты терапии, проявляющиеся в период меньший, чем длительность 3 циклов или 4 месяцев, являются ориентировочными. В большинстве ситуаций для более надеж-

ной оценки эффективности назначенной терапии требуется 6 месяцев и более (Sach G. S., 2004).

Учитывая современные рекомендации по терапии БАР, можно констатировать, что в случае RC острая (инициальная) и продолжающаяся (поддерживающая) терапия фактически «перетекают» в противорецидивную или профилактическую терапию.

В отношении необходимости профилактического лечения в случае БАР в отдельных руководствах по терапии данного расстройства, например, в нидерландском руководстве по терапии БАР (Nolen W. A. et al., 2001) закреплены достаточно жесткие критерии для начала *неопределенно долгой* профилактической терапии (рис. 16).



**Рис. 16.** Алгоритм показаний к противорецидивной терапии БАР согласно нидерландскому руководству по терапии БАР (по Nolen W. A. et al., 2001)

Согласно другим данным, показаниями для профилактической терапии в случае БАР I могут быть следующие параметры: 3 эпизода депрессии или мании независимо от интервала; 2 эпизода депрессии или мании в течение 5 лет; 2 эпизода депрессии или мании при позитивном семейном анамнезе в отношении биполярного расстройства.

Показаниями для профилактической терапии в случае БАР II типа могут быть следующие параметры: 3 эпизода депрессии или мании независимо от интервала; 2 эпизода депрессии или мании в течение 5 лет (Kasper S., 2005).

Если экстраполировать эти данные на быстроциклическое БАР, то в этом случае профилактическая терапия «по определению» является обязательным этапом его терапии. Полемическим вопросом остается рационально-клиническое понимание временных рамок профилактической терапии, обозначаемых как «неопределенно долго». В отдельных рекомендациях минимальная продолжительность терапии быстроциклического БАР определяется как 5 лет, с последующей *возможной попыткой постепенной отмены терапии по настоянию пациента* (Мосолов С. Н. и др., 2008).

Далее приведены различные рекомендации по терапии БАР, учитывающие наличие феномена RC и отражающие основные современные тенденции в терапевтических алгоритмах преодоления быстрой цикличности в случае БАР (табл. 8—13, рис. 17). Анализ имеющихся данных показывает определенные противоречия в терапевтических подходах к биполярной депрессии, быстроциклическому БАР в разных национальных и международных терапевтических руководствах. Этот факт отражает существующее положение вещей, которое заключается в продолжающемся накоплении доказательных клиничко-биологических данных (нередко противоречивых) в отношении терапии RC, в определенном влиянии экспертных оценок в этих случаях (не всегда безукоризненных с точки зрения доказательной медицины), в поступательном развитии нейрофармакологии, обеспечивающем появление новых лекарственных препаратов, способных внести свою лепту в терапию АР, а также в появлении новых нефармакологических методов терапии АР. Поэтому представленные алгоритмы терапии быстроциклического БАР могут расцениваться клиницистами как имеющиеся на сегодня руководства к действию с потенциальной возможностью их существенного изменения по мере появления новых данных.

В таблице 8 представлены рекомендации по терапии биполярных RC-пациентов, предлагаемые В. Amann et al. (2001).

В отношении терапии RC-мании, по мнению В. Amann et al. (2001), помимо указанных выше лечебных подходов, в качестве сопроводительной терапии можно использовать индукцию сна, структурирование дня, избегание чрезмерной экспозиции света и повышенной активности, а в отношении RC-депрессии предлагается избегание длительного сна и темноты, а также редуцирования активности.

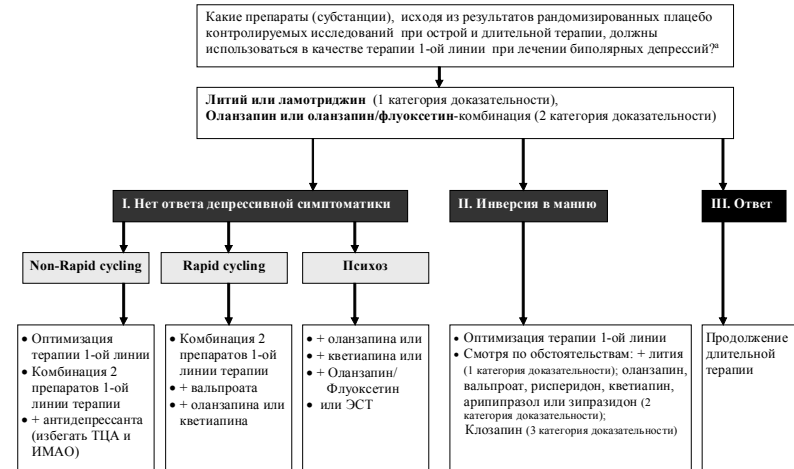
Таблица 8  
Рекомендации по терапии биполярных RC-пациентов (по Atapp B. et al., 2001)

Вид терапии	RC-мания	RC-депрессия	RC-профилактика
Терапия 1 выбора	Вальпроат 20 мг/кг Карбамазепин	Современные антидепрессанты (СИОЗС, но не три / тетрациклические) + вальпроат, карбамазепин или ламотриджин	Вальпроат, карбамазепин, ламотриджин
Терапия 2 выбора	Бензодиазепины. Атипичные нейролептики. Литий	ТЦА + вальпроат, карбамазепин или ламотриджин	L-тироксин, клозапин, другие атипичные нейролептики, нимодипин
Терапия 3 выбора	Классические нейролептики	Литий, ЭСТ	Литий, ЭСТ
Другие опции	Комбинация вышеуказанных препаратов	Дополнительно: L-тироксин (200—500 мкг/сут)	Отмена антидепрессанта. Комбинация вышеуказанных препаратов
Поддерживающее лечение	Психотерапия, психообразование	Психотерапия, психообразование	Психотерапия, психообразование

Таблица 9  
Поддерживающая и профилактическая терапия БАП в зависимости от наличия RC (Grunze H. et al., WFSBP, 2004)

БАП I без RC	БАП I с RC	БАП II без RC	БАП II с RC	Шизоф. р-во биполярный тип
Li (A)	Комбинация Li с КБЗ (C) или ВПА(C)	Li (B)	ЛТГ (C)	Li (C) При шизодоминантном типе: ААП (A)
Маниодоминантный тип: ААП (спец. оланзапин – A)	Маниодоминантный тип: Li (C), Оланзапин (D)	КБЗ (D)	ВПА (D)	КБЗ (C)
Депрессивно-доминантный тип: ЛТГ (A)	Депрессивно-доминантный тип: ЛТГ (D)			
ВПА (B)	КБЗ (D); Клозапин (D)	ЛТГ (-), ВПА (-) При выраженной депрессии: современные АД (-)	КБЗ (-) Li (-)	ВПА (D) ААП (-)
КБЗ (B). При выраженной мании: классические антипсихотики, клозапин, рисперидон (D) При выраженной депрессии: современные АД в комбинации с нормотимиками (D), ЭСТ (D)	Нимодипин (B)	ААП (-), ЭСТ (-)	Нимодипин (-), ААП (-)	Типичные нейролептики (-) ЭСТ (-)

Примечание. Li – литий. КБЗ – карбамазепин. ЛТГ – ламотриджин. ВПА – вальпроат. ААП – атипичные антипсихотики. АД – антидепрессанты. ЭСТ – электротрансдукционная терапия. A, B, C, D – уровни доказательности. (-) – Основано на сообщениях о случаях или мнении экспертов в отсутствие данных, достаточных для уровня D.



a – руководства по терапии без указания уровня доказательности  
**1 категория доказательности** = рандомизированное (ые) плацебо контролируемое (ые) исследование (я) терапии острой биполярной депрессии (или перехода в манию) и длительной терапии аффективных эпизодов обоих полюсов у недавно заболевших депрессивных и маниакальных пациентов  
**2 категория доказательности** = рандомизированное (ые) контролируемое (ые) исследование (я) терапии острой фазы у соответствующих пациентов или длительной терапии аффективного эпизода одного полюса, без последующей дестабилизации настроения  
**3 категория доказательности** = рандомизированное (ые) контролируемое (ые) исследование (я) в каждой фазе лечения БАП

Рис. 17. Международное руководство по терапии биполярной депрессии I типа (Calabrese J. R. et al., 2004)

Таблица 10  
Руководство по терапии биполярной депрессии (APA, 2002)

Острая терапия ДЭ	
Первая линия терапии	Литий или ламотриджин
Первая линия терапии в тяжелых случаях	Литий + антидепрессанты
Обострение депрессивного эпизода	
Опции первой линии	Оптимизация дозы
Опции второй линии	Дополнительное назначение ламотриджина или бупропиона или пароксетина
Rapid cycling	
Опции первой линии	Литий или вальпроевая кислота или их комбинация
Профилактика рецидивов	Литий или вальпроевая кислота. Альтернативно: ламотриджин или карбамазепин или окскарбазепин
Если предшествующий острый эпизод лечился новыми антипсихотиками: антипсихотики должны быть отменены, но они могут быть необходимы для контроля за персистирующим психозом или для профилактики рецидива. Профилактика рецидивов с помощью новых антипсихотиков может рассматриваться (хотя несомненных доказательных данных за это, в отличие от лития или вальпроевой кислоты, нет)	
«Прорыв» аффективного эпизода	
	Дополнительное назначение другого противорецидивного средства или атипичного антипсихотика или антидепрессанта

Таблица 11

**Инициальная терапия биполярной депрессии (The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder (Sachs G. S. et al., 2000))**

Клиника	Предпочтительные начальные стратегии		Альтернативные стратегии
	БАР I типа		
Легкая – умеренная депрессия	ЛТГ (монотерапия) Li (монотерапия)	АД+ Li; Li +ЛТГ АД+вальпроат	
Тяжелая непсихотическая депрессия	АД+ Li Li +ЛТГ ЛТГ (монотерапия)	Li (монотерапия) АД+вальпроат АД+АНЛ Вальпроат + ЛТГ	
Тяжелая психотическая депрессия	АД+АНЛ; Li + АНЛ; ЛТГ + АНЛ	Вальпроат + АНЛ	
Депрессия с RC или мания, индуцированная приемом антидепрессантов	ЛТГ (монотерапия) Li + ЛТГ	Li (монотерапия) Вальпроат + ЛТГ ЛТГ + АНЛ	
БАР II типа			
Депрессия	ЛТГ (монотерапия) АД+ Li	Li (монотерапия) Li + ЛТГ АД+вальпроат	

Примечание. В таблице приведены обозначения: АД – антидепрессанты, Li – литий, АНЛ – атипичные нейролептики, ЛТГ – ламотриджин, RC – Rapid Cycling.

Таблица 12

**Препараты с антидепрессивным действием при биполярной депрессии (The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder; Sachs G. S. et al., 2000)**

Клиника	Антидепрессивно действующие препараты	
	Предпочтительные	Альтернативные
Без RC или мании, индуцированной приемом антидепрессантов	Ламотриджин Бупропион Циталопрам Эсциталопрам Сертралин	Пароксетин Флуоксетин Венлафаксин Дулоксетин Оланзапин+флуоксетин
С RC или манией, индуцированной приемом антидепрессантов	Ламотриджин Бупропион	Оланзапин+флуоксетин Циталопрам Эсциталопрам

Таблица 13

**Терапия обострений биполярной депрессии (The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder; Sachs G. S. et al 2000)**

Инициальная, продолжающаяся (поддерживающая) терапия	Депрессия без RC		Депрессия с RC	
	Предпочтительная стратегия	Равным образом учитывать	Предпочтительная стратегия	Равным образом учитывать
Нормотимик (монотерапия)	+ ЛМТ + АД	+ Психотерапия + нормотимик	+ ЛМТ + ТСБ*	+ Психотерапия +ААП
ААП (монотерапия)	+ ЛТД + нормотимик + АД	+ Психотерапия	+ ЛМТ + ТСБ	+ Психотерапия
ЛТД (монотерапия)	+ ТСБ	+ Психотерапия + АД	+ ТСБ	+ Психотерапия + нейролептик
ТСБ+ААП	+ ЛТД + АД	+ Психотерапия + ТСБ	+ ЛМТ	+ Психотерапия + нормотимик
ТСБ + АД	+ ЛТД	Смена АД + Психотерапия + нейролептик Смена нормотимика или добавление другого	+ ЛМТ	+ Психотерапия + нормотимик + нейролептик Смена АД
ЛТД + ТСБ	+ АД	+ Психотерапия +ААП Смена нормотимика или добавление другого		+ Психотерапия + ТСБ + ААП
ЛТД + ААП	+ АД + ТСБ	+ Психотерапия	+ ТСБ	+ Психотерапия + АД

Примечание. \* – Вторая линия выбора очень высокого уровня (более 2/3 экспертов оценивают как терапию первого выбора). Сокращения: АД – антидепрессанты, ААП – атипичный антипсихотик, ТСБ – тимостабилизатор, ЛТД – ламотриджин, RC – Rapid Cycling.

**2.8. Клинические иллюстрации редко встречающегося биполярного аффективного расстройства с 48-часовым циклом**

Прежде чем представить клинические случаи БАР с 48-часовым циклом (впервые сообщение о них было опубликовано автором в 1998 г.), необходимо сделать предварительные замечания. В статье, опубликованной в журнале «Социальная и клиническая психиатрия» (Симуткин Г. Г., 1998), при верификации диагноза автором вместо распространенного в западной литературе понятия «ultra-rapid cycling» использовалось соответствующее понятие «super rapid cycling». Однако термин «ultra-rapid

«cycling» является более удачным. При реанализе данных, исходя из современных классификационных подходов, оба клинических случая соответствуют диагнозу БАР II типа с чередованием гипоманиакальной фазы и депрессивной фазы умеренной степени тяжести с цикличностью 48 часов.

При описании проводимой терапии примечательным является выбор базисного препарата: в первом случае – лития карбоната, а во втором случае – амитриптилина (в день проявлений депрессии) и транквилизатора тазепама (в день проявлений гипомании). Этот терапевтический подход не совсем укладывается в принятые на сегодня стандарты терапии быстроциклического БАР.

Однако, как уже неоднократно обсуждалось ранее, современные исследования показывают, что литий все-таки может быть эффективен и в указанных клинических случаях, а такие эффекты лития, как нормотимический и способность вызывать гипотиреоз в отдельных клинических ситуациях (например, при гипертиреозе), вероятно, могут иметь синергически положительное терапевтическое влияние в случае R.C. T. A. Wehr, F. K. Goodwin (1979) указывали на тот факт, что быстрая смена мании и депрессии чаще всего встречается у женщин, многие из которых имеют признаки нарушения функции щитовидной железы. По крайней мере, половине пациентов в таких случаях удавалось помочь именно при литиевой терапии. Казуистические примеры хорошего эффекта именно от приема лития в случае БАР с 48-часовым циклом можно встретить в литературе. Так, например, S. Zisook (1988) описал 74-летнюю женщину с наличием 48-часового цикла нарушения настроения. Эта больная регулярно в течение 2 лет просыпалась через день с чувством сниженной энергии, усталости, раздражения. Как правило, в этот день отсутствовал аппетит, снижалась способность к восприятию положительных эмоций, возникали трудности в концентрации внимания, в течение дня отмечались транзиторные мысли о собственной ничтожности. На следующий день эта женщина была активной и энергичной. В анамнезе у данной пациентки выявлялась послеродовая депрессия средней степени тяжести и выраженная депрессия в возрасте 57 лет. В результате терапии литием карбонатом через две недели состояние больной улучшилось.

Известно, что многие антидепрессанты, в том числе и ТЦА, могут модифицировать периоды и фазы циркадианных ритмов. Возможно, благодаря этой способности ТЦА к модификации биологических ритмов и отмечалось исчезновение 48-часовой

цикличности аффективного расстройства при использовании своеобразной схемы назначения антидепрессанта во втором случае (данная схема была назначена в связи с особыми обстоятельствами), вопреки мнению, согласно которому терапия биполярной депрессии трициклическими антидепрессантами может приводить, наоборот, к ускорению цикличности.

#### Клинический случай 1

*Больная В., 1940 г. р. Клинико-динамическое наблюдение за пациенткой проводилось с 1990 по 1994 г.*

*Считает себя заболевшей с 49 лет. Мать пациентки страдает ИБС, по характеру всегда была человеком жизнерадостным, добро-сердечным; всю жизнь работала с животными, по образованию зоотехник. Два старших брата матери умерли в пожилом возрасте от инфаркта миокарда, оба были по характеру мягкими, подчиняемыми людьми, в последние годы жизни и тот и другой злоупотребляли алкоголем. Дед по линии матери работал ветеринарным врачом, по характеру был человеком скрытным, замкнутым, умер в возрасте 84 лет от инфаркта миокарда. Бабушка по линии матери умерла в 35 лет от рака матки, по характеру была мягкой, сердечной, работала учителем. Отец больной умер в возрасте 68 лет от повторного инфаркта миокарда. По характеру был замкнутым, деловитым. Занимал руководящие посты в сельском хозяйстве, затем в партийных структурах. После пенсии жил тихой, размеренной жизнью, занимался разведением пчел. В последние годы жизни любил выпить, при этом обычно становился более веселым, общительным. Наша пациентка родилась четвертым ребенком. Первый ребенок в семье родителей родился мертвым на сроке 6,5 месяцев, второй умер через 7 недель после рождения от «родимчика». Старший брат по характеру человек противоречивый: в нем сочетались замкнутость, и открытость, настойчивость и подчиняемость, страдает врожденным пороком сердца, работает ихтиологом. Два первых ребенка этого брата умерли от онкологического заболевания (у первой девочки в 1,5 года был диагностирован рак пищевода, а у второй в 4,5 года – саркома легких). Младшая сестра страдает сердечными приступами с потерей сознания; в прошлом комсомольский лидер, настойчивая, прямолинейная, общительная, заносчивая, сейчас работает снабженцем в одной из фирм. Младший брат окончил сельскохозяйственный институт, специализировался по пушному звероводству, по характеру настойчивый, добрый, хороший организатор. Другая младшая сестра имеет высшее техническое образование, по характеру добрая, отзывчивая. После того, как в её доме появился достаток, стала часто делать родным дорогие подарки, любительница спорта, особенно плавания. В возрасте 38 лет оперировалась по поводу тиреотоксического зоба.*

Наша пациентка родилась в Киргизии, как уже упоминалось выше, четвертым ребенком в семье, с достаточно крупным весом – 4,5 кг. Раннее развитие без особенностей, из детских болезней перенесла паротит, ветряную оспу, скарлатину. Вообще же всегда отличалась завидным здоровьем. В детские годы была живой, активной, свободное время проводила преимущественно на улице. Нередко была организатором уличных игр, зачастую ни в чем не уступала мальчикам. В школу пошла с 7 лет. Училась всегда легко, охотно, лучше всего усваивала гуманитарные предметы. В школьные годы активно занималась спортом – пятиборьем, имела второй взрослый разряд. Отличалась завидной быстротой, выносливостью, силой, могла составить конкуренцию даже своему тренеру. Любила путешествовать, знакомство с новыми местами приносило всегда чувство радости и удовлетворения. В школе выполняла обязанности комсорга, поскольку считалась очень ответственной и исполнительской. Случающиеся ошибки в своей жизни всегда была склонна относить на свой счет. Месячные с 14 лет. В школьные годы помимо спорта увлекалась чтением художественной литературы лирического и приключенческого жанра, классической поэзии. После окончания школы некоторое время работала на заводе, затем через год приехала в Томск, где поступила в один из технических вузов. В студенческие годы была активна во всех сферах: выполняла обязанности старосты группы, активно занималась спортом (волейбол, бег). Очень любила обстановку в общежитии, поскольку нравилось общение со сверстниками, царящее там веселье и открытость. Будучи студенткой пятого курса, вышла замуж. Семейные отношения сложились удачно. От брака имеет двоих сыновей. Беременность и роды протекали нормально. После окончания института была оставлена на одной из кафедр вуза. С удовольствием включилась в работу, старалась «сделать все лучше всех». Была чрезвычайно работоспособной, особенно в первую половину дня. В возрасте 40 лет оказалась в «состоянии хронической ревности». Узнав о том, что муж оказывает знаки внимания одной из своих сотрудниц, испытала чувство предательства. Около полугода была подавленной, несколько раздражительной, нередко беспокойно спала, эпизодически даже думала о смерти. Однажды, будучи на загородном отдыхе вместе с мужем и его друзьями, среди которых находилась и соперница, в отчаянии от терзающих её сомнений бросилась в реку и плыла против течения до изнеможения. Выход из ситуации был найден в том, что постаралась сблизиться с соперницей, нередко даже приглашала её домой. На фоне гостепреимной хозяйки дома «дама сердца» ее мужа смотрелась достаточно «бледно», и вскоре муж охладил к ней.

В мае 1989 г. была выдвинута общественным начальником строительства детского сада для детей сотрудников института, а в качестве компенсации обещалась новая квартира. Рабочий день отличался большой насыщенностью, приходилось решать различные во-

просы вплоть до 10—11 часов вечера. Окружающие отзывались о ней как о незаменимом человеке. В декабре 1989 г. в тяжелой форме перенесла грипп, осложнением которого явилось воспаление шейных лимфатических узлов. Этот же период совпал с конфликтной ситуацией на работе, заключающейся в том, что администрация стала оттягивать решение вопроса с предоставлением квартиры. С января 1990 г. стало беспокоить затрудненное дыхание, боль за грудиной. В результате обследования у терапевта был диагностирован острый тиреодит, после месячного лечения которого состояние нормализовалось. В январе этого же года успешно разрешилась и конфликтная ситуация с квартирой, закончилось строительство детского сада, и наша пациентка вернулась на основное место работы. Тем не менее настроение постепенно снизилось, появилось чувство общей слабости, окружающее воспринималось несколько отстраненно, беспокоило чувство немотивированной тревоги, ощущение неделанности чего-то важного. Эпизодически возникало чувство своеобразной головной боли: «как будто что-то перемещалось внутри головы». Как правило, к вечеру общее состояние и настроение несколько улучшалось. К лету этого же года отчетливо стали оформляться так называемые «светлые» и «темные» дни, чередующиеся настолько регулярно, что пациентка вынуждена была даже подстраиваться под этот ритм, откладывая все важные дела на «светлые» дни.

«Темный» день характеризовался тем, что, как правило, проснувшись утром с чувством разбитости и усталости, ощущала неясное внутреннее беспокойство, чувство надвигающейся беды, неясной тревоги, беспокоило неприятное ощущение тяжести где-то в груди, «несвежести» в голове. С трудом могла заставить себя встать с кровати и пойти на работу, при этом «еле тащила ноги». Придя на работу, обессилев, садилась за рабочий стол, но тут же возникало желание поскорее уйти, что она зачастую и делала. Вернувшись же домой, забивалась в укромное место и читала художественную классику, а в душе всё это время испытывала чувство вины из-за того, что ушла с работы. С ужасом думала о том, что же будет объяснять своему руководителю завтра. В такие дни была придирчива к родным, казалось, что они незаслуженно обижают её, нередко плакала от обиды. Разбирая в уме свои поступки в предыдущий «светлый» день, винила себя за то, что не сможет выполнить всего того, что задумала, зря «насуежилась в этот день». Но как только наступал следующий «светлый» день всё буквально преображалось: утром просыпалась бодрой и свежей, появлялось приподнятое настроение, была полна сил, с энтузиазмом «прилетала» на работу. Сразу же затеивала массу дел, с лихвой компенсируя упущенное в «темный» день. Порой, принимаясь за решение сразу нескольких проблем, могла часть из них совершенно запустить, не довести до конца начатое дело. В 1990 г., находясь на лечении в терапевтическом стационаре, была

впервые проконсультирована психиатром, который порекомендовал пациентке длительный прием 600—1200 мг лития карбоната в сутки, что она и делала на протяжении нескольких лет. В 1991 г. (51 год) у больной прекратились месячные. Климактерический период протекал достаточно мягко, без выраженных соматовегетативных расстройств. Спустя год после начала приема лития карбоната в самочувствии больной произошли некоторые изменения: сгладились в своей интенсивности «темные» и «светлые» дни. Настроение и работоспособность стали более ровными, лишь эпизодически (1—3 раза в месяц) в сглаженном варианте отмечались «темные» дни. В своем характере стала замечать появившиеся несвойственные ей ранее повышенную ранимость, тревожность, плаксивость, чрезмерную ревность по отношению к мужу и недоверие ко всем женщинам, окружавшим его. Появилась и еще одна особенность, не характерная для нее прежде: даже в самом разгаре веселья она чувствовала какую-то «тихую душевную грусть», желание поскорее уйти из веселой компании.

В апреле 1993 г. около месяца находилась на лечении в отделении аффективных состояний клиники НИИ психического здоровья СО РАМН. Поступление в клинику было связано с появившимися частыми перепадами настроения, длившимися по 1—1,5 недели, после случаев нерегулярного приема лития карбоната. При этом снижалось настроение, понижалась работоспособность, беспокоили головные боли, беспокоила повышенная раздражительность.

При поступлении в психиатрическую клинику выглядела несколько возбужденной, движения суетливы. Голос имел срывающийся характер, во время беседы принимавший то высокие, то низкие обертоны. Эмоционально лабильна. Со слезами на глазах могла рассказывать о чувстве подавленности, угнетенности, головных болях и тут же с улыбкой на лице повествовать о своей высокой работоспособности в прошлом, многочисленных увлечениях. Весьма обидчива, нередко высказывала упреки по поводу кажущейся ей бестактности со стороны медперсонала. Периодически сомневалась: стоило ли ей сейчас госпитализироваться в клинику, поскольку «надо было решить еще столько много важных вопросов», но тут же могла утверждать, что если бы она не согласилась на лечение, то «бог знает, чем бы все это закончилось».

В соматоневрологическом статусе: рост 167,2 см, нормостенического телосложения. Из региональных морфологических дисплазий регистрируется наружное плоскостопие. Неврологически — без патологии. Соматически — хронический холецистопанкреатит. По данным ФГС: полип слизистой желудка.

Ведущим препаратом в лечении был вновь избран лития карбонат 600—900 мг/сут. По истечении месячного срока лечения больная была выписана в состоянии ремиссии по циклотимическому типу с наличием реактивной лабильности. Было рекомендовано длительное

и регулярное поддерживающее лечение литием карбонатом в дозе 600 мг/сут.

### Клинический случай 2

Больная К., 1935 г. р., считает себя заболевшей с 59 лет. Наблюдается в Центре медико-психологической помощи при психоневрологическом диспансере г. Белово Кемеровской области с октября 1996 г. Родилась в Брянской области в семье крестьян старшей среди 9 детей (5 мальчиков и 4 девочки). Два брата умерли в малолетстве от «золотухи». Младший брат всю жизнь работал моряком, страдал сахарным диабетом, умер от рака в возрасте 49 лет. Был человеком уравновешенным, спокойным. Другой младший брат в возрасте 47 лет «по неизвестной причине» повесился; отличался повышенной справедливостью, любовью к порядку, ценил в людях честность и аккуратность. Однажды, обидевшись из-за несправедливого с его точки зрения штрафа со стороны инспектора ГАИ, отправил прощанное и обстоятельное письмо в адрес редакции журнала «За рулем», призывая разобраться с фактом вопиющей несправедливости. Всю жизнь работал водителем, многие годы страдал болями в пояснице, был склонен к алкоголизации. Младшая сестра с детства отличалась сложным характером, в 16 лет стала выпивать, убежать из дома, была склонна «к распутному образу жизни». Ее характер родные оценивали как «отцовский». В настоящее время отдалилась от родственников, своей семьи не имеет, продолжает выпивать, асоциальна. Еще один младший брат, военный, живет в Москве, любит во всем порядок, аккуратен, страдает ИБС. Две самые младшие сестры работали на заводе, по характеру добрые, отзывчивые, но с «расшатанной нервной системой из-за издевательства отца». Отец пациентки умер в возрасте 75 лет, был «сложным и тяжелым человеком». В годы Великой Отечественной войны был призван на фронт, но спустя 13 дней после начала службы попал в плен, работал в Германии, после Победы вернулся домой. Страдал алкоголизмом, изменял, был склонен ко лжи. Желая жить с другой женщиной, солгал ей, сказав, что вся его семья погибла. Мог уезжать и работать неизвестно где, не заботясь о своей семье. Был весьма агрессивным, мог целыми ночами не давать всей семье спокойно спать, избивая мать. Умер, вероятно, от заболевания легких. Мать больной умерла в возрасте 70 лет. По характеру была весьма покладистой, доброй женщиной, работала в колхозе. Многие годы страдала от болей в пояснице, умерла вследствие рака прямой кишки.

Дед по линии отца умер в молодом возрасте «от грыжи». Бабушка по линии отца умерла в весьма пожилом возрасте, была очень небожым человеком, в пожилые годы, продав свой дом, вырученные деньги пожертвовала церкви, а сама стала жить подаянцем и тем, что переходила из одной семьи родственников в другую. Дед по линии матери был добрым человеком, прожил до преклонного возраста. Бабушка



по линии матери умерла молодой во сне, вероятно, вследствие сердечного заболевания.

Ранние детские годы пациентки прошли в оккупации. Будучи старшей в семье, рано приобщилась к домашнему труду. В возрасте 10 лет перенесла малярию, вскоре брюшной тиф с выраженной интоксикацией, на высоте лихорадки отмечались галлюцинации устрашающего характера, бредила. Месячные пришли в 14 лет, установились сразу. По характеру была всегда активной, деятельной, общительной, болезненно относящейся к несправедливости, склонной к периодическим немотивированным перепадам настроения. В школе училась удовлетворительно, предпочитая гуманитарные предметы. После окончания 8 классов прошла курсы медсестер и из-за тиранического поведения отца уехала в Сибирь. В течение жизни приходилось работать медсестрой, на стройке, продавцом; затем, окончив торговый техникум, более 20 лет работала заведующей производством в столовой. С 55 лет на пенсии. В возрасте 22 лет вышла замуж, от брака 2 сына (1958 и 1965 г. р.). Через 16 лет брак распался из-за измены мужа. Второй брак длился 15 лет, но также распался из-за алкоголизации мужа. Менопауза с 51 года, климактерический период протекал без заметного вегетативного сопровождения. В 1993 г. перенесла ЧМТ с явлениями *comotio cerebri*, лечилась «у бабушки». В 1994 г., желая создать новую семью и «обрести уверенность в жизни», сошлась с мужчиной, которому активно помогала в строительстве дома. Но после окончания стройки сожитель заявил, что больше не нуждается в ее помощи и намерен жить с другой, более молодой женщиной. Такое сообщение было воспринято с чувством обиды и огромного унижения, пыталась «разделить дом по-мирному».

На этом фоне стала раздражительной, вспыльчивой, обидчивой, плаксивой. Резко ухудшилось настроение, появились нестабильность АД, потливость, склонность к сердцебиениям. Обследование у терапевта и эндокринолога обнаружило наличие узлового зоба щитовидной железы, по поводу чего была прооперирована в июне 1995 г. После операции стали беспокоить головные боли, периодический шум в ушах, несколько ухудшилась фиксационная память. Периодически (3—4 раза в год) обращалась в ПНД с жалобами на сниженное настроение, вялость апатичность, бессонницу, в связи с чем проходила амбулаторное лечение антидепрессантами с временным улучшением самочувствия. В течение последних двух лет у больной наметился четкий 48-часовой цикл биполярного аффективного расстройства. Сама она так описывает такого рода колебания настроения: «В «плохой» день, проснувшись, просто не хочется вставать, с трудом делаю привычную для себя зарядку, без желания готовлю завтрак, без аппетита кушаю. Совершенно не хочется ничего делать. Но я не поддаюсь такому настроению и, несмотря даже на плохую погоду, иду на родник за водой или в котельную за углем. В этот неблагоприятный день меня одолевает сон, особенно если читаю или смотрю телепереда-

чи. В этот день не желаю, чтобы ко мне кто-нибудь приезжал, не хочу ни с кем разговаривать, а если и придется поговорить, то в этом разговоре бываю немногословна. В общем такое подавленное настроение, что все время кажется, что что-то должно случиться, одолевает непонятный страх, вздрагиваю от каждого звонка. К вечеру, примерно часам к 19.00, совершенно одолевает сон, поэтому ложусь спать рано и сразу же засыпаю, сплю крепко, но могу проснуться среди ночи и тут же снова уснуть (но не всегда). Просыпаюсь в 5—6 часов утра следующего дня и сразу же встаю. Чувствую себя хорошо, настроение отличное, хочется кушать; все, что нужно, делаю с удовольствием, да так, что мало дня. Очень долго не хочется спать, поэтому читаю и уговариваю себя уснуть. В эту ночь сплю очень мало. А потом все повторяется снова». Проблемы в своем самочувствии пациентка увязывала с неразрешенным конфликтом с сожителем и чувством сильной обиды и оскорбленности.

Около года назад обидчик умер, но вышеописанная симптоматика тем не менее продолжала сохраняться. С вышеперечисленными жалобами обратилась за помощью в Центр медико-психологической помощи. При поступлении держалась подчеркнуто вежливо, при этом старалась получать от врача подтверждение своим мыслям в отношении правильности своих оценок происходящего. Несколько ригидна, педантична, в ходе лечения детально выясняла характер назначенного лечения и порядок его проведения. Описывая свое состояние, четко выделяла в самочувствии чередование «плохих» и «хороших» дней. сетовала на то, что приходится подстраивать свою жизнь под ритм настроения, при этом подчеркивая, что «хороший» и «плохой» день отличаются от обычного ее самочувствия: «В «плохой» день хоть не живи, а если жить в том ритме, как я живу в течение «хорошего» дня, то меня надолго не хватит». Кроме того, отмечала периодические головные боли, шум в ушах, ухудшение фиксационной памяти.

В соматоневрологическом статусе: нормостенического телосложения, тургор кожи несколько снижен, кожа носогубной области имеет характерный «кисетообразный» вид. Грибковое поражение ногтей рук. Положительный симптом Маринеску-Родовичи  $D>S$ . Поясничный остеохондроз. Хронический пиелонефрит.

В качестве базисной терапии лития карбонат был отклонен из-за наличия хронического пиелонефрита, применение карбамазепина также оказалось невозможным из-за выраженной атаксии. Вследствие этого была выбрана следующая методика лечения: в «плохие» дни больная принимала 50 мг амитриптилина в сутки, а в «хорошие» дни — 10 мг тазепама на ночь. В результате лечения через 4 недели характерные цикличные изменения настроения сгладились. В дальнейшем пациентке в качестве поддерживающей терапии была рекомендована именно такая схема терапии в течение 6 месяцев, катамнестическое наблюдение.

Анализируя оба клинических случая, можно отметить некоторые примечательные параллели между ними. В плане наследственной отягощенности следует выделить накопление случаев алкоголизма, эпилептоидных черт по линии отца; циклоидных черт, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний по линии матери. Само развитие биполярного аффективного расстройства с 48-часовым циклом в обоих случаях имеет определенную схожесть, в том числе и в ситуационном плане.

В обоих случаях развитию ультрабыстрой цикличности предшествовали депрессивные эпизоды. Дополнительные стрессовые обстоятельства (необходимость интенсивной работы, глубокое разочарование в связи с несбывшейся надеждой решить свой жилищный вопрос), присоединяющиеся клинически проявления дисфункции щитовидной железы хронологически совпадают с трендом к ускорению цикличности аффективного расстройств, которое спустя относительно небольшое время приводит к установлению четкого 48-часового цикла биполярного аффективного расстройства II типа.

Не делая далеко идущих выводов в плане выделения причинно-следственных отношений в вышеприведенных случаях, следует отметить, что, вероятно, существуют определенные взаимосвязи между личностными особенностями (циклоидными), спектром наследственного отягощения, столь характерным для аффективной патологии (онкологические, сердечно-сосудистые заболевания, алкоголизм, суициды), дисфункцией щитовидной железы и типом течения аффективного расстройства. Объединяющим звеном в случаях столь заметной ритмичности смены настроения и дисфункции щитовидной железы может быть гипоталамус, то есть тот отдел центральной нервной системы, которому отводится большое значение в организации эмоций, ведущая роль в синхронизации и управлении многими процессами, происходящими как в самой нервной системе, так и в организме в целом, а также в регуляции функций эндокринной системы. Особенно важную роль в процессах синхронизации, определении ритма протекания того или иного процесса приписывают супрахиазмальным ядрам гипоталамуса (Hartmann W., Kluge H., 1989). Именно в гипоталамусе вырабатывается тиреолиберин – гормон пептидной природы, который секретируется в кровь портальных сосудов аденогипофиза. Посредством морфофункционального объединения структур гипоталамуса и гипофиза в передней доле последнего вырабатывается тиреотропный гормон,

осуществляющий влияние на функцию щитовидной железы. Нарушения в функционировании гипоталамуса могут представлять собой важное патогенетическое звено АР в целом и быстроциклического БАР, в частности.

Подводя итог обсуждению данных, представленных в настоящей главе, необходимо отметить наиболее ключевые моменты.

Само появление понятия «быстрая цикличность» исторически было связано с выделением группы биполярных пациентов, являющихся не менее 4 аффективных эпизодов за год и плохо откликающихся на профилактическое действие лития. Примечательно, что позднее даже сами авторы этой идеи опровергли свой тезис о худшей реакции пациентов с быстроциклическим БАР на литий, отмечая, что литий по своему терапевтическому и профилактическому эффектам в этих случаях несколько не уступает другим нормотимикам, в частности вальпроату. Классификационные подходы к феномену RC наиболее отчетливо оформились только в DSM-IV, но и в данной классификации фактически остались без четкой классификационной ниши аффективные расстройства с крайне быстрой цикличностью. Соотнесение феномена RC только с биполярным аффективным расстройством является явно «зауженным» форматом, поскольку подразумевается, что RC не свойственна монополярному течению АР, хотя в современных психиатрических классификациях можно выделить категорию униполярного депрессивного расстройства, которое с определенными оговорками может быть соотнесено со спецификацией быстроциклического течения: например, рекуррентное короткое депрессивное расстройство.

Эпидемиологические данные в отношении распространенности RC отличаются широким диапазоном (13—56 % случаев БАР), но современные исследования, характеризующиеся более сравнимыми диагностическими подходами как к биполярному аффективному расстройству, так и к его спецификации «RC», а также метааналитические обзоры наиболее часто приводят данные о распространенности RC в диапазоне 15—25 % от всех случаев биполярного аффективного расстройства. Поскольку преобладающая доля исследований, касающихся RC, проводилась на выборках пациентов, наблюдающихся в специализированных исследовательских центрах, остается неясной истинная распространенность RC в других клинических и амбулаторных популяциях. Первоначальная точка зрения на отчетливое пре-

обладание в случае RC женщин и БАР II типа в последние годы не получила однозначного подтверждения. Скорее, опираясь на совокупность имеющихся данных, можно констатировать, что RC в равной мере может быть как в случае БАР II, так и БАР I типов и несколько чаще встречается у женщин.

Наличие таких факторов, как физическое и/или сексуальное насилие в детстве, число перенесенных аффективных эпизодов, синдром зависимости, анамнестические данные о быстрой цикличности, увеличивает вероятность появления RC в течении юполярного аффективного расстройства.

Если говорить о возможных факторах риска и предполагаемых механизмах формирования RC в случае биполярного аффективного расстройства (например, гипотиреоз, использование антидепрессантов и др.), можно отметить крайнюю противоречивость имеющихся данных на этот счет. Казалось бы незыблемые клинические факты о преобладании при быстроциклическом течении БАР гипотиреоза и дестабилизирующей роли антидепрессантов, ускоряющих наступление RC, в ходе современных исследований не получили своего однозначного подтверждения. Прежние взгляды на возможные патогенетические механизмы формирования RC имели и имеют весьма важное прикладное значение для терапии соответствующих случаев. Однако новые данные заставляют исследователей искать и новые объяснения наблюдаемым противоречиям, а также разрабатывать новые терапевтические подходы к быстроциклическому БАР.

Результаты крупных исследований в отношении основных клинических и клинико-динамических особенностей быстроциклического БАР позволяют сформулировать базисные положения на этот счет. Как правило, начало быстроциклического БАР приходится на молодой возраст (не менее 1/3 случаев в возрасте до 16 лет), чаще первой аффективной фазой является депрессивный эпизод; дальнейший ход событий зависит от констелляции многих клинико-биологических факторов (до конца не совсем ясных): БАР может протекать по быстроциклическому паттерну уже с самого начала заболевания, но в большинстве случаев RC проявляет себя как этап в течении БАР уже спустя определенное время (как правило, несколько лет) от начала АР. Средняя продолжительность этапа быстроциклического течения составляет 2—3 года, но в некоторых случаях быстроциклическое течение БАР принимает практически хронически континуальный характер. При быстроциклическом течении БАР количество де-

прессивных эпизодов несколько выше, а количество гипоманиакальных и маниакальных эпизодов заметным образом превышает соответствующие показатели при обычном паттерне течения БАР. Суммарное время пребывания в депрессивном состоянии у RC-пациентов заметным образом не превышает или несколько выше кумулятивного времени пребывания в депрессии у non-RC-пациентов. Важным является то обстоятельство, что степень тяжести депрессии и частота суицидальных попыток у RC-пациентов выше, чем у non-RC-пациентов. Кумулятивное время пребывания в гипоманиакальном или маниакальном состоянии у RC-пациентов выше, чем у non-RC-пациентов, и эта разница продолжает увеличиваться по мере нарастания частоты аффективных эпизодов. Общая продолжительность заболевания также выше при быстроциклическом течении БАР по сравнению БАР, протекающему по паттерну менее 4 аффективных фаз в год.

Коморбидные соотношения биполярного аффективного расстройства с наличием RC не отличаются заметным образом от положения дел при non-RC БАР. При этом наиболее часто встречаются спектр тревожных расстройств, злоупотребление различными психоактивными веществами и синдром зависимости от них.

Особенности течения быстроциклического биполярного аффективного расстройства существенным образом снижают качество жизни и социальное функционирование соответствующих пациентов; не позволяют им быть в состоянии ремиссии настолько долго, чтобы это в определенной мере обеспечивало восстановление нарушенных профессиональных, социальных и семейных связей; ухудшают комплаенс, а соответственно и результативность всех этапов лечения АР.

Терапия быстроциклического БАР, и особенно ультрабыстрых и ультрадианных вариантов его течения, представляет собой одну из самых трудных проблем клинической психиатрии. Полемика в отношении использования антидепрессантов в случае биполярной депрессии по-прежнему остается острой и до конца не получившей окончательного решения.

В большинстве руководств по терапии биполярной депрессии в случае легкой и умеренной депрессии отдается предпочтение нормотимикам, хотя признается, что современные поколения антидепрессантов в случае тяжелой и психотической биполярной депрессии все же могут использоваться, хотя и «под прикрытием» нормотимиков. Учитывая вероятную роль антидепрес-

сантов в ускорении цикличности БАР, препаратами выбора при терапии РС являются нормотимики. В последние годы пересматривается негативное отношение к оценке эффективности лития при лечении и профилактике РС и признается, что литий может быть весьма успешным вариантом лечения РС, по крайней мере, сопоставимым по своей эффективности с антиконвульсантами. Сочетанное применение нормотимиков в случае РС может быть оправдано при нереспондировании соответствующих пациентов на препараты первой линии терапии. В качестве возможного дополнительного, а в некоторых случаях и альтернативного варианта терапии РС в последние годы активно обсуждаются атипичные нейролептики, хотя их роль в терапии именно РС пока недостаточно хорошо объективизирована исследовательскими данными. Оправданным является использование гормонов щитовидной железы в случае сопутствующего гипотиреоза у пациентов с быстроциклическим течением БАР, проявляющих резистентность к проводимой терапии. Объективная оценка антидепрессивной эффективности других фармакологических агентов (антагонисты кальция, препараты магния и т. д.) затруднена в силу недостаточного количества доказательных исследований по этому поводу.

Нефармакологические методы терапии быстроциклического БАР в настоящее время представляют собой достаточно широкую палитру, однако четких доказательных данных в отношении их эффективности именно в случае РС явно недостаточно. Одним из методов обрыва быстрой цикличности может выступать ЭСТ. Имеющиеся результаты клинических исследований позволяют говорить о высокой эффективности различных методов хронотерапии, которые в случае биполярной депрессии могут быть серьезной альтернативой психофармакологическому лечению или заметным образом усиливать действие психотропных препаратов. Использование хронотерапевтических методов в случае РС представляется патогенетически оправданным.

Особое значение для терапии и профилактики быстроциклического биполярного аффективного расстройства имеет психотерапия, использующая когнитивно-поведенческий и социально-ресинхронизирующий подходы. Немаловажное значение имеет так называемое психообразование, позволяющее привлечь к активному участию в процессе терапии и профилактики не только самого пациента, но и его родственников.

Многообразие терапевтических рекомендаций в отношении терапии и профилактики быстроциклического биполярного аффективного расстройства отражает недостаточность имеющихся доказательных клинико-биологических данных, что лишний раз подчеркивает необходимость активных исследовательских усилий в отношении феномена быстрой цикличности аффективных расстройств.

## СЕЗОННЫЙ ПАТТЕРН ТЕЧЕНИЯ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Осень. Скучно. Ветер воет.  
Мелкий дождь по окнам льёт.  
Ум тоскует; сердце ноет;  
И душа чего-то ждёт.  
*Козьма Прутков*

### 3.1. Клинические предпосылки появления понятия «сезонное аффективное расстройство» и диагностические подходы к нему

Интерес исследователей к проблеме сезонно зависимых изменений в настроении стал активно проявляться в середине XIX в. – начале XX в. Первые клинические указания на своеобразие течения и симптоматики сезонных аффективных расстройств были приведены в работах W. Griesinger (1845), E. Esquirol (1845), A. Pilcz (1901), E. Краепелин (1910), R. Michaelis (1967) и др. W. Griesinger (1845) описывал случаи, когда у некоторых его пациентов «в определенное время, например зимой, возникало глубокое уныние, меланхолия, а весной это переходило в манию, которая осенью постепенно опять переходила в меланхолию». E. Esquirol (1845) сообщал о регулярных осенних и зимних депрессиях, которые заканчивались полным выздоровлением весной и летом. Таким пациентам он рекомендовал смену климата на тот период времени, когда они чувствовали себя хуже всего, например путешествие в Италию с сентября по май. Не последнюю роль в появлении такого рода рекомендаций играло предположение о возможном причинном значении дефицита света и тепла в случае возникновения осенних и зимних депрессий.

Э. Крепелин (1910) упоминал о небольшой группе больных МДП (4—5 %), у которых имелась склонность к зимним депрессиям, при этом у этих больных, как правило, отмечались повышенная сонливость и увеличение веса. Э. Крепелин писал в своем учебнике по психиатрии: «Неоднократно я видел, как при этом ухудшение настроения наступало осенью, чтобы весной, когда сок устремляется в деревья, перерасти в возбуждение, в определенном смысле эти колебания настроения соответствуют таковым, которые можно наблюдать и у здоровых людей при смене времен года» (Краепелин Е., 1913, с. 1326). E. Bleuler (1920) также описывал больных, у которых депрессивные фазы в

течение многих лет появлялись с более или менее регулярным циклом только осенью или весной.

Многие исследователи, основываясь на своих многолетних наблюдениях, указывали на такую важную особенность различных психических заболеваний, как сезонная закономерность в их обострениях, что обуславливало «пики» поступления психически больных в психиатрические стационары в определенные времена года (Сонник Г. Т., 1988; Willmanns K., 1920; Haas M., 1938). M. R. Eastwood, S. Stiansny (1978) подчеркивали, что госпитализации депрессивных пациентов, случаи суицидов, назначение ЭСТ чаще всего приходится на весну, а второй более низкий пик – на осень. Недавно опубликованный анализ натуралистического течения биполярных аффективных расстройств в дофармакологическую эру показал, что наиболее часто экзacerbация мании происходила в период между мартом и августом (Alvarez-Ariza M. et al., 2009).

В целом осень и весна, по мнению многих исследователей, являются наиболее предпочтительными временами года для сезонных пиков обострений аффективных расстройств (Корнетов А. Н., Самохвалов В. П., Корнетов Н. А., 1988).

Обобщенные клинические данные (сезонность в обострении аффективных расстройств, отчетливый суточный ритм настроения и характерное раннее утреннее пробуждение при эндогенной депрессии) свидетельствовали в пользу того, что в этиопатогенезе аффективных нарушений существенную роль могут играть различные хронобиологические факторы и так называемый десинхроноз, то есть рассогласование биологических ритмов между собой и/или с внешними «задавателями» ритма (Papousek M., 1975; Supprian U., 1977; Aschoff J. 1980; Kripke D. F., 1981; Wehr T. A., Wirz-Justice A., 1982).

**Выделение атипичных депрессий.** Другим важным поводом для последующего активного изучения САР явилось интенсивное изучение атипичных депрессий, приоритет в выделении которых принадлежит преимущественно британским психиатрам (West E. D., Dally P., 1959). Данные исследователи обозначали термином «атипичная депрессия» такие случаи депрессии, которые психопатологически проявлялись страхом, обратным ритмом суточных колебаний настроения, общей утомляемостью, раздражительностью. Такие больные плохо реагировали на ЭСТ и антидепрессанты, кроме ипрониазида (ингибитор МАО).

В. Pitt (1968) подразделил атипичные депрессии на тревожные и нетревожные формы с атипичными вегетативными симптомами, такими как увеличение аппетита, гиперсомния, повышение либидо, плохое самочувствие к вечеру. О «спящих депрессиях» упоминали R. Michaelis (1967), R. Erkwon (1986). Как уже отмечалось выше, Э. Крепелин (1910) также выделял небольшую группу больных МДП (4—5 %), страдающих зимней депрессией, с необычными для типичной меланхолии гиперсомнией и повышением веса.

Многочисленные исследования, проведенные в различных научных центрах, показывают оправданность выделения атипичных депрессий и подчеркивают особенности в их симптоматике и лечении (Davidson J. R., 1982; Quitkin F. M., 1983, 1984; Stewart J. W. et al., 1993, 1997, 2002, 2005; Nelson J. C., 1995; Derecho C. N., 1996; Angst J. et al., 2002; Matza L. S. et al., 2003). По данным S. M. Sotsky, S. J. Simmens (1999), учет таких клинических характеристик, как обратные (по отношению к соответствующим признакам при типичной депрессии) вегетативные признаки – гиперсомния, гиперфагия или увеличение веса, важен для выделения в рамках критериев DSM-IV атипичной депрессии. Прежде всего это существенно в отношении прогнозирования низкого ответа на ТЦА (имипрамин). F. M. Quitkin et al. (1984) также считают оправданным выделение атипичной депрессии с учетом таких клинических характеристик, как реактивность настроения, гиперсомния, гиперфагия, изменения чувствительности при межличностном общении, которые лучше всего реагируют на ИМАО (фенелзин). Эти же авторы полагают, что атипичная депрессия имеет отличный от классической депрессии патофизиологический паттерн.

В соответствии со спецификацией DSM-IV атипичная депрессия – это большой депрессивный эпизод с атипичными особенностями, встречающимися в рамках депрессивного эпизода, рекуррентного депрессивного расстройства, биполярного I или биполярного II расстройства, дистимии с атипичными признаками. Соответствующие DSM-IV-критерии для атипичной депрессии: 1) реактивность настроения, 2) 2 признака или более из перечисленного: увеличение аппетита или увеличение веса, гиперсомния, чувство «свинцового паралича» или «свинцовой» тяжести в конечностях, паттерн затяжного реагирования на непринятие и критику в межличностных отношениях (не только в течение эпизода), что проявляется в социальных или профессиональных

отклонениях, 3) отсутствие меланхолических или кататонических признаков.

Набор атипичных депрессивных признаков в последние годы был валидизирован близнецовыми исследованиями (Kendler K. S., 1996) и стал рассматриваться следующим образом: 1) увеличенный аппетит с увеличением веса тела на 10 фунтов (английский фунт равен 453,6 г) в период пониженного настроения; 2) гиперсомния – 10 и более часов в день или длительность сна больше чем на 2 часа по сравнению с недепрессивным периодом; 3) ощущение тяжести, «свинца» в руках и ногах; 4) сохраняющиеся длительное время отклонения (чувствительность) в межперсональном общении, не ограничивающиеся эпизодами депрессии, заканчивающиеся существенным социальным и профессиональным ухудшением.

J. W. Stewart (1993) подчеркивал, что атипичные депрессии склонны к хронификации и также отметил их большую податливость к лечению фенелзином, нежели имипрамином.

Как правило, уровень тяжести атипичной депрессии не превышает среднюю или легкую степень, что показывают многочисленные исследования (Davidson J. R. et al., 1982; Quitkin F. M. et al., 1989, 1991; Stewart J. W. et al., 1993, 1997, 2005; Nelson J. C. et al., 1995; Kendler K. S. et al., 1996). Но эти исследования в основном охватывали униполярную депрессию. C. N. Derecho et al. (1996) нашли, что атипичная депрессия может быть столь же тяжелой, как и депрессия без атипичных признаков. Современные данные свидетельствуют, что атипичная депрессия по своим клиническим последствиям может быть даже более тяжелой, чем неатипичная депрессия (Matza L. S. et al., 2003).

G. M. Asnis et al. (1995) оценили частоту атипичной депрессии у 114 депрессивных амбулаторных пациентов и сравнили клинические и биологические особенности пациентов с атипичной (atypical) и неатипичной (nonatypical) депрессиями. Авторы исследовали кортизоловый ответ на 75 мг дезипрамина (относительно избирательный ингибитор обратного захвата норадреналина). Было обнаружено, что 29 % пациентов соответствовали критериям атипичной депрессии, чаще это были женщины. Тяжесть депрессии по шкале Гамильтона была значительно выше для пациентов с неатипичной депрессией, но клинически различие не было существенно. Кортизоловый ответ на дезипрамин у пациентов с атипичной депрессией отличался от ответа пациентов с неатипичной депрессией. Было предположено, что

неатипичная депрессия могла быть связана с большей степенью повреждения норадренергической системы. Эти данные подчеркивают уникальный профиль клинических признаков атипичной депрессии, а также биологические особенности этой депрессии.

Следует отметить, что лишь в немногих исследованиях встречаемость атипичной депрессии оценивалась в стационарной выборке пациентов, страдающих аффективными расстройствами (Derecho C. N. et al., 1996; Seemüller F. et al., 2008; Riedel M. et al., 2009). Одним из самых масштабных исследований такого рода стало недавнее проспективное натуралистическое мультицентровое наблюдательное исследование, проведенное в шести университетских германских клиниках (Мюнхен, Берлин, Гейдельберг, Халле и Дюссельдорф) и трех окружных больницах (Берлин, Мюнхен, Вассербург), в ходе которого была сделана оценка частоты атипичной депрессии (в соответствии с критериями DSM-IV) среди 829 госпитализированных депрессивных пациентов (63,6 % женщин). Средний возраст обследованных пациентов составил  $45,3 \pm 12$  лет, диагностически пациенты соответствовали критериям F31.3x-5x, F32, F33, F34, F38, F39 по ICD-10. В целом атипичная депрессия (по DSM-IV) была выявлена у 127 пациентов (15,3 %) (Riedel M. et al., 2009).

Исследования, проведенные нами, показывают, что в выборке из 100 последовательно поступивших в отделение аффективных состояний НИИПЗ СО РАМН пациентов с аффективными расстройствами 28 % соответствуют критериям атипичной депрессии по DSM-IV (Шепенев А. М., Симуткин Г. Г., 2009, 2010).

Современные исследования указывают на биологические различия в механизмах развития меланхолической и атипичной депрессии, которые проявляются низкой реактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) в случае атипичной депрессии и, наоборот, высокой активностью ГГНС в случае меланхолической депрессии (Gold P. W., Chrousos G. P., 2002; Touma C. et al., 2008).

A. Nierenberg et al. (1998) подчеркивают, что атипичная депрессия – наиболее обычная форма депрессии среди амбулаторных пациентов, но по сравнению с меланхолией очень мало известно относительно коморбидности, течения и лечения атипичной депрессии. Помимо хорошо охарактеризованных признаков, которые определяют атипичную депрессию (нестабильность настроения, гиперсомния, «свинцовый паралич», гиперфагия и сенситивность в отношениях с повышенной чувствительностью к

отклонению), многоосевая диагностика с учетом коморбидности может дать надежные ориентиры в дифференцировании атипичной депрессии от других типов депрессии. Возраст к началу расстройства, продолжительность эпизодов, частота инверсий и повторений, частота полной ремиссии в случае атипичной депрессии могут быть совершенно другими, чем в случае классической депрессии. Нет четкой ясности в отношении того, является ли атипичная депрессия устойчивым подтипом депрессии или это только одна из нескольких форм депрессии, которую индивидуум может проявлять в течение жизни в рамках рекуррентной депрессии. ИМАО в случае лечения атипичной депрессии превосходят ТЦА, но сравнительных исследований эффективности в данном контексте ИМАО с более новым поколением антидепрессантов (СИОЗС, бупропион, венлафаксин, миртазапин) крайне мало. Из-за благоприятного отношения выгоды/риска клиницисты проявляют тенденцию использовать эти более новые антидепрессанты для всех амбулаторных пациентов, включая тех, кто выявляет признаки атипичной депрессии.

F. Benazzi (1999a), применяя структурированное клиническое интервью с использованием критериев DSM-IV, Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Global Assessment of Functioning Scale, показал, что в случае атипичной депрессии биполярное аффективное расстройство II типа встречается в 64,2 % случаев, причем возраст на момент обследования и к началу расстройства был значительно ниже при биполярном расстройстве II типа, чем в случае униполярных пациентов (Benazzi F., 1999b). На преобладание в случае атипичной депрессии биполярного аффективного расстройства II типа, помимо F. Benazzi (1997, 1999a), указывает G. Perugi (1998). Однако в ряде других исследований не выявлено значимой ассоциированности между атипичной депрессией и БАП (Seemüller F. et al., 2008; Riedel M. et al., 2009).

J. R. de Paulo, S. G. Simpson (1987) отмечают, что имеется низкое диагностическое соглашение среди клиницистов в отношении биполярного аффективного расстройства II типа. Однако генетические исследования и плохой ответ на стандартные методы лечения подтверждают необходимость выделения этой подгруппы аффективных расстройств. Клинические особенности депрессивного эпизода в рамках этого расстройства включают в себя хроническую или перемежающуюся гиперфагию, гиперсомнию и нестабильность в отношениях, что теснейшим образом

связано с истероидной дисфорией («*hysteroid dysphoria*»), атипичной депрессией и САР. Ассоциация с алкоголизмом и нарушениями пищевого поведения позволяет предположить, что в основе этого могут лежать серотонинергические механизмы, а применение СИОЗС может быть полезно при этих расстройствах. Авторы подчеркивают, что на современном этапе требуется более точная генетическая идентификация подгруппы больных с атипичной депрессией.

S. E. Moller (1992) в обзорной статье выделяет три варианта атипичной депрессии: 1) истероидная дисфория, характеризующаяся повторными эпизодами угнетенного настроения, повышенным потреблением конфет и шоколада»; 2) предменструальный синдром («*premenstrual syndrome*», PMS), характеризующийся циклическим возникновением изменений настроения и аппетита; 3) большая депрессия с сезонным паттерном (*major depression with seasonal pattern*), или сезонное аффективное расстройство (*seasonal affective disorder – SAD*) по DSM-III-R, где реактивные изменения настроения часто сопровождаются такими особенностями, как гиперсомния и увеличенный аппетит, особенно с предпочтением углеводов.

S. E. Moller указывает на то, что в регулировании настроения и импульсивности поведения, моделировании пищевых паттернов в качественном и количественном отношении участвуют центральные серотонинергические пути, и что серотонин, вероятно, играет центральную роль в патофизиологии этих нарушений; а это, в свою очередь, предполагает, что для лечения атипичной депрессии могут с успехом применяться СИОЗС.

Интересным обоснованием крейвинга (повышенного употребления углеводов) и уместности применения СИОЗС в случае атипичной депрессии является рассуждение S. E. Moller о том, что употребление углеводов увеличивает плазменное соотношение триптофана к другим нейтральным аминокислотам как у человека, так и у животных, а также синтез серотонина в мозге. Основываясь на результатах различных исследований, можно предположить, что чрезмерное потребление углеводов пациентами с PMS и САР отражает попытку самолечения, которая временно уменьшает вегетативные признаки атипичной депрессии через увеличенную центральную серотонинергическую активность. R. J. Wurtman, J. J. Wurtman (1995) также придерживаются мнения, что повышенное потребление углеводов при САР увеличивает синтез серотонина, при этом снижается потребление

белка. Серотонин, в свою очередь, ответствен за такие функции, как начало сна, чувствительность к боли, регулирование давления крови, контролирование настроения. Поэтому люди, имеющие дисбаланс в серотонинергической системе, стремятся употреблять большее количество углеводов, что сопровождается повышением веса тела (аналогичное явление наблюдается при попытке бросить курить, так как никотин увеличивает секрецию серотонина). Против выделения истероидной дисфории выступают R. L. Spitzer, J. B. Williams (1982), A. R. Beeber et al. (1984), так как их исследования не показали наличия большего числа атипичных признаков при умеренной депрессии с признаками истероидной депрессии по сравнению с депрессивными пациентами без таковых.

Понимание важности и необходимости учета атипичных симптомов в клинической картине аффективных нарушений привело к определенной эволюции стандартизированных клинических шкал, оценивающих депрессию. Имеющиеся шкальные оценки уровня депрессии, например шкала Гамильтона, по мнению F. M. Quitkin et al. (1999), не способны охватить именно атипичные признаки депрессии. В литературе в качестве атипичных признаков депрессии в настоящее время выделяют 8 параметров: социальный отход, увеличение веса, увеличение аппетита, увеличение количества потребляемой пищи, предпочтение углеводистой пищи, гиперсомния, чувство усталости, обратный суточный ритм (Williams J. et al., 1991), что в конечном итоге нашло отражение в появлении клинической шкалы, совмещающей 21 пункт шкалы Гамильтона и 8 пунктов по оценке атипичных признаков депрессии – *Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders Version – SIGH-SAD* (Williams J. et al., 1991). Следует отметить, что в настоящее время дискуссия в отношении выделения наиболее значимых симптомов атипичной депрессии позволила «отсепарировать» 2 наиболее важных из них: гиперсомнию и гиперфагию (Riedel M. et al., 2009), что, вероятно, будет учтено в следующих классификациях психических и поведенческих расстройств. В соответствии с нашими клиническими данными такие симптомы, как реактивность настроения и тем более социальный отход и чувство усталости, представляются весьма сомнительными дискриминирующими признаками, позволяющими надежно разделять атипичную и типичную депрессию.



Анализ литературных данных в отношении атипичной депрессии выявляет достаточно противоречивые сведения на этот счет (Мосолов С. Н., 1997; Симуткин Г. Г., Шепенев А. М., 2007; Аведисова А. С., 2009). Но следует отметить преобладание мнений о явном клиническом своеобразии, более легкой степени выраженности, специфическом терапевтическом ответе атипичной депрессии, ее ассоциированности с биполярным аффективным расстройством II типа и сезонным паттерном течения.

#### Выделение сезонных аффективных расстройств

**Динамика классификационных подходов к САР.** Упомянувшие выше работы (Griesinger W., 1845; Esquirol E., 1845; Pilcz A., 1901; Краепелин E., 1910; Michaelis R., 1967 и др.), в которых авторы обратили внимание на определенные особенности в симптоматике депрессии, наступающей в одно и то же время года, положили начало исследованиям проблемы САР. Именно на перекресте проблемы атипичности в клинических проявлениях депрессии и изучения хронобиологических механизмов этиопатогенеза аффективных расстройств, наиболее наглядным образом проявляющих себя в явлениях сезонности аффективных расстройств, в исследовательских кругах стал усиливаться интерес к разработке клинических критериев САР и особых терапевтических подходов в отношении этих нарушений.

Сотрудниками отдела психобиологии Национального института психического здоровья (США) в начале 80-х гг. XX в. было начато исследование сезонных аффективных расстройств (Seasonal Affective Disorder – SAD), результатами которого явились оценка распространенности и клиническое описание этого расстройства (Rosenthal N. E. et al., 1984). Обращение к населению через средства массовой информации с просьбой откликнуться тех людей, которые имеют проблемы с настроением в осенне-зимний период, принесло неожиданный результат: достаточно большое количество людей заявили о схожих симптомах «зимней депрессии», которые описывали N. E. Rosenthal (рис. 18) с соавторами.



Рис. 18. Norman E. Rosenthal

Согласно мнению этой исследовательской группы, при наличии САР у большинства пациентов происходит регулярное снижение настроения осенью и зимой, сменяемое полной ремиссией весной и летом (дополнительная характеристика – «или переходом в гипоманиакальное или даже маниакальное состояние весной и летом» появится несколько позже). N. E. Rosenthal et al. (1984) обнаружили, что пациенты с САР (точнее, с так называемой зимней депрессией) могут получить быстрое и заметное облегчение и даже достичь качественной ремиссии благодаря воздействию яркого, искусственного флуоресцентного света. Данный метод научно-исследовательская группа под руководством N. E. Rosenthal первоначально назвала фототерапией (phototherapy), но в последующем было рекомендовано применять термин «светотерапия» (light therapy) или «терапия ярким светом» (bright light therapy), чтобы отличать этот вид терапии от других форм фототерапии (например, для лечения гипербилирубинемии).

В качестве диагностических критериев были выдвинуты параметры, с течением времени претерпевшие определенные динамические изменения.

Критерии диагностики САР, предложенные N. E. Rosenthal et al. в 1984 г., включали наличие хотя бы одного депрессивного эпизода, согласно принятым диагностическим критериям (Spitzer R. L. et al., 1978); регулярное наступление осенне-зимней депрессии (как минимум, 2 в соседние зимы), чередующейся с недепрессивным периодом весной и летом; отсутствие иных психических расстройств; отсутствие психологических факторов, которые могли повлечь за собой сезонные колебания настроения (например, ежегодная потеря работы зимой).

Учитывая клинические особенности и распространенность заболевания, в американской классификации психических заболеваний DSM-III-R (1987) в разделе аффективных расстройств был введен подпункт, позволяющий обозначать сезонную депрессию в рамках известных типов депрессии: биполярной и униполярной, эндогенной и неэндогенной (но исключая циклотимию и депрессию с психотическими симптомами) – как депрессию «с сезонным паттерном». Критерии в целом были аналогичны ранее предложенным, но несколько различались в деталях. Так, сочетание «недепрессивный период» было конкретизировано как «полная ремиссия (либо гипомания/мания) летом», а ми-

нимальное число депрессий стало 3, «2 из которых случались в соседние зимы».

*Критерии для CAP по DSM-III-R (1987)*

А. Имеется регулярная временная связь между началом эпизода биполярного расстройства (включая биполярное расстройство неуточненное) или повторного тяжелого депрессивного расстройства (включая депрессивное расстройство неуточненное) и определенного 60-дневного периода в году (например, регулярное возникновение депрессии между началом октября и концом ноября).

Не включать случаи, в которых имеет место отчетливое влияние связанных с временем года психосоциальных стрессов (например постоянная безработица зимой).

Б. Полная ремиссия (или смена депрессии манией или гипоманией), также появляющаяся в течение определенного 60-дневного периода года (например, депрессия исчезает от середины февраля до середины апреля).

В. Имелось по меньшей мере 3 эпизода расстройства настроения в течение 3 остальных лет, показавшие зависимость от времени года, как определено в А и Б, по меньшей мере 2 из них наблюдались в следующие друг за другом годы.

Г. Зависящие от времени года эпизоды расстройств настроения, как описано выше, численно превосходят все не зависящие от сезона эпизоды подобных расстройств; отношение между ними может превышать 3:1.

В качестве главных факторов диагностики CAP были выдвинуты определенные временные параметры, характеризующие точное время начала и ремиссии депрессивных эпизодов, и исключение любых депрессивных признаков летом. Для большинства пациентов обычное начало эпизода приходилось на октябрь, а типичное «погашение» клинических признаков депрессии приходилось на апрель. Но клиницисты встретились с трудностями точной идентификации начала и окончания депрессивных эпизодов, так как нередко здесь требовалась информация от родственников и друзей пациента (Lam R. W., 1998).

Законность CAP как диагноза вновь стала предметом активного обсуждения в преддверии появления DSM-IV (Bauer M. S., 1992). Рядом авторов обсуждались и вопросы, касающиеся спорных моментов: считать ли сезонный паттерн лишь модификатором течения аффективных расстройств или принимать CAP за самостоятельное аффективное расстройство, или даже сезон-

ность в колебаниях настроения можно расценивать как наиболее выраженную особенность, присущую большинству населения (Bauer M. S., Dunner D. L., 1993). Диагностические критерии CAP были пересмотрены в соответствии с новыми эмпирическими данными (DSM-IV, 1994).

В классификационной системе DSM-IV временные и клинические параметры в отношении CAP стали более «мягкими».

*Критерии для CAP по DSM-IV (1994)*

А. Имеется регулярная временная связь между началом эпизода большой депрессии в рамках биполярного расстройства I, биполярного расстройства II или рекуррентного большого депрессивного расстройства и определенным временем года.

Б. Полная ремиссия (или смена депрессии манией или гипоманией), также появляющаяся в течение определенного периода года.

В. Имелось 2 эпизода большой депрессии в течение 2 прошедших лет, отвечающие вышеуказанным критериям, а несезонные эпизоды большой депрессии за тот же период отсутствуют.

Г. Сезонные эпизоды существенно превосходят в количественном отношении несезонные эпизоды.

Исходя из требований DSM-IV, CAP продолжает классифицироваться как «сезонный паттерн» (seasonal pattern) униполярного и биполярного аффективного расстройства и включено как одно из нескольких спецификаторов течения AP (наряду, например, с rapid cycling); ремиссия при CAP может быть зафиксирована лишь в том случае, если депрессивные признаки отсутствуют в течение не менее 2 месяцев.

*Критерии CAP по МКБ-10 (1994):*

В классификации МКБ-9 (1978) диагноз CAP вообще не предусматривался, и лишь в МКБ-10 (1993) появилась всего одна строка с названием «сезонное депрессивное расстройство», не совсем логично соотношенная лишь с категориями рекуррентных депрессивных эпизодов легкой и умеренной степеней тяжести (F33.0, F33.1). Тем не менее другие случаи сезонного аффективного расстройства могут быть логично соотношены с биполярным аффективным расстройством.

I. Rodin, C. Thomson (1997) приводят предварительные исследовательские критерии диагностики сезонного аффективного расстройства в соответствии с МКБ-10:

Можно применить к (аффективному) расстройству настроения категорию F30—33.

Должно быть 3 и более приступов (аффективного) расстройства настроения в течение 3 и более последовательных лет с началом в один и тот же 90-дневный период года.

Ремиссии также наступают в определенный 90-дневный период года.

Эпизоды САР существенно превосходят по количеству любые несезонные эпизоды, которые могут возникать у больного.

Исследования последних лет, проводившиеся в отношении «зимней депрессии» во многих странах, позволили сформулировать *Итоговые диагностические критерии для САР в соответствии с критериями Канадской группы согласия по САР (1999)*:

Текущие большие депрессивные эпизоды, которые начинаются в одно и то же время в каждом году (например, в сентябре-октябре) и заканчиваются в одно и то же время в каждом году (например, в марте-апреле).

Полная ремиссия симптомов в течение остального периода года (например, в мае-августе).

В течение жизни сезонные депрессивные эпизоды встречаются чаще, чем несезонные эпизоды.

Сезонные депрессивные эпизоды происходят, по крайней мере, в 2 последующих года.

Таким образом, диагностические подходы к САР характеризуются определенной нестабильностью в рамках дилеммы: считать ли САР лишь сезонным паттерном, спецификатором течения уже известных форм аффективных расстройств или выделять это расстройство в отдельную категорию? Кроме того, следует подчеркнуть, что очень многие исследователи используют практически в качестве синонимов понятия САР и «зимняя депрессия», о чем свидетельствуют итоговые диагностические критерии Канадской группы согласия по САР. Этим самым как бы вытесняется на периферию сама вероятность биполярного течения САР, что идет вразрез с клинической реальностью и тем фактом, что в случае САР очень часто встречаются симптомы атипичной депрессии, которые являются серьезными маркерами биполярного АР II типа (Симуткин Г. Г., 2001, 2002; Benazzi F., 2003; Akiskal H. S., Benazzi F., 2005; Thase M. E., 2007).

Следует отметить, что отдельные авторы распространяют концепцию САР и на другие нозологические категории: вялоте-

кующая шизофрения, расстройства личности с явлениями психопатологического диатеза (Смулевич А. Б. и др., 2003; Медведев В. Э., Тоцаков М. Ю., 2004; Смулевич А. Б., 2007). М. М. Хананишвили (2000) рассматривает САР как проявления нажитой циклотимии, формирующейся на базе стойких психопатоподобных изменений.

Согласно проведенному ретроспективному анализу клинико-эпидемиологических данных, примечательным является тот факт, что правильный диагноз САР выставляется врачами в среднем спустя 10 лет после первого депрессивного эпизода, что говорит о недоучете фактора сезонности при постановке диагноза АР (Winkler D. et al., 2002). Однако начиная с начала 1990-х гг., «отсрочка» диагноза САР уменьшилась примерно до 3 лет, что, по мнению D. Winkler, S. Kasper (2005), вероятно, связано с повышением знаний в этой области у врачей и популяризацией понятия САР в населении.

### 3.2. Клинические и клинико-динамические особенности САР

**Основные клинические характеристики САР.** Хотя САР определено в рамках рекуррентного депрессивного или биполярного аффективного расстройства, клинические исследования показали, что САР тесно связано с определенной группой клинических признаков (Rosenthal N. E. et al., 1984; Thompson C., Isaacs G., 1988; Lam R. W., 1998). Эта группа состоит из «атипичных» вегетативных признаков депрессии, включая гиперсомнию (у 70—90 % САР-пациентов), увеличенный аппетит (у 70—80 % САР-пациентов), повышенное стремление к употреблению углеводистой пищи, особенно сладостей (у 80—90 % САР-пациентов) и увеличение веса (у 70—80 % САР-пациентов). Гиперсомния, по мнению R. W. Lam (1998), может представлять собой увеличение в зимнее время длительности сна на 2—4 часа по сравнению с летом или увеличенную потребность в сне и трудности, возникающие утром при пробуждении. Несмотря на большую длительность сна, пациенты остаются разбитыми и утомленными в течение дня, с особенно резким падением в настроении и/или энергии в полдень, так что они могут чувствовать настоятельную потребность в дремоте. J. L. Anderson et al. (1994) полагают, что гиперсомния выявляется в 80 % случаев САР, но этот признак низко коррелирован с другими САР-симптомами и встречается более чем у половины населения в

зимнее время, и вероятно, более важным в случае САР является нарушение архитектуры сна (уменьшение доли дельта-сна, увеличение плотности REM-сна при нормальной латентной фазе REM-сна) по сравнению с нормой.

Увеличенный аппетит характеризуется стремлением к употреблению углеводов, сладкого, что часто описывается как поведение, не поддающееся контролю (Verman K. et al., 1993; Krauchi K. et al., 1997). Увеличение потребления пищи и снижение активности обычно ведут к увеличению веса. Не менее 10 % пациентов с САР прибавляют в весе больше чем на 20 фунтов (около 9 кг). Летом вес тела вновь возвращается к норме, наряду с нормализацией аппетита и активности. Но с увеличивающимся возрастом это становится всё более трудным, и происходит постепенное увеличение в весе в течение года (Lam R. W., 1998).

Обобщенно клинические особенности САР выражаются в удлинённой продолжительности сна, затруднённом утреннем подъеме, дневной сонливости, предпочтении углеводистой пищи, увеличении веса, уменьшении общей активности, сниженном настроении, увеличенной раздражительности, тревожности, трудностях в межличностных отношениях и на рабочем месте, снижении либидо.

Примечательными в клинической картине САР являются так называемые атаки гнева (anger attacks) – особые внезапные, трудно контролируемые вспышки гнева, агрессивности, сопровождающиеся перевозбуждением вегетативной системы, как это бывает при панических атаках, но без наличия характерных для последних тревоги или страха (Fava M. et al., 1991; Winkler D. et al., 2006). Как правило, такого рода атаки гнева возникают в ответ на весьма тривиальные провокации. По нашим наблюдениям, во время атаки гнева пациент (пациентка) осознает несоразмерность своей ярости и гнева поводу, их вызвавшему, при этом заранее понимая, что таким поведением он/она дискредитирует себя; после окончания приступа гнева обычно испытывается чувство стыда и нередко предпринимается попытка примирения.

D. Winkler et al. (2006), сравнив 36 пациентов с САР и 24 депрессивных пациентов без сезонного паттерна течения АР, обнаружили, что частота атак гнева в обеих группах статистически значимо не отличалась. Число атак гнева в месяц у САР-пациентов достоверно превышало число атак у пациентов с несезонной депрессией ( $p=0,009$ ), и в первом случае атаки гнева протекали с более выраженными вегетативными и поведенческими

проявлениями ( $p=0,006$ ). При этом САР-пациенты, имевшие атаки гнева, статистически значимо имели более ранний возраст к началу заболевания ( $p=0,021$ ), чем несезонные пациенты.

Согласно данным D. Winkler et al. (2005), полученным на выборке из 104 женщин и 113 мужчин, страдающих депрессией, атаки гнева чаще бывают мужчин, чем у женщин: среднее количество атак гнева в течение последнего депрессивного эпизода у мужчин составило  $4,3 \pm 7,52$ , а у женщин –  $1,2 \pm 2,97$  в месяц ( $p=0,001$ ).

В недавней работе (Perlis R. H. et al., 2004) было показано, что атаки гнева у амбулаторных больных с монополярной большой депрессией ( $n=50$ ) встречались в 26 %, а у больных с депрессивным эпизодом в рамках БАР ( $n=29$ ) – в 62 % случаев. Статистический анализ позволил авторам исследования отнести атаки гнева к значимым предикторам биполярности.

Атипичными для классической депрессии в случае САР, как уже упоминалось выше, являются повышенный аппетит, увеличение веса, повышенная сонливость, а также обратный суточный ритм. Эти атипичные признаки в клинической картине САР дали основание целому ряду исследователей поддержать идею о том, что САР может быть формой атипичной депрессии (Stewart J. W. et al., 1990). J. M. Allen et al. (1990) подтвердили, что атипичные депрессивные симптомы (гиперсомния, гиперфагия и увеличение веса) встречаются у САР-пациентов более часто, чем у пациентов с несезонной депрессией. Эти же авторы подчеркнули особенности генетической отягощенности (исследовались родственники первой степени родства), которая в общем была похожа на генетическую отягощенность «несезонных» пациентов, но среди родственников САР-пациентов чаще выявлялся алкоголизм.

На наличие «перекрестной симптоматики» между САР и атипичной депрессией обращали внимание A. C. Pande et al. (1992), M. Terman, J. W. Stewart (1993). Однако E. Tam et al. (1997) считают, что САР-пациенты не имеют большего удельного веса таких кардинальных симптомов атипичной депрессии, как реактивность настроения, «свинцовый паралич», отклонения в межперсональных отношениях. Несмотря на то что у САР-пациентов чаще, чем у пациентов с несезонной депрессией, выявляется гиперфагия и гиперсомния, E. Tam et al. полагают, что атипичная депрессия и САР – это отдельные подтипы депрессии с перекрывающимися клиническими признаками. Один из кардиналь-

ных симптомов САР – гиперсомния также оспаривается некоторыми исследователями. С. М. Shapiro et al. (1994) обнаружили, что сезонные изменения в длительности сна не коррелировали с тяжестью депрессии, определяемой по шкале Гамильтона; с последней в большей степени была взаимосвязана социальная активность в течение сезонов года.

В литературе (Thalén B. E. et al., 1995) высказывается мнение, что при сравнении клинической картины БДР с сезонным паттерном и без такового в случае несезонной депрессии выявляются большая тяжесть депрессии, чувство печали, суицидальные мысли, замедленность движений, гастроинтестинальные признаки и потеря веса, а в случае сезонной депрессии – более частое присутствие в клинической картине увеличения аппетита и тяги к употреблению углеводистой пищи. Тем не менее делается заключение, что клиническая симптоматология САР имеет низкую специфичность.

Когнитивные симптомы депрессии также представлены в клинической картине САР, включая чувство вины и самообвинения. САР-пациенты выявляют нейропсихологический дефицит в памяти и способности к концентрации в той же мере, что и «несезонные» депрессивные пациенты (Michalon M. et al., 1997). Интересно, что суицидальные размышления, попытки самоубийства и самоубийства у САР-пациентов менее часты по сравнению с аналогичными явлениями при несезонной депрессии (Allen J. M. et al., 1993). Частично это может быть связано с тем, что САР-пациенты осознают сезонный характер изменения своего настроения, понимая, что будут лучше себя чувствовать через несколько месяцев с началом весны. Это может уменьшать чувство безнадежности, столь обычное при несезонной депрессии, когда пациенты никогда не знают, как долго они будут пребывать в подавленном настроении.

Многие авторы отмечают, что признаки зимней депрессии проходят, когда САР-пациенты переезжают в более низкие широты, т. е. ближе к экватору (Rosenthal N. E. et al., 1984). В этом отношении особенно показательна история болезни одной молодой пациентки доктора P. S. Mueller из Вашингтона, которая с юношеских лет страдала от зимних обострений депрессии. В течение многих лет эта пациентка жила то в одном, то в другом месте США или Канады и при этом замечала, что чем севернее она живет, тем раньше начинается и тяжелее протекает ее депрессия и тем позднее (как правило, весной) она заканчивается.

Дважды в зимние месяцы эта пациентка приезжала на Виргинские острова. И всякий раз депрессия исчезала в течение нескольких первых дней, но уже на третий день по возвращении в Вашингтон признаки болезни появлялись снова. Осенью 1980 г. развитие депрессии у этой пациентки было предотвращено с помощью утренней светотерапии (Rosenthal N. E., 1993). Отдельные клинические наблюдения показали, что, к сожалению, болезненные признаки зимней депрессии обычно возвращаются в пределах недели или двух недель после возвращения пациентов из более южных широт к их обычному месту жительства.

В общем САР-пациенты показывают более мягкую степень депрессии в сравнении с эндогенными (в прежнем понимании) депрессивными пациентами. В литературе указывается, что именно по этой причине чаще всего с САР-пациентами сталкиваются врачи первичной практики. Изучение 303 амбулаторных пациентов, посещающих клинику общей практики зимой, идентифицировало клинический диагноз САР в 9 %, а в 29 % – субсиндромальное САР (subsyndromal SAD), при котором зимой присутствуют существенные депрессивные признаки, но в то же время не отвечающие критериям «большой депрессии» (Schlager D., 1995). R. W. Lam (1998) считает, что диагностика САР важна, так как многие САР-пациенты не признают у себя наличие этого расстройства, и на основании опыта своей клиники (Канада) полагает, что 30 % пациентов, у которых диагностировано САР, никогда прежде не обращались за профессиональной помощью по поводу этого расстройства, даже при том что они перенесли в среднем  $10,3 \pm 8,0$  зимних депрессивных эпизода. Эти люди считали, что у них обычная «зимняя хандра» («winter blues»), не требующая какого-либо лечения, или что зимние проблемы были связаны с физической болезнью, поэтому их врачи не воспринимали признаки САР всерьез. Автор полагает, что пациенты, обращающиеся в первичную медицинскую сеть зимой, должны быть скринированы на предмет САР, если они жалуются на повторяющиеся «грипп», чрезмерную усталость, хроническую сонливость, чрезмерное увеличение веса или необъяснимую боль.

В связи с этим следует упомянуть другое очень важное направление в диагностике САР. В последние годы в литературе все чаще начинает обсуждаться вопрос о субсиндромальных депрессиях (Judd L L. et al., 1994, 1998). Но пока лишь единичные работы посвящены возможности существования субсин-

дромального САР (суб-САР) (Kasper S. et al., 1989, 1991; Rosen L. N. et al., 1990), распространенность которого оценивается гораздо выше, нежели САР в его классическом варианте, описанном N. E. Rosenthal et al. (1984). В нашей стране изучение суб-САР можно обозначить лишь как начальный этап исследований (Путилов А. А., Даниленко К. В., 1988; Путилов А. А., 1997; Симуткин Г. Г., 2002, 2005; Колюцкая Е. В., Медведев В. Э., 2003; Смудевич А. Б. и др., 2003). До настоящего времени не определены четкие рамки того, что же считать суб-САР.

*Диагностические критерии для суб-САР* (Kasper S., 1991) на сегодняшний день выглядят весьма расплывчатыми и противоречивыми. Субъекты имеют в анамнезе некоторые трудности в течение зимних месяцев на определенном регулярном основании (по крайней мере, в течение 2 последовательных зим) и эти трудности продолжаются в течение определенного периода времени (как минимум 4 недели). Примеры этих трудностей – уменьшение энергии, низкая эффективность на работе (например, снижение концентрации, сложности в последовательном решении поставленной задачи), уменьшенный творческий потенциал или снижение интереса в социализирующем поведении, изменение в пищевых привычках (например, употребление большего количества углеводов), прибавление в весе или изменение паттерна сна (больше количество времени сна).

Отношение субъектов к своему состоянию как к «нормальному», невосприятие самого себя как страдающего от болезни или расстройства.

Субъекты не искали медицинской или психологической помощи по поводу своих трудностей, и при этом кто-либо еще не предлагал им того, чтобы они обратились за этой помощью.

Люди, которые не знают хорошо данных субъектов, не признают, что они имеют проблему, или если они это делают, легко приписывают это обстоятельствам типа «грипп» или «сверхурочная работа».

Симптомы, испытываемые субъектами, не нарушали в выраженной степени их функционирования (например, определенные болезни несколько раз в зиму или серьезные брачные разногласия).

Субъекты не имеют в анамнезе большой депрессии в зимнее время.

Субъекты не имеют никакой серьезной соматической болезни.

В общем суб-САР индивидуумы не были обеспокоены выражено угнетенным настроением, как САР-пациенты, и их симптомы в большей степени состояли из атипичных депрессивных симптомов.

Из представленных данных видно, что наряду с отчетливыми клиническими проявлениями САР серьезные трудности могут возникать в верификации суб-САР, так как исследователи этой проблемы зачастую предлагают «подпороговые диагностические критерии». При их использовании неизбежно обнаруживаются области перекреста, по крайней мере, с диагностическими критериями легкого депрессивного эпизода или гипомании.

**Проблема моно- и биполярности в течении САР.** Данные различных авторов по величине пропорции лиц с униполярной или биполярной депрессией при САР заметно различаются (Oren D. A., Rosenthal N. E., 1992). В прежних исследованиях считалось, что большинство пациентов (81 %) соответствовали критериям аффективного расстройства по типу биполярное расстройство II типа (Spitzer R. L. et al., 1978), 7 % – по типу биполярное расстройство I типа, у 12 % пациентов была диагностирована униполярная депрессия (Kasper S. et al., 1988, 1989).

Одни и те же исследовательские коллективы крайне непоследовательны в определении пропорции «униполярность/биполярность» течения САР. В исследовании R. W. Lam et al. (1988), проведенном в Ванкувере (Канада), с охватом 454 САР-пациентов, диагностированных в соответствии с критериями DSM-III-R, 89 % имели униполярную депрессию, 8,5 % – весенне/летние гипоманиакальные эпизоды (биполярное расстройство, тип II) и 2,5 % – маниакальные эпизоды (биполярное расстройство, тип I). В более поздней работе указывается, что большинство пациентов с САР имеют униполярную депрессию и лишь 20 % – биполярное течение (Lam R. W., Levitt A. J., 1999). Эти же авторы подчеркивают, что типично маниакальные или гипоманиакальные эпизоды чаще случаются весной и летом и их бывает очень трудно различать от улучшенного настроения, которое связано с восстановлением от зимней депрессии.

Согласно данным D. Winkler, S. Kasper (2005), около 25 % случаев САР можно отнести к биполярному течению.

По результатам наших исследований, аффективные расстройства в выборке стационарных пациентов в 30,8 % случаев имеют сезонный паттерн течения с небольшим преобладанием биполярности (51,2 %)

Тщательный анализ вариантов становления биполярности в течении САР позволил выделить феномен, который до сих пор не был описан в литературе: существование диссоциированного течения САР (15,1 % случаев биполярного течения САР). В этих случаях САР у конкретного пациента при наличии БАР I или II типа аффективные фазы только одного полюса (в нашем исследовании только депрессивного) имели сезонный паттерн в своем течении (Симуткин Г. Г., 2002).

Ряд исследователей подчеркивают трудности в диагностике гипомании и мании в рамках биполярного САР, выделяя при этом эутимию и гипертимию при униполярном САР, при этом для большей надежности выявления гипомании/мании рекомендуется опираться на структурированные интервью, разрабатываемые для диагностики данных расстройств и состояний – Hypomania Interview Guide (Including Hyperthymia) for Seasonal Affective Disorder: HIGH-SAD, Hypomania Interview Guide (Including Hyperthymia), Retrospective Assessment Version: HIGH-R (Goel N. et al., 1999).

В последние годы преимущественно для амбулаторной практики предложены различные скрининговые инструменты, облегчающие ретроспективное выявление гипомании и мании и имеющие высокую чувствительность и специфичность по отношению к расстройствам биполярного спектра: например, опросник расстройств настроения (MDQ – Mood Disorder Questionnaire, Hirschfeld R. M. A. et al., 2000), шкала диагностики биполярного спектра (BSDS – Bipolar Spectrum Diagnostic Scale, Ghaemi S. N. et al., 2005), HCL-32 (Hypomania checklist-32, Angst J. et al., 2005).

Многие авторы (Lam R. W. et al., 1998) признают противоречивость в приводимых частотах уни- и биполярного типов течения САР и указывают, что эти данные требуют дополнительных исследований, так как здесь присутствуют методологические трудности в оценке типа течения САР. Эти противоречия в определении типа течения расстройства носят не только теоретический или методический характер, но и имеют сугубо практическое приложение, так как имеются очень важные различия в лечении пациентов с биполярным течением САР по сравнению с униполярным САР.

**Другие паттерны течения САР.** Сенсацией выглядело описание в 1987 г. Т. А. Wehr et al. обратного сезонного паттерна САР, когда типичные депрессии появляются весной и летом (summer depression), а осенью и зимой отмечаются ремиссии

или даже гипомания (winter hypomania). «Летняя депрессия» по многим признакам отличается от зимней (больше напоминает типичную депрессию) и по предварительным данным может лечиться как собственно антидепрессантами, так и холодом – например, купанием в холодной воде (Wehr T. A. et al., 1988, 1991) или более длительным, чем обычно, пребыванием в прохладном, кондиционированном помещении.

В отношении возможности приуроченности депрессии к жаркому и солнечному времени года интересными представляются следующие исторические указания. Euagrius Ponticus (346—399), Johannes Cassianus (360—435) описывали частую беспричинную тоску, которая охватывала пустынных монахов-отшельников к полудню. Она представляла собой основной симптом так называемой ацедии («Acedia»), которая стала в Средние века синонимом более раннего понятия «меланхолия». Евагрий Понтийский так описывает ацедию: «Бес уныния, который также называется «полуденным» (Пс. 90:6), есть самый тяжелый из всех бесов. Он приступает к монаху около четвертого часа и осаждает его вплоть до восьмого часа. Прежде всего этот бес заставляет монаха замечать, будто солнце движется очень медленно или совсем остается неподвижным, и день делается словно пятидесятичасовым. Затем бес [уныния] понуждает монаха постоянно смотреть в окна и выскакивать из кельи, чтобы взглянуть на солнце и узнать, сколько еще осталось до девяти часов, или для того, чтобы посмотреть, нет ли рядом кого-либо из братии. Еще этот бес внушает монаху ненависть к [избранному] месту, роду жизни и ручному труду, а также [мысль] о том, что иссякла любовь и нет никого, [кто мог бы] утешить его. А если кто-нибудь в такие дни опечаливает монаха, то и это бес [уныния] присовокупляет для умножения ненависти. Далее [сей] бес подводит монаха к желанию других мест, в которых легко найти [все] необходимое [ему] и где можно заниматься ремеслом менее трудным, но более прибыльным. К этому бес прибавляет, что угождение Господу не зависит от места, говоря, что поклоняться Ему можно повсюду (Ин. 4:21—24). Присовокупляет к этому воспоминание о родных и прежней жизни; изображает, сколь длительно время жизни [сей], представляя пред очами труды подвижничества. И, как говорится, он пускается на все уловки, чтобы монах покинул келлию и бежал со [своего] поприща...».

D. Hell (1996), обсуждая проблему ацедии, отмечает, что пустынные монахи называли «Acedia» «эпидемией, портящей обед», потому что она поражала способность к сосредоточению и медитативной молитве. «Данное состояние во многом было сравнимо с приступами температуры при соматическом заболевании, с тем лишь различием, что оно проявлялось ежедневно. Жаркое солнце пустынного ландшафта парализовало душевные порывы монахов и вызывало у них тоску по более прохладным местам. Монах, который и в самое пекло хотел бы находиться в медитационной концентрации и вести себя одновременно антициклично, из-за разочарования вследствие своей неудачи подвергался опасности все бросить, убежать из своей кельи или впасть в апатию. Печальное колебание настроения монахов можно понимать как суточное колебание. Хотя и сегодня в областях, удаленных от экватора, циркулярная периодика «тяжести на душе» сдвинута на утренние часы, наблюдаемые ритмические явления депрессивных расстройств у монахов обретают новое значение в свете современной биологической психиатрии» (С. 256—261).

Летняя форма САР считается весьма редкой в северных широтах, и относительно этого расстройства известно очень мало (Lam R. W., Levitt A. J., 1999). Недавние исследования, проведенные в Китае (исследовались 1358 студентов-медиков), показали преобладание там именно летнего САР (4,4 %) и летнего суб-САР (8 %) по сравнению с зимним САР (2,4 %) и зимним суб-САР (8 %) (Han L. et al., 2000). В Таиланде также отмечается преобладание летнего САР (6,19 %), летнего суб-САР (8,25 %), а на долю зимней депрессии приходится лишь 1,03 %. Эти особенности показывают участие в патогенезе САР и таких факторов, как высокая влажность и температура окружающей среды (Srisurapanont M., Intaprasert S., 1999), тем самым отражая более сложный этиопатогенез САР, нежели просто дефицит света в зимнее время и нарушения в обмене серотонина, как это предполагалось ранее (Lam R. W., 1998).

Некоторые исследования показали, что аффективные фазы (в частности депрессивные) САР могут не укладываться по своей длительности в требуемые, согласно современным диагностическим критериям, минимальные две недели и более, что вносит дополнительные сложности в понимание проблемы САР. Так, S. Kasper et al. (1994) отмечают, что САР может протекать по типу рекуррентной короткой депрессии – seasonal form of re-

current brief depression (RBD-seasonal), которая может составлять до 31 % случаев САР и субсиндромального САР.

Клиническая практика показывает, что сезонная депрессия или, точнее говоря, САР может быть приурочена не только к зимнему периоду, но и к самым различным временам года (к весне или осени) или иметь полугодовой период (с обострениями и зимой и летом, либо с обострениями и весной и осенью). До настоящего времени эти варианты САР изучены крайне мало.

В ходе проведенного нами исследования (Симуткин Г. Г., 2002) было проанализировано распределение месяцев начала сезонной депрессии или гипомании/мании в течение года у 103 пациентов с САР. Оказалось, что пики начала сезонной депрессии (независимо от моно- или биполярного течения САР,  $p > 0,05$ ) и обследованных пациентов приходились на март, сентябрь и январь, а пики гипомании/мании – на май, июль и ноябрь (рис. 19). Другими словами, вопреки устоявшемуся мнению о преобладании зимней формы САР (зимней депрессии), на примере наших пациентов можно говорить о наибольшем риске начала сезонной депрессии ранней весной (в марте).

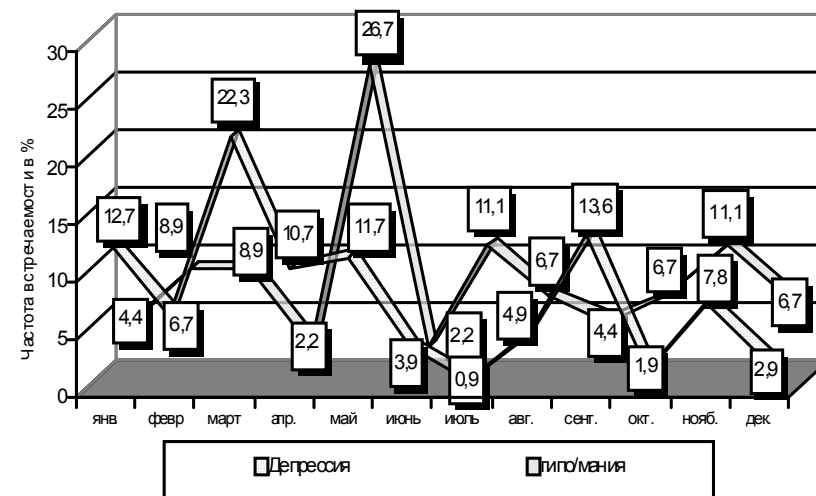


Рис. 19. Месяцы начала депрессии и гипомании при САР

Это свидетельствует в пользу того, что этиопатогенез САР является более многофакторным, чем только недостаток света. Вероятно, что помимо фотопериодических механизмов в случае



САР определенное влияние на закономерности становления и реализации сезонного паттерна в течении АР имеет целый комплекс региональных гелио- и геофизических факторов.

Однако пока нет полной ясности в понимании того, чем может быть обусловлено разнообразие разных паттернов течения САР.

**Устойчивость диагноза САР в анамнезе.** Исследования течения САР, выполненные на длиннике от 2 до 11 лет, показывают, что в последующем не все САР-пациенты продолжают соответствовать диагностическим критериям сезонных депрессивных эпизодов – seasonal major depressive episodes (Leonhardt G. et al., 1994; Sakamoto K. et al., 1995; Thompson C. et al., 1995; Schwartz P. J. et al., 1996). Около трети САР-пациентов (22—42 %) продолжают иметь определенные, повторяющиеся, текущие по типу клише сезонные депрессивные эпизоды. Около трети САР-пациентов (28—44 %) в последующем начинают проявлять рекуррентные депрессивные эпизоды, не имеющие сезонного паттерна. Но здесь можно предположить, что сезонность в течение их расстройства была «затушевана» продолжающимся приемом антидепрессантов. И, наконец, последняя треть САР-пациентов (14—38 %) или начинают проявлять субсиндромальные депрессивные эпизоды, или у них диагностируется клиническая ремиссия.

R. W. Lam, A. J. Levitt (1999) считают, что лишь около 20 % САР-пациентов могут иметь полное освобождение от признаков САР в пределах нескольких лет после установления диагноза. Нечто схожее обнаруживалось и при описании других клинических подтипов депрессии, включая атипичные варианты депрессии, а также рекуррентные тяжелые депрессивные эпизоды (Nierenberg A. A. et al., 1996).

По мнению P. Graw et al. (1997), сохранение диагноза САР происходит не реже, чем при повторном диагностировании несезонной депрессии (44—76 % пациентов). По данным японских исследователей, для пациентов, у которых отмечался стабильный диагноз САР в течение 10 лет, было характерно присутствие в клинической картине атипичных вегетативных признаков – это подтверждает законность диагноза САР как отдельного подтипа (Sakamoto K. et al., 1995). Появление в случае САР несезонных депрессий (что возможно в 44 % случаев), по мнению P. J. Schwartz et al. (1996), отражает утяжеление расстройства и является предиктором более плохого ответа на светотерапию.

По нашим данным (Симуткин Г. Г., 2002), в 43,7 % случаев САР стабильный сезонный паттерн течения сохраняется в среднем в течение 8 лет. Сезонный паттерн в течении АР является одним из частых возможных этапов динамического развития АР. При легких нарушениях систем, обеспечивающих синхронизацию протекания психобиологических процессов, АР проявляют себя в виде суб-САР или САР с характерной атипией (обратные по отношению к классическим формам депрессии) клинических феноменов. При нарастании степени повреждения этих систем, большей выраженности десинхронизации характерный сезонный паттерн в течении АР сглаживается, а клинические и клинкодинамические характеристики заболевания начинают приобретать более классический вид и автономный от смены сезона года характер течения.

### 3.3. Отдельные факторы клинического полиморфизма САР

**Возрастные и половые факторы клинических проявлений САР.** Что касается возраста к началу САР, то чаще всего отмечается увеличение частоты САР примерно до 50 лет, после чего распространенность САР очень быстро снижается, и после 65 лет это расстройство встречается очень редко (Lam R. W., Levitt A. J., 1999). Интересно, что эти же авторы утверждают, что САР-пациенты после 65 лет не отличаются в своем ответе на лечение от молодых САР-пациентов. N. E. Rosenthal (1989) указывает на тот факт, что средний возраст к началу САР колеблется в диапазоне между 30 и 40 годами. Согласно нашим данным (Симуткин Г. Г., 2002), средний возраст к началу САР у стационарных пациентов составляет  $35,7 \pm 12,8$  года, а аффективные расстройства, проявляющие себя сразу как САР или приобретающие в последующем сезонный паттерн в своем течении (в среднем через 2,2 года для мужчин и 4,7 года для женщин), манифестируют раньше (в среднем на 5 лет для мужчин и 6,4 года для женщин), чем аффективные расстройства без сезонного паттерна в своем течении.

N. E. Rosenthal et al. (1986) отмечают, что признаки зимней депрессии у детей можно обнаружить в 1 случае из 30—50. Такие дети отличаются тем, что родителям очень тяжело поднимать их по утрам; эти дети часто жалуются на общее недомогание, усталость, пропускают занятия и имеют привычку «кусочничать», а также бывают раздражительными (Rosenthal N. E. et al.,

1986; Rosenthal N. E., 1993). По другим данным, примерно 3—4 % американских школьников страдают от CAP (Carskadon M. A. et al., 1993; Swedo S. E. et al., 1995), причем этих детей можно достаточно эффективно лечить с помощью яркого света (Swedo S. E. et al., 1997). Согласно данным S. E. Swedo et al. (1995), максимальное количество случаев CAP приходилось на лиц женского пола в постпубертатном возрасте. В возрасте 9—19 лет CAP встречается у 1,7—5,5 % детей и подростков.

Считается, что у трети больных CAP начало заболевания приходится на детский возраст. У девушек симптомы проявляются тем раньше, чем раньше происходит их половое созревание (Rosenthal N. E. et al., 1986; Swedo S. E. et al., 1995). N. P. Gruber, S. C. Dilsaver (1996) также отмечают, что CAP часто начинается в детском возрасте (23 %), зачастую за нарушениями в аффективной сфере следуют нарушения пищевого поведения (25,5 %). Хотя некоторые авторы считают, что флуктуирующие школьные трудности могут зависеть не только от сезонных факторов и не всегда светотерапия может помочь таким школьникам (Magnusson A., 1998).

Наше скрининговое исследование (Симуткин Г. Г., Попова Н. М., 2008), проведенное с помощью Seasonal Pattern Assessment Questionnaire for Children and Adolescents: SPAQ-CA (Swedo S. E. et al., 1995), охватившее 242 учащихся средней школы и лицея Томска 88 (36,4 %) мальчиков в возрасте  $14,9 \pm 1,3$  года и 154 (63,6 %) девочек в возрасте  $15,4 \pm 1,6$  года), позволяет говорить о достаточно высокой встречаемости CAP (6,6 %), а также субсиндромального CAP (7,4 %) у школьников. Анализ ритма сезонных изменений у школьников таких характеристик, как энергичность, раздражительность и общее самочувствие, показывает наличие у них своеобразного «сезонного профиля» вышеуказанных характеристик. Наиболее часто ухудшение этих параметров приходится на сентябрь, январь и март – время, совпадающее с началом первой, третьей и последней четвертей учебного года. При этом наиболее нестабильным параметром у школьников (особенно у девочек) в течение года является уровень энергичности. Подобного рода нестабильность отмечается в 55,4 % случаев. Средняя кумулятивная продолжительность циклически повторяющихся из года в год периодов снижения энергичности, повышенной раздражительности и наихудшего самочувствия в обследуемой выборке школьников составляла около 1,9—2,6 месяца.

Детальный анализ степени выраженности сезонных колебаний у обследованных нами школьников таких характеристик, как длительность сна, злость и конфликтность, общительность, потребление сигарет, алкоголя, наркотических средств, настроение, учебные проблемы, школьные оценки, вес тела, раздражительность, уровень энергии и аппетит, показал, что наиболее выраженными являются сезонные флуктуации настроения, уровня энергии и школьных успехов (оценки и учебные проблемы).

При этом, оценивая выраженность сезонных колебаний вышеуказанных параметров, школьники в 35,5 % случаев обозначали это как проблему, а почти третья часть школьников (29,1 %) из данной подгруппы обозначили эту проблему как «довольно серьезную», «очень серьезную» и даже «выводящую из строя».

Следует отметить, что фактор пола в данном исследовании играл статистически значимую роль в становлении ритма, но не влиял на степень сезонной чувствительности, хотя девочки чаще, чем мальчики, квалифицировали наличие сезонных колебаний своего самочувствия как проблему. Достаточно высокая коррелированность у обследуемых школьников сезонных колебаний настроения, комплекса вегетативных и поведенческих характеристик, а также школьной успеваемости, регистрируемых с помощью опросника SPAQ-CA, указывает на возможность тесной патогенетической взаимосвязи между данными параметрами в контексте сезонного аффективного расстройства или его более мягкой субсиндромальной формы.

По данным J. M. Eagles et al. (1997), изучавших сезонные колебания в состоянии 1466 пожилых людей в течение 21 месяца, пожилые женщины не выявляли большую сезонность, чем мужчины, как это типично для лиц более молодого возраста, незначительное ухудшение самочувствия отмечалось в декабре-феврале. Пожилые люди выявляли небольшие сезонные колебания в самочувствии независимо от пола. Авторы полагают, что CAP более свойственно женщинам репродуктивного возраста. Более высокий удельный вес женщин молодого возраста в случае CAP отмечался и в исследованиях датских ученых (Dam H. et al., 1998).

Преобладание женщин в случае CAP в различных исследованиях приводится в широком диапазоне (2:1—40:1). Отмечается, что, возможно, это связано с особой ролью эстрогена и прогестерона, которая до сих пор не ясна, но предполагается, что

уменьшенное содержание зимой эстрадиола в вентромедиальном гипоталамусе может быть связано с атипичными депрессивными признаками САР: дневной сонливостью и увеличенной продолжительностью сна ночью (Partonen T., 1995). Примерно у половины женщин, страдающих САР, выявляется предменструальное дисфорическое расстройство (Praschak-Rieder N. et al., 2001).

S. Saarijvi et al. (1999) также показали, что сезонность, оцененная шкалой SPAQ, наиболее полно коррелировала с женским полом, высоким индексом массы тела, высоким уровнем образования и молодым возрастом.

Одно из объяснений наибольшей уязвимости женщин по отношению к САР – различные биохимические ответы на климатические переменные у мужчин и женщин (Lee T. M., Chan C. C., 1998).

Совершенно противоположные данные в отношении взаимосвязи пола и САР получены D. G. Blazer et al. (1998), согласно которым при БДР с сезонным паттерном преобладают мужчины и лица более старшего возраста. На основании близнецовых исследований было показано, что сезонность, оцененная по опроснику SPAQ, у мужчин была более тесно увязана с генетическими факторами (69 %), чем у женщин (45 %). Высоко генетически контролируемые клиническими проявлениями у мужчин и у женщин являлись сезонные изменения сна, социальной активности, настроения, аппетита и уровня энергии, а сезонные колебания веса не показали себя генетически контролируемым признаком (Jang K. L. et al., 1997).

Интересен тот факт, что при исследовании САР в тропических странах (например, в Индии) наиболее часто диагноз САР регистрируется у мужчин, причем атипичные признаки депрессии были редки, чаще фиксировались снижение либидо, чувство беспомощности и суицидальные мысли (Srivastava S., Sharma M., 1998).

I. M. Neuhaus et al. (1999) отмечают клинические особенности в рамках САР, зависящие от пола: для женщин в этих случаях характерно увеличение сонливости, веса тела и переедание по сравнению с мужчинами. Авторы считают обязательным рассмотрение патогенеза САР через призму полового диморфизма.

#### **Личностные факторы клинических проявлений САР.**

R. M. Bagby et al. (1996) сравнивали личностные характеристики амбулаторных пациентов с непсихотическим БДР с сезонным и несезонным паттернами течения. Личностные характеристики

были оценены с использованием модели 5 факторов индивидуальности в течение острого депрессивного эпизода. Основываясь на этих результатах, авторы считают, что САР-пациенты представляют собой психологически особую подгруппу депрессивных пациентов, характеризующихся большей имагинативностью, эмоциональной чувствительностью, открытостью, чем не САР-пациенты. Это может объяснять, почему индивидуумы с наличием САР более сенситивны и могут проявлять умеренную дисфорию, типично связываемую с зимними месяцами. На основании близнецовых исследований обсуждается вопрос генетических взаимосвязей САР и таких личностных характеристик, как экстраверсия, нейротизм, когнитивная дизрегуляция, эмоциональная лабильность, тревожность, стремление к стимулам (Stimulus Seeking). S. Beratis et al. (1996) считают, что ежегодные сезонные депрессивные и маниакальные эпизоды могут возникать в ответ на психологические травматические переживания, которые служат своего рода триггерами, и этот фактор может быть более существен, чем климатические переменные. Эти авторы связывали сезонные аффективные колебания с интенсивным травматическим опытом в детстве, юности или во взрослом состоянии. T. Reichborn-Kjennerud et al. (1997) обнаружили, что наличие личностных расстройств по II оси диагностики (шизоидное расстройство личности, зависимое расстройство личности) в случае САР ухудшает ответ этих пациентов на светотерапию по сравнению с САР-пациентами без личностных расстройств. Разница в терапевтическом ответе, вносимая личностным фактором, может достигать 25 %.

Отечественные исследователи соотносят формирование клинической картины САР и суб-САР с рамками не только собственно эндогенной аффективной патологии, но и с личностными расстройствами (в первую очередь с пограничным личностным расстройством) и псевдопсихопатиями (Колуюцкая Е. В., Медведев В. Э., 2003; Смулевич А. Б. и др., 2003; Медведев В. Э., Тоцаков М. Ю., 2004). По данным Н. Л. Остряниной (2002), возможно существование двух типов сезонного аффективного расстройства с осенне-зимним обострением: первый из них связан с личностной патологией (пограничное расстройство личности), в то время как второй представляет собой вариант эндогенного заболевания (аффективного расстройства) с сезонными чертами.

Согласно данным наших исследований (Симуткин Г. Г., 2002, 2005), определяющее влияние на возраст к началу расстрой-

ства, инициальные проявления, клиническое оформление, клинико-динамические параметры и характеристики ремиссии в случае САР имеют основные конституциональные факторы (соматотип и преморбидные личностные особенности), в то время как при несезонных аффективных расстройствах определяющую роль в этом отношении играют моно- и биполярность течения заболевания и дизонтогенетические характеристики.

Сочетание женского пола, астенического конституционально-морфологического типа, гинекоморфности, нециклоидного преморбида представляет собой наименее устойчивый комплекс конституциональных характеристик по отношению к зависимости сочетанного появления психопатологических признаков аффективного спектра и сезонных флуктуаций комплекса гелио- и геофизических факторов. Общая закономерность в оформлении депрессивных фаз в рамках САР заключается в увеличении удельного веса адинамической депрессии по мере продвижения по условным пикноидно-астеноидной и циклоидно-нециклоидной осям, в то время как в случае несезонных аффективных расстройств большее значение в отношении повышения удельного веса адинамической депрессии имеет биполярность течения.

**Отдельные хронобиологические характеристики САР-пациентов.** Примечательно, что при рассмотрении проблемы САР в литературе достаточно редко упоминаются исследования, пытающиеся определить вклад основных конституциональных и, как это не парадоксально, хронобиологических факторов в клиническое оформление, а также характер течения САР и суб-САР.

Одной из базисных хронобиологических характеристик человека является его хронотип. Хронотип отражает индивидуальные особенности соотношения «внутреннего времени» у соответствующего человека и цикла «день – ночь», представляя собой вариант оптимального распределения дневной физической и когнитивной работоспособности, а также предпочтительного выбора времени сна. Несмотря на то что с возрастом хронотип претерпевает некоторую динамику в сторону учащения утреннего типа (Díaz-Morales J. F., Gutiérrez Sorroche M., 2008) и подвержен определенному влиянию социальных факторов, в целом, как показали масштабные исследования на близнецовых выборках в различных странах (Дания, Финляндия, Южная Корея и др.), он существенным образом детерминирован генетически (Vink J. M. et al., 2001; Roenneberg T. et al., 2004; Wittmann M. et al., 2006; Hur Y. M., 2007; Koskenvuo M. et al., 2007).

Наиболее уязвимыми в отношении десинхронизации и аффективных расстройств считаются так называемые совы, или вечерний хронотип (Mansour H. A. et al., 2005; Lament E. W. et al., 2007; Wirz-Justice A. et al., 2009). S. K. Elmore et al. (1993) обнаружили, что среди САР-пациентов преобладают женщины с вечерним типом суточной активности, а светотерапия способна смещать их активность на утренние часы.

В другом исследовании выявлена определенная связь между полиморфизмом часовых генов (PER3 647 Val/Gly-генотипом) и утренне/вечерним хронотипом, особенно выраженная в случае САР, что может подтверждать гипотезу, согласно которой аномалии в циркадианных молекулярных часах повышают предрасположенность к САР (Johansson C. et al., 2003).

Исходя из результатов наших исследований (Симуткин Г. Г., 2002), в случае САР по сравнению со здоровыми лицами нарастает удельный вес хронотипа, определенного как смешанный тип – «голубь» (до 62,5 %). Влияние хронотипологических особенностей на клинические и клинико-динамические параметры САР в обследованной нами выборке пациентов (n=103) не носило достоверного характера в сравнении с основными конституциональными характеристиками.

В качестве масштаба, помогающего оценить степень десинхронизации между внутренними биологическими ритмами и внешними синхронизирующими факторами, а также отражающего «внутреннюю размерность», определенный внутренний биологический ритм, может выступать такой показатель, как «*индивидуальная минута*». Суть определения «индивидуальной минуты» заключается в том, насколько обследуемый, без внутреннего мысленного подсчета, может точно соотносить продолжительность своей индивидуальной, определяемой субъективно минуты с реальной минутой, которая хронометрически регистрируется исследователем с определенной точки начала эксперимента.

Проведенная нами оценка длительности «индивидуальной минуты» у пациентов с САР показывала, что она существенно меньше «объективной» минуты (40,2±1,9 сек). Примечательно, что длительность «индивидуальной минуты» в этих случаях проявляла нивелированность и «непластичность» в зависимости от основных конституционально-биологических, хронобиологических факторов, что может отражать нарушение функции фундаментальных ритмообразующих систем (или системы), состояние десинхроноза в случае САР. Кроме того, у пациентов с САР и

суб-САР по сравнению со здоровыми людьми регистрируется тенденция к ухудшению адаптационно-хронобиологических показателей (переносимость перехода на «летнее» и «зимнее» время, смены часовых поясов), проявляющаяся удлинением времени адаптации к десинхронизирующим воздействиям (Симуткин Г. Г., 2002).

### 3.4. Распространенность САР и суб-САР

Эпидемиологические данные в отношении САР и субсиндромальных САР, встречающиеся в литературе, заметно отличаются в зависимости от места проведения исследования. Эпидемиологические исследования, проведенные в США, оценивают увеличение распространенности САР и суб-САР по направлению к более северным широтам: от 1,4 % (2,6 % для суб-САР) во Флориде до 9,7 % в Нью-Гэмпшире (Kasper S. et al., 1989; Rosen L. N. et al., 1990) и 9,2 % (24,9 % для суб-САР) в штате Аляска (Booker J. M., Hellekson C. J., 1992). По данным N. E. Rosenthal (1989), 6,1 % населения США страдают САР, а 14,3 % – субсиндромальным САР. Такое увеличение распространенности зимнего САР и суб-САР по направлению к северным широтам объясняется рядом исследователей увеличивающейся депривацией света в короткие световые дни в зимнее время – «широтная гипотеза» (Rosen L. N. et al., 1990). Европейские исследования частоты встречаемости САР показывают достаточно противоречивые результаты: около 1 % и 12—27,1 % (суб-САР) – для Финляндии (Partonen T. et al., 1993; Saarijvi S. et al., 1999); 3,8 % – для Исландии (Magnusson A., Stefansson J. G., 1993); 10,4 % – для Швейцарии (Lam R. W., 1994).

Азиатские исследования по распространенности САР фиксируют цифры в пределах 1—2 % – Япония (Okawa M. et al., 1996); 13,1 % (САР) и 18,2 % (суб-САР) – Китай (Han L. et al., 2000), причем в тропических и субтропических странах преобладает летняя форма САР и суб-САР. На австралийском континенте отмечается обратный шаблон в частотах распространенности САР и суб-САР: с нарастанием распространенности этих расстройств по направлению к югу (Boyce P., Parker G., 1988).

Летняя форма САР, как уже упоминалось выше, считается весьма редкой в северных географических широтах. Данные в отношении летней формы САР и суб-САР, полученные в южных, тропических и субтропических регионах, отражают достаточно

высокий удельный вес этих аффективных расстройств: в Китае (выборка студентов) летнее САР встречается в 4,4 %, а летнее суб-САР – в 8 % (Han L. et al., 2000), в Таиланде – в 6,19 и 8,25 %.

Анализ данных 22 исследований, направленный на уточнение связи между географической широтой и САР, выполненный E. E. Michalak, R. W. Lam (2002), показал, что в общей популяции такого рода корреляция составляет 0,66, что согласуется с «широтной гипотезой» САР. Но примечательным является предположение о том, что популяции, менее чувствительные к коротким световым дням, могут «оседать» в северных широтах, в то время как более «чувствительные» к световой депривации популяции могут мигрировать на юг. Это предположение подтверждается в отдельных работах: например, исследования на канадской популяции обнаружили, что существует определенная тенденция генетически защищенных (от САР) индивидов оставаться на более северных широтах, тогда как переселенцы, чувствительные к световой депривации, склонны к миграции в южном направлении (Magnusson A., Axelsson J., 1993; Levitt A. J., Boyle M. H., 2002). Другими словами, если рассматривать полученные данные в этом контексте, то ценность обнаруженных взаимосвязей между географической широтой и встречаемостью САР заметно снижается.

Стоит отметить, что влияние географической широты на распространенность САР не всеми исследователями расценивается как строго доказанный научный факт (Williams R. J., Schmidt G. G., 1993; Lam R. W., Levitt A. J., 1999). Считается, что 9,7—20 % пациентов с расстройствами настроения имеют сезонные паттерны (Wicki W. et al., 1992; Faedda G. L., Tondo L. et al., 1993; Williams R. J., Schmidt G. G., 1993).

В России также были проведены отдельные исследования, посвященные распространенности САР и суб-САР (Путилов А. А., Даниленко К. В., 1988; Симуткин Г. Г., 2002; Симуткин Г. Г., Попова Н. М., 2005, 2008). По данным К. В. Даниленко (2003), распространенность зимней депрессии среди населения Новосибирска может быть оценена в пределах 1,8 %. А. А. Путилов (1997) считает, что распространенность САР в нашей стране может оцениваться в рамках 10—15 %. Согласно нашим данным (Симуткин Г. Г., 2002), распространенность САР в выборочной популяции Томска (n=714, средний возраст 27,9±9,5 года) составляет 8 %, а суб-САР – 13 %.

Почти все исследования по распространенности CAP, как уже указывалось выше, отмечают преобладание женщин при этом расстройстве (отношение женщин и мужчин как 4:1, но среднее отношение с учетом многих исследований составляет приблизительно 1,8:1). На распространенности CAP не сказываются образовательный ценз, принадлежность к городским или сельским жителям (Lam R. W., Levitt A. J., 1999). Исследования распространенности CAP и суб-CAP в настоящее время во всех странах мира опираются на анкетные опросы, наиболее распространенным из которых является Seasonal Pattern Assessment Questionnaire – SPAQ (Опросник для оценки сезонного паттерна) (Rosenthal N. E. et al., 1987).

Таблица 14

**Фрагмент опросника для оценки сезонного паттерна (Rosenthal N. E. et al., 1987)**

В целом насколько значительны те трудности, которые создают для Вас сезонные изменения вашего настроения и поведения:					
Для Вашей жизни в обществе? (Обведите один номер ответа)			Для Вашей повседневной работы? (Обведите один номер ответа)		
1=очень значительные=1					
2=достаточно значительные=2					
3=умеренные=3					
4=незначительные=4					
5=никаких=5					
До какой степени нижеследующее изменяется по сезонам? (Обведите одну цифру в каждой строке)					
	Изменения				
	Нет	Слабые	Умеренные	Явные	Очень явные
Длительность сна	0	1	2	3	4
Интерес к общению	0	1	2	3	4
Настроение и самочувствие	0	1	2	3	4
Вес	0	1	2	3	4
Аппетит	0	1	2	3	4
Уровень активности	0	1	2	3	4

SPAQ – экранизирующий CAP опросник, основанный на самооценке, позволяет ретроспективно оценить у соответствующего человека величину сезонных изменений во сне, социальной деятельности, настроении, весе, аппетите и энергии. В таблице 14 приводятся наиболее важные разделы этого опросника.

В нашей стране была разработана одна из версий SPAQ (Путилов А. А., 1999).

Интерпретация результатов обследования с помощью SPAQ основана на балльной системе оценки. Проблема заключается в

том, что не всегда набранное критическое значение баллов для диагностики CAP или суб-CAP в последующем подтверждается клинически (Mersch P. P. A. et al., 1995). Но следует, вероятно, предположить, что особенно оценка субсиндромальных симптомов CAP в настоящее время может с большей или меньшей степенью уверенности опираться на диагностические подходы, связанные с применением операциональных критериев. Цель использования этих критериев при определенных их недостатках заключается в том, чтобы минимизировать субъективизм в оценке клинических признаков (особенно нечетко выраженных), позволить проводить сравнимые и воспроизводимые клинические исследования в любой стране мира. Кроме опросника SPAQ для диагностики CAP используется Personal Inventory for Depression and SAD Self-Assessment Version (PIDS-SA) (Terman M., Williams J., 1993). Данные опросники, основанные на самооценке, к сожалению, не дают возможности более детально градуировать степень выраженности клинических проявлений CAP и суб-CAP. Отдельные исследователи подчеркивают, что на констатацию у себя эпизода сезонной депрессии возможно влияние того времени года, когда проводится опрос, т. е. пациенты, обследованные в течение осени или зимы, более вероятно сообщат о своих сезонных трудностях по сравнению с пациентами, интервьюируемыми летом (Lam R. W., Levitt A. J., 1999).

Существует и инструмент для оценки распространенности CAP у детей и подростков – опросник SPAQ для детей и подростков (SPAQ-CA) (Swedo S. E. et al., 1995), наиболее важные разделы из которого приведены в таблице 15.

Другой инструмент, который не имеет прямого отношения к оценке распространенности CAP, но заслуживает упоминания в силу того, что весьма часто применяется в исследованиях аффективных расстройств с сезонным паттерном – структурированное интервью, или Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders Version – SIGH-SAD (Williams J. et al., 1991). Эта шкала включает в себя 21 пункт шкалы Гамильтона и 8 пунктов по оценке атипичных признаков депрессии (социальный отход, увеличение веса, увеличение аппетита, увеличение количества потребляемой пищи, предпочтение углеводистой пище, гиперсомния, чувство усталости, обратный суточный ритм). Данная шкала, в свою очередь, не позволяет оценить характер течения расстройства и точную привязку данного расстройства к определенным месяцам года,

но очень хорошо экранирует клиническую динамику САР в ходе проводимого лечения.

Т а б л и ц а 1 5  
Фрагмент SPAQ-CA (Swedo S. E. et al., 1995)

	Изменения				
	Нет (0)	Легкие (1)	Умеренные (2)	Выраженные (3)	Крайне выраженные (4)
Насколько сильно изменяются в зависимости от сезона года нижеследующие пункты? (заштрихуйте соответствующие кружки)					
Длительность сна	○	○	○	○	○
Злость и конфликты	○	○	○	○	○
Общительность (социальная активность)	○	○	○	○	○
Потребление сигарет, алкоголя, нарк. средств	○	○	○	○	○
Настроение	○	○	○	○	○
Школьные (учебные) успехи:					
а) учебные проблемы	○	○	○	○	○
б) оценки	○	○	○	○	○
Вес	○	○	○	○	○
Раздражительность	○	○	○	○	○
Уровень энергии	○	○	○	○	○
Аппетит	○	○	○	○	○
В случае, если ты замечаешь сезонные колебания, то представляют ли они проблему для тебя? Да Нет (нужное обвести). Если да, то эта проблема (подчеркнуть только один ответ): 1) небольшая, 2) довольно серьезная, 3) серьезная, 4) такая серьезная, что ты просто «выходишь из строя»					

Разноречивые эпидемиологические данные предполагают, что анкетные опросы (зачастую это адаптированные переводы), вероятно, не могут быть последовательны в идентификации диагноза САР или что имеются другие факторы, которые влияют на сезонность: например, культура, генетика и др. (Thompson C. et al., 1988; Magnusson A., 1996; Raheja S. K. et al., 1996).

### 3.5. Дифференциальная диагностика САР, проблема коморбидности

В первую очередь в литературе отражается дискуссия на предмет того, стоит ли вообще считать САР, а особенно его суб-синдромальные формы, выделенные S. Kasper et al. (1989), «категорическим диагнозом». Пациенты с суб-САР обычно выявляют вегетативные признаки САР типа гиперсомнии, гиперфагии, заметного чувства усталости и утомленности в зимнее время. Но

у них нет таких когнитивных признаков депрессии, как пониженное настроение, чувство вины и суицидальная идеация. В то же время, не отвечая критериям БДР, пациенты с суб-САР отмечают значимое ухудшение своего функционирования (Kasper S. et al., 1989; Schlager D., 1995). Предварительные и последующие исследования показали, что эти пациенты также хорошо реагируют на светотерапию (Kasper S. et al., 1989; Lam R. W. et al., 2000). Большие трудности возникают при отграничении САР-пациентов от пациентов с дистимией и хронической «большой депрессией», у которых также могут быть зимние ухудшения в самочувствии (Danilenko K. V., Putilov A. A., 1996). Опорным критерием предлагается считать сохранение депрессивной симптоматики летом. Пациенты с биполярным расстройством также могут проявлять сезонные депрессии и мании, но эта сезонность может проявлять себя нестабильно на разных этапах развития расстройства. Но и эти пациенты могут получить заметный терапевтический эффект при применении светотерапии в течение зимы (Thompson C. et al., 1988). Не ясны вопросы взаимоотношения повторяющихся ежегодных реакций горя, соотношения с сезонными психосоциальными стрессорами (например, с потерей работы), хотя по современным диагностическим критериям наличие последних исключает диагноз САР.

Следует отметить, что довольно часто САР-пациенты имеют симптомы вторичного гипотиреоза. Подобное сочетание характерно и при других формах аффективных расстройств, например, при рекуррентной мании (Bommer M., Naber D., 1992), при депрессивных расстройствах (Haggerty J. J. et al., 1993). При зимней депрессии отмечаются признаки, сходные с наблюдаемыми при гипотиреозе: слабость, усталость, безразличие, сонливость, увеличение веса тела, нарушения менструального цикла, пониженное артериальное давление и уменьшение частоты сердечных сокращений утром (Feek C. M., Edwards C. R. W., 1988). Но данные признаки полностью исчезают летом. A. Baumgartner et al. (1996) считают, что при депрессии отмечаются изменения в интрацеллюлярном метаболизме тироксина. Хотя есть данные, согласно которым при САР нет нарушений со стороны функционирования щитовидной железы и при светотерапии профили тиреоидных гормонов не меняются (Bauer M. S. et al., 1993). Нельзя исключать, что причинно-следственные отношения между клинической симптоматикой, течением САР и нарушениями функции щитовидной железы могут быть более

глубоки, чем это представляется сейчас (Bauer M. S. et al., 1993; Coiro V. et al., 1994).

В последние годы в литературе развернулась активная дискуссия в отношении коморбидных взаимоотношений CAP. Установлена связь миофасциальных лицевых болей и сниженного настроения, которым свойственно содружественное сезонное колебание с усилением клинических проявлений в течение более «темных» месяцев, что может быть объяснено наличием общих патогенетических факторов (Gallagher R. M. et al., 1995).

Высказывается предположение о том, что CAP может быть подтипом аффективных расстройств, который тесно связан с алкоголизмом (Avery D. H. et al., 1998). Предполагается, что алкоголизация может носить сезонный паттерн (McGrath R. E., Yahlia M., 1993) и северные широты могут являться уникальным этиологическим фактором в увеличении случаев токсикомании вследствие более резкого воздействия окружающей среды: низкие температуры, непривычный цикл «день – ночь» (Paschane D., 1998). Предпринимались попытки найти общий генетический дефект (кодирование триптофан-гидроксилазы) в случае CAP, обсессивно-компульсивных расстройств, биполярного аффективного расстройства, нервной анорексии, панического расстройства и алкоголизма, поскольку считается, что при всех этих расстройствах важную роль играют нарушения в обмене серотонина. Но убедительных доказательств единых генетических и патогенетических нарушений при этих расстройствах найдено не было (Han L. et al., 1999).

Тем не менее в литературе широко обсуждаются возможные общие серотонинергические дисфункциональные изменения при CAP, атипичной депрессии, предменструальном синдроме и нарушении пищевого поведения на основании единых пищевых паттернов при этих расстройствах (Wallin M. S., Rissanen A. M., 1994). На тесную связь CAP с булимией и нервной анорексией указывают многие авторы, считая такую ассоциацию типичной для 30 % CAP-пациентов, при этом подчеркивая эффективность именно яркого света (2500 люкс) при лечении нарушений пищевого поведения (Fornari V. M. et al., 1989; Levitan R. D. et al., 1994; Blouin A. G. et al., 1996; Lam R. W. et al., 2000).

Подчеркиваются возможные общие серотонинергические механизмы в клинических проявлениях (заметное усиление симптоматики зимой, увеличение веса, аппетита, стремление к углеводам) нервной булимии и CAP (Ghadirian A. M. et al., 1999).

Эти же авторы обнаружили, что в случае нарушений пищевого поведения в 27 % отмечалось и наличие CAP, причем из них 71,4 % соответствовали критериям (DSM-III-R) нервной булимии, 18,6 % – нервной анорексии и 10 % не имели точно определенного расстройства пищевого поведения. N. P. Gruber, S. C. Dilsaver (1996) показали наличие ассоциации CAP и нарушений пищевого поведения в 25,5 % случаев. Другие исследователи подчеркивают, что для CAP-пациентов характерно употребление в большей степени сладостей (конфет) при эмоционально стрессовых ситуациях и при наличии угнетенного настроения, что отличает их от лиц с нарушением пищевого поведения (Krauchi K. et al., 1997). Следует отметить, что именно высокое потребление конфет во второй половине дня признается лучшим предиктором из 26 клинических признаков эффективности светотерапии при CAP (Krauchi K. et al., 1993).

Отмечается высокое сочетание дисфорического расстройства поздней лютеиновой фазы (late luteal phase dysphoric disorder – LLPDD) и CAP – в 38 % случаев пациентки с LLPDD выявляют признаки CAP, а у женщин без признаков LLPDD CAP обнаруживалось в 8 % (Maskall D. D. et al., 1997).

Сезонность становится все более и более признанной категорией и при других психических и поведенческих расстройствах, включая паническое расстройство (Marriott P. F. et al., 1994), обсессивно-компульсивное расстройство (Yoney T. H. et al., 1991) и посттравматическое расстройство (Solt V. et al., 1996). Отмечается высокая коморбидность CAP и синдрома гиперактивности с дефицитом внимания – до 19,1 % (Levitan R. D. et al., 1999), сезонного аффективного расстройства и синдрома хронической усталости – до 37 % (Terman M. et al., 1998).

Таким образом, вышеуказанные данные свидетельствуют о сложных дифференциально-диагностических проблемах при сезонных аффективных расстройствах и суб-CAP. Дальнейшего пристального внимания исследователей требуют и вопросы коморбидных соотношений при CAP и суб-CAP не только с другими психическими и поведенческими расстройствами, но и, вероятно, с соматоневрологическими расстройствами. Предстоит уточнить уровень коморбидных соотношений и механизмы такого «соседства». Учет коморбидных соотношений в этих случаях может позволить врачам более успешно решать лечебно-профилактические вопросы.



### 3.6. Дискуссионные вопросы этиологии и патогенеза САР

До сих пор этиология и патогенез САР остаются до конца неизвестными. Исследования в отношении этиологии и патогенеза САР исторически тесно связаны с механизмами действия светотерапии. Первые теории были сосредоточены на цикле «свет – темнота» или фотопериодических (касающихся длины дня) механизмах, которые регулируют сезонные ритмы у животных (Rosenthal N. E. et al., 1984). Предполагалось, что пациенты с САР были не способны приспособиться к более короткому зимнему фотопериоду. Было показано, что распространенность САР увеличивается в более северных широтах, где фотопериод зимой короче (Potkin S. G. et al., 1986; Rosen L. N. et al., 1990). Успех первого исследования эффектов светотерапии, когда САР-пациентов подвергали ежедневному воздействию яркого (2500 люкс) света в интервале от 6.00 до 9.00 утра и от 18.00 до 21.00 вечера (или с 16.00 до 19.00 вечера), по мнению исследователей, объяснялся продлением зимнего фотопериода и моделированием летнего дня (Rosenthal N. E. et al., 1984). Однако последующие исследования показали, что и однократное воздействие яркого света (2500 люкс по 2 часа ежедневно) было достаточным для антидепрессивного результата (Terman M. et al., 1989). Кроме того, как это уже обсуждалось выше, различные исследования показали противоречивое, незначительное или полное отсутствие влияния широты на распространенность САР (Levitt A. J. et al., 1997; Blazer D. G. et al., 1998). Появились указания на то, что корреляция между фотопериодом и САР меньше, чем предварительно предполагалось (Mersch P. P. et al., 1999).

Поэтому внимание исследователей было обращено на нарушение циркадианной ритмики при САР, точнее – на смещение (замедление или ускорение) фаз циркадианного ритма (Lewy A. J. et al., 1985, 1988, 2007) – phase-shift hypothesis или уменьшение амплитуды циркадиантных ритмов (Czeisler C. A. et al., 1987), которые могли бы быть исправлены соответственно рассчитанными по времени приложения и длительности воздействиями яркого света, поскольку свет – это наиболее мощный задаватель ритма (Czeisler C. A., Gooley J. J., 2007) или синхронизирующий фактор. Предположения о нарушении циркадиантных ритмов при САР «выросли» из циркадиантных теорий (смещение циркадиантных стадий) аффективных расстройств (Papoušek M., 1975; Kripke D. F. et al., 1978; Wehr T. A., 1979;

Kripke D. F., 1983). A. J. Lewy et al. (1985, 1988) предположили, что при САР на авансцену выходят внутренние циркадиантные ритмы, которые характеризуются отсроченными стадиями относительно внешних часов или других ритмов (типа «сон – бодрствование»). Согласно этой гипотезе задержки фаз внутренних циркадиантных ритмов (секреции мелатонина, температуры тела и др.), утренняя световая терапия должна быть эффективнее вечерней, так как «патогенетически» корректирует циркадиантные стадии (смещает фазы циркадиантных ритмов на более раннее время). Последующие работы частично подтвердили это предположение (Lewy A. J. et al., 1987, 1998). Однако в недавнем исследовании 68 пациентов с САР, проведенном A. J. Lewy et al. (2006), лишь у 71 % из них была установлена фактическая задержка фазы секреции мелатонина, а у 29 % было обнаружено ускорение фазы, то есть распространенность подтипа с ускорением фазы оказалась существенно выше, чем предполагалось ранее.

Результаты других проводимых во всем мире исследований в отношении нарушения хронобиологических характеристик при САР и сравнивающих эти нарушения в периоды аффективных фаз и ремиссий у САР-пациентов, а также с хронобиологическими, эндокринологическими, нейрофизиологическими и другими характеристиками здоровых людей оказались весьма противоречивыми и непоследовательными. Исследования циклов «отдых – активность», «сон – бодрствование», основанные на данных актиграфии, выявили снижение уровня инфрадианной стабильности и ослабление процесса адаптации циркадиантных ритмов к 24-часовым суткам, а также достоверную задержку фазы по сравнению со здоровыми (Teicher M. H. et al., 1997; Winkler D. et al., 2005, 2007). В другом исследовании было обнаружено, что циркадиантный ритм базальной температуры тела был не более отсроченным у пациентов с САР, чем в норме (Eastman C. I. et al., 1995). N. E. Rosenthal et al. (1990) не нашли различий в 24-часовом профиле базальной температуры тела в группе САР-пациентов и контроле до и после световой терапии зимой. Не было обнаружено и отличий в 24-часовом циркадианном профиле различных гормонов в плазме крови (кортизол, пролактин и тиреотропин) между САР-пациентами и контролем до и после световой терапии (Ogen D. A. et al., 1996). По данным К. В. Даниленко (2009), яркий утренний свет способен потенцировать выработку половых гормонов (лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормона и пролактина).

Согласно гипотезе задержки стадии, вечерняя или полуденная светотерапия не должны иметь существенного антидепрессивного влияния при САР. Многие исследования действительно подтверждают лучший эффект утренней светотерапии по сравнению с вечерней (Terman M. et al., 1998; Lewy A. J. et al., 1998; Thompson C. et al., 1999; Gaynes B. N. et al., 2005). Но есть работы, показывающие, что вечерняя светотерапия более эффективна, чем плацебо (Terman M. et al., 1998), или столь же эффективна, как и утренняя светотерапия (Eastman C. I., 1998).

Противоречивые данные этих работ, вероятно, объясняются несколькими факторами. Большинство исследований основываются на небольших выборках и используют непродолжительные сроки наблюдения; кроме того, есть трудности в сопоставлении результатов, полученных в разных исследованиях на достаточно гетерогенных популяциях больных (например, некоторые исследования охватывают пациентов с САР с выраженной гиперсомнией, которые могут более вероятно выявлять отсроченные стадии циркадианных ритмов, но не все САР-пациенты характеризуются гиперсомнией). Ряд исследований опирается на изучение амбулаторных пациентов, у которых измерение базисной температуры тела неточно отражает эндогенный циркадианный ритм этого показателя из-за маскирующего влияния окружающей среды. Ритм синтеза мелатонина, например, также может быть замаскирован внешним освещением. Другой важный фактор – ориентация на средние данные, в то время как циркадианная ритмика может носить сугубо индивидуальный характер: например, световая терапия в одно и то же время может приходиться на различные индивидуальные стадии циркадианной ритмики у разных пациентов – разница может составлять до 5 часов (Terman M., 1998), и тем самым изменение циркадианной ритмики у конкретного человека может быть весьма различным.

Следует отметить, что даже удаленность пациента от источника света играет роль в величине смещения циркадианных стадий (сидящий ближе к свету получает большую интенсивность света), даже если смещение циркадианной стадии не имело никакого отношения к ответу на светотерапию. Так как существуют пациенты с САР, которые не имеют доказанных отсроченных стадий циркадианных ритмов или которым не требуется изменение этих стадий для клинического ответа на светотерапию, а сама светотерапия может быть эффективна при различных режимах и графиках экспозиции, то, вероятно, циркадианные меха-

низмы не могут быть единственным объяснением этиологии и патогенеза САР.

Другие исследовательские направления сосредоточили свои усилия на изучении нейротрансмиттерных или нейрогормональных систем при САР, включая изучение таких нейрогормонов и нейротрансмиттеров, как мелатонин (Jacobsen F. M. et al., 1989), серотонин, норадреналин и дофамин (Depue R. A. et al., 1988, 1989). Эти вещества также очень тесно связаны с циркадианными механизмами, играющими важную роль в патогенезе САР. *Мелатонин* – гормон, синтезируемый из триптофана и секретлируемый эпифизом в ночное время. Биологическая роль мелатонина до сих пор окончательно не выяснена, но известно, что мелатонин является биологически активным нейрогормоном, обладающий весьма широким диапазоном биологического действия и имеющий непосредственное отношение к регулированию биологических ритмов человека (Кочетков Я. А., 2007; Arendt J., 1998; 2006; Lewy A. J., 2007). Известно, что мелатонин играет критическую роль как посредник между терморегуляцией и системой пробуждения (Krduchi K., 2007).

Секреция мелатонина контролируется двояким образом. С одной стороны, она регулируется биологическим циркадианным пейсмекером (pacemaker), расположенным в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. С другой стороны, секреция мелатонина может быть также непосредственно подавлена воздействием яркого света (особенно его синей спектральной частью). Световое раздражение, падающее на глаза через Tractus Retinohypothalamikus, передается на СХЯ, и наконец, через продукцию либеринов и статинов воздействие оказывается как на эпифиз, продуцирующий мелатонин, так и на другие эндокринные железы. Кроме того, эпифиз и гипоталамус связаны опосредованно по нижнему дополнительному пути через цепочку «СХЯ → медиальное коленчатое тело → ретикулярная формация → верхний шейный ганглий» (Murphy D. G. M., 1993). Мелатонин, в свою очередь, обладает способностью регулировать светочувствительность сетчатки за счет ингибирования колбочковой светочувствительности (Даниленко К. В., 2009).

В 1980 г. группа американских ученых во главе с А. J. Lewy опубликовала статью о том, что свет «включает» и «выключает» процесс синтеза мелатонина, названного «ночным гормоном» или «посланцем темноты» не только у млекопитающих, о чем было известно давно (Niles L. P. et al., 1979; Hoffman K., 1981), но

и у человека. Правда, при этом нужен более яркий свет. Предполагалось, что в зимнее время при сокращении светового дня увеличивается синтез мелатонина, что влечет за собой признаки зимней депрессии. Это открытие собственно и привело к началу использования яркого света в лечении пациентов с зимней депрессией (Lewy A. J., 1982) и к первому систематическому изучению эффекта светотерапии у пациентов с САР (Rosenthal N. E. et al., 1985).

Сезонные изменения в поведении, отмечаемые у многих животных, связаны с продолжительностью секреции мелатонина, которая отражает фотопериод. Ночная продолжительность секреции мелатонина у человека отражает изменения в фотопериоде (Wehr T. A., 1991). При использовании группы контроля, живущей в «натуралистических условиях», было показано, что между летними и зимними профилями мелатониновой секреции нет разницы, и возможно, что искусственный свет, используемый в помещении, может подавить мелатониновый ответ на сезонные изменения в фотопериоде (Wehr T. A. et al., 1995). В 1995 г. S. M. Webb, M. Puig-Domingo предложили считать пониженный уровень ночного мелатонина в качестве маркера для БДР.

Экспериментальные исследования мелатониновой гипотезы не всегда подтверждали ее истинность (Rosenthal N. E. et al., 1988; Wirz-Justice A. et al., 1990). Например, согласно данным S. A. Checkley et al. (1993) и T. Partonen et al. (1996), 24-часовой ритм синтеза мелатонина зимой не имеет никаких отличий между САР-пациентами и группой контроля и не изменяется при световой терапии. T. A. Wehr et al. (1986) показали, что одного подавления секреции мелатонина недостаточно, чтобы произвести антидепрессивный терапевтический ответ.

Противоречивые данные получены в отношении взаимоотношений антидепрессантов и уровня мелатонина. Было обнаружено, что флуоксетин при лечении САР-пациентов и при приеме этого препарата здоровыми людьми уменьшал в обеих группах уровень мелатонина, в отличие от действия ТЦА и флувоксамина, которые, наоборот, увеличивают уровень свободного мелатонина в крови (Childs P. A. et al., 1995).

*Атенолол* – адреноблокатор длительного действия, способный подавлять секрецию мелатонина, не был эффективен у пациентов с САР (Rosenthal N. E. et al., 1988). Недавние исследования обнаружили, что пропранолол – коротко действующий бета-адреноблокатор, подавляющий синтез мелатонина, если да-

вать его в утреннее время и тем самым подавлять раннеутреннюю секрецию мелатонина, также как это делает яркий свет, может быть эффективен при САР (Schlager D. S., 1994).

Для лечения САР пытались использовать непосредственно мелатонин. В одном исследовании давали 5 мг мелатонина утром или вечером, но эффекта отмечено не было (Wirz-Justice A. et al., 1990). Напротив, при назначении доз мелатонина в меньшем или большем объеме, чем физиологическая доза, в определенное время, с целью смещения циркадианных стадий у пациентов с САР, был обнаружен положительный антидепрессивный эффект. При этом хронобиологический эффект мелатонина, данного пациенту вечером, соответствовал хронобиологическому эффекту яркого света, экспонированного утром (Lewy A. J. et al., 1998, 2007).

Одно из недавних исследований отчасти подтверждает фотопериодическую и мелатониновую гипотезы САР. При сравнении пациентов с контрольной группой только САР-пациенты имели существенное сезонное изменение их «тускло-светового» профиля ночной секреции мелатонина. Это предполагает то, что пациенты с САР, а не контроль, отвечают на сезонные фотопериодические сигналы (Lam R. W., Levitan R. D., 2000). Эти данные говорят о том, что участие мелатонина и фотопериодических механизмов в патогенезе САР нельзя полностью отрицать (Schlager D. S., 1994; Lam R. W., Levitan R. D., 2000). Результаты различных исследований позволили сделать вывод о том, что в патофизиологии САР, вероятно, большую роль следует отвести нарушениям в моноаминовых нейротрансмиттерных системах (Lam R. W., Levitan R. D., 2000).

Однако при обсуждении нейротрансмиттерной гипотезы в отношении этиологии и патогенеза САР необходимо упомянуть некоторые важные методические проблемы. Главные моноаминовые нейротрансмиттеры, вовлеченные в патогенез аффективных расстройств (серотонин, дофамин и норадреналин), функционально связаны между собой на многих уровнях, поэтому трудно предположить, что изолированные нарушения в функционировании отдельной нейротрансмиттерной системы ответственны за возникновение САР. Кроме того, большее внимание исследователей к отдельным нейротрансмиттерам, вовсе не означает, что другие нейромедиаторы (например, ацетилхолин, глутамат, гамма-аминомасляная кислота и т. д.) не играют ника-

кой роли в патологических механизмах, участвующих в клиническом оформлении аффективных расстройств.

**Участие серотонина в патогенезе САР.** В последние годы особенно активно обсуждается роль серотонина в патогенезе АР вообще и САР, в частности. Серотонин – нейротрансмиттер, который, несомненно, участвует в каскадных сложнзависимых процессах, затрагивающих различные нейротрансмиттерные системы при аффективных расстройствах. Интересным представляется тот факт, что серотонин даже в норме показывает сезонные вариации в своем метаболизме (Языков К. Г., 2000; Lacoste V., Wirz-Justice A., 1989). Именно для серотонина, в сравнении с другими моноаминами, описаны наибольшие сезонные флуктуации (Asberg M., 1981).

Содержание серотонина в гипоталамусе (исследования проводились на мозге умерших больных) имеет сезонные колебания: при этом самые низкие уровни отмечались в декабре и январе (Carlsson A. L., 1980). Учитывая роль гипоталамического серотонина в организации пищевого поведения, эти сезонные колебания серотонина могут объяснять тенденцию САР-пациентов к увеличенному потреблению углеводов и увеличение веса в течение зимних депрессивных эпизодов. Обнаружение низких уровней основных метаболитов серотонина в цереброспинальной жидкости весной при сравнении с контролем может свидетельствовать об уменьшении количества серотониновых нейронов и дисбалансе в функционировании транспортной системы, ответственной за экскрецию метаболитов серотонина, и возможно, о совокупной уменьшенной серотонинергической активности мозга зимой и весной (Asberg M., 1981; Brewerton T. D. et al., 1988). Гормональная система человека теснейшим образом связана с серотонинергической системой. Нейроэндокринные исследования (изучались пролактин, гормон роста, АКТГ, кортизол), проводимые с применением агонистов серотонина, подтвердили наличие серотонинергической дизрегуляции при САР. Кривая гормонального ответа в ответ на введение агонистов серотонина была более усеченной, чем в контроле (Jacobsen F. M. et al., 1987, 1994; Schwartz P. J. et al., 1997; Yatham L. N. et al., 1997). САР-пациенты в сравнении со здоровыми особым образом реагируют на агонист серотонина мета-хлорфенилпиперазин (*meta-chlorophenylpiperazin m-PP*): первые реагируют эйфорией, активацией, уменьшением тяги к углеводистой пище, в то время как вторые реагируют сонливостью и

седацией. После проведения светотерапии реакция САР-пациентов на введение мета-хлорфенилпиперазина нормализовалась, что также отражает нарушение серотонинергической функции при САР (Jacobsen F. M. et al., 1994; Levitan R. D. et al., 1998). Эта своеобразная реакция на мета-хлорфенилпиперазин была предложена как маркер зимней депрессии в рамках САР (Schwartz P. J. et al., 1997).

В отношении САР оказалось эффективным лечение предшественниками серотонина (например, триптофаном) (McGrath R. E. et al., 1990; Lam R. W. et al., 1997), СИОЗС (например, флуоксетином, сертралином, циталопрамом, эсциталопрамом) (Lam R. W. et al., 1995, 2006; Moscovitch A. et al., 1995; Partonen T., Lonnqvist J., 1996; Thorell L. H. et al., 1999; Pjrek E. et al., 2007) и препаратами, индуцирующими выброс серотонина (например, d-fenfluramin – фенфлурамин) (O'Rourke D. et al., 1989).

Интересными представляются данные о влиянии флуоксетина на нейрональную активность супрахиазматических ядер гипоталамуса, что свидетельствует о возможном модулирующем действии СИОЗС на циркадианную ритмику (Sprouse J. et al., 2007). На основании большинства исследований складывается впечатление о заинтересованности 5-HT<sub>2C</sub> или 5-HT<sub>7</sub> (возможно, и 5-HT<sub>1D</sub>) рецепторов в патогенезе САР (Levitan R. D. et al., 1998; Schwartz P. J. et al., 1999).

Уровень *L-триптофана* – аминокислотного предшественника серотонина, также имеет сезонный профиль с пиком в апреле и заметным снижением летом (Wirz-Justice A., Richter R., 1979; Swade C., Coppin A., 1980). Это может быть связано просто с сезонными диетическими особенностями. Неясно, почему уровни триптофана самые высокие, когда уровни 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA – 5-hydroxyindolacetic acid – основной метаболит серотонина) самые низкие, если учитывать тот факт, что серотонин синтезируется из триптофана. Интересно и то обстоятельство, что САР-пациенты после приема углеводистой пищи отмечают общую активацию, а в группе контроля в этом случае, наоборот, отмечалась седация (Rosenthal N. E., 1989), что может быть связано с измененным метаболизмом триптофана и серотонина у САР-пациентов. Кроме того, углеводы, поступаемые с пищей, увеличивают синтез серотонина (Fernstrom J. D., Wurtman R. J., 1971; Wurtman R. J., 1982).

Наконец, исследования, использующие процедуру триптофанового истощения, при которой осуществляется управление уровнем триптофана в крови (возможно, уровнем серотонина в мозге), показали, что антидепрессивное влияние светотерапии может быть полностью изменено, если уровень триптофана в крови быстро уменьшается (Lam R. W. et al., 1996; Neumeister A. et al., 1997). Позитронно-эмиссионная томография показала заметное уменьшение синтеза серотонина в ответ на протокол истощения триптофана (Benkelfat C., 1995). Атипичные депрессивные признаки типа «жажды» углеводов особенно чувствительны к протоколу истощения триптофана, что подтверждает серотонинергическое посредничество в клинической реализации атипичных признаков. Эти результаты также указывают на серотонинергические механизмы световой терапии CAP (Neumeister A. et al., 1997). Но есть и прямо противоположные исследования. Например, A. Neumeister et al. (1998) показали, что если в летней ремиссии у CAP-пациентов применить процедуру истощения триптофана, то депрессивные признаки возвращаются. Другие исследователи не подтвердили этого (Lam R. W. et al., 2000). Ряд исследований доказали антидепрессивный эффект триптофана (McGrath R. E. et al., 1990; Ghadirian A. M. et al., 1998). Пациенты с несезонной депрессией также показывают чувствительность к истощению триптофана, что ставит под вопрос специфичность CAP (Bremner J. D. et al., 1997).

Немногочисленные исследования по визуализации головного мозга с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) у пациентов, не получающих фармакотерапию, во время их зимней депрессии выявили редукцию функции переносчиков серотонина в их головном мозге (Willeit M. et al., 2000). Эти изменения наиболее отчетливо проявляются в таламусе и гипоталамусе, что также было обнаружено у пациентов с несезонными атипичными депрессиями (Lehto S. et al., 2006).

Недавнее исследование обнаружило сезонную ундуляцию плотности транспортеров серотонина в различных регионах мозга человека. При этом выявилось, что более высокая плотность транспортеров серотонина связана с более низким синаптическим уровнем серотонина и более низкими показателями ежедневной инсоляции. Возможно, что этот физиологический механизм может участвовать в сезонной ундуляции нормального и патологического поведения (Praschak-Rieder N. et al., 2008).

По мнению R. W. Lam, R. D. Levitan (2000), имеются существенные свидетельства в пользу циркадианных нарушений при CAP и серотонинергической гипотезы в этиологии CAP, но противоречивые результаты исследований указывают на то, что CAP – биологически гетерогенное расстройство. Необходимы дальнейшие исследования молекулярных механизмов циркадианных часов и механизмов ретикулярной фототрансдукции с целью более полного понимания этиологии и патофизиологии CAP.

**Участие норадреналина в патогенезе CAP.** A. Neumeister et al. (1998), применив процедуру истощения триптофана и катехоламинов у CAP-пациентов, у которых в результате светотерапии отмечалась ремиссия, обнаружили, что оба протокола исследования повлекли за собой возвращение депрессии. Исследование было подкреплено протоколом «имитации истощения триптофана или катехоламинов». Эти данные указывают на роль в патофизиологии CAP не только серотонина, но и катехоламинов.

Одна из гипотез того, почему при сезонных аффективных расстройствах наблюдаются такие атипичные для классической депрессии признаки, как гиперсомния и увеличенный аппетит (вместо бессонницы и отсутствия аппетита), заключается в том, что CAP-пациенты находятся в состоянии центрального гипобуждения (гиповозбуждения), в то время как пациенты с меланхолической депрессией находятся в состоянии центрального гиперобуждения (гипервозбуждения). CAP-пациенты имеют тенденцию к более низкой концентрации норадреналина, чем в контроле или после светотерапии, и более пологую кривую ответа на серотонин- и  $\alpha_2$ -норадренергический агонист метаклорфенилпиперазин (Schwartz P. J. et al., 1997) как после светотерапии, так и без нее. Другие исследования, наоборот, нашли увеличение в плазме уровня норадреналина или уровня его оборота после светотерапии (Skwerer R. G. et al., 1988; Anderson J. L. et al., 1992). K. Krauchi et al. (1987, 1990) отмечают, что норадреналин выступает как вещество, оказывающее противоположное по отношению к серотонину действие, и возможно, эффект светолечения связан с влиянием на ретикулярный механизм, который инициирует уменьшение реализации воздействия норадреналина (редуцированный альфа<sub>2</sub>-адренорецепторный механизм) и/или увеличение реализации воздействия серотонина в среднем гипоталамусе. Это приводит к метаболическому сдвигу в сторону мобилизации энергии и исчезновению атипичных симптомов при CAP. M. V. Rudorfer et al. (1993) не обнару-

жили в своих исследованиях каких-либо отклонений в серотонинергических, норадренергических и дофаминергических функциях у САР-пациентов.

Эти противоречивые данные также предполагают необходимость дальнейших исследований с целью определения роли норадреналина в этиологии и патогенезе САР.

**Участие дофамина в патогенезе САР.** В отношении роли дофамина в патогенезе САР существует лишь небольшое количество исследований. Есть несколько косвенных свидетельств причастности дофаминергической системы к патогенезу САР. Уменьшение секреции гормона гипофиза пролактина (также сезонно-зависимое) может быть следствием уменьшения стимулирующего действия серотонина или дофамина у САР-пациентов (Derue R. A., 1989). R. A. Derue et al. (1988) обнаружили, что у САР-пациентов отмечается более частое моргание, что может отражать дефицит дофаминергической системы.

Хотя другие исследователи не подтвердили этого, сравнивая САР-пациентов со здоровыми, но предположили наличие связи между светотерапией и механизмами, регулирующими частоту моргания, по крайней мере, у женщин с САР, находящихся в пременопаузальном периоде. Светотерапия в этих случаях уменьшала частоту моргания (Barbato G. et al., 1993). В пользу дофаминергической дисфункции при САР свидетельствует изменение терморегуляции. По сравнению с контролем САР-пациенты выявляют редуцированную реакцию потери тепла зимой. Это явление нормализуется после светотерапии и в эутическом летнем состоянии (Arbisi P. A. et al., 1989, 1994).

**Дофамин** – главный ретинальный трансмисмиттер, вовлеченный в световой ответ. D. A. Oren (1991) считает, что светотерапия может быть эффективна в случае САР за счет стимулирования производства ретинального дофамина.

В этом отношении среди различных компонентов дофаминовой системы особое значение могут иметь D<sub>4</sub>-рецепторы. Результаты исследований методом электроретинографии (ЭРГ) свидетельствуют о редукции амплитуды В-волн у пациентов с САР, что может отражать низкий уровень дофаминергической активности в сетчатке (Hebert M. et al., 2004), который, в свою очередь, связан с гипофункциональным вариантом гена дофаминовых рецепторов (DRD4) (Asghari V. et al., 1995).

Есть свидетельства об измененной (уменьшенной) световой ретинальной чувствительности у САР-пациентов (особенно у

женщин) по сравнению с контролем, которая может быть полностью изменена при светотерапии (Lam R. W. et al., 1992; Ozaki N. et al., 1995). Рядом авторов была выдвинута гипотеза пониженной чувствительности сетчатки глаз к свету при САР (Reme C. et al., 1990). Одно из исследований, использующее процедуру пороговой темновой адаптации, наоборот, показало гиперчувствительность к свету в зимнее время у САР-пациентов по сравнению с контролем (Terman J. S., Terman M., 1999). Другие исследователи не нашли изменений чувствительности сетчатки к свету (Oren D. A. et al., 1993). Кроме того, попытки лечения L-допа, объединенного с карбидопа, не привели к существенному клиническому улучшению у САР-пациентов (Oren D. A. et al., 1993).

Некоторые частые симптомы зимней депрессии (тяга к углеводистой пище, слабость, утомляемость) также могут быть объяснены с позиции дисбаланса дофаминергической активности. Например, с высокой долей вероятности предполагается, что нарушение активности дофамина влияет на функцию вознаграждения (субъективно воспринимаемого как чувство удовлетворения) от употребления вкусной пищи при САР (Levitan R. D., 2007).

Интересные данные опубликованы в работе R. D. Levitan et al. (1999), согласно которым взрослые с остаточными проявлениями синдрома гиперактивности с дефицитом внимания (особенно женщины с импульсивными характеристиками) проявляли очень высокую сезонность по шкальным оценкам. Модель этих расстройств предполагает дофаминергический дефицит (Laufer M. W. et al., 1957). Недавние исследования с нейровизуализацией обнаружили глобальное уменьшение мозгового метаболизма и при дефиците внимания (Zametkin A. J. et al., 1990), и в случае САР (Cohen R. M. et al., 1992). Кроме того, нейровизуализационные методы позволили выявить снижение количества доступных участков связывания стриарного переносчика дофамина у пациентов с САР (Neumeister A. et al., 2001).

В целом данные отдельных исследований позволяют предположить возможность того, что САР (во всяком случае его зимний вариант) – это состояние хронического дофаминергического дефицита, еще более усиливающееся при недостатке света в зимнее время.

**Генетические исследования в отношении САР.** Все больше свидетельств появляется в пользу того, что один или более генетических факторов определяют уязвимость или, наоборот, толерантность по отношению к сезонности и САР.

Подтверждением этому являются исследования, проведенные на различных этнических группах. Исходя из предположения, что исландское население, многие столетия проживавшее в суровых условиях, возможно, подверглось генетическому отбору в пользу более адаптированных к длинной арктической зиме, ряд исследователей (Magnusson A., Stefansson J. G., 1993; Magnusson A., Axelsson J., 1993) изучили распространенность сезонной депрессии в Исландии и в группе взрослых в провинции Манитоба (Канада) – по происхождению выходцев из Исландии. Среди этих групп населения распространенность САР была намного ниже, чем среди населения восточного побережья США, несмотря на проживание в более северных широтах. Это согласуется с генетической моделью сезонности и предполагает возможные генетические защитные факторы в исландском населении.

Близнецовые исследования (генетический анализ 4639 взрослых монозиготных и дизиготных близнецов в Австралии, с использованием опросника SPAQ и мультивариантных статистических методов) показывают, что генетический фактор может определять от 29 до 65 % и даже 83 % разницы в оценке сезонности (Madden P. A. F. et al., 1996).

Проводилась оценка взаимосвязи пола и генетической предрасположенности к сезонным колебаниям настроения (анкетный опрос 339 пар близнецов). Генетическая составляющая сезонной нестабильности настроения была оценена как 69 % у мужчин и 45 % у женщин (Jang K. L. et al., 1997). Колебания длительности сна, социальной активности, настроения, аппетита и энергии в течение года могут обуславливаться добавочными генетическими влияниями как у мужчин, так и женщин. Но авторами указанного исследования подчеркивалось, что, вероятно, генетические факторы, определяющие сезонные флуктуации биологических и психических функций у человека, могут быть различными у мужчин и женщин.

Можно предположить, что, вероятно, существуют генетические основания для возникновения САР, а сезонность является наследуемой чертой. Генетическое предрасположение к сезонности связано с атипичными вегетативными симптомами депрессии: повышенным аппетитом, гиперсомнией, увеличением веса. Именно эти признаки являются предикторами хорошего ответа на светотерапию при лечении САР (Oren D. A. et al., 1992; Lam R. W., 1994).

С генетической точки зрения, расстройства настроения типа САР могут представлять собой фенотипический комплекс или расстройства типа «спектра».

Недавние исследования показали, что изменения в генах, воздействующих на метаболизм серотонина (например, ген серотонин-транспортера и ген, контролирующий тироксин-гидроксилазу) могут отличать САР-пациентов от группы контроля (Rosenthal N. E. et al., 1998). Особенно активно в литературе обсуждается связь между САР и полиморфизмом гена переносчика серотонина (5-HTTLPR – serotonin-transporter-linked polymorphic region) (Rosenthal N. E. et al., 1998; Johansson C. et al., 2003). Однако в наиболее крупном исследовании по поводу корреляции между полиморфизмом 5-HTTLPR и САР позитивной связи между ними не было обнаружено (Johansson C. et al., 2003), как и не была подтверждена связь полиморфизма 5-HTTLPR с повышенной уязвимостью к депрессии в недавно опубликованном метаанализе (Risch N. et al., 2009).

Найдена ассоциация между САР и геном 1438G/A, ответственным за полиморфизм 5-HT<sub>2</sub>а-рецепторов (Epoch M. A. et al., 1999); 218С аллелем триптофан-гидроксилазы и САР у пациенток с булимией (Levitan R. D. et al., 1999). Однако N. Ozaki et al. (1996) обнаружили отсутствие какой-либо ассоциации между САР и геном, контролирующим 5-HT<sub>2</sub>А серотониновые рецепторы. Вероятнее всего, в этиопатогенезе АР, и в том числе с сезонным паттерном, заинтересованы различные гены, что делает задачу по их идентификации весьма сложной и интригующей.

В недавней работе, посвященной хронобиологии и нейробиологии зимнего САР, R. D. Levitan (2007) также подчеркивает, что САР следует рассматривать как комплексное заболевание, обусловленное взаимодействием нескольких факторов предрасположенности и воздействием окружающей среды.

**Другие гипотезы этиологии и патогенеза САР.** Согласно эволюционным взглядам, симптомы САР, включая гиперсомнию и увеличение веса, могут отражать генетически запрограммированную попытку сохранить энергию в течение предсказуемых периодов года, характеризующихся недостатком пищи. Попытка своеобразного сохранения энергии в зимние месяцы может рассматриваться и в контексте сезонных репродуктивных циклов. В умеренном климате исчезновение симптомов САР в весенний и ранний летний периоды может в определенной мере «гарантировать» пик рождений в конце зимы или ранней весной

(Davis C., Levitan R. D., 2005). Повышение веса при зимней депрессии также может рассматриваться с точки зрения «сезонно-экономного фенотипа» (Levitan R. D. et al., 2006).

Следует упомянуть еще одну интересную гипотезу, касающуюся этиологии и патогенеза САР, которая может объяснять гетерогенность в клинических, нейрохимических, генетических, нейроэндокринологических, физиологических и других проявлениях при САР – гипотезу двойной уязвимости. Согласно этой гипотезе, САР – это следствие воздействия комплекса факторов, определяющих повышенную чувствительность к сезонности («сепарированной сезонности»), и факторов, ответственных за развитие депрессии. Каждый из этих комплексных факторов может иметь различные патофизиологические механизмы (Young M. A. et al., 1991, 1992; Lam R. W. et al., 2000).

Другая гипотеза предполагает, что для возникновения зимней депрессии необходима констелляция генетической уязвимости, широты места жительства и «географической мобильности» конкретного человека (Eagles J. M. et al., 1996). Значимую роль здесь могут играть адаптационные возможности организма, служащие мерой индивидуального здоровья (Казначеев В. П., 1980). R. W. Lam, A. J. Levitt (1999) отмечают возможную роль в патогенезе САР психологических механизмов и личностных факторов.

Основные гипотезы, предложенные для САР (мелатониновая, фазового сдвига циркадианного ритма, дисфункции в серотонинергической системе, генетической уязвимости), не являются взаимоисключающими. Современные исследования показывают важные соотношения между серотонином и циркадианными ритмами. Прямые и косвенные серотонинергические проективные пути от ядер шва межучного мозга вовлечены в неоптическую передачу сигналов к СХЯ (Morin L. P., 1999), а агонист серотонина может смодулировать фотоответ СХЯ (Ying S. W. et al., 1993). Применение агонистов серотонина способно также перемещать циркадианные ритмы (Prosser R. A. et al., 1990). Эти же результаты могут быть инициированы на уровне ядер шва и могут быть опосредованы другими нейротрансмиттерами (типа гамма-аминобутировая кислота) в СХЯ (Mintz E. M. et al., 1997). Серотонинергические пути также, вероятно, вовлечены в связи между СХЯ и другими отделами мозга, включая гипоталамус, где осуществляется нейроэндокринное регулирование и контролирование функции «сон – бодрствование».

Интересные данные получены в пользу задействованности циркадианных систем при САР на основании исследований молекулярных механизмов регулирования циркадианных ритмов, включая идентификацию генов циркадианных часов, в том числе и у млекопитающих (King D. P. et al., 1997; Koike N. et al., 1998; Partonen T. et al., 2007; Lament E. W. et al., 2007; Kripke D. F. et al., 2009). Получены данные, согласно которым изменения в генах часов затрагивают циркадианные ритмы и у человека – например, полиморфизм генов часов человека связан с суточной активностью (Katzenberg D. et al., 1999). Результаты отдельных исследований, в том числе и на животных моделях, показывают, что наличие мутаций в генах часов могут приводить к поведенческим моделям, свойственным аффективным расстройствам (Turek F. et al., 2005; McClung C. A., 2007).

Полиморфизм генов PERIOD2, NPAS2 и BMAL1 (ARNTL) может быть связан с повышенным риском САР. T. Partonen et al. (2007) проанализировали эти три часовых гена на предмет единичных нуклеотидных полиморфизмов в выборке из 189 пациентов с зимней депрессией и в группе контроля. В результате данного исследования было установлено, что полиморфизм BMAL1, PER2 и NPAS2 связан с САР, однако в совокупности аллельные комбинации единичных нуклеотидных полиморфизмов этих генов оказывают аддитивный эффект, повышая риск развития САР в 4,43 раза в сравнении с другими генотипами и в 10,67 раза в сравнении с протективным генотипом.

Тем не менее, несмотря на предполагаемую высокую заинтересованность часовых генов в патогенезе аффективных расстройств (и в том числе САР), современные исследования далеко не однозначно подтверждают этот тезис (Lament E. W. et al., 2007). Так, согласно данным японского исследования (Kishi T. et al., 2009), полученным на весьма внушительной выборке пациентов (733 пациента с шизофренией, 149 с БАП и 324 с большой депрессией, 795 без психических нарушений в качестве контроля), нарушениям в функционировании генов часов не может быть отведена главная роль в патофизиологии шизофрении, БАП и большой депрессии (во всяком случае эти результаты приложимы к японской популяции).

Накапливается все больше экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что для передачи циркадианных сигналов существуют независимые от зрительных трактов ретинальные пути (Lucas R. J. et al., 1999). Наряду с меланопсином



(Provencio I. et al., 2000, 2002; Hattar S. et al., 2006), содержащимся в специализированных ганглиозных клетках сетчатки, которым отводится важная роль в передаче информации о световом потоке от сетчатки в «главные биологические часы» – супрахиазматические ядра гипоталамуса, криптохромы (фотоактивные пигментные белки в сетчатке млекопитающих) являются потенциальными кандидатами на циркадианные фоторецепторные компоненты (Lucas R. J., Foster R. G., 1999). Криптохром считается не единственным фотопигментом, вовлеченным в обработку светового сигнала (Okamura H. et al., 1999). Недавние исследования показали, что нарушения в функционировании незрительной части ретиногипоталамического пути, связанные с функцией меланопсина, могут играть важную роль в патогенезе САР (Roecklein K. A. et al., 2009). Вероятно, в последующие годы будут предложены более сложные новые циркадианные гипотезы САР уже на молекулярном уровне.

R. W. Lam, R. D. Levitan (2000) признают, что достигнут серьезный прогресс в изучении патогенеза сезонного аффективного расстройства и механизмов действия светотерапии, но существующие противоречивые данные указывают, что, вероятно, как уже подчеркивалось выше, следует признать гетерогенность в этиологии и патофизиологии САР. По мнению этих авторов, противоречивость данных может быть частично связана с диагностическими проблемами, несмотря на признание того факта, что сезонность является более весомым фактором, чем это определено в DSM-IV (Murray G. W. et al., 1999).

Рассмотрение вопросов, связанных с этиологией и патогенезом сезонного аффективного расстройства, показывает, что в этой области в настоящее время нередко соседствуют взаимоисключающие данные. Большой акцент делается на попытку найти «маркерные» показатели (гены, гормоны, нейротрансмиттеры, особенности обмена веществ, физиологические функции, циркадианные ритмы и т. д.), однозначно указывающие на наличие САР или суб-САР. Но, к сожалению, практически отсутствуют данные о комплексных изменениях при САР, не указывается на возможность существования иерархически организованных факторов, способных определять как возникновение, так и клиническое оформление, течение САР и суб-САР.

### 3.7. Особенности лечения САР

**Световая терапия.** Световая терапия, также называемая фототерапией, светолечением или лечением ярким светом – метод, при котором в качестве лечебного фактора используется ежедневная экспозиция яркого искусственного света.

Свет всегда признавался врачами как естественное общеукрепляющее средство и как важный лечебный фактор при различных заболеваниях, в том числе и в случае некоторых психических расстройств. Однако своеобразный ренессанс в применении света как лечебного средства при депрессии стал возможен после получения важных экспериментальных и эмпирических клинических данных.

Следует отметить, что первоначальное восприятие светотерапии как эффективного метода лечения депрессивных расстройств со стороны влиятельных лиц, имеющих отношение к биологической психиатрии, можно было оценить как несколько презрительное (Wirz-Justice A., 1998). Однако дальнейший ход событий коренным образом изменил скептическую оценку клинических возможностей светотерапии.

Теоретической базой, позволившей предпринять клиническое исследование эффективности светотерапии при сезонных аффективных расстройствах, а точнее, при осенне-зимних депрессивных эпизодах, послужили данные, полученные А. J. Lewy с коллегами в 1980 г., которые показали, что у человека, в отличие от животных, лишь свет более высокой интенсивности (более 2000 люкс) мог подавить секрецию мелатонина. Экспериментальные данные показали, что у животных (при содержании их в помещении) изменение циркадианных и сезонных ритмов возможно при использовании искусственного света интенсивностью не меньше чем 500 люкс. Было предположено, что циркадианное влияние света осуществляется через подавление именно ночной секреции мелатонина.

В начале 80-х гг. (1981, 1983) американский психиатр D. F. Кірке предложил использовать яркий свет для лечения больных и с обычными формами депрессии, а не только в случае сезонных депрессий. Вышеуказанные данные положили начало целому каскаду работ, посвященных эффективности светотерапии при САР и целом ряде психических и соматических расстройств.

С момента клинического описания САР группой ученых под руководством N. E. Rosenthal (1984) в США и Канаде стали проводиться активные исследования, связанные с проблемой САР и светотерапии. Светотерапия оценивалась данной группой ученых как весьма многообещающий метод лечения зимней депрессии (Rosenthal N. E. et al., 1984, 1985).

Ряд европейских ученых прошли стажировку на базе Национального института психического здоровья в США, что дало определенный стимул для широкого использования светотерапии в психиатрической практике в условиях европейских клиник. С осени 1984 г. благодаря усилиям профессора A. Wirz-Justice и ее коллег, а также с помощью швейцарского национального фонда (SNF) были начаты исследования клинической эффективности светотерапии при САР на базе психиатрической университетской клиники в Базеле. Результаты этих исследований были обнадеживающими.

Достаточно быстро светотерапия приобрела популярность и в других европейских странах (Германии, Австрии, Англии и т. д.). Огромные усилия в изучении САР и суб-САР, клинических возможностей светотерапии, а также в популяризации этого метода лечения в немецкоязычных странах были предприняты профессором S. Kasper (Вена, Австрия).

В России исследования в отношении САР и суб-САР, а также применение светотерапии в этих случаях были начаты позже, с 1987—1990 гг., получив активное развитие в медицинских исследовательских центрах Западной Сибири (Новосибирск, Томск) (Путилов А. А. и др., 1990; Путилов А. А., 1999; Даниленко К. В., 1994, 2003; Пинхасов Б. Б., 1999; Симуткин Г. Г. и др., 1992; Корнетов Н. А., Симуткин Г. Г., 1994; Симуткин Г. Г., 2002, 2007; Короленко Ц. П. и др., 2001); Москвы (Левин Я. И. Артеменко А. Р., 1996; Хананашвили М. М., 2000; Острянина Н. Л., 2002; Смулевич А. Б., 2003; Колюцкая Е. В., Медведев В. Э., 2003; Медведев В. Э., 2005). Следует отметить и высокий интерес к светотерапии ученых из Украины (Кутько И. И. и др., 1992).

В 1988 г. была создана некоммерческая международная организация по изучению светолечения и биологических ритмов «Society for Light Treatment and Biological Rhythms» (SLTBR), которая и по настоящее время оказывает важное методическое руководство в организации и проведении научных исследований в области светолечения и клинической хронобиологии ([www.sltbr.org](http://www.sltbr.org)). С этого времени внимание исследователей во всем

мире к проблеме САР и светолечения стало неуклонно возрастать. Началось активное изучение эпидемиологии, этиопатогенеза, клинических особенностей, а также была предпринята разработка диагностических критериев и оптимальных параметров светотерапии САР.

С 1999 г. существует независимая некоммерческая профессиональная организация – Центр терапии средой обитания (The Center for Environmental Therapeutics ([www.cet.org](http://www.cet.org)), деятельность которой тесно связана с образованием и исследованиями в области новых форм лечения, основанных на средствах окружающей среды (в частности, терапия ярким светом, имитация россвета, аэроионотерапия).

В 2004 г. был организован Комитет по хронотерапии ([www.isad.org.uk/ccad.html](http://www.isad.org.uk/ccad.html)) Международного общества по аффективным расстройствам (International Society for Affective Disorders ISAD), который, опираясь на многочисленные доказательные исследования, рекомендовал широкое применение светотерапии в качестве хронотерапевтического метода лечения не только для САР, но и для несезонных депрессивных расстройств (Wirz-Justice A. et al., 2005, 2009).

M. C. Blehar, N. E. Rosenthal (1989) в своем обзоре по светотерапии отмечали, что, пожалуй, самым спорным вопросом в проблеме САР является *механизм действия светолечения*.

Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор не существует общепринятого представления о биологическом действии светолечения в случае САР, поскольку ни одна из предложенных гипотез не получила достаточно убедительного и однозначного экспериментального подтверждения (Корнетов Н. А., Симуткин Г. Г., 1994; Путилов А. А., 1997; Blehar M. C., Rosenthal N. E., 1989; Terman M. et al., 1989, 1990, 1998; Wirz-Justice A., 1996; Lam R. W. et al., 1997, 1998, 2000).

Суммарно возможные механизмы действия светотерапии в случае САР могут быть представлены в следующем виде:

1. *Светотерапия способна влиять на синтез мелатонина*, который обладает целым спектром важных биологических характеристик и тесно связан с фотопериодическими механизмами регулирования жизнедеятельности человека (Arendt J., 1998). Отмечается его способность синхронизировать циркадианные ритмы активности у животных (Liebman H. R., 1986). Ритм секреции мелатонина хорошо коррелирует с суточными колебаниями пиридоксалькиназы – ключевого фермента для

образования дофамина, серотонина и других биогенных аминов (Wiener H., 1968).

Поскольку симптоматология САР состоит в определенной связи с секрецией мелатонина, предполагалось, что антидепрессивный эффект светотерапии выявляется лишь тогда, когда уровень мелатонина относительно исходного уменьшается или изменяется (Rosenthal N. E. et al., 1986). L. Wetterberg (1989) даже предложил рассматривать измененное содержание мелатонина в качестве «измеряемого психического маркера», поскольку обнаружил уменьшение показателей мелатонина у депрессивных больных. Работы J. Beck-Friis et al. (1985) показали изменение содержания мелатонина при депрессии, сдвиг фазы времени его пика, снижение концентрации и уменьшение ночного выброса. В других исследованиях это не подтвердилось. Выяснилось, что уровень мелатонина у САР-пациентов и здоровых лиц контрольной группы как летом, так и зимой был одинаков. Лечение светотерапией не изменяло ни амплитуду, ни длительность мелатониновой секреции (Wehr T. A. et al., 1986). Даже при пероральном приеме мелатонина, который, согласно мелатониновой гипотезе, должен был обострить проявление депрессии, светотерапия оказалась клинически эффективной (Brown R. et al., 1985). В целом на основании имеющихся данных пока нельзя признать, что мелатониновая гипотеза может в полной мере объяснить механизмы антидепрессивного действия светотерапии и патофизиологии САР.

2. *Светотерапия способна влиять на циркадианную ритмику* многих биологических процессов. «Гипотеза фазового сдвига» (Phase-Shift) поддерживается A. L. Lewy et al. (1988; 2007). Основой для ее предложения послужили представления о способности света сдвигать фазы биоритмов у животных и у человека, важнейшими из которых являются ритм «сон – бодрствование», оборот нейротрансмиттеров (Hoban T. M., Sulzman F. M., 1985; Heim M., 1988; Hoban T. M. et al., 1991). Так как десинхронизация играет существенную роль в патогенезе АР, то ресинхронизирующее действие светотерапии обладает и антидепрессивным эффектом (Heim M., 1988; Wirz-Justice A. et al., 2009). Есть исследования, показывающие задержку стадий циркадианной ритмики температуры тела, кортизола, тиреотропного гормона, цикла «сон – бодрствование» у САР-пациентов, с нормализацией этих показателей после светотерапии (Elmore S. K. et al., 1993; Avery D. H. et al., 1997; Winkler D. et al., 2007). Другие

исследования САР-пациентов не показали наличия у них запаздывания фаз циркадианных ритмов, в том числе ритма суточных колебаний температуры тела, по сравнению с группой контроля; не было зарегистрировано какого-либо изменения температурного ритма после светотерапии (Heim M., 1988; Eastman C. I. et al., 1993).

Отдельные авторы предприняли попытку учета обеих гипотез (мелатониновой и сдвига фаз). Было предположено, что при проведении светотерапии в конечном итоге возможен эффект сдвига фаз с отсрочкой вечернего подъема секреции мелатонина (Hartmann W., Kluge H., 1989; Wirz-Justice A. et al., 2009).

3. *Фотохимическая гипотеза*. В ряде исследований было предположено, что световой импульс, достигая сетчатки и преломляясь в нервный импульс, устремляется в гипоталамус, где соответственно вызывает определенные биохимические изменения, корригирующие нарушения, возникающие у депрессивных пациентов (Kappers J. A., 1979; Kasper S. et al., 1989). СХЯ гипоталамуса также являются структурой, относящейся к зрительной функции. Информация об интенсивности и продолжительности светового потока используется этими ядрами для координации внутренних ритмов организма (Блюм Ф. и др., 1988).

4. *Нейротрансмиттерная гипотеза*. Наиболее важная роль в механизмах действия светотерапии отводится серотонину, концентрация которого в гипоталамусе осенью и зимой меньше, чем весной и летом (Carlsson A. L. et al., 1980; Lambert G. W. et al., 2002). У САР-пациентов недостаток серотонина был наиболее выраженным. Недостаточное количество серотонина оценивается как возможный фактор для возникновения депрессии. Существует точка зрения, что не уровень моноаминов играет определяющую роль в патогенезе аффективных расстройств, а более значимыми являются дисрегуляция рецепторных систем, механизм медиаторного переноса межнейронной информации (Девойно Л. В., Ильюченко Р. Ю., 1993). Следовательно, при светотерапии вероятно воздействие на механизмы нормализации нейромедиаторной рецепции. В то же время, если учесть зависимость синтеза мелатонина от экспозиции света и ассоциированный с этим процесс синтеза серотонина (биохимическая цепочка в этом случае выглядит следующим образом: триптофан → серотонин → мелатонин), то можно предположить, что в антидепрессивное действие светотерапии вовлечена и серотонинергическая система. Возможное участие в реализации

терапевтического действия светотерапии других нейромедиаторов было обсуждено выше.

5. *Гипотеза об участии нейроэндокринной и иммунной систем.* Антидепрессивный эффект светотерапии может реализовываться и через регуляцию выделения пролактина (Parry B. L. et al., 1993), тиреотропного гормона (O'Malley V. P. et al., 1984). Иммунологические и гормональные изменения при светотерапии также важно учитывать, имея в виду связь депрессивных состояний и дисбаланса в нейроэндокринной и иммунной системах (Скороходова Т. Ф., 1988; Иванова С. А., 2000).

6. *Гипотеза комплексных эффектов светотерапии* заключается в том, что физиологический механизм светолечения не сводится исключительно к нормализации в какой-то одной системе физиологической регуляции. Светолечение эффективно только в том случае, если яркий свет вызвал положительные сдвиги сразу в нескольких физиологических системах, в частности в системах, регулирующих сон, биоритмы, метаболическую и симпатическую активность (Путилов А. А., 1999).

Таким образом, к настоящему моменту существует несколько подходов для объяснения антидепрессивного действия светотерапии. Вероятно, наиболее правильным решением в данном случае является синтетическая оценка всей совокупности данных, поскольку межсистемные взаимодействия в организме не имеют в своей основе жестких причинно-следственных отношений. Сложность реакций организма на средовые воздействия, и в частности на свет, требует дальнейшей разработки вопроса механизмов действия светотерапии, способов ее применения, а также учета конституциональных и хронобиологических особенностей пациентов (Симуткин Г. Г. и др. 1992; Корнетов Н. А., Симуткин Г. Г., 1994, 2002, 2007).

Следует еще раз подчеркнуть, что именно первые модели механизмов действия светотерапии, основанные на данных о фотопериодизме, взаимосвязи секреции мелатонина с циклом «свет – ночь», позволили начать практическую разработку вопросов терапевтической помощи САР-пациентам (Rosenthal N. E. et al., 1984; Wirz-Justice A., 1992; Lam R. W., 1998, 2000).

*Клиническая эффективность светотерапии.* Ряд серьезных исследований (в первую очередь касающихся САР) доказали антидепрессивную эффективность светотерапии с 60–90-процентным (в среднем 65 %) респондированием (Tam E. M., 1995; Lam R. W., 1998, Lam R. W., Levitt A. J., 1999; Wirz-

Justice A. et al., 2005, 2009; Terman M., 2007). В целом антидепрессивный эффект светотерапии может быть сопоставим с медикаментозным лечением антидепрессантами (Bech P. et al., 2000; Lam R. W. et al., 2006; Terman M., 2007; Wirz-Justice A. et al., 2005, 2009). На основании соглашения многочисленных исследователей проблемы САР световая терапия рекомендована как лечение первой линии для САР, включая его *субсиндромальные формы* (Lam R. W., 1998; Wirz-Justice A. et al., 2005, 2009; Terman M., 2007).

На рисунке 20 приведен прекрасный пример отчетливого антидепрессивного действия светотерапии у пациентки с САР (Wirz-Justice A., Staedt J., 2008).

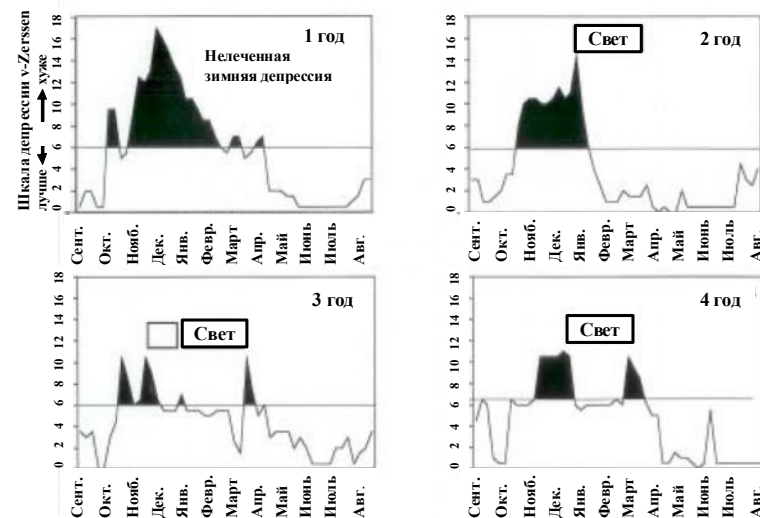


Рис. 20. Четырехлетняя еженедельная самооценка депрессии (v-on-Zerssen-Befindlichkeitsskala) у пациентки с САР. Значение шкалы 6 – граница высокой депрессивности (по Wirz-Justice A., Staedt J., 2008)

Начало депрессии у данной пациентки регулярным образом приходилось на октябрь. Представленный рисунок иллюстрирует естественное течение болезни в первый год наблюдения с максимальной степенью выраженности депрессии в декабре и январе и снижением уровня депрессии до эутимии к апрелю. Светотерапия, начатая в январе (второй год), вызвала наступление эутимии уже в феврале. На третий год светотерапия началась в более раннее время, что также отразилось на депрессивной сим-

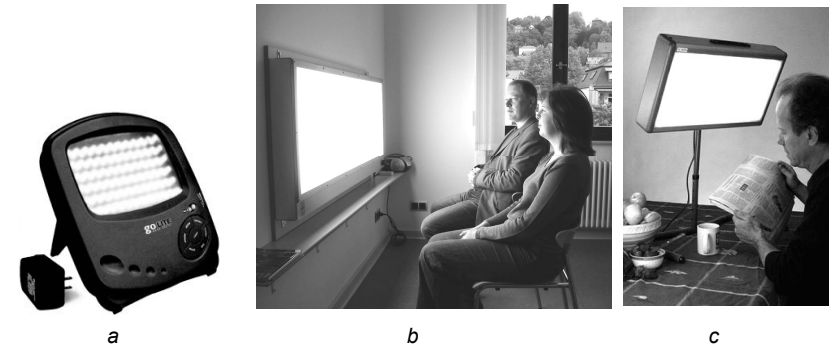
птоматике. Примечательным являлся тот факт, что приостановка светотерапии в марте повлекла за собой возвращение незначительных симптомов депрессии, пока типичным образом в апреле не наступила ремиссия. Эта зависимость депрессивных симптомов от светотерапии еще более наглядно проявилась на 4-м году наблюдения, что подчеркивает отчетливый сезонный паттерн течения аффективного расстройства у обсуждаемой пациентки.

Накапливающиеся данные свидетельствуют в пользу того, что светотерапия может быть эффективна и в случае *несезонной депрессии* (Kripke D. F., 1978, 1998; Wirz-Justice A. et al., 2005, 2009; Terman M., 2007). Хотя обобщенная оценка антидепрессивной эффективности яркого света при несезонной депрессии в отдельных работах выглядит как достаточно сдержанная (Tuunainen A. et al., 2004). Систематический обзор 62 исследований по оценке эффективности светотерапии в случае несезонной депрессии позволил C. Even et al. (2008) сделать вывод о том, что данный метод лечения является *«превосходным кандидатом на включение в терапевтический инвентарь, используемый сегодня для терапии несезонной депрессии»*, но как вариант вспомогательной терапии к текущему лечению антидепрессантами.

Интересные результаты в отношении клинической эффективности светотерапии при ее применении у взрослых (18—65 лет) пациентов с аффективными расстройствами приведены в метаанализе R. N. Golden et al. (2005), который охватил имеющиеся англоязычные работы, представленные в PubMed, MEDLINE, Cochrane Collaboration Library за период с января 1975 г. по июль 2003 г. Общий вывод авторов вышеуказанного метаанализа заключался в том, что многие проводимые исследования антидепрессивной эффективности светотерапии не базируются на строгих критериях. Однако в целом эффективность световой терапии и имитации рассвета в случае САР и яркого света в случае терапии несезонной депрессии эквивалентна эффективности медикаментозного лечения антидепрессантами. По мнению R. N. Golden et al. (2005), необходимы дальнейшие исследования безопасности долгосрочного использования светотерапии.

*Технические особенности и способы проведения светотерапии.* Первые приборы для проведения светотерапии представляли собой флуоресцентные лампы, помещенные в короб и закрытые кожухом из плексигласа – так называемые флуоресцентные световые короба (боксы), которые отнесены к «золотому

стандарту» светотерапии (Lam R. W., Levitt A. J., 1999). Технологический прогресс позволил заметно изменить технические характеристики этих приборов для светотерапии, хотя общий конструктивный подход до последнего времени оставался прежним. Более современные световые боксы способны продуцировать свет интенсивностью 10 000 люкс, что позволило заметно сократить время экспозиции яркого света (до 15—60 минут против прежних 2—4 часов в день при интенсивности света 2000—2500 люкс). Новые приборы для светотерапии отличаются высокой экономичностью и большей компактностью (рис. 21с).



**Рис. 21. Технические варианты использования светотерапии с помощью световых боксов и компактных приборов для индивидуальной и групповой светотерапии**

В 2001 г. в продаже появился еще более компактный прибор для проведения светотерапии – Litebook (рис. 21а). Производителем этого прибора стала канадская компания «The Litebook Company Ltd.» ([www.litebook.com](http://www.litebook.com)). Примечательно, что основателем этой компании в 1999 г., инициатором разработки и внедрения данного прибора стал человек, знающий на собственном опыте, что такое САР – L. Pederson. Использование этого компактного прибора задумывалось L. Pederson как альтернатива флуоксетину, который широко применяется для терапии депрессии, в том числе и для лечения САР. Технической особенностью Litebook стало использование не флуоресцентных ламп дневного света, а так называемой LED-технологии (Light Emission Diode), то есть светодиодов, продуцирующих свет интенсивностью около 5000 люкс, при этом преобладающим в излучаемом световом спектре является свет с длиной волны 464 нм.

Считается, что световые волны именно этого диапазона наиболее полно подавляют синтез мелатонина, а также оптимальным образом воздействуют на невизуальные фоторецепторы в специализированных ганглиозных клетках сетчатки, содержащие меланопсин, которым отводится важная роль в передаче информации о световом потоке от сетчатки в супрахиазматические ядра гипоталамуса (Brainard G. C. et al., 2001; Thapan K. et al., 2001; W'right H., Lack L., 2001; Lockley S. W. et al., 2003; Warman V. L. et al., 2003; Cajochen C. et al., 2005; Peirson S., Foster R. G., 2006; Hankins M. W. et al., 2008; Terman M., 2009). Расчетное время работы Litebook составляет около 100 000 часов при ежедневной работе примерно 15—20 минут.

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало хорошую эффективность приборов, основанных на LED-технологии, при терапии CAP (Desan P. H. et al., 2007).

Тем не менее, по мнению ведущих исследователей в области светотерапии аффективных расстройств, пока еще недостаточно данных, чтобы с уверенностью рекомендовать для широкой практики такого рода суперкомпактные приборы и световые устройства, имеющие в своем излучении акцентированность на синей части спектра. Это связано с тем, что при минимизации размера светового прибора малейший поворот головы или глаз в сторону или отдаление от прибора может вызвать существенные изменения количества света, попадающего на сетчатку глаз соответствующего пациента, а биологическое воздействие именно сине-голубой части спектра света пока еще не совсем ясно, хотя исследовательские результаты на этот счет выглядят весьма привлекательными (Wirz-Justice A. et al., 2009; Terman M., 2009; Staedt J. et al., 2009).

За рубежом пациенты обычно получают световое устройство во временное пользование и используют светотерапию преимущественно дома. В ряде клиник для проведения светотерапии в стационарных условиях используют более массивные приборы для светотерапии, похожие на своеобразное панно, около которых могут разместиться несколько человек (рис. 21b).

В отдельных клиниках (как, например, в отделении аффективных состояний НИИПЗ СО РАМН, Томск, Россия) и амбулаторных центрах существуют «комнаты светотерапии» для стационарного использования. В такой комнате в качестве источников света используется достаточно большое количество флуо-

ресцентных ламп дневного света, которые суммарно способны создать необходимую интенсивность света (в диапазоне 2500—10000 люкс (рис. 22a).

Примером организации светотерапии на «макроуровне» является и немецкая клиника психиатрии, психотерапии и психосоматики в Берлине (Vivantes Klinikum Spandau). В помещениях этой клиники, где пациенты занимаются групповой терапией (рис. 22b) или завтракают (рис. 22c) интенсивность света составляет 5000—10000 люкс, а в коридорах – 500—600 люкс (Staedt J. et al., 2009).

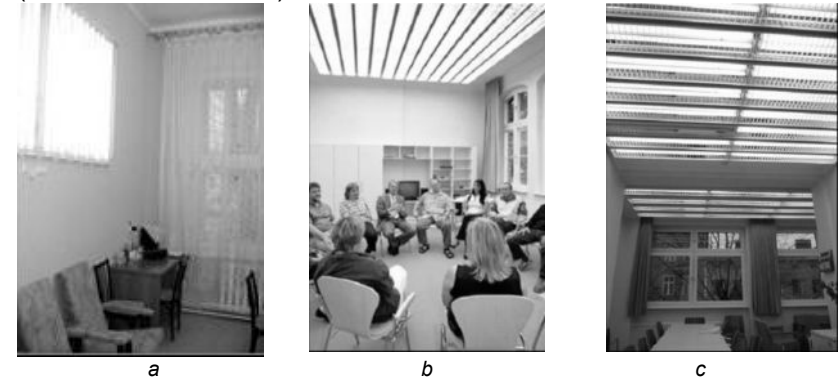


Рис. 22. Комнаты для проведения светотерапии

Кроме того, в указанной немецкой клинике наряду с тем, что для так называемой непрямой светотерапии используется яркий свет, люминесцентные лампы (Osram LUMILUX Skywhite®), излучающие этот свет, имеют отчетливый акцент на синей части светового спектра (450 нм). Использование яркого света именно с такими спектральными характеристиками, по мнению J. Staedt et al. (2009), вполне оправданно, поскольку сине-голубой свет (446—483 нм), как уже указывалось выше, обладает особым влиянием через фотореактивный пигмент меланопсин на супрессию мелатонина и на регулирование циркадианной ритмики, нарушенной при аффективных расстройствах. По данным J. Staedt et al. (2009), такой световой режим позволил уменьшить срок пребывания пациентов (n=137) с тяжелым депрессивным эпизодом без психотических симптомов (F32.2) в клинике в среднем на 3,87 дня (p=0,023) по сравнению с пациентами с аналогичным диагнозом (n=254), но проходивших лечение в данной клинике до ее светотехнического переоборудования.

В литературе обсуждаются терапевтические возможности светотерапии, проводимой с помощью других световых устройств, отличающихся от классического светового бокса: *светового козырька* – *Light visor* (Joffe R. T. et al., 1993; Rosenthal N. E. et al., 1993; Teicher M. H. et al., 1995), *имитатора рассвета и заката* – *Dawn and dusk simulation* (Terman M. et al., 1989; Avery D. H. et al., 1992, 1993; Lingjaerde O. et al., 1998; Даниленко К. В., 2003, 2009).

Исследования эффекта *световых козырьков* (рис. 23) показали противоречивые результаты, которые заключаются в том, что не было найдено никаких различий в эффективности между ярким, средней интенсивности и тусклым светом: 3200—600—60 люкс; 6000—400 люкс (Joffe R. T. et al., 1993; Rosenthal N. E. et al., 1993; Teicher M. H. et al., 1995).



Рис. 23. Световой козырек – альтернативный способ светотерапии

Физиологические исследования использования световых козырьков показали, что биологическое влияние света может быть осуществимо и при его более низкой интенсивности, чем это было принято считать (Brainard G. C. et al., 1993). Эффективность световых козырьков может быть связана именно с тем обстоятельством, что источник света при использовании этих устройств находится очень близко к глазам и для терапевтического результата требуется меньшее количество света, чем в случае применения световых боксов.

*Имитатор рассвета и заката* – другой прибор светотерапии, которому в последнее время посвящено много исследований (рис. 24). Это устройство в течение около 90 минут постепенно увеличивает рассеянный свет в спальне, в то время как пациент спит (Terman M. et al., 1989), с итоговым освещением

меньше чем 500 люкс (250—300 люкс), т. е. как бы моделируется весенне-летний рассвет в течение «депрессивной» зимы. В ряде исследований получены хорошие результаты от применения имитатора рассвета и заката в случае сезонной депрессии (Avery D. H. et al., 1992, 1993). Эффективность этого прибора при имитации медленного рассвета (не менее 45 минут) в случае лечения субсиндромальной зимней депрессии оказалась достоверно выше, чем при использовании режима быстрого наступления рассвета, при этом у испытуемых увеличивались чувство энергии и активность, улучшалось настроение, появлялся социальный интерес, улучшалось качество сна и пробуждения (Norden M. J., Avery D. H., 1993).



Рис. 24. Имитатор рассвета и заката

O. Lingjaerde et al. (1998) отмечают, что имитатор рассвета (100—300 люкс) не менее эффективен при лечении САР, чем световой бокс (2500 люкс).

Согласно данным К. В. Даниленко (2009), утренний световой стимул, имитирующий по нарастанию интенсивности рассвет, является значимым хронофизиологическим сигналом для человека, вызывая опережающий сдвиг фаз циркадианных ритмов секреции мелатонина и температуры тела; искусственный рассвет сравним по своей клинической эффективности с ярким светом, и нередко пациенты отдают предпочтение именно процедуре искусственного рассвета. По мнению M. Terman, J. S. Terman (2006), M. Terman (2007), имитация рассвета может стать следующим поколением светотерапии в силу большей удобства в использовании и своей физиологичности. R. W. Lam, A. J. Levitt (1999) считают, что эффективность для световых козырьков и

имитаторов рассвета недостаточно доказана, но эти устройства могут быть полезны для некоторых пациентов, когда световые боксы недоступны или неудобны.

К модифицированным методам лечения светотерапией следует отнести *латеральную светотерапию с дифференцированным воздействием спектрального состава световых потоков* (Марценковский И. А., 1992; Чуприков А. П., Марцинковский И. А., 1993). По мнению разработчиков этого метода, различия в засветке сетчатки глаз монохроматическим светом и латерально-специфические психотропные эффекты создают широкий круг показаний: психические соматоформные расстройства, невротические нарушения, терапевтическая резистентность при неврозоподобных расстройствах, модулирование субъективного восприятия психотерапии и психофармакотерапии, оптимизация психического состояния практически здоровых лиц.

Обсуждаемые выше варианты проведения светотерапии, учитывая равную эффективность яркого света и антидепрессантов, естественным образом используются при сезонных депрессиях. Однако, принимая во внимание достаточно частые случаи биполярного САР, а соответственно и высокую вероятность сезонных гипоманиакальных/маниакальных эпизодов, своеобразным антиподом терапии ярким светом в этих случаях может быть так называемая *темновая терапия*, а также специальные очки, позволяющие блокировать коротковолновую часть светового потока (Phelps J., 2008). Имеющиеся отдельные исследования клинической эффективности темновой терапии (в приложении к несезонным АР) были рассмотрены во второй главе. Работ по клинической эффективности этих методов терапии в случае сезонных гипомании или мании пока нет.

**Параметры светотерапии.** В литературе до сих пор продолжается полемика по поводу параметров светотерапии, к которым относятся интенсивность света, длина волны, продолжительность ежедневной экспозиции и выбор времени светотерапии в течение дня. Кроме того, достаточно активно обсуждается вопрос общей длительности применения светотерапии, промежутка времени, когда можно надежно оценить наличие клинического отклика со стороны пациента в ответ на применение светотерапии.

*Интенсивность и спектр светового потока, используемого при светотерапии.* В отношении интенсивности светового потока при светотерапии, выражающейся в люксах (люкс – фотомет-

рическая единица светового освещения), имеются указания на применение интенсивности света от 2000 до 10000 люкс (Wirz-Justice A., 1995, Wirz-Justice A. et al., 2009). А priori можно предположить, что порог интенсивности света при светотерапии в плане его антидепрессивного действия, вероятно, обладает широкой межиндивидуальной изменчивостью, и поэтому у части пациентов можно достичь эффекта и при более низкой интенсивности света.

Наиболее широко изученный протокол светотерапии – флуоресцентный свет (2500 люкс) в течение 2—3 часов в день, хотя исследования более высокой интенсивности света показали, что свет с интенсивностью 10 000 люкс в течение 30 минут в день также дает хороший клинический результат (Terman J. S. et al., 1990; Magnusson A., Kristbjarnarson H., 1991; Tam E. M. et al., 1995; Lam R. W., Levitt A. J., 1999). Именно яркий свет с интенсивностью 10 000 люкс в настоящее время считается наиболее оптимальным для проведения светотерапии (Wirz-Justice A. et al., 2009). Для сравнения: внутренний вечерний свет в комнате обычно меньше чем 100 люкс, ярко освещенный офис – меньше чем 500 люкс, облачный, серый зимний день – 4000 люкс, яркий солнечный день – от 50 000 до 100 000 люкс или больше.

Метаанализы многочисленных работ, посвященных эффективности светотерапии, показали более существенные терапевтические результаты от воздействия яркого света при САР по сравнению с тусклым светом и с учетом сравнения с группой контроля (Terman M. et al., 1989; Lee T. M. C., 1995; Lee T. M., Chan C. C., 1999). Интересен один из относительно недавних метаанализов 39 исследований светотерапии САР, показавший, что высокая интенсивность света важна для редукции типичных депрессивных признаков в рамках САР, но не выявлялось различий между действием света высокой, средней интенсивности и тусклого света в отношении редукции атипичных депрессивных признаков (Lee T. M., Chan C. C., 1999).

Многочисленные исследования показали, что ультрафиолетовый спектр света не усиливал терапевтическую эффективность светолечения (Lam R. W. et al., 1992). Из-за потенциальных неблагоприятных эффектов ультрафиолета устройства светолечения должны иметь ультрафиолетовые фильтры, которые блокируют длины световой волны ниже 400 нм. В сравнительном исследовании была показана одинаковая эффективность холодно-белого флуоресцентного света и флуоресцентного света



полного спектра (Bielski R. J. et al., 1992). Современные приборы для проведения светотерапии способны производить свет полного спектра или мягкий широкого спектра белый свет без ультрафиолетовой составляющей.

Метаанализ, проведенный Т. М. Lee et al. (1997), позволил прийти к выводу, что свет коротких и средних длин волн (голубой, зеленый, желтый) может быть эффективен для лечения САР, в отличие от красного цвета. Аналогичные данные получены G. Glickman et al. (2006), согласно которым свет с короткой длиной волны (468 нм – синий) в большей степени редуцирует выраженность депрессивных признаков в случае сезонной депрессии, чем свет с большей длиной волны (654 нм – красный).

Исходя из различных теоретических посылок (например, что зеленый свет может быть эффективен в случае изменения чувствительности к этой части спектра в более пожилом возрасте), отдельные исследователи продолжают попытки изучить антидепрессивную эффективность света с различной длиной волн (Loving R. T. et al., 2005).

*Длительность светотерапии.* Обсуждаемым вопросом в литературе является и определение длительности светотерапии (Rosenthal N. E., 1988; Wirz-Justice A., 1996). Наблюдались случаи, когда пациенты не отвечали на первый курс светотерапии, но при второй попытке, за счет увеличения дневной длительности лечения, антидепрессивный эффект появлялся.

При наличии световых боксов, способных создавать световой поток в 2 500 люкс, начинать светотерапию можно в течение 2 часов утром (или вечером), и если антидепрессивный эффект отсутствует спустя 3—4 дня, то добавляют еще один сеанс светотерапии такой же длительности соответственно вечером или утром. Эта схема не должна считаться жесткой и может включать в себя как увеличение, так и уменьшение времени экспозиции света, а также смену времени дня для проведения сеансов светотерапии (Wirz-Justice A., 1995). На возможность лабильного графика (утро, полдень, ранний вечер) светотерапии и сокращения ее до 15 минут (10 000 люкс) в день указывают R. W. Lam, A. J. Levitt (1999).

При использовании современных световых боксов (10 000 люкс) рекомендуется начало светотерапии в утренние часы в течение 30 минут (при биполярной депрессии – в течение 15 минут), при необходимости (например, при отсутствии отклика на проводимую терапию) длительность светотерапии может быть

продлена до 60 минут (по 15 минут каждые 4 дня) (Wirz-Justice A. et al., 2009).

Эффект светотерапии проявляется ступенчато, достигая максимума через 3—7 дней. Как правило, уменьшаются депрессивное настроение, чувство вины, неуверенность, общая угнетенность, появляется жажда деятельности. Лучше этот эффект проявлялся у молодых пациентов (Heim M., 1988). R. W. Lam (1998) сообщает о том, что начало действия светотерапии наступает быстро, с существенным клиническим улучшением уже в пределах 1 или 2 недель. У САР-пациентов депрессивная симптоматика часто возвращается также в пределах 1—2 недель, как только световая терапия прекращена (Terman J. S. et al., 1994). Поэтому большинство пациентов должны использовать светотерапию регулярно в течение их депрессивного зимнего сезона, до времени обычной весенней/летней ремиссии.

Пациенты могут экспериментировать с индивидуальной дозой света, требуемой для хорошего самочувствия. Упоминается о возможном эффекте светотерапии при сокращении ежедневного времени экспозиции до 15—20 минут или при использовании светового бокса только в выходные дни (Partonen T., Lonnqvist J., 1995). Возможно и профилактическое действие светотерапии, используемой перед началом депрессивной фазы САР – например, осенью (Partonen T., Lonnqvist J., 1996). Согласно последним рекомендациям, типичное время для проведения терапии ярким светом в случае зимней депрессии – октябрь-апрель, при этом отмена светотерапии должна проводиться постепенно (например, вместо полной отмены к намеченному сроку ежедневные сеансы светотерапии урежают до частоты 1 раз в 2 дня; если при этом депрессивная симптоматика не возвращается, то производят полную отмену светотерапии) (Wirz-Justice A. et al. 2009).

*Проблема «критического» времени применения светотерапии.* Время применения светотерапии – также широко обсуждаемый вопрос, поскольку считается необходимым воздействовать ярким светом на организм именно в «критическое время дня», чтобы тем самым обеспечить ресинхронизацию различных фаз биоритмов (Lewy A. L. et al., 1987). Если первоначально концепция светотерапии при зимней депрессии исходила из предположения об искусственном продлении светового дня с целью покрытия дефицита инсоляции в осенне-зимний период, то в последующем накапливалось все больше данных, говорящих в

пользу особой терапевтической ценности именно утреннего мощного светового сигнала, имитирующего естественный свет от восходящего солнца весной. Эволюционно циркадианная система человека очень чувствительна к синхронизирующему действию светового сигнала именно в утренние часы (Wirz-Justice A. et al., 2009).

Многочисленные исследования подтверждают превосходство утренней световой экспозиции по сравнению с другими периодами дня (Lewy A. J. et al., 1987; Avery D. H. et al., 1990; Terman M., Terman J. S., 1996; Terman J. S. et al., 2001; Eastman C. I. et al., 1997). Этот факт подтверждает и один из последних метаанализов (Gaynes B. N. et al., 2005).

Но не все исследователи согласны с этими данными (Jacobsen F. M. et al., 1987; Lafer B. et al., 1994). Согласно результатам метаанализа, проведенного Т. М. Lee et al. (1997), утренне-вечерний график светотерапии является более эффективным, чем светотерапия только утром, в обед или вечером. Светотерапия, назначаемая однократно в сутки, была одинаково эффективна как при ее использовании утром, так и в обед или вечером. Кроме того, пациенты с биполярной депрессией, как показали недавние исследования, могут лучше реагировать на светотерапию в середине дня и на уменьшение «дозы» утреннего света (Leibenluft E. et al., 1998; Sit D. et al., 2007).

Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют в пользу того, что утренний свет способен перемещать биологические ритмы на более ранний срок, а вечерний свет, наоборот, на более поздний срок, что может быть использовано для подбора индивидуального графика светотерапии с учетом имеющихся у конкретного пациента нарушений биологических ритмов (Miyors D. S. et al. 1991; Wirz-Justice A. et al., 2009). В целом правильно рассчитанная (в первую очередь по времени приложения и по интенсивности света) светотерапия может перемещать фазы циркадианных часов, а также увеличивать их амплитуду.

Учитывая четкую взаимосвязь между циклом «день – ночь» и ритмом секреции мелатонина, а также определенную маркерную роль профиля изменений концентрации мелатонина в течение суток для определения имеющихся нарушений циркадианной ритмики или так называемого внутреннего времени, в последние годы была разработана методика более «прицельного» применения светотерапии.

Показатель начала сумеречной секреции мелатонина (DLMO – Dim light melatonin onset), который можно измерить анализом слюны (Weber J. M. et al., 1998), является практичным методом оценки циркадианной фазы или «внутреннего времени» у конкретного пациента (Lewy A. J., 2007). DLMO представляет собой своеобразную точку отсчета, на которую можно ориентироваться для расчета времени начала утренней светотерапии. У конкретного пациента ритмика секреции мелатонина может быть весьма искаженной, поэтому весьма вариабельным может быть и время начала светотерапии (Wirz-Justice A. et al., 2009).

Учитывая, что в реальной клинической практике не всегда можно сделать анализ содержания мелатонина в слюне, в последнее время с целью более точного определения времени начала светотерапии стали использовать опросник для определения типа суточного ритма (Morningness-Eveningness Questionnaire – MEQ), основанный на опроснике Horne-Östberg (1976).

Использование MEQ с этой целью вполне оправдано, поскольку суммарный балл этого опросника, отражающий индивидуальный хронотип человека (определенно вечерний, умеренно вечерний, промежуточный, умеренно утренний, определенно утренний) вполне хорошо коррелирует с DLMO у пациентов с зимней депрессией (Terman J. S., Terman M., 2009). Однако следует отметить, что в реальной клинической практике общий балл по MEQ у конкретного пациента может быть весьма искажен за счет сопутствующей терапии (например, бензодиазепинами).

Таблица 16

**Рекомендованное время начала светолечения  
в зависимости от показателей MEQ**

Утренне-вечерний балл	Время для начала светолечения
23—26	8.15
27—30	8.00
31—34	7.45
35—38	7.30
39—41	7.15
42—45	7.00
46—49	6.45
50—53	6.30
54—57	6.15
58—61	6.00
62—65	5.45
66—68	5.30
69—72	5.15
73—76	5.00

В таблице 16 представлено рекомендуемое время начала светотерапии в зависимости от показателей MEQ (Wirz-Justice A. et al., 2009).

В целом начало световой терапии должно приходиться на окно 7,5—9,5 часа после DLMO, а в среднем через 8,5 часа или через 2,5 часа после времени середины сна, определяемого как средняя точка между временем засыпания и временем пробуждения (Terman J. S. et al., 2001; Wirz-Justice A. et al., 2009).

*Предикторы эффективности светотерапии.* F. M. Jacobsen et al. (1986) предложили психопатологические предикторы успешного применения светотерапии: наличие в клинической картине депрессии утомляемости, усталости, страха, инверсионных суточных колебаний при более отчетливой симптоматике вечером. И. И. Кутько и др. (1992) выделяют чувствительных к светотерапии депрессивных пациентов и нечувствительных. Анализ ряда вегетативных показателей в первой группе показывает ранние сдвиги в сторону симпатикотонии и снижение парасимпатикотонии, а также возрастающую амплитуду температуры тела. У резистентных больных эта амплитуда снижается. По данным D. A. Oren et al. (1992), R. W. Lam (1994), гиперфагия, гиперсомния, суицидальная идеация у женщин, а также более молодой возраст в случае CAP предсказывали хороший клинический ответ на светолечение. K. Krauchi et al. (1993), однако, сообщили, что только высокое потребление конфет во второй половине дня (днем и вечером) предсказывает хороший ответ на светолечение.

R. W. Lam, A. J. Levitt (1999) в качестве предикторов положительного ответа на светотерапию также отмечают гиперсомнию, гиперфагию, увеличение веса и стремление к сладкому. M. Terman et al. (1996) выделяют следующие предикторы эффективности светотерапии: атипичные признаки депрессии (особенно гиперсомния, спад в самочувствии в полдень или вечером, снижение активности вечером, «жажда» углеводов). Для нереспондеров были характерны меланхолические признаки, заторможенность, суицидальная настроенность, деперсонализация, уменьшение активности утром, тревожность, ранняя бессонница и раннее утреннее пробуждение, потеря аппетита и чувство вины. По данным R. W. Lam, A. J. Levitt (1999), личностные расстройства также плохо коррелировали с хорошим ответом на светотерапию. M. Fritzsche et al. (2001) указывают, что положительный ответ на депривацию сна в случае большой депрессии (как с сезонным, так и с несезонным паттерном течения) может быть предиктором для

положительного антидепрессивного влияния последующей светотерапии. Считается, что чем большее смещение фазы начала секреции мелатонина будет достигнуто в результате применения утренней светотерапии, тем лучше будет респондирование у соответствующего пациента с CAP (Wirz-Justice A. et al., 2009).

*Побочные эффекты и противопоказания к применению светотерапии.* Общая дискуссия по отношению к побочным эффектам светотерапии привела к выводу, что побочные эффекты при светотерапии оцениваются как очень умеренные и преходящие и состоят преимущественно из головной боли, тошноты, напряжения в глазах, «стертости» зрения, чувства «песка» в глазах, светобоязни, седации, чувства жара и потливости (Levitt A. J., 1993; Labbate L. A., 1994; Lam R. W., Levitt A. J., 1999). Воздействие ярким светом поздним вечером может вызывать диссомнию. При проведении светотерапии возможно появление раздражительности, агитации (Rosenthal N. E., 1988). По данным N. E. Rosenthal (1988), раздражительность следует рассматривать как явление, схожее с гипоманией, которую обычно можно наблюдать весной и летом у CAP-пациентов. В ряде работ указывается на потенциальный риск появления гипоманиакального или маниакального эпизода при проведении светотерапии (Bauer M. S. et al., 1994; Chan P. K. et al., 1994) и считается необходимым применение нормотимиков у пациентов с биполярным течением CAP, проходящих светотерапию. Другими (весьма редкими) побочными эффектами светотерапии могут быть суицидальная идеация (Praschak-Rieder N. et al., 1997) и нарушение менструального цикла (Pjrek E. et al., 2004).

Длительное использование светотерапии (5-летние наблюдения) не приводит к каким-либо заметным офтальмологическим проблемам (Gorman C. P. et al., 1993). Отсутствие офтальмологических негативных последствий при светотерапии CAP (суммарно длительность светотерапии составляла 1250 часов при интенсивности света 10 000 люкс) было подтверждено и другими исследователями с помощью тщательного инструментального офтальмологического обследования (Gallin P. F. et al., 1995). И все же повреждающее офтальмологическое действие яркого света при длительном его применении не исключается (Rosenthal N. E. et al., 1984; Gallin P. F. et al., 1995; Lam R. W., 1998). Нельзя пренебречь и более высоким риском побочных офтальмологических эффектов яркого света у пациентов с ретинальными расстройствами (например, пигментозный ретинит), у па-

циентов, получающих фотосенсибилизирующее лечение – например, литий, нейролептики фенотиазинового ряда, имипрамин, гидрохлортиазид, мелатонин, триптофан, порфирина, хлорохин (Wirz-Justice A., 1995), у пожилых пациентов – из-за более высокого риска старческой макулярной дегенерации, которая может быть асимптоматической (Waxler M. et al., 1992; Reme C. E., Terman M., 1992). Для таких пациентов рекомендуются предварительная офтальмологическая экспертиза и последующий регулярный офтальмологический контроль при проведении светотерапии. Интересным с точки зрения взаимосвязи офтальмологических проблем и сезонной депрессии является упоминание о высокой корреляции между близорукостью и САР (Gorman C. P. et al., 1993).

R. W. Lam, A. J. Levitt (1999) считают, что не существует абсолютных противопоказаний для светотерапии, но соглашаются с тем, что пациенты с офтальмологическими факторами риска должны получить офтальмологическую консультацию до начала светотерапии и находиться под периодическим офтальмологическим контролем. В некоторых случаях необходима и консультация дерматолога.

К такого рода факторам риска в отношении негативного воздействия светотерапии на сетчатку (а в отдельных случаях и на кожу) можно отнести: наличие в анамнезе болезней глаз или ретины (ретиальные дистрофии, включая пигментозный ретинит; глаукома; катаракта, а также операции по этому поводу); системные болезни, которые затрагивают сетчатку или влияют на фотосенситивность (например, сахарный диабет, порфирия, красная волчанка); хронический актинический дерматит; солнечная крапивница; проведение терапии с помощью препаратов, которые повышают фотосенситивность (литий; фенотиазины, типа тиоридазина; хлорохин – антималярийный препарат; гематопорфирин, используемый в фотодинамической терапии рака; 8-метоксипсорален, используемый в ультрафиолетовой терапии псориаза; псорален; антиаритмические средства – например, амиодорон; антиревматические лекарства; мелатонин; трава зверобоя); пожилой возраст из-за большего риска возрастной дегенерации сетчатки (Lam R. W., Levitt A. J., 1999; Wirz-Justice A. et al., 2009).

По данным R. W. Lam, A. J. Levitt (1999), исследования на животных показывают изменения в сетчатке при применении определенных препаратов, включая бета-блокаторы, ТЦА и трипто-

фан. Согласительная оценка указывает на то, что офтальмологический контроль для пациентов, принимающих эти препараты, не требуется, если пациенты не имеют других факторов риска. Кроме болезней глаз противопоказаниями к светотерапии можно считать тяжелые соматические и онкологические заболевания (Кутько И. И. и др., 1992).

*Итоговые рекомендации для проведения светотерапии.* Данные рекомендации опираются на положения, разработанные Канадской группой согласия по САР (eds. R. W. Lam, A. J. Levitt, 1999), и приведены с небольшими дополнениями.

✓ Световая терапия – эффективная терапия первой линии для сезонного рекуррентного депрессивного расстройства (возможно использование светотерапии и в случае несезонной депрессии как альтернативного или дополнительного метода лечения).

✓ Белый флуоресцентный свет без ультрафиолетовых длин волн с интенсивностью более 2 500 люкс (10 000 люкс) является предпочтительным для светотерапии.

✓ Длительность экспозиции при интенсивности света 2 500 люкс составляет 2 часа в день (возможно ее увеличение до 4 часов в день).

✓ Некоторые пациенты могут ответить на другие световые устройства (типа световых козырьков и имитаторов рассвета).

✓ Стартовая «доза» для светотерапии, использующей флуоресцентный свет, 10 000 люкс, 30 минут в день (возможный диапазон времени 15–60 минут).

✓ Важно правильное расположение пациента относительно источника света для получения адекватного освещения.

✓ Световая терапия должна быть начата ранним утром, после пробуждения (или во время, рассчитанное по данным DMLO/MEQ), но экспозиция в другое время дня может быть полезна для некоторых пациентов.

✓ Положительный клинический ответ на светотерапию часто происходит в пределах 1 недели, но некоторым пациентам для положительного ответа требуется 2–4 недели.

✓ Пациенты могут быть активными участниками в процессе регулирования оптимального протокола светотерапии.

✓ Обычные побочные эффекты светотерапии включают головную боль, напряжение глаз, тошноту и ажитацию (волнение), но эти эффекты, как правило, умеренные и преходящие или полностью устраняются при сокращении дозы света.

✓ Не имеется никаких абсолютных противопоказаний для светотерапии и никаких достоверных доказательств того, что со светотерапией связаны определенные глазные или ретинальные повреждения.

✓ Пациенты с офтальмологическими факторами риска должны получить офтальмологическую консультацию до начала светотерапии и находиться под периодическим офтальмологическим контролем.

R. W. Lam, A. J. Levitt (1999) предложили определенный набор критериев (при этом подчеркивая, что ни один из этих критериев не является абсолютным), определяющих выбор в пользу светотерапии в случае сезонной депрессии: менее тяжелая депрессия; хорошее информированное согласие в отношении светотерапии; необходимость нефармакологического лечения (например, беременность, кормление грудью); способность и желание уделять обязательное время для светотерапии; относительные противопоказания к медикаментозной терапии (например, гепатит, аллергия); непереносимость побочных эффектов от медикаментозного лечения; денежные затраты (большая начальная стоимость светотерапии, но менее обременительные продолжающиеся затраты).

**Психофармакологическое лечение САР.** Далеко не всегда в случае сезонной депрессии светотерапия является высокоэффективной. В этих обстоятельствах встает вопрос об усилении светотерапии за счет дополнительных биологических и небологических методов лечения или об альтернативе в виде антидепрессантов (Hilger E et al., 2004; Pjrek E. et al., 2004; Winkler D., Kasper S., 2005).

Недавнее исследование, проведенное в Австрии и охватившее 553 амбулаторных САР-пациентов, выявило, что лишь половина этих пациентов получала монотерапию ярким светом, а 49 % пациентов с целью достижения клинического улучшения должны были получать психофармакологическое лечение, при этом 35,4 % получали антидепрессанты в комбинации со светотерапией. Авторы исследования поддерживают тезис, согласно которому антидепрессанты могут рассматриваться как важная альтернатива световой терапии в случае САР (Pjrek E. et al., 2004).

Наиболее часто при фармакологическом лечении САР и суб-САР используются антидепрессанты из группы *селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)* в силу их высокой эффективности и хорошей переносимости, а также

клинико-биологических данных, свидетельствующих в пользу вовлеченности серотонинергических механизмов в патогенез САР. Объединяемые в одну группу СИОЗС и имеющие сходный механизм действия, антидепрессанты этого класса препаратов несколько отличаются друг от друга как своей химической структурой, степенью связывания с серотониновыми и несеротониновыми рецепторами мозга, так и клиническим профилем действия.

В плацебо-контролируемых исследованиях показана эффективность применения в случае САР *флуоксетина* (20 мг/сут) (Ruhmann S. et al., 1993, 1998; Lam R. W. et al., 1995), а также *сертралина* (50—200 мг/сут). (Moscovitch A. et al., 1995).

S. Ruhmann et al. (1998) в своем исследовании выявили сравнимую эффективность 5-недельной светотерапии 40 пациентов с зимней депрессией (3 000 люкс, 2 часа в день) плюс плацебо-лекарство и флуоксетин (20 мг в день) плюс плацебо-свет. Количество респондеров в первой группе составило 70 %, а во второй – 65 %. Доля ремиссий составила 50 и 25 % ( $p=0,10$ ). Согласно данным этого исследования, светотерапия способствовала уменьшению суммарного балла HDRS значительно быстрее, чем флуоксетин, однако флуоксетин оказывал более быстрый эффект в отношении атипичных симптомов депрессии.

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное недавно в Канаде, сравнило эффективность 8-недельной терапии САР с помощью яркого света и флуоксетина. Пациенты ( $n=96$ ) были случайно распределены на группы: 1) светотерапия 10 000 люкс (30 минут утром) и капсула плацебо, 2) светотерапия 100 люкс (плацебо и свет) и флуоксетин 20 мг/сут. В результате не было обнаружено различий в обратной динамике депрессивных симптомов, в доле респондеров (67 % для каждой группы) и ремиссии (50 и 54 %), хотя в первую неделю чуть более выраженную положительную динамику имели пациенты, получавшие светотерапию, а флуоксетин давал несколько более выраженные побочные эффекты, но в конечном итоге эти различия нивелировались (Lam R. W. et al., 2006).

Использование флуоксетина при терапии сезонных депрессий оправдано в силу ряда обстоятельств: отчетливого тимоаналептического действия с преимущественно стимулирующим компонентом, редуцирующего влияния на широкий спектр психопатологических проявлений (в данном контексте важна апатическая и адинамическая симптоматика, столь характерная для сезонных депрессий), благоприятного профиля побочных сома-

товегетативных эффектов, отсутствия увеличения массы тела (флуоксетин способен даже уменьшить вес тела, что также весьма важно при учете характерных для САР гиперфагии и увеличения веса).

Высокая эффективность при лечении сезонной депрессии получена и при применении *циталопрама* (Wirz-Justice A. et al., 1992; Martiny K. et al., 2004). Поступательное развитие исследований в области психофармакологии позволило создать на основе рацемического циталопрама (состоящего из двух энантиомеров) новый антидепрессант *эсциталопрам*, представляющий собой S-энантиомер циталопрама. Эсциталопрам, являясь суперселективным СИОЗС второго поколения и обладая новым уникальным механизмом действия, выявил в клинических исследованиях по терапии депрессивных расстройств более высокую эффективность и более быстрое начало антидепрессивного действия по сравнению с циталопрамом при превосходной переносимости (Gorman J. M. et al., 2002; Wade A. et al., 2002; Yevtushenko V. Y. et al., 2007). Эсциталопрам выявил и более высокую эффективность, а также лучшую переносимость при терапии депрессии по сравнению с другими СИОЗС и антидепрессантами двойного действия (венлафоксином и дулоксетином) (Waugh J., Goa K. L., 2003; Murdoch D., Keam S. J., 2006; Kennedy S. H. et al., 2006; Kornstein S. G. et al., 2009). Исходя из имеющихся данных, можно ожидать, что применение эсциталопрама в случае терапии сезонной депрессии может быть весьма эффективным.

Недавние исследования (Pjrek E. et al., 2007) подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость эсциталопрама (10—20 мг/сут) в случае зимней депрессии (n=20, 8-недельная терапия). При этом доля респондеров (уменьшение показателей SIGH-SAD (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale) более чем на 50 % от исходного уровня) через 8 недель терапии составила 95 %, а доля пациентов, достигших ремиссии (SIGH-SAD ≤7), составила 85 %. Побочные эффекты эсциталопрама в данном исследовании были незначительными и не приводили к его отмене или уменьшению дозы.

За использование в случае САР антидепрессантов из группы СИОЗС высказываются и ряд отечественных исследователей (Колюцкая Е. В., Медведев В. Э., 2003; Симуткин Г. Г., 2007).

Принимая во внимание заинтересованность серотонинергических механизмов в патогенезе САР, отдельные проведенные

исследования показали эффективность в этих случаях различных лекарств, влияющих на серотонинергическую систему: *триптофана* (McGrath R. E. et al., 1990), *d-фенфлурамина* – агонист серотониновых рецепторов (O'Rourke D. A. et al., 1989), *метерголина* – антагонист серотониновых рецепторов (Turner E. H. et al., 2002)

Новый импульс в поступательное развитие исследований в области терапии сезонной депрессии внесло появление такого антидепрессанта, как *агомелатин*, который, обладая мелатонинергическим (агонист мелатониновых рецепторов МТ типа 1 и МТ типа 2) действием и одновременно являясь антагонистом серотониновых рецепторов типа 2С, способен восстанавливать нарушенные циркадианные ритмы (Kasper S., Hamon M., 2009). Это обстоятельство позволило предположить, что данный антидепрессант может быть эффективен и в случае САР, в патофизиологию которого так или иначе вовлечены десинхронизация биологических ритмов и изменения в метаболизме мелатонина. Для проверки этого предположения E. Pjrek et al. (2007) исследовали эффективность и переносимость агомелатина (25 мг вечером в течение более 14 недель) при терапии САР. Клиническая выборка составила 37 пациентов с зимней депрессией. В ходе терапии начиная со 2-й недели отмечалась достоверно нарастающая редукция суммарного балла по шкалам SIGH-SAD, CGI-S (Clinical Global Impression of Severity), CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement), (p<0,001). В целом лечение агомелатином в течение более чем 14 недель позволило добиться улучшения показателей циркадианной ритмики (self-rating scale for the assessment of sleep and circadian rhythm disorders), респондирование (показатели по SIGH-SAD менее 50 % от исходного уровня) было отмечено в 75,7 % случаев, а количество ремиссий (SIGH-SAD менее 8) достигло 70,3 %. Баллы по шкале гипомании (Hypomania Scale) были неизменяемыми в течение всего исследования, что говорит об отсутствии у агомелатина эффекта инверсии депрессивной фазы. Пациенты очень хорошо переносили терапию агомелатином.

Дополнительное значение при выборе агомелатина для терапии зимней депрессии, учитывая особенности клинических проявлений САР, могут иметь нейтральность данного препарата в отношении веса тела и сексуального функционирования у соответствующих пациентов, а также его способность эффективно и быстро влиять на улучшение ночного сна без явлений седации

в дневное время. Кроме того, после прекращения лечения агонистом мелатонина не было выявлено симптомов отмены (Kasper S., Hamon M., 2009).

Попытка использования для лечения САР непосредственно мелатонина (5 мг мелатонина утром или вечером, не позволила получить впечатляющий лечебный эффект (Wirz-Justice A. et al., 1990), хотя другое исследование показало способность мелатонина улучшать качество сна и витальности у пациентов с суб-САР (Leppamäki S., et al., 2003). Небольшое исследование (n=33) выявило хорошую эффективность (73 % ремиссий) в случае САР пропранолола (60 мг рано утром) – коротко действующего бета-адреноблокатора, способного подавлять синтез мелатонина (Schlager D. S., 1994).

Как уже обсуждалось выше, в патогенезе САР определенное значение играют не только серотонинергические, но и норадренергические и дофаминергические механизмы, что обусловило попытки терапии сезонной депрессии с помощью антидепрессантов, воздействующих на данные рецепторные системы. Отдельные исследования показали хорошую эффективность в случае терапии сезонной депрессии *ребоксетина* (Hilger E. et al., 2001; Pjrek E. et al., 2009), *миртазапина* (Hesselmann B. et al., 1999), *бупропиона* (Dilsaver S. C. et al., 1992). Недавнее мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (n=1042 САР-пациентов) показало высокую эффективность применения бупропиона с осени по весну в отношении превенции сезонной депрессии (Modell J. G., Rosenthal N. E., 2004).

В недавнем небольшом исследовании (n=13) хороший эффект в отношении атипичных симптомов сезонной депрессии (особенно гиперсомнии) был выявлен у *психостимулятора модафинила*, который является селективным ингибитором обратного захвата норадреналина и дофамина (Lundt L., 2004).

Учитывая высокую представленность в клинической картине сезонной депрессии атипичных депрессивных симптомов и хорошую откликаемость атипичной депрессивной симптоматики на ИМАО, были проведены соответствующие исследования клинической эффективности ИМАО. В частности, в случае зимней депрессии продемонстрирована высокая эффективность неселективного необратимого ИМАО *транилципрамина* (Dilsaver S. C., Jaesckle R. S., 1990). Полученные данные в отношении *моклобемида* (*обратимого селективного ИМАО*) выглядели весьма противоречиво: от признания его малоэффективным (по крайней

мере, в отношении типичных депрессивных симптомов) в случае САР (Lingjaerde O. et al., 1993) до сравнимости результатов лечения сезонной депрессии моклобемидом и флуоксетином (Partonen T., Lonqvist J., 1996).

В рамках разработки концепции психофармакотерапии САР большой интерес в настоящее время вызывает фитотерапия, и в частности возможности использования в этих случаях антидепрессантов на основе травы зверобоя (гиперикума).

Анализ данных, касающихся механизмов действия, клинической эффективности и безопасности антидепрессивных препаратов на основе экстракта зверобоя, показывает, что экстракт зверобоя, обладая уникальным комплексным механизмом действия, по своей антидепрессивной активности является более эффективным, чем плацебо, и сравним со стандартными антидепрессантами (в том числе и с СИОЗС), по крайней мере, по отношению к легкой и умеренной депрессиям. Побочные эффекты экстракта зверобоя в целом можно охарактеризовать как нечастые и относительно легкие по своей выраженности, тем не менее особенности взаимодействий гиперикума с другими препаратами накладывают определенные ограничения его использования в случае применения отдельных групп лекарственных препаратов (Симуткин Г. Г., 2009; Linde K. et al., 2005; Linde K., 2007; Rahimi R. et al., 2009).

Небольшие исследования продемонстрировали высокую эффективность экстракта травы зверобоя в случае сезонной депрессии (Martinez B. et al., 1993; 1994).

Интересные данные получены в отношении хорошей эффективности в случае сезонной депрессии алпразолама (0,5—2,4 мг/сут) – бензодиазепинового транквилизатора, обладающего наряду с анксиолитическим и антидепрессивным действием (Teicher M. H., Glod C. A., 1990; Yamadera H. et al., 2001).

В ходе клинических исследований и накопления имеющегося эмпирического опыта по терапии сезонной депрессии были сформулированы динамически изменяющиеся рекомендации для медикаментозной терапии САР.

Так, в итоговых рекомендациях по терапии сезонной депрессии R. W. Lam, A. J. Levitt (1999) подчеркивают, что оптимальными антидепрессантами в этом случае являются СИОЗС, при этом эффективные диапазоны доз этих антидепрессантов подобны тем, что рекомендованы для лечения несезонного умеренного и тяжелого депрессивного эпизодов. Другие антиде-

прессанты могут быть также эффективными в лечении САР, при этом используемые дозы подобны тем, что рекомендованы для несезонной депрессии. Адекватная оценка эффективности антидепрессантов должна опираться, по крайней мере, на 6-недельный срок лечения. Другие препараты (пропранолол, L-триптофан, трава зверобоя) требуют дальнейших исследований, прежде чем их можно было бы рекомендовать для лечения САР.

По мнению E. Pjrek et al. (2005), в настоящее время из-за отсутствия больших доказательных исследований пока лишь признается возможность того, что помимо СИОЗС весь спектр антидепрессантов может быть также эффективен при САР. Хотя в силу особенностей клинической картины сезонной депрессии, где очень часто наблюдаются атипичные депрессивные симптомы, предпочтение должно отдаваться антидепрессантам без выраженного седативного действия, а учет более выгодного профиля побочных действий современных антидепрессантов (модулирующих серотонинергическую и норадренергическую нейротрансмиттерные системы) склоняет к выбору в их пользу.

Согласно рекомендациям D. Winkler, S. Kasper (2005), *показаниями для фармакотерапии пациентов с САР* являются следующие факторы: предшествующий положительный ответ на антидепрессанты или стабилизаторы настроения; БАР (стадия профилактической терапии, лечение острых маниакальных или гипоманиакальных эпизодов); меланхолические симптомы (предсказывают нереспондирование на терапию ярким светом); тяжелые подтипы депрессии (например, психотическая депрессия); наличие в анамнезе рекуррентной депрессии умеренной или тяжелой степени выраженности (в этих случаях предполагается длительное психофармакологическое лечение); высокий риск самоубийства (оценивается потребность в госпитализации, необходимо избегать ТЦА, высокие дозы которых могут быть использованы пациентом для реализации суицидальных планов); отмеченное ухудшение в профессиональном функционировании, в обычной социальной активности или в отношениях с окружающими; предпочтение пациентов в сторону психофармакологического лечения; непереносимые побочные эффекты терапии ярким светом.

Кроме того, в пользу приоритетности фармакотерапии в случае САР говорят и такие факторы, как низкий интерес или мотивация к светотерапии; световая терапия слишком неудобна для пациента; отсутствует возможность выделять обязательное

время для светотерапии; относительные противопоказания для светотерапии (например, болезни ретины, применение фотосенсибилизирующего препарата); денежные затраты (меньшая начальная стоимость, но большие продолжающиеся затраты; покрываются ли страхованием используемые препараты) (Lam R. W., Levitt A. J., 1999).

R. W. Lam, A. J. Levitt (1999) считают, что превентивное круглогодичное лечение антидепрессантами (включая лето) должно рассматриваться в ситуациях, когда пациенты: а) не согласны на светотерапию или слабо мотивированы по отношению к ней; б) убеждены, что слишком долгое время необходимо посвящать светотерапии, поэтому предпочитают ограничиться медикаментозным лечением; в) не способны распознать ранние симптомы депрессии; г) проявляют очень раннее начало или очень позднее исчезновение симптомов; д) испытывают симптомы в течение лета.

При анализе литературных данных, посвященных медикаментозной терапии САР, примечательным фактом является явный недоучет возможности биполярного течения САР, что отражается в виде крайне немногочисленных рекомендаций по фармакологическому лечению БАР с сезонным паттерном течения (Sohn C. H., Lam R. W., 2004; Winkler D., Kasper S., 2005). Этот факт, вероятно, может быть связан со смещением понятия САР в сторону зимней депрессии, что, как уже обсуждалось выше, не является клинически оправданным. Ситуация осложняется тем, что очень немногие пациенты с биполярным САР соглашались на длительное профилактическое психофармакологическое лечение (Pjrek E. et al., 2004).

В силу отсутствия доказательных исследований в области терапии БАР с сезонным паттерном для реализации основных векторов терапии и профилактики этого расстройства можно опираться на признанные международные и национальные руководства по терапии БАР без сезонного паттерна течения (Мосолов С. Н., 2008; APA, 2002; Grunze H. et al., 2002; Calabrese J. R. et al., 2004).

Особое значение в контексте хронобиологических методов терапии в случае биполярного САР, по мнению ряда исследователей (Wirz-Justice A. et al., 2009), имеет *литий*, поскольку в соответствии с современными данными терапевтический эффект лития может быть связан с прямым влиянием на циркадианные часы. В отдельных работах показано, что литий увеличивает пе-



риод циркадианных ритмов у грызунов и способен удлинять период нейрональной активности в культурах нейронов СХЯ, а также задерживать фазы циркадианного ритма температуры и REM-сна у пациентов с БАП (Campbell S. S. et al., 1989; LeSauter J., Silver R., 1993; Abe M. et al., 2000; Kripke D. F. et al., 2009). Вероятно, терапевтический эффект лития может быть частично обусловлен коррекцией смещения фазы циркадианных ритмов на более раннее время. Один из предполагаемых молекулярных механизмов действия лития заключается в подавлении гликоген-синтазы-киназы-3 (glycogen synthase kinase – GSK3), которая участвует в фосфорилировании часовых протеинов. Подавление GSK3 может быть общим компонентом действия других стабилизаторов настроения, таких как вальпроат, антидепрессанты (в том числе действующие на серотонинергическую и дофаминергическую системы), а также электросудорожной терапии (litaka C. et al., 2005; Lament E. W. et al., 2007).

**Другое нефармакологическое лечение САР.** В последние годы активно разрабатывается новый метод лечения САР: *аэроионотерапия* с помощью ионизации воздуха отрицательными аэроионами высокой плотности. Эффективность этого метода сравнима с эффективностью светотерапии (Terman M., Terman J. S., 1995, 1996; Terman M. et al., 1998). Механизм действия отрицательных ионов до конца не ясен, но наиболее вероятными могут быть их серотонинергический и оксигенирующий эффекты (Wirz-Justice A. et al., 2009).

В 2006 г. M. Terman, J. S. Terman опубликовали результаты своего исследования, касающегося антидепрессивной эффективности аэроионотерапии (с использованием отрицательных аэроионов высокой и низкой плотности), а также различных вариантов терапии с использованием света различной интенсивности и схем применения в случае САР. В исследование было включено 99 взрослых человек (77 женщин и 22 мужчины), страдающих САР (зимний сезонный паттерн БДР – 94 случая и БАП II – 5 случаев). Все пациенты случайным образом были распределены по пяти группам, которые соответственно получали следующие виды лечения: 1) имитация (моделирование) рассвета (dawn simulation) (0,0003—250 люкс, с имитацией паттерна рассвета, эквивалентного майскому рассвету в условиях 5—45° северных широт); 2) «пульс-рассвет» (dawn light pulse – воздействие света интенсивностью 250 люкс в течение 13 минут, со световой дозой  $3,25 \times 10^3$  люкс/мин, которое было согласовано

с имитацией рассвета); 3) светотерапия ярким светом после пробуждения (postawakening bright light, 30 минут, 10 000 люкс); 4) аэроионотерапия отрицательными ионами высокой плотности (high-density negative air ionization – 93 мин,  $4,5 \times 10^{14}$  ион/сек) и 5) аэроионотерапия отрицательными ионами низкой плотности (ionization at low flow rate – 93 мин,  $1,7 \times 10^{11}$  ион/сек).

Динамика депрессивных симптомов в ходе проводимой терапии в указанных группах пациентов оценивалась в течение 3 недель с помощью шкалы SIGH-SAD. В результате процент улучшения депрессивной симптоматики в ходе проводимого лечения в случае применения светотерапии составил 57,1 %; при имитации рассвета – 49,5 %; при использовании «пульс-рассвета» – 42,7 %; отрицательных аэроионов высокой плотности – 47,9 % и отрицательных аэроионов малой плотности – 22,7 % (достоверно ниже).

Другими словами, M. Terman, J. S. Terman показали, что для пациентов с сезонной зимней депрессией были одинаково эффективны как имитатор рассвета, так и аэроионизация отрицательными ионами высокой плотности, а антидепрессивная активность этих нефармакологических методов лечения депрессии была сравнима с терапией ярким светом (10 000 люкс), проводимой в течение 30 минут после пробуждения.

В силу того, что светотерапия проводится, как правило, утром во время завтрака, а имитация рассвета и аэроионотерапия использовались в данном исследовании в течение заключительных часов сна (93 мин.), при том что сами приборы для имитации рассвета или аэроионотерапии располагались рядом с кроватью пациента, авторы исследования считают, что имитация рассвета и аэроионотерапия в определенной степени являются более удобными для пациентов, чем светотерапия.

Тем не менее, подводя итог проведенному исследованию, M. Terman, J. S. Terman признают, что при зимней депрессии утренняя светотерапия является терапией первой линии, а имитация рассвета и аэроионотерапия отрицательными ионами высокой плотности в этом случае могут рассматриваться как альтернатива светотерапии или психофармакологическому лечению.

В качестве альтернативы светолечению при САР предлагается *полная депривация сна*, в ответ на которую доля респондеров при зимней депрессии примерно равна ответу в случае применения полной депривации сна при классической депрессии: 52 % (Graw P. et al., 1998). Положительный ответ на депривацию сна

в случае большой депрессии (как с сезонным, так и с несезонным паттерном течения), в свою очередь, является предиктором для положительного антидепрессивного влияния последующей светотерапии (Fritzsche M. et al., 2001). Следует отметить, что в настоящее время в клинической практике чаще всего используется не полная, а частичная депривация сна (во вторую половину ночи) в сочетании с тем или иным дополнительным лечением (Wirz-Justice A. et al., 2009).

Получены обнадеживающие результаты, свидетельствующие о хорошей эффективности *транскраниальной магнитной стимуляции* в случае САР (Konstantinidis A. et al., 2002).

**Комбинированные методы терапии САР.** Как уже обсуждалось выше, лишь в половине случаев пациенты с зимней депрессией могут достичь ремиссии при монотерапии ярким светом (Pjrek E. et al., 2004; Winkler D., Kasper S., 2005). Некоторые пациенты находят, что *комбинация светотерапии и антидепрессантов* помогает им лучше всего. При этом доза антидепрессанта может быть уменьшена, если одновременно применяется световая терапия. Тактика одновременного применения светотерапии и антидепрессантов может быть особенно оправдана в случае резистентности депрессивного эпизода к проводимой терапии. Согласно мнению M. Terman, J. S. Terman (2005), светотерапия, сочетаемая с лечением антидепрессантами, позволяет ускорить наступление терапевтического эффекта и уменьшить количество резидуальных симптомов депрессии.

По данным A. Wirz-Justice et al. (2005, 2009), утренняя светотерапия ускоряет и потенцирует антидепрессивный ответ при ее сочетании с обычными антидепрессантами в случае лечения униполярной депрессии или с литием в случае терапии биполярной депрессии.

R. W. Lam, A. J. Levitt (1999) выделяют следующие ситуации, в которых необходимо рассмотреть комбинирование световой терапии и антидепрессантов: частичный ответ на одну светотерапию; частичный ответ на применение одного антидепрессанта; частичный ответ на светотерапию или антидепрессанты в прошлых депрессивных эпизодах; тяжелая или рефрактерная к медикаментозному лечению депрессия, которая связана с длительной дисфункцией.

Как это ни удивительно, но пока еще нет больших исследований объединенного использования светотерапии и антидепрессантов в случае сезонной депрессии.

Исходя из факта наиболее частого использования в случае депрессии СИОЗС и имеющихся данных о сопоставимом антидепрессивном эффекте яркого света и СИОЗС, закономерным является предположение, что их сочетанное применение может дать дополнительные терапевтические выгоды при лечении сезонной депрессии.

Хорошие лечебно-профилактические результаты в отношении САР показаны при одновременном применении светотерапии и циталопрама (40 мг/сут) с последующим годовым применением циталопрама (Thorell L. H. et al., 1999). Применение циталопрама после светотерапии у пациентов, страдающих САР, способствовало уменьшению вероятности возвращения депрессивной симптоматики в случае прекращения светотерапии. Такого рода стратегия выгодна еще и тем, что светотерапия дает более быстрый антидепрессивный эффект, чем в случае использования синтетических антидепрессантов, который спустя 1—2 недели «подхватывается» антидепрессивным эффектом собственно фармакотерапии (Benedetti F. et al., 2003; Martiny K. et al., 2004).

Исходя из имеющихся данных о более высокой клинической эффективности эсциталопрама по сравнению с циталопрамом, можно ожидать, что сочетанное применение эсциталопрама и светотерапии в случае лечения сезонной и несезонной депрессии может быть еще более эффективным, чем комбинация светотерапии и циталопрама.

Хорошие клинические результаты получены при сочетании яркого света (10 000 люкс) и сертралина (50 мг/сут) в случае терапии большой несезонной депрессии (Martiny K. et al., 2005). Наши собственные исследования также показывают, что клиническая эффективность комбинированного применения флуоксетина и светотерапии при лечении депрессивных расстройств (как с сезонным, так и несезонным паттерном течения) выше, чем монотерапия флуоксетином (Симуткин Г. Г., 2005, 2007).

Интересными с теоретической и практической точек зрения представляются сообщения, касающиеся возможности терапии сезонных депрессий с помощью комбинированного применения антидепрессантов на основе *экстракта зверобоя и светотерапии* (Martinez B. et al., 1993, 1994; Müller D. et al., 1997). Оправданность такой комбинации обусловлена предположением, что из-за возможного снижения порога для биологического действия яркого света на фоне приема гиперикума происходит более быстрое антидепрессивное клиническое действие светотерапии,

и такая комбинация превосходит по эффективности антидепрессивное лечение только гиперикумом (во всяком случае в отношении легкой и умеренной депрессий). Тем не менее полученные данные не всегда подтверждают оправданность сочетания гиперикума и яркого света (Martinez B. et al., 1994).

Наши исследования в этом направлении показали определенное повышение эффективности сочетанного использования экстракта травы зверобоя (негрустина) и светотерапии (2 500 люкс) в случае сезонных и несезонных депрессий (Симуткин Г. Г. и др., 2005; Симуткин Г. Г. 2007). При этом в случае применения средних терапевтических доз гиперикума в сочетании со светотерапией каких-либо фототоксических реакций не отмечалось.

Активное развитие новых нефармакологических методов антидепрессивной терапии позволило начать исследования по клинической эффективности комбинированного применения этих методов и светотерапии.

Ряд исследований доказали оправданность *комбинации светотерапии и депривации сна* при терапии депрессии для сохранения антидепрессивной эффективности депривации сна или синергического антидепрессивного воздействия этих методов лечения (Praschak-Rieder N. et al., 1999; Colombo C. et al., 2000; Loving R. T. et al., 2002; Wirz-Justice A. et al., 2005, 2009; Martiny K. et al., 2006). Как правило, речь в этих случаях идет и о сопроводительной терапии антидепрессантами. Исследования F. Benedetti et al. (2005) показали, что комбинация светотерапии, тотальной депривации сна и антидепрессантов полезна в случае лечения лекарственно резистентной биполярной депрессии.

Отмечается положительный эффект *сочетания светотерапии и утренней физической нагрузки* в зимнее время при лечении зимней депрессии (Partonen T. et al., 1998).

R. Sandyk et al. (1991) сообщают о синергизме воздействия *светотерапии и магнитотерапии* при зимней депрессии, объясняя это тем, что изменения в магнитных полях (уменьшение воздействия) в зимнее время могут оказывать десинхронизирующее воздействие на циркадианную ритмику, а применение магнитотерапии, также как и яркого света, способно подавлять синтез мелатонина и тем самым улучшать самочувствие депрессивных пациентов.

Одним из возможных клинических направлений, способствующих усилению антидепрессивной эффективности светотерапии при сезонных и несезонных депрессивных расстройствах,

может быть совместное использование *светотерапии и музыкотерапии*.

Интересной работой, на наш взгляд, способной подтвердить тесную взаимосвязь между целебным воздействием музыки и света, является исследование А. М. Kumar et al. (1999). Авторы связывают эффект музыкотерапии (выздоровления и релаксации) с возможным изменением в обмене нейротрансмиттеров и нейрогормонов. В ходе указанного исследования было отмечено значительное увеличение концентрации мелатонина в сыворотке крови после музыкотерапии, причем увеличение уровня мелатонина продолжало нарастать и далее в продолжение 6 последующих недель. Авторы приходят к заключению, что увеличенный уровень мелатонина даже после терапии музыкой, возможно, вносит вклад в улучшение настроения пациентов, которое становится более спокойным и «смягченным». Следует вновь отметить, что участие именно мелатонина в патогенезе САР достаточно широко обсуждается в современной литературе (Lam R. W., 1998).

Другим основанием, поддерживающим оправданность применения музыкотерапии в случае САР, являются данные, свидетельствующие о возможности ресинхронизирующего влияния музыки на различные биологические процессы в организме. Любая музыка имеет свой индивидуальный ритм, способный в той или иной мере выступать как синхронизатор или, наоборот, как десинхронизатор, по крайней мере, в отношении некоторых ритмических процессов, происходящих в организме. По мнению А. А. Осиповой (2000), физиологическое воздействие музыки на человека основано на том, что нервная система, а с ней и мускулатура обладают способностью усвоения ритма. Музыка как ритмический раздражитель способна стимулировать физиологические процессы организма, происходящие ритмично. При отборе музыкальных произведений необходимо учитывать, что мелодичные произведения, обладающие четким, строго выдержанным ритмом, вызывают немедленную ответную реакцию практически у всех слушателей.

Современные исследования (Bittman B. V. et al., 2001) воздействия барабанного боя (в этом виде музыка выступает наиболее рельефно как ритмозадающий фактор) показали влияние музыки барабанного боя на нейроэндокринные и иммунные параметры испытуемых. В случае АР, где клинические проявления свидетельствуют в пользу существования десинхроноза в течении от-

дельных психофизиологических процессов, априори можно предположить нарушение стабильности генетически закрепленных биологических ритмов, изменение взаимного влияния внешних и внутренних синхронизаторов. В отдельных случаях организм начинает быть в патологической степени зависимым от колебаний внешних синхронизаторов, как, например, в случае САР. Поэтому логично предположить, что в таких случаях музыка, как и яркий свет, может быть лечебным внешним синхронизатором. Вопрос заключается только в том, какой ритм, характер, громкость и продолжительность музыки должны использоваться в лечебных целях при соответствующих психических расстройствах.

Наши исследования демонстрируют более высокую клиническую эффективность сочетанного применения свето- и музыкотерапии при сезонных и несезонных аффективных расстройствах, чем монотерапия (Симуткин Г. Г., 2001, 2007). При этом сочетанное применение светотерапии и музыкотерапии при лечении сезонных и несезонных АР имеет определенные преимущества по отношению к светотерапии. Эти преимущества выражаются в более значительной редукции депрессивной симптоматики уже в течение недели терапии, в более благоприятном субъективном впечатлении пациентов от терапевтического воздействия яркого света, сопровождающегося музыкотерапией, меньшем количестве побочных эффектов.

В литературе встречается указание на то, что в случае зимней депрессии отмечаются отрицательные автоматические мысли и дисфункциональные отношения, сравнимые с таковыми при несезонной депрессии, поэтому такие пациенты могут извлечь выгоду из *когнитивно-поведенческой терапии* (Hodges S., Marks M., 1998), которая соответственно способна гармонично дополнить светотерапию.

В целом можно отметить, что в реальной клинической практике при условии клинической и патогенетической оправданности возможно различное эклектическое сочетание различных методов терапии САР. Так, наши исследования показывают повышение клинической эффективности при лечении сезонных и несезонных депрессий за счет сочетанного применения светотерапии, аэроионотерапии отрицательными ионами и СИОЗС по сравнению с монотерапией СИОЗС или сочетанием СИОЗС со светотерапией (Симуткин Г. Г. и др., 2009). Усиление антидепрессивной эффективности в этом случае может объясняться

синергическим воздействием СИОЗС, свето- и аэроионотерапии на модуляцию серотонинергической системы.

Возможности комбинированного применения самых различных хронотерапевтических методов между собой и в сочетании с антидепрессантами и/или нормотимиками как в случае сезонных, так и несезонных АР получили свое признание в недавнем руководстве по хронотерапии аффективных расстройств (Wirz-Justice A. et al., 2009). Новые исследования (Wu J. C. et al., 2009), касающиеся терапии биполярной депрессии, показывают оправданность и очевидную клиническую выгоду в этих случаях сочетания основных хронотерапевтических методов терапии (депривации сна, светотерапии, смещение фазы сна) и различных психофармакологических средств (антидепрессанты, солилития). Более подробно основные положения на это счет представлены во главе 2 данной монографии.

К настоящему времени активно расширяется круг терапевтических возможностей в отношении САР и суб-САР. Исследования, охватывающие применение при САР и суб-САР различных вариантов лечения (включая медикаментозные и немедикаментозные) и не замыкающиеся только на светолечении, вероятно, позволят расширить круг наших представлений в отношении этиологии и патогенеза САР. Последнее обстоятельство в конечном итоге даст возможность лучше помочь САР-пациентам, разработать более эффективные лечебно-профилактические мероприятия в отношении данных расстройств.

Таким образом, в последние годы произошел существенный прогресс как в понимании этиопатогенеза САР, хронобиологических нарушений, лежащих в основе аффективных расстройств с сезонным паттерном течения, так и в области терапии данных расстройств. Тем не менее пока в распоряжении исследователей имеются по-прежнему противоречивые данные в отношении этиологии и патогенеза САР, а также механизмов действия светотерапии. Диапазон оценки САР и суб-САР как диагностической категории колеблется от понимания этого явления как варианта проявления адаптационной реакции, эволюционно обусловленного варианта «экономии бюджета энергии» или как спецификатора течения известных форм аффективных расстройств до выделения САР в отдельную нозологическую категорию. Пока нет четких диагностических критериев в отношении суб-САР. Многие исследователи редуцировали понятие САР до понятия «зимняя депрессия», хотя оно является более широким и включает в се-

бя биполярные формы САР и суб-САР, так называемые летние депрессии, смешанные состояния, а также аффективные фазы любого полюса, характеризующиеся четкой сезонностью в своем течении. Вероятно, именно гетерогенность исследуемых групп САР-пациентов может быть одной из причин противоречивости получаемых результатов.

Перспективными направлениями будущих исследований проблемы САР, помимо более детального изучения хронобиологических нарушений, являются выявление генетической основы электроретинографических показателей у соответствующих пациентов, активное изучение роли системы меланопсина, включая ее генетические и фенотипические варианты, в формировании циркадианных изменений у пациентов с САР. Дальнейший прогресс в понимании нарушений циркадианной физиологии у пациентов с САР по сравнению со здоровыми людьми возможен по мере уточнения генетических и молекулярных механизмов генов часов человека.

В целом можно надеяться, что современные возможности нейровизуализационных, нейрофизиологических и генетических методов будут способствовать включению в будущие исследования более гомогенных по своим биологическим характеристикам подтипов аффективных расстройств, что в конечном итоге позволит серьезным образом улучшить существующие диагностические и лечебно-профилактические подходы к этим расстройствам, в том числе и в случае сезонного паттерна их течения.

## ДВОЙНАЯ ДЕПРЕССИЯ

Почему я один? Почему меланхолия так часто посещает меня? Почему женщины, вошедшие в мою жизнь, не принесли мне покоя и счастья? Может быть потому, что даже лучшие из них – собственники, им нужно все или ничего. Я так не могу. Весь я могу принадлежать только моей тихой, бесприютной музе... Все остальное – суета сует. Но, понимая это, я все же стремлюсь к невозможному, поддаюсь искушению, мечтаю о несбыточном...

*И. И. Левитан*

### 4.1. Исторические предпосылки концепции двойной депрессии

Постановка вопроса о так называемой «двойной депрессии», то есть случаях «наложения» большой депрессии (БД) на дистимию, имеет свою предысторию. Само появление концепции двойной депрессии стало возможным только после относительного разделения понятий «дистимия» и «большая депрессия». Если с определением диагностических границ большой депрессии в DSM-IV и ее эквивалента в МКБ-10 в настоящее время достигнут определенный консенсус (хотя и не являющийся окончательным и постоянно критикуемый рядом клиницистов), то диагностические рамки дистимии и по сей день являются достаточно размытыми.

Следует признать, что понятие дистимии является весьма сложным, учитывая его исторические корни и непрекращающуюся дискуссию в отношении клинических границ и нозологической принадлежности данного расстройства. Один из базисных признаков дистимии в современном понимании – это ее хронический и субсиндромальный (субдепрессивный) характер.

В целом для описания депрессивных расстройств, не достигающих до уровня большой депрессии, помимо понятия «малая депрессия» (*minor depression*) в современной литературе используется целый набор различных определений («подпороговая депрессия» – «*subthreshold Depression*», «депрессивные подпороговые симптомы» – «*depressive symptom subthresholds*»). Их определения крайне многообразны и порой трудно различимы (Pincus H. A. et al., 1999).

Разработка проблемы дистимии неизбежно должна была привести к постановке вопроса о соотношении хронических мяг-

ких проявлений депрессии и отчетливых, острых, очерченных по времени ДЭ. Это связано с тем, что различные депрессивные расстройства, не достигающие уровня БД (в том числе так называемые *minor depression*, дистимия), согласно эпидемиологическим исследованиям, являются даже более важным предиктором для большой депрессии, чем, например, тревожные расстройства (Angst J., Merikangas K., 1997; Dombrovski A. Y. et al., 2007). По данным P. Cuijpers, F. Smit (2004), субсиндромальная депрессия может увеличивать риск появления большого депрессивного расстройства (БДР) в 1,2–5,9 раза. Результаты эпидемиологического исследования (n=3481), проведенного в США, показали, что в выборке из 101 человека с выявленной малой депрессией у 19 (18,8 %) в течение 15 лет возникло большое депрессивное расстройство. При этом самое высокое предикторное значение в отношении появления большого депрессивного эпизода (БДЭ) у лиц, страдающих хронической субдепрессией, имели суицидальные мысли, трудности со сном и проблемы с аппетитом/весом (Fogel J. et al., 2006).

Клинический опыт говорит о том, что определенная флуктуация в течении хронической невыраженной по степени тяжести депрессии вполне возможна и наблюдается достаточно часто, однако концепция острой депрессии, наслаивающейся на существующую хроническую депрессию, до недавнего времени не была отчетливо сформулирована. Наиболее активно эту проблему стали обсуждать с момента публикации статьи M. B. Keller, R. W. Shapiro (1982) о случаях «наложения» острого депрессивного эпизода на хроническое невыраженное депрессивное расстройство (то есть на дистимию).

Но прежде, чем обсуждать непосредственно феномен двойной депрессии, более подробно рассмотрим проблему дистимии.

Термин «дистимия» (*Dysthymia*) берет свое начало из трудов знаменитого врача Гиппократ (цит. по Leibbrand W., Wettley A., 1961), согласно воззрениям которого меланхолия, являющаяся душевной болезнью вследствие преобладания черной желчи, состоит двух «составных частей»: страхов (*Phobos*) и плохого настроения (*Dysthymia*). Здесь можно отметить тот факт, что Гиппократ в определенной степени соотносил понятие меланхолического темперамента и меланхолии как душевной болезни.

Профессор С. F. Flemming (1859) – основатель первого психиатрического журнала («*Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie*») на немецком языке также выделял понятие «*Dysthymia*», для ква-

лификации нарушений настроения. Наиболее частыми симптомами дистимии он считал уныло-мрачное, раздраженное настроение (*missmutig-gereizte Verstimmung*) со страхом, торможение мыслей и ипохондрически-неврастенические соматические жалобы.

К. Kahlbaum (1869), разделяя психические болезни на болезни ума, воли и настроения, стал использовать термин «дистимия» также в контексте аффективных нарушений. Он, предвосхищая идеи Э. Крепелина о большом значении исхода как критерия классификации психических болезней, различал дистимию и меланхолию, считая, что хотя дистимия и протекает хронически, но имеет более хороший прогноз, чем меланхолия. К. Kahlbaum в своих работах также затрагивал проблему личностных характеристик, предрасполагающих к длительным депрессиям.

Большой вклад в разработку классификационных подходов к психическим болезням внес Е. Краепелин (1913), который включал в понятие «дистимия» неглубокие депрессивные состояния, переходящие «без отчетливой границы в область личностного предрасположения». Обсуждая проблему взаимоотношения темперамента и маниакально-депрессивного психоза (МДП), Е. Краепелин (1921) выделил гипоманиакальный, субдепрессивный, циклотимический и раздражительный темпераменты, которые он считал свойственными соответственно маниакальному, депрессивному и комбинированному типам течения МДП. Согласно мнению Е. Краепелина, полная картина меланхолии может возникнуть на почве предшествующего конституционального плохого настроения (*vorbestehende konstitutionelle Verstimmung*) или преморбидного депрессивного темперамента, который он обнаружил у 12,1 % пациентов с МДП.

Кроме того, Э. Крепелин отмечал определенную континуальность в проявлениях депрессии: «*Существует фактически непрерывный ряд переходов к периодической меланхолии, на одном конце которого стоят совершенно «выцветшие» типы течения с нерегулярными колебаниями и ремиссиями, в то время как на другом обнаруживаются формы с четко ограниченными, полностью развернутыми картинами болезни и глубокими, длительными ремиссиями*» (Краепелин Е., 1913, S. 1310).

Следует отметить, что Е. Краепелин в принципе описывал явления, схожие с концепцией «двойной депрессии», указывая на тот факт, что пациенты с неглубоким расстройством настроения не часто приходят к врачу, чаще они терпят невыраженное бо-

лезненное состояние несколько лет и обращаются за помощью к врачу уже с более очерченными депрессивными явлениями, которые существовали всегда.

Е. Bleuler (1920), в свою очередь, рассматривал в рамках МДП не только отчетливые аффективные фазы, но и изменения настроения постоянного типа, в частности случаи пониженного настроения, «*которые, с одной стороны, имеют длительный характер, с другой стороны, не достигают болезненной высоты. Этим объясняется, что, несмотря на их частоту, эти случаи редко попадают к психиатру; однако колебание настроения иногда достигает пределов патологии, и это доказывает принадлежность этих случаев к общей группе, что, впрочем, подтверждается и наследственностью*» (Bleuler Е., 1920, С. 397). Е. Bleuler выделял следующие формы изменений настроения постоянного типа: конституционально пониженное настроение или депрессивный склад, «*когда присутствует длительная мрачная окраска всех переживаний; решения даются с трудом, отсутствует вера в себя*»; конституциональное возбуждение или маниакальный склад; раздражительное настроение; циклотимию. Кроме того, он допускал возможность определенных изменений конституционального темперамента, а также признавал наличие диагностических трудностей при клинической оценке аффективных расстройств: «*Не поддаются точному отграничению лишь психогенные колебания настроения у психопатов и трудно классифицируемые меланхолии*» (Bleuler Е., 1920, S. 398—399).

В начале и середине XX в. дискуссия вокруг соотношения хронических мягких проявлений депрессии с кругом МДП или психопатий, имевшая непосредственное отношение как к проблеме дистимии, так и двойной депрессии, получила свое активное продолжение в работах немецких психиатров Е. Kretschmer (1927, 1930) и К. Schneider (1923, 1946). Собственно говоря, эта дискуссия существенным образом связана с заметным перекрытием симптомов хронических мягких депрессивных расстройств, дистимии и определенных расстройств личности, что до сих пор является поводом для споров о нозологической сущности дистимии.

Во многом основание для подобного рода споров заложил еще Е. Краепелин (1910), который относил МДП к группе конституциональных душевных болезней и полагал, что исходным пунктом болезни является своеобразный психический склад, наблю-

дающийся в виде постоянных индивидуальных особенностей как у самих больных в промежутках между приступами, так и у их родственников, у которых развитие настоящего заболевания не происходит. Подобного рода «особый склад характера» E. Kraepelin даже соотносил с «неразвитыми предступенями» (Vorstufen) настоящего психоза. Согласно E. Kraepelin'у, «этот душевный склад при известных условиях, усиливаясь, доходит до болезни». Вероятно, именно поэтому современник E. Kraepelin'a A. Noche (1910) высказывал идею о том, что МДП – понятие сборное и объединяет в себе многие психопатии, опять-таки указывая на возможность возникновения аффективных нарушений у людей с определенными личностными особенностями.

Отечественный психиатр Ю. В. Каннабих (1914) также считал, что циклотимия требует для своего возникновения определенной психопатической конституции, которая, в свою очередь, по мнению Т. И. Юдина (1926), является «утрированными дисгармоническими конституциональными особенностями психики, имеющими врожденный характер».

О конституциональном характере МДП, возникновение которого связано с особенностями темперамента (в общем смысле эти особенности характеризовались лабильностью, колебаниями психического и физического самочувствия), высказывались многие психиатры: E. Bleuler (1920), В. П. Осипов (1923), В. А. Гиляровский (1935), E. К. Краснушкин (1960).

Позднее E. Kraepelin (1920) высказал мысль о том, что маниакально-депрессивное помешательство не является единым заболеванием в строгом смысле этого слова, а представляет скорее «происходящую из одного общего корня группу с расплывчатыми границами между отдельными формами». E. Kraepelin, выделив МДП, не придавал существенного значения полярности аффективных расстройств, считая, что особенность маниакально-депрессивных больных заключается не в определенной окраске настроения, а скорее, в легкости, с какой происходит колебание настроения различной окраски (здесь следует заметить, что очень схожий критерий применяется в современной диагностике так называемого эмоционально неустойчивого расстройства личности, включая пограничное расстройство личности).

Определенной вехой в изучении вопроса соотношения МДП с соматическими и преморбидными особенностями больного стали известные работы немецкого психиатра, представителя тюрингенской школы Эрнста Кречмера. Наиболее полно его взгляды

отражены в книге «Строение тела и характер» (1930). Основываясь на изучении больных МДП, он указал на «ясное биологическое родство» между психическим предрасположением к маниакально-депрессивному заболеванию и пикническим типом строения тела. В рамках циркулярного психоза, по его данным, в 2/3 случаев встречается пикническое телосложение. Он же выделил циклотимический и циклоидный темпераменты, видя в первом случае «здоровых средних людей», тогда как в случае циклоидного темперамента он предполагал «болезненную abortивную форму, переходную между здоровьем и болезнью». Согласно E. Kretschmer'у (1930), «с конституциональной точки зрения психозы являются отдельными узловыми моментами, включенными в весьма разветвленную сеть нормальных телесно-характерологических конституциональных взаимоотношений. При рассмотрении эндогенных психозов в широких биологических рамках они являются ничем иным, как заострениями нормальных типов темперамента». Но, выдвигая гипотезу о сродстве пикнического типа телосложения, циклоидного темперамента и маниакально-депрессивного психоза, уже сам E. Kretschmer (1930) понимал, что это соотношение выдерживается только в 67 % случаев, т. е., вероятно, нет каких-то жестких корреляций между тем или иным типом телосложения и возникновением определенного психического заболевания. Таким образом, и астеник с нециклоидным преморбидом вполне может заболеть МДП, но при этом, в отличие от ситуации с пикником, имеющим циклоидный преморбид, вероятно, будут какие-то особенности в клинической картине, течении и исходе наблюдаемого заболевания.

K. Schneider (1923, 1946) (Гейдельберг, Германия) внес существенный вклад в систематику психопатий, при этом под психопатией он понимал специальную форму абнормальной личности (abnormalen Persönlichkeit), которая является лишь вариантом нормы (Varianten der Norm). K. Schneider считал, что переходов между психопатиями и шизофренией/циклотимией не существует, хотя и признавал определенное влияние личностных характеристик на клиническое оформление эндогенных расстройств.

К рассматриваемой проблеме имеет отношение прекрасное описание депрессивных психопатов, данное K. Schneider'ом: «Определяющее настроение депрессивных психопатов не имеет такой тесной связи с конкретным типом темперамента, как у уравновешенных гипертимиков. Те по большей части сангвиники, тогда как депрессивные хотя и бывают часто спокойными людьми, но редко – флегматичными. Они страдают от более или ме-



нее длительно подавленного настроения, от пессимистического или, по крайней мере, скептического взгляда на жизнь. Их тяготит постоянный страх перед жизнью и миром, им недостает уверенности и доверия, способности простоудушно радоваться. Во всем они видят оборотную сторону, ничто не бывает для них безоблачным, все чем-то омрачено. В своих раздумьях они отвлечаются от повседневных забот, но не находят покоя: всевозможные тревоги, самокопание, сомнения в ценности и смысле бытия. Печальный опыт переживается глубоко и продолжительно, приводя к кризисам. С другой стороны, часто из этих мучений их может вырвать только реальная беда – радостные события делают это редко, во всяком случае, лишь ненадолго. Такие люди живут в постоянном ожидании чего-то тяжелого, но это идет не извне, а изнутри, из глубины подсознания. Если отступает какое-то внешнее горе, его место тут же заполняется надуманными тревогами или чисто внутренними проблемами, которые снова исчезают при появлении чего-то реального, несущего с собой спокойствие или угрозу. У этих людей печаль обычно прелегается не радостью, а другой печалью. Эти вещи не всегда лежат на поверхности, у депрессивной личности бывает много масок и одежд. Иногда человек предстает веселым и деятельным, не чувствуя себя при этом здоровым, по типу «мании страха» или «мании бегства». Многие представляют собой людей неумоимо работающих, но успех их не радует, а всякий перерыв в работе несет опасность вторжения сдерживаемых призраков. Некоторые депрессивные личности высокомерны, они посмеиваются над людьми внутренне легкими и простыми, считая это признаком ординарности и даже пошлости. Они ощущают себя, страдальцев, аристократами. Другие видят в страдании заслугу, что приводит их, так же как и склонность к раздумьям, отравленная радость земной жизни и внутренняя беспомощность, к твердому, спасительному мировоззрению или борьбе за него, часто тщетной. Их внешний образ жизни отличается порой изысканностью, эстетством, призванным приукрасить внутреннюю безотрадность: забота о малом, когда все большое кажется сомнительным. В равной степени понятна и противоположность: пренебрежение к внешней стороне жизни и поведению. Бывают меланхолические варианты – мягкие, добрые, но робкие и легко впадающие в уныние личности, а также угрюмые варианты – холодные, неприветливые, озлобленные, подозрительные, обидчивые, всем недовольные и даже злорадные и язвительные депрессивные психопаты. Здесь пессимизм по отношению к судьбе может даже приобретать фанатические черты: человек торжествует, по-

терпев в чем-то неудачу, и не желает ничего хорошего другим. Не очень далеко от депрессивных психопатов стоят психопаты, не уверенные в себе» (С. 11).

Следует отметить, что К. Schneider (1949) приводил своеобразное описание (правда, довольно расплывчатое) так называемой подпочвы (Untergrund), аутохтонные колебания которой могли приводить к «подпочвенной депрессии». Кроме того, К. Schneider дал описание «экзальтированной дистимии» (Schneider K., 1967).

Отечественный психиатр П. Б. Ганнушкин (1933) в своих работах также описывал клинические наблюдения, которые вполне можно соотносить с современной концепцией двойной депрессии. П. Б. Ганнушкин выделял в группе циклоидов конституционально-депрессивных психопатов, дав им изящную и клинически проницательную характеристику: *«Дело идет о лицах с постоянно пониженным настроением. Картина мира как будто покрыта для них траурным флером, жизнь кажется бессмысленной, во всем они отыскивают только мрачные стороны. Это – прирожденные пессимисты. Всякое радостное событие сейчас же отравляется для них мыслью о непрочности радости, от будущего они не ждут ничего, кроме несчастья и трудностей, прошлое же доставляет только угрызения совести по поводу действительных или мнимых ошибок, сделанных ими. Они чрезвычайно чувствительны ко всяким неприятностям, иной раз очень остро реагируют на них, а кроме того, какое-то неопределенное чувство тяжести на сердце, сопровождаемое тревожным ожиданием несчастья, преследует постоянно многих из них... Вечно угрюмые, мрачные, недовольные и малоразговорчивые, они невольно отталкивают от себя даже сочувствующих им лиц... Во внешних их проявлениях, в движениях, в мимике большею частью видны следы какого-то заторможения: опущенные черты лица, бессильно повисшие руки, медленная походка, скупые, вялые жесты, – от всего этого так и веет безнадежным унынием. Какая бы то ни было работа, деятельность по большей части им неприятна, и они скоро от нее утомляются. Кроме того, в сделанном они замечают преимущественно ошибки, а в том, что предстоит – столько трудностей, что в предвидении их невольно опускаются руки. К тому же большинство из них обычно неспособно к продолжительному волевому напряжению и легко впадает в отчаяние. Все это делает их крайне нерешительными и неспособными ни к какой действительной инициативе. Интеллектуально такого рода люди часто стоят очень высоко, хотя, большею частью, умственная работа окрашена для них неприятно, сопровождаемая чувством большого на-*

пряжения... Большинство жалуется на недостаточный и неосвежающий сон, который к тому же часто прерывается кошмаром, сменяясь днем трудно преодолеваемой сонливостью».

У некоторых из описываемых нами людей внутренняя угнетенность и заторможенность до некоторой степени компенсируются вовне волевым напряжением, чрезвычайно трудно, однако, им дающимся: нередко можно видеть, как в минуты усталости или ослабления воли у них спадает надетая на их действительное «я» маска, обнажая подлинное их лицо, — и место веселого балагура занимает полный безнадежного внутреннего отчаяния вялый меланхолик.

Часто такого рода лица уже в детстве обращают на себя внимание своей задумчивостью, боязливостью, плаксивостью и капризностью. Чаще, однако, периодом, когда выявляются особенно ярко черты конституциональной депрессии, бывает возраст полового созревания, когда у казавшихся раньше совершенно нормальными подростков начинается сдвиг в настроении: до того — веселые, общительные, живые, они начинают ощущать тяжелый внутренний разлад, появляются мысли о бесцельности существования, тоскливое настроение и все другие перечисленные выше особенности, чтобы с тех пор, то усиливаясь, то ослабевая, сопровождать больного уже до старости, когда они или постепенно смягчаются, или же, наоборот, усиливаются до того, что принимают явно психотические формы. Нередко жизненный путь этих психопатов преждевременно обрывается самоубийством, к которому они словно готовы в любую минуту жизни. Наконец, в ряде случаев на описанном основном фоне от времени до времени развиваются психотические вспышки: или маниакальные, или депрессивные... Чистые формы конституциональной депрессии встречаются сравнительно редко. Чаще приходится видеть случаи переходные к смежным группам: конституциональной нервозности, в частности — к психастении, иногда даже к конституциональному возбуждению. Мы имеем тогда перед собой то чрезмерно чувствительных, мимозоподобных личностей, болезненно реагирующих на всякую неприятность, то людей, у которых на первый план выступают неуверенность в себе, нерешительность, тревожность, то, наконец, случаи, где вместо угнетения наше внимание, прежде всего, останавливается на раздражительности и склонности к гневным вспышкам» (С. 59—102) (подчеркнуто С. Г.).

К. Leonhard (1968, 1981), активно занимавшийся вопросами изучения личности, понимал под дистимией определенный склад характера: «Дистимический темперамент (при более резком проявлении субдепрессивный) является противоположностью гипертимного темперамента. Личности этого типа по натуре бывают серьезны и обычно сосредоточены на мрачных, печальных сторонах жизни в гораздо большей степени, чем на радостных. События, потрясшие их глубоко, могут довести эту серьезную пессимистическую настроенность до состояния реактивной депрессии, особенно в тех случаях, когда лицо резко выраженные субдепрессивные черты... Субдепрессивный темперамент легко поставить в связь с депрессивным психическим заблуждением, но, как и при гипертимии, эта связь отнюдь не обязательна. Этот темперамент очень часто соответствует психической норме» (S. 103). Кроме того, К. Leonhard выделял так называемую самоистязующую дистимию (Leonhard K., 1966).

Н. Tellenbach (1986) описал «меланхолический тип», характеризующийся совокупностью таких свойств, как высокая требовательность по отношению к себе, повышенная совесть, стремление к порядку, низкая приспособляемость к новым условиям, отставание от требований жизни, склонность к развитию депрессий в трудных ситуациях. Автор считал эти особенности характерными для больных с монополярным течением, а совокупность противоположных качеств личности — свойственной больным с биполярным типом течения маниакально-депрессивного психоза.

Более современная точка зрения на существование определенной депрессивной личности (Depressive Personality Disorder), так или иначе связанной с аффективными расстройствами и дистимией, отражена во взглядах К. А. Phillips et al. (1990, 1993), согласно которым существует 6 различных значений депрессивной личности: преморбидные черты личности, постдепрессивные (постморбидные) черты личности, черты личности, которые сосуществуют с депрессивным настроением, черты личности как патопластические факторы влияния на картину проявлений депрессии, нормальные депрессивные черты личности, черты личности в смысле расстройств личности.

Данные авторы попытались сформулировать диагностические критерии депрессивного расстройства личности, которые приводятся в таблице 17.

Таблица 17

**Диагностические критерии депрессивной личности  
(по Phillips K. A. et al., 1993)**

<p>Главные признаки: чрезмерно негативные, пессимистические представления о собственной персоне и других людях</p> <p>Обычное настроение характеризуется склонностью к сниженной оценке, мрачностью, печальностью, безрадостностью, ощущением несчастья.</p> <p>Преобладающие концепции «Я» центрируются на предположении о собственной несостоятельности, никчемности и низкой самооценке.</p> <p>Критичный, самообвиняющий и самонаказывающий, отрицательная позиция. Раздумывающий и жалующийся.</p> <p>Негативистичный, критичный и предубежденный по отношению к другим.</p> <p>Пессимистичный.</p> <p>Склонность к чувству вины</p>
<p>Дополнительные критерии, предложенные отдельными клиницистами и исследователями:</p> <p>Спокойность, интровертированность, пассивность и малая способность к реализации задуманного.</p> <p>Добросовестность, чувство долга и самодисциплинированность.</p> <p>Дополнение к критерию 5: «... хотя такие мысли могут быть с трудом выражены, но они долго сохраняются»</p>

Современными авторами признаются серьезные трудности в разграничениях депрессивного расстройства личности, дистимии и депрессивных симптомов, при этом указывается на тот факт, что в основе этих расстройств может (могут) лежать общий(ие) фактор(ы). В одной из недавних работ (Huprich S. K. et al., 2008), в которой авторы использовали клинико-психологический анализ, декларируется, что депрессивное расстройство личности может быть более тесно связанным с перфекционизмом, чем дистимия и депрессия. Насколько это существенно для дифференциального диагноза вышеуказанных расстройств, сказать трудно. Ряд проведенных исследований выявили высокую сопряженность как дистимии, так БДР с расстройством личности, хотя это может быть связано опять-таки с трудностями в дефинициях, поскольку отдельные диагностические критерии дистимии перекрещиваются с критериями различных расстройств личности.

В работах H. S. Akiskal et al. (1980) показано, что у пациентов с дистимией отмечается «избыток нестабильных черт (пассивно-зависимых, гистрионных, антисоциальных, пограничных)». J. H. Kocsis et al. (1986), исследовав 54 амбулаторных больных с хронической депрессией, обнаружили, что в 41 % случаев можно было выставить диагноз расстройства личности, из

которых наиболее обычными являлись зависимое (13 %) и смешанное (11 %) расстройства личности.

H. W. Koenigsberg et al. (1985) выявили 34 % случаев расстройств личности (по II оси диагностики) среди 68 пациентов с дистимией, при этом наиболее типичными также были смешанное (16 %) и зависимое (8 %) расстройства личности. При острой большой депрессии частота расстройств личности была сопоставимой и составляла 23 %.

Проведенное исследование 211 амбулаторных больных с большой депрессией в Голландии (Kool S. et al., 2000) выявило, что около 60 % пациентов с БДР страдают от одного или более расстройств личности. Депрессивные пациенты с дистимией практически не отличались от пациентов без дистимии, но пациенты с дистимией более часто имели расстройства личности кластера А и были в целом более замкнутыми.

По данным D. N. Klein et al. (2006), при дистимии отмечается более высокий удельный вес коморбидности с расстройствами личности, чем при БДР (соответственно 58,6 и 17,5 %), с текущим синдромом зависимости (11,5 и 2,5 %), а также с текущим тревожным расстройством (37,9 и 17,5 %).

В целом по данным различных исследований пациенты с дистимией и двойной депрессией по сравнению с пациентами с эпизодическим БДР чаще имеют коморбидность по I и II осям диагностики (Markowitz J. C. et al., 1992; Pepper C. M. et al., 1995; Garyfallos G. et al., 1999), более «экстремальные личностные черты» (Klein D. N. et al., 1988; Harkness K. L. et al., 2002) и большее количество «дисфункциональных когнитивных предубеждений» (Riso L. P. et al., 2003).

Другими словами, несмотря на противоречивые данные, в целом выявляется некоторый тренд в сторону даже несколько большей сопряженности дистимии (а соответственно и двойной депрессии) с теми или иными расстройствами личности, чем в случае БДР.

Обсуждаемый вопрос соотношения личностных и аффективных расстройств (в том числе и хронических) является далеко не праздным и имеющим практическое преломление при терапии, поскольку при ассоциации расстройств личности и депрессивных нарушений отмечается склонность таких пациентов к более медленному выздоровлению или хроническому течению депрессивных расстройств (Zuckerman D. M. et al., 1980; Charney D. S. et al., 1981; Pfohl B. et al., 1984; Newton-Howes G. et al., 2006), что

может являться благодатной почвой для формирования двойной депрессии.

Другое содержательное наполнение понятия «дистимия» связано с концепцией **невротической депрессии, невротического развития личности или связанности хронической субсиндромальной депрессии с длительной психотравмирующей ситуацией и/или соматореактивными факторами.**

Близкой по описанию к дистимии является и так называемая «депрессия истощения» (Kielholz P., 1957, 1959, 1972), которая, по мнению P. Kielholz, возникает обычно после длительного периода чрезвычайных аффективных нагрузок в условиях нарастающего аффективного истощения. Автор обратил внимание на характерную для таких депрессий «многослойность» симптоматики, обусловленную чертами преморбидной личности, невротическим развитием, а также воздействиями окружающей среды, вызывающими своеобразное колебание наблюдаемой клинической картины при «депрессии истощения».

Попыткой увязать реактивное начало и симптоматику, схожую, но не идентичную с МДП, являются работы Н. Weitbrecht (1954, 1957, 1959, 1967), посвященные так называемой «эндореактивной дистимии», которая могла возникать после продолжительных психических переживаний или тяжелого физического истощения. Основными клиническими проявлениями эндореактивной дистимии, наряду с затяжным течением, являются ощущение утраты жизненного тонуса, мрачный оттенок тоски, отсутствие первичного чувства вины, а также выраженная ипохондрическая окраска депрессивных проявлений, страхи. Весомый вклад в клинической картину эндореактивной дистимии вносят разнообразные вегетативные нарушения. Согласно мнению Н. Weitbrecht (1967), эндореактивная дистимия относится к «краевым» заболеваниям по отношению к МДП, а ее возникновение связано с особой структурой преморбидной личности, представленной сочетанием астенической конституции с повышенной аффективной неустойчивостью и склонностью к стойким депрессивным реакциям.

В работах отечественных авторов, посвященных проблеме аффективных расстройств, затяжных психогенных и эндогенных депрессий, невротического депрессивного развития (что во многих случаях в соответствии с современной классификацией может быть соотнесено с понятием дистимия) и непосредственно дистимии, неоднократно указывалось на примечательный клинический

полиморфизм данного расстройства, особые соотношения дистимии с личностными характеристиками (Лакосина Н. Д., 1970; Фелинская Н. И., Иммерман К. Л., 1970; Вовин Р. Я., Аксенова И. О., 1982; Нуллер Ю. Л., Михаленко И. Н., 1988; Корнетов Н. А., 1993; Семке В. Я., 1993; Полещук М. В., 1996; Смулевич А. Б. и др., 1999; Смулевич А. Б., 2003). Так, А. Б. Смулевич (2003) приводит следующее определение дистимии: «*Дистимия – затяжная, хронически протекающая (длительностью не менее двух лет), униполярная непсихотическая депрессия с минимальной выраженностью витальной гипотимии и преобладанием соматовегетативных и патохарактерологических симптомов*» (С. 74).

Поскольку при дистимии аффективные проявления (угнетенное настроение, пониженная самооценка, пессимизм) обычно перекрываются соматоформными или личностными расстройствами, Е. В. Колюцкая (1993, 1994) выделяет катестетическую (соматизированную) и характерологическую дистимию и подчеркивает структурную сложность дистимических состояний, картина которых, наряду с аффективными нарушениями, может включать фобические, тревожные и ипохондрические симптомы. При длительном течении дистимических состояний, по данным Е. В. Колюцкой, наблюдается изменение содержания депрессии в виде нарастания астенических проявлений, усиления проявлений невротической ипохондрии, а также феномена «амальгирования дисфорического аффекта» с патохарактерологическими расстройствами и формирования «дисфорического» мировоззрения.

На возможность существования ранней и поздней, первичной и вторичной дистимии, «наложения» более выраженных эпизодов депрессии на персистирующие не менее 2 лет стертые аффективные расстройства, то есть случаев существования двойной депрессии, указывают и наши отечественные исследователи (Сиранчиев М. А., 2002; Смулевич А. Б., 2003; Симуткин Г. Г., Чернышева К. Г., 2009).

М. А. Сиранчиев (2002), изучая выборку пациентов старше 60 лет, приводит следующую клиническую типологию поздней дистимии для пациентов старше 60 лет: а) поздняя анергическая дистимия (анергический тип), которая характеризуется преобладанием симптомов анергии и апатии, сочетающихся с угрюмо-мрачным фоном настроения, а содержание депрессивных идей фиксировано на переживании собственного бессилия и физической беспомощности; б) поздняя гипотимная дистимия (гипотимный тип), которая характеризуется преобладанием чувства тоски

и тревоги, а содержание депрессивных идей концентрируется на социальных, бытовых и психологических проблемах.

При этом именно гипотимный тип поздней дистимии характеризуется клиническим полиморфизмом (присутствуют симптомы невротического регистра – сенестопатические, обсессивно-фобические, проявления психоорганического круга и возрастные личностные изменения). Однако автор подчеркивает, что жесткое разграничение между выделенными типами поздней дистимии отсутствует: в структуре гипотимного типа могут также выявляться симптомы вялости и апатии и, напротив, в структуре анергического – симптомы тревоги.

Особое место в концептуальной разработке проблемы дистимических расстройств и в определенной степени проблемы двойной депрессии занимают исследования Н. S. Akiskal. В целом его работы также представляют собой попытку ответить на ключевой вопрос в проблеме дистимии: насколько резонно соотносить дистимию только с аффективным расстройством? Н. S. Akiskal, рассматривая проблему дистимии, отмечает, что теоретические воззрения на этот счет весьма многообразны, но суммарно они могут быть представлены в виде следующих порой взаимно противоположных тезисов: 1) дистимия – это субаффективное расстройство, то есть генетически более мягкое выражение большого депрессивного расстройства; 2) депрессивные симптомы в рамках дистимии – это эпифеномен расстройства личности (Kahn E., 1975); 3) компромиссная точка зрения заключается в том, что существуют: а) первичная и вторичная дистимия (DSM-III-R), б) возможно независимое (?), коморбидное сосуществование дистимии и расстройства личности; 4) дистимия – резидуум БДЭ.

Наиболее жаркие споры продолжаются в отношении возможности «водораздела» между дистимией как субаффективным расстройством и депрессивной личностью. Ответ на этот вопрос еще более осложняется, если принять во внимание тот факт, что, с одной стороны, согласно клинической традиции, существует отчетливая тенденция приравнивать мягкие или умеренные депрессии с хроническим течением к определенному роду «характерологическим нарушениям» (Kahn E., 1975), а с другой стороны – врачи редко ставят диагноз хронического ДЭ, опираясь на превалирующие теоретические представления в отношении аффективного расстройства как расстройства, проявляющегося в виде отчетливых «острых», периодически повторяющихся эпи-

зодов. Поэтому при хронификации депрессии даже с отчетливо выраженной тяжестью диагноз зачастую пересматривается в пользу расстройства личности (Akiskal H. S., 1983).

По мнению Н. S. Akiskal (1981, 1983), принципиально хроническая субсиндромальная депрессия может быть расценена как:

1. *Продолжение БДЭ*, то есть, по сути, представлять собой резидуальную хроническую депрессивную симптоматику (здесь, как правило, характерно позднее начало расстройства). Например, в выборке из 137 пациентов с хронической депрессией, проанализированных Н. S. Akiskal (1981), таких пациентов было 28 %.

В качестве комментария здесь следует отметить два важных момента: а) до 30 % пациентов, будучи респондерами, после острого периода лечения выявляют резидуальные симптомы, что сопровождается функциональной неспособностью и увеличивает риск суицида, а также возвращения выраженной депрессивной симптоматики (Kennedy N., Foy K., 2005); б) многочисленные исследования показывают крайне высокий процент (как минимум, около 12 %) так называемых случаев хронификации острых ДЭ (Kessler R. C. et al., 2003; Posternak M. A. et al., 2006). С. F. Hybels et al. (2005) на основании исследования 186 пожилых пациентов (критерии БДР по DSM-IV) в ходе натуралистического лечения обнаружили, что 26,9 % обследованных пациентов через 1 год соответствовали критериям частичной ремиссии (7–15 баллов по MADRS), а 25,8 % – отсутствия ремиссии (16–60 баллов по MADRS). По данным М. В. Keller et al. (1983), 31 % пациентов с большой депрессией не выздоравливали в течение более 2 лет, а 41 % из 80 пациентов с двойной депрессией сообщали о том, что их хроническая депрессия началась после отчетливого ДЭ. М. М. Weissman, G. L. Klerman (1977) также обнаружили, что 15–20 % пациентов с депрессией не выздоравливали полностью и в течение нескольких лет выявляли флуктуирующие хронические депрессивные симптомы, что позволило авторам считать дистимию одним из вариантов рекуррентного депрессивного заболевания, обозначенного как «большая депрессия с неполной ремиссией».

Ситуация выглядит еще более запутанной, если учесть мнение ряда авторов (McCullough J. P. et al., 2000), согласно которому в клинической практике могут возникать сложности дифференцирования хронической большой депрессии (то есть длящейся 2 года и более) и большой хронической депрессии, «наслоившейся» на дистимию. Указанные авторы попытались сде-

лать это, применяя критерии DSM-III-R. Анализ 635 пациентов с хронической депрессией, проведенный J. P. McCullough et al., касался как случаев собственно хронического ДЭ, так и случаев, при которых хронический ДЭ «наслаивался» на дистимию, при этом исследовались демографические и клинические характеристики, наследственность и ответ на 12-недельное лечение. Авторы не нашли очевидных различий в выделенных подгруппах пациентов, хотя депрессия у пациентов с хроническим ДЭ, «наслоившимся» на дистимию, была более выраженной, чем в случае только хронического ДЭ.

2. *Хроническая вторичная дисфория*, начало которой у соответствующих пациентов приходится на различный возраст; в этом случае она, по сути, является составной частью симптоматической картины неаффективных «невротических» расстройств (например, обсессивно-компульсивного, соматизированного, панического расстройств и др.) или реакций на продолжительные, выводящие из строя заболевания (например, неврологические заболевания, ревматизм и др.). Частоту этих случаев Н. S. Akiskal (1981) оценивает на уровне 36 %.

3. *Характерологические депрессии* (как правило, возникающие в возрасте до 25 лет, с неявным началом в детстве или подростковом возрасте). Частоту этих случаев Н. S. Akiskal (1981) оценивает на уровне 36—37 %. Характерологические депрессии, в свою очередь, согласно мнению Н. S. Akiskal, включают в себя: а) расстройства характер-спектра (по сути, приводимые описания наиболее близко стоят к полюсу личностных расстройств) с плохим терапевтическим ответом на тимоаналептики; б) субаффективные дистимические расстройства, являющиеся более мягким проявлением аффективных расстройств и хорошо отвечающие на терапию тимоаналептиками (рис. 25).

Н. S. Akiskal (1981, 1983) в своих работах неоднократно подчеркивал, что дистимия, как самостоятельно возникающее расстройство, может протекать с «наложением» или без «наложения» ДЭ, причем последнее в клинической практике, по его мнению, встречается редко: «чистая» дистимия встречается среди амбулаторных пациентов не более чем в 10 %. Типичное течение характерологической депрессии – длительные субдепрессивные проявления, последующее наслаение ДЭ, возвращение к субдепрессии (Akiskal Н. S., 1983). В более поздних работах Н. S. Akiskal (1994) указывает на то, что двойная депрессия – один из вариантов течения большого депрессивного расстройства,

являющийся результатом дистимического темперамента. Двойная депрессия типично начинается в детстве или юности, имеет невыраженное интермиттирующее течение, с наслаением ДЭ. Пациенты с двойной депрессией хорошо реагируют на ТЦА, ИМАО (необратимые и обратимые), СИОЗС; кроме того, психотерапия в этих случаях «также может быть полезной».

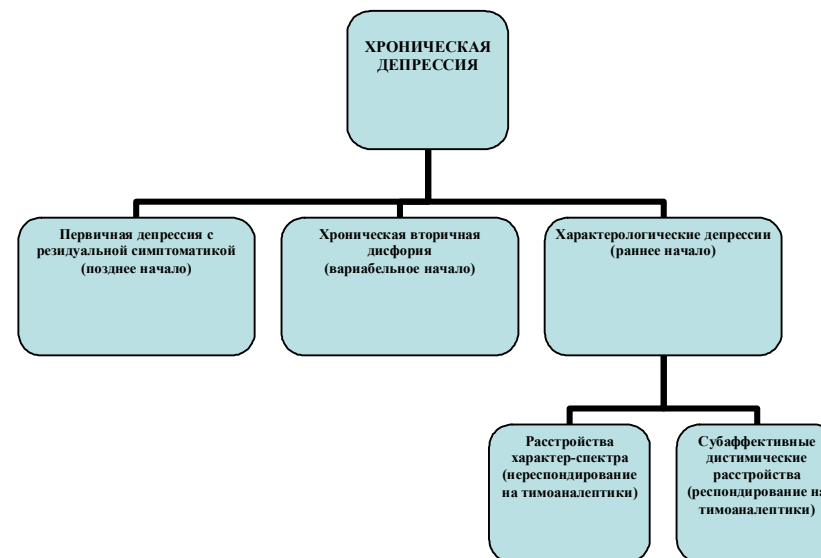


Рис. 25. Классификация хронической депрессии (по Akiskal H. S., 1983)

Если укрупнить систематику дистимических расстройств, предложенную Н. S. Akiskal (1983), то их можно разделить на *первичные*, возникающие достаточно рано без наличия каких-либо предшествующих психических расстройств, и *вторичные*, которые представляют собой хронические резидуальные состояния после одного или ряда перенесенных депрессивных эпизодов или являющиеся следствием сопутствующих психических или соматоневрологических заболеваний.

В целом, по мнению Н. S. Akiskal (1983, 1990, 1997), особенности семейного предрасположения, биологические показатели, возможность рецидивирования больших депрессивных эпизодов, физиологические корреляты (включая дексаметазоновый тест и латентный период REM-сна), а также реакция на фарма-

котерапию обосновывают аффективную сущность дистимии (во всяком случае, субаффективного дистимического расстройства).

С трактовкой дистимии как достаточно гетерогенной группы, входящей в кластер хронических депрессий и имеющей различное этиологическое, патогенетическое происхождение, а также особенности терапевтического респондирования, согласен ряд авторов (Freeman H., 1997). Относительно недавние работы показали, что одним из вариантов дистимии может быть, например, синдром хронической усталости (Brunello N. et al., 1999).

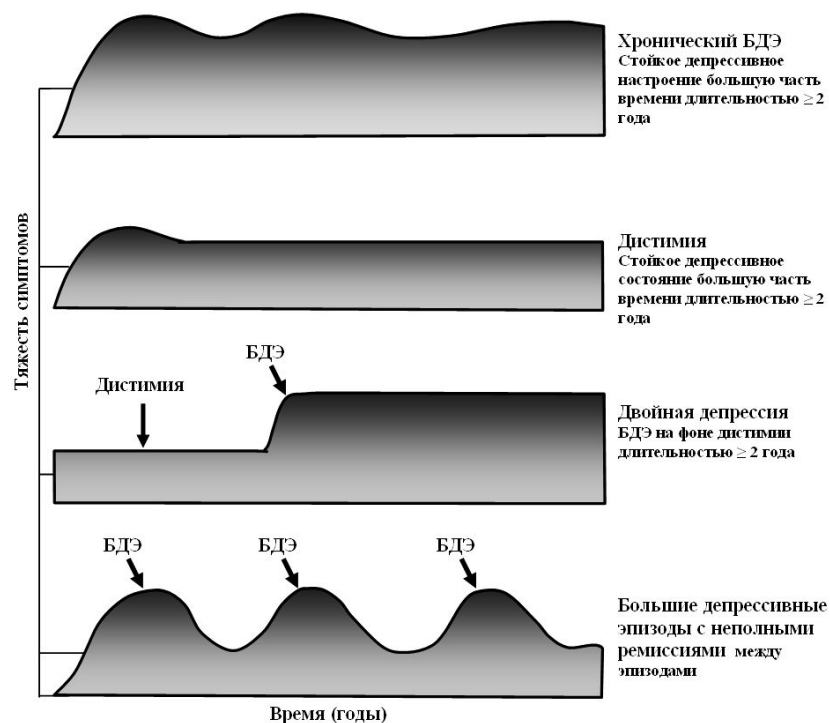


Рис. 26. Клинические варианты хронической депрессии (Keller M. B. et al., 1995)

J. H. Kocsis, A. J. Frances (1987) также соглашаются с тем, что имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о наличии, как минимум, трех подтипов хронической депрессии: *первый тип* имеет раннее и неотчетливое начало, течет в сочетании или без присоединения интермиттирующей БД или прогрес-

сирования в сторону хронической депрессии выраженной степени; *второй тип* (тесно связанный с более поздним началом) – хроническая депрессия после острого эпизода БД; *третий тип* – хроническая депрессия в ассоциации с другим психическим расстройством по I или II оси, или хроническим медицинским расстройством, или хроническим стрессом.

По мнению M. B. Keller et al. (1995), D. L. Dunner (2001), при учете выраженности симптоматики и закономерностей динамики (непрерывное, сочетанное – непрерывно-фазное) можно выделить несколько вариантов хронической депрессии: дистимия, хроническая большая депрессия, двойная депрессия (БДЭ на фоне дистимии), рекуррентные эпизоды большой депрессии с неполными ремиссиями (рис. 26).

Примечательно, что в категорию хронической депрессии (как минимум, 12—15 % от всех случаев депрессии) большинство авторов относит случаи двойной депрессии, то есть клинические ситуации, когда на невыраженное хроническое депрессивное расстройство, продолжающееся не менее 2 лет, накладываются БДЭ (Scott J., 1988).

#### 4.2. Концепция двойной депрессии

Если анализировать имеющуюся литературу по проблеме аффективных расстройств, то можно заметить, что так или иначе вопросы, близкие по своей сути к проблеме двойной депрессии, привлекали к себе внимание исследователей на протяжении уже достаточно длительного периода времени. Мнение классиков психиатрии на этот счет уже обсуждалось выше. Что же касается более современных взглядов, то в некоторых работах прямо указывалось на возможность «наложения» острой депрессии на существовавшую ранее хроническую депрессию (Rounsaville B. J. et al., 1980; Akiskal H. S. et al., 1980).

Однако наиболее активно проблема двойной депрессии стала обсуждаться после работ M. B. Keller, R. W. Shapiro (1982), M. B. Keller et al. (1983, 1984, 1987, 1990), D. N. Klein et al. (1988, 1995, 1989), в которых был продемонстрирован достаточно высокий удельный вес (в среднем не менее 25 %) актуальных случаев двойной депрессии в различных клинических выборках депрессивных пациентов. Более поздние работы D. N. Klein et al. (1998, 2000, 2004, 2006, 2008), основанные уже на различных сроках наблюдения за течением дистимии, позволили более

тщательно оценить клинические особенности и различные нюансы течения двойной депрессии.

В целом указанные работы наглядно продемонстрировали, что выделение понятия «двойной депрессии» представляется важным как с клинической, так и с исследовательской точки зрения, доказали актуальность эпидемиологических исследований в этом направлении, необходимость изучения терапевтических возможностей в отношении данного клинического феномена, а также важность выявления предикторов терапевтического респондирования двойной депрессии и факторов, способствующих ее рецидивированию.

Концептуально разработка проблемы двойной депрессии опиралась и опирается на признание оправданности выделения дистимии в самостоятельную группу (несмотря на ее гетерогенность и клинический полиморфизм), а также высокой вероятности случаев «наложения» большого депрессивного эпизода на дистимию (Akiskal H. S. et al., 1983; Horwath E. et al., 1992; Dunner D. L., 2005).

Рассматриваемая концепция двойной депрессии, несмотря на ее противоречивость, послужила мощным стимулом для поиска более четких дефиниций как дистимии, так и большой депрессии, а также критериев для выделения двойной депрессии, что нашло свое отражение в эволюции основных психиатрических диагностических систем (МКБ-10 и DSM-IV).

### 4.3. Современные классификационные подходы к дистимии и двойной депрессии

Диагностическая категория «дистимия», представленная в последних классификациях психических расстройств (МКБ-10, 1993; DSM-IV, 1994, 2000), охватывает широкий круг расстройств, относящихся к мягким формам эндогенных аффективных расстройств, психогенных депрессивных состояний и личностных аномалий, характеризующихся длительным существованием аффективных нарушений. В целом принципиальное выделение дистимии в современных психиатрических классификациях основано, прежде всего, на критериях мягкости выявляемых при этом расстройстве депрессивных проявлений и хронического течения (хронификация определена как продолжительность мягкой депрессивной симптоматики 2 года и более у взрослых и 1 год и более у детей и подростков) (Keller M. B. et al., 1995).

Диагностические критерии дистимии, отнесенной в МКБ-10 к категории F34 «Устойчивые (хронические) расстройства настроения (аффективные расстройства)», крайне невняты, тем не менее в МКБ-10 оговариваются случаи «наложения» ДЭ на дистимию, то есть случаи двойной депрессии.

В целом расстройства, входящие в категорию «Дистимия», как рекомендует МКБ-10, носят хронический и обычно флуктуирующий характер, где отдельные эпизоды недостаточно глубоки, чтобы их можно было определить в качестве гипомании или легкой депрессии. Поскольку они длятся годами, а иногда в течение всей жизни больного, они причиняют беспокойство и могут привести к нарушению продуктивности. *В некоторых случаях рекуррентные или единственные эпизоды маниакального расстройства, легкие или тяжелые депрессии могут накладываться на хроническое аффективное расстройство.*

В МКБ-10 дается ремарка в отношении того, что хронические аффективные расстройства находятся именно в категории аффективных, а не личностных расстройств, *«так как из семейного анамнеза становится известно, что такие больные генетически связаны с родственниками, у которых имеются расстройства настроения. Иногда такие больные хорошо реагируют на ту же терапию, что и больные с аффективными расстройствами».*

Собственно дистимия определяется в МКБ-10 как хроническое депрессивное настроение, которое в настоящее время не отвечает описанию рекуррентного депрессивного расстройства легкой или умеренной тяжести (F33.0x или F33.1x) ни по тяжести, ни по длительности отдельных эпизодов (хотя в прошлом могли быть отдельные эпизоды, отвечающие критериям легкого депрессивного эпизода, особенно в начале расстройства). Баланс между отдельными эпизодами легкой депрессии и периодами относительно нормального состояния очень вариабельный. У этих людей бывают периоды (дни или недели), которые они сами расценивают как хорошие. Но большую часть времени (часто месяцами) они чувствуют усталость и сниженное настроение. Все становится трудным и ничто не доставляет удовольствия. Они склонны к мрачным размышлениям и жалуются, что плохо спят и чувствуют себя дискомфортно, но в целом справляются с основными требованиями повседневной жизни. Поэтому дистимия имеет много общего с концепцией депрессивного невроза или невротической депрессии. Если необходимо,



можно отметить время начала расстройства как раннее (в подростковом возрасте или до 30 лет) или более позднее.

Рассмотрим диагностические указания. Основной чертой является длительное сниженное настроение, которое никогда (или очень редко) не бывает достаточным для удовлетворения критериям рекуррентного депрессивного расстройства легкой или средней степени (F33.0x или F33.1x) (данная ремарка тоже имеет отношение к случаям двойной депрессии – примечание С. Г.). Обычно это расстройство начинается в молодом возрасте и длится в течение нескольких лет, иногда неопределенно долго. Когда такое состояние возникает позже, это чаще всего последствие депрессивного эпизода (F32) и связано с утратой близкого человека или другими явными стрессовыми ситуациями (по сути, признается возможность вторичной дистимии, в том числе и в виде хронифицированной резидуальной субдепрессии после ДЭ – примечание С. Г.).

Согласно **исследовательским диагностическим критериям МКБ-10 (1993)**, которые выглядят несколько более точными, диагноз дистимии (F34.1) может быть выставлен при удовлетворении следующим критериям:

**А.** Период не менее 2 лет постоянного или постоянно повторяющегося депрессивного настроения. Промежуточные периоды нормального настроения редко длятся дольше нескольких недель и нет эпизодов гипомании.

**Б.** Отсутствие либо очень немного отдельных эпизодов депрессии за эти 2 года, обладающих достаточной тяжестью либо длящихся достаточно долго, чтобы соответствовать критериям рекуррентного легкого депрессивного расстройства (F33.0).

**В.** В течение хотя бы некоторых из периодов депрессии не менее 3 из следующих симптомов должны быть представлены: 1) снижение энергии или активности; 2) бессонница; 3) снижение уверенности в себе или чувство неполноценности; 4) трудности в концентрации внимания; 5) частая слезливость; 6) снижение интереса или удовольствия от секса или других приятных видов деятельности; 7) чувство безнадежности или отчаяния; 8) неспособность справляться с рутинными обязанностями повседневной жизни; 9) пессимистическое отношение к будущему и негативная оценка прошлого; 10) социальная отгороженность; 11) снижение разговорчивости.

*Примечание. При желании можно определить, является ли начало ранним (в подростковом возрасте и до 30 лет) или поздним (обычно между 30 и 50 годами, вслед за аффективным эпизодом).*

Наиболее подробные диагностические критерии дистимии приведены в DSM-III-R и в DSM-IV.

Согласно **DSM-III-R (1987)**, диагноз дистимии уместен при соблюдении следующих условий:

**А.** Депрессивное настроение (или раздражительное настроение у детей и подростков) большую часть дня, в течение большего количества дней, чем недепрессивное, по свидетельству самого больного или по наблюдениям окружающих, в течение по меньшей мере 2 лет (1 год для детей и подростков).

**В.** Наличие, по меньшей мере, двух из следующих признаков в период нахождения больного в состоянии депрессии: 1) плохой аппетит или переедание; 2) бессонница или чрезмерная сонливость; 3) низкая энергия или усталость; 4) низкая самооценка; 5) снижение способности к концентрации внимания или трудности в принятии решения; 6) чувство безнадежности.

**С.** В течение 2-летнего периода (1 года для детей и подростков) наличия расстройства не наблюдается отсутствие приведенных в пункте А симптомов более чем в течение 2 месяцев подряд.

**Д.** Отсутствие явного приступа тяжелого депрессивного расстройства в течение первых 2 лет (1 года для детей и подростков) с начала заболевания.

*Отметьте:* в прошлом возможны приступы тяжелого депрессивного расстройства, после которых наблюдалась полная ремиссия (отсутствие выраженных признаков и симптомов в течение 6 месяцев) перед развитием дистимии. *После 2 лет (1 года у детей и подростков), в течение которых наблюдалась дистимия, на нее могут накладываться приступы тяжелой депрессии; в этом случае ставят оба диагноза.*

**Е.** Отсутствие маниакального или отчетливого гипоманиакального приступа.

**Ф.** Состояние дистимии не накладывается на хроническое психотическое расстройство, например, шизофрению или бредовое расстройство.

**Г.** Не установлено наличие органического фактора, который мог бы лежать в основе и поддерживать расстройство (например, длительное введение антигипертензивных препаратов).

Определите первичность или вторичность типа:

**Первичный тип:** расстройство настроения не связано с существовавшими до этого хроническими, не относящимися к настроению, расстройствами оси I или оси III, например, с нервной

анорексией, соматогенным заболеванием; расстройством, зависящим от злоупотребления каким-либо психоактивным веществом, расстройством в виде тревожности или ревматоидным артритом.

*Вторичный тип:* расстройство настроения явно связано с существовавшим до него хроническим, не имеющим отношения к настроению, расстройством оси I и оси III.

Определите раннее или позднее начало:

*Раннее начало:* начало заболевания в возрасте до 21 года.

*Позднее начало:* начало заболевания в возрасте 21 года и старше.

С появлением DSM-III-R критерии диагностики дистимии, ДЭ и соответственно двойной депрессии существенно улучшились, но тем не менее уязвимые места для критики скептиков оставались.

В контексте обсуждаемого вопроса следует упомянуть работу J. H. Kocsis, A. J. Frances (1987), в которой они подробнейшим образом критически рассмотрели диагностические критерии дистимии в DSM-III и DSM-III-R, в том числе и проблему диагностики двойной депрессии. Указанные авторы, анализируя диагностические критерии дистимии, используемые в DSM-III и DSM-III-R, отмечают, что ряд серьезных противоречий в этом случае связан с определением тяжести, возрастом к началу, типом начала и отношением к оси II выявляемых депрессивных нарушений. При этом разграничение дистимии от большой депрессии по степени тяжести, по мнению J. H. Kocsis, A. J. Frances, является наибольшей проблемой, поскольку определяемый в классификации DSM-III-R порог тяжести, соответствующий дистимии (сниженное или раздражительное настроение в сочетании с 2 симптомами из 6 предлагаемых), весьма близок к порогу диагностики БД (5 симптомов из 9 предлагаемых), а в DSM-III эти различия были еще менее значимы. Это обстоятельство может приводить к тому, что при небольшом углублении уровня депрессии при дистимии расстройство пациента будет уже соответствовать критериям БД. Эта недостаточная граница в определении степени тяжести депрессии при дистимии и БД, вероятно, обуславливает слишком большие показатели распространенности «двойной депрессии». Если почти все пациенты с дистимией так или иначе могут соответствовать критериям хронической БД или двойной депрессии, то термины «хроническая» и/или «двойная» можно было бы использовать как спецификаторы течения БД, а необходимость в термине «дистимия» вообще

вызывает сомнение. Если все-таки понимать под дистимией отчетливо хроническую субсиндромальную депрессию, то необходимы более четкие пороговые критерии (в отношении степени тяжести) для дистимии и БД, и лучше, если это будет сделано за счет понижения пороговых критериев для дистимии и повышения таковых для БД.

В списке симптомов, необходимых для диагностики дистимии, по мнению J. H. Kocsis, A. J. Frances, слишком большой удельный вес принадлежит соматическим и вегетативным симптомам, в ущерб когнитивным и функциональным симптомам.

Выделение раннего (до 21 года) и позднего (после 21 года) начала дистимии является важным спецификатором, появившимся в DSM-III-R, поскольку, вероятно, более рано возникающие (обычно без четкого начала) дистимии являются несколько другими в этиопатогенетическом смысле хроническими депрессиями, чем те хронические депрессии, которые начинаются в более поздние периоды жизни (часто вслед за БД, другим психическим расстройством, хроническим соматоневрологическим заболеванием или хроническим стрессом). Другое важное замечание авторов касается того факта, что размещение дистимии на оси I диагностики в качестве аффективного расстройства, а не на оси II, описывающей расстройства личности, является спорным, поскольку это обуславливает «преждевременное закрытие вопроса», что такое дистимия – аффективное или личностное расстройство или, что более вероятно, является ли дистимия гетерогенной категорией, включая обе указанные вероятности. Хотя надежная оценка расстройства личности в присутствии параллельного хронического аффективного расстройства представляется крайне сложной, а возможно, и неразрешимой проблемой. DSM-III-R «отсекла» пациентов, чье хроническое депрессивное состояние является резидуальным депрессивным расстройством после перенесенного эпизода БД, так как ввела требование периода не менее 6 месяцев без наличия депрессивных симптомов после окончания БД до появления симптомов дистимии. Тем не менее DSM-III-R объединяет в общую группу дистимии первичные и вторичные дистимии. В принципе ось IV DSM-III-R позволяет показать связана ли дистимия с острым или длительным стрессом.

Таким образом, DSM-III-R, в отличие от DSM-III, позволила уменьшить разнородность хронической депрессии за счет категоризирования следующих моментов: 1) исключение резидуаль-

ного депрессивного синдрома после БД; 2) первичность и вторичность; 3) раннее и позднее начало; 4) ассоциация с хроническим серьезным стрессом; 5) наличие или отсутствие диагноза расстройства личности по оси II; 6) наличие или отсутствие сопровождения соматоневрологическим расстройством (ось III).

### Основные диагностические критерии дистимии по DSM-IV-TR (2000)

А. Депрессивное настроение большую часть дня, на протяжении многих дней, отмечаемое как по субъективным ощущениям больного, так и по наблюдениям других людей в течение, по крайней мере, 2 лет.

*Примечание. У детей и подростков в настроении может присутствовать раздражительность, а депрессивное состояние должно отмечаться, по крайней мере, в течение 1 года.*

В. Наличие в депрессивном эпизоде 2 (или более) следующих симптомов: 1) плохой аппетит или переедание; 2) бессонница или чрезмерный сон; 3) упадок сил или чувство усталости; 4) заниженная самооценка; 5) плохая концентрация внимания или трудности с принятием решений; 6) чувство отчаяния.

С. На протяжении 2-летнего периода (1 год для детей и подростков) проявления расстройства, отсутствие симптомов критериев А и В должно длиться не более чем 2 месяца подряд.

Д. Отсутствие явного приступа тяжелого депрессивного расстройства в течение первых 2 лет (1 года для детей и подростков) с начала заболевания, то есть расстройство не должно объясняться хроническим БДЭ или частичной ремиссией БДЭ.

*Отметьте:* в прошлом возможны приступы тяжелого депрессивного расстройства, после которых наблюдалась полная ремиссия (отсутствие выраженных признаков и симптомов в течение 2 месяцев), перед развитием дистимии. *После 2 лет (1 года у детей и подростков), в течение которых наблюдалась дистимия, на нее могут накладываться эпизоды БДР; в этом случае ставят оба диагноза<sup>1</sup>.*

Е. Никогда не было маниакального приступа, гипоманиакального или смешанного эпизода, не выполнялись критерии для циклотимии.

Ф. Расстройство не существует в контексте хронического психоза (шизофрения или бредовое расстройство)

Г. Симптомы не вызваны прямым физиологическим действием различных веществ (например, при злоупотреблении различными веществами, предписанными медикаментами) или общим медицинским условием (например, гипотиреозом).

Н. Симптомы обуславливают клинически важный дистресс или ухудшение в социальной, профессиональной или другой важной области функционирования.

Определите раннее или позднее начало:

*Раннее начало:* начало заболевания в возрасте до 20 лет.

*Позднее начало:* начало заболевания в возрасте 21 года или старше.

Может быть применен спецификатор: с наличием атипичных симптомов.

При анализе диагностических критериев дистимии и двойной депрессии по МКБ-10 и DSM-IV можно отметить следующие отличия:

1. МКБ-10 допускает эпизоды легкой депрессии на начальных этапах дистимии, в то время как DSM-IV требует отсутствия депрессивного эпизода в первые 2 года течения дистимии, и только по окончании этого срока в случае «наложения» БДЭ на дистимию можно констатировать двойную депрессию.

2. Различное значение в указанных диагностических системах придается числу депрессивных симптомов, необходимых для диагноза дистимии. Диагностика дистимии по исследовательским критериям МКБ-10 требует 3 из 11 симптомов, в то время как DSM-IV – 2 из 6 симптомов;

3. МКБ-10 весьма расплывчато определяет допустимый срок эутимии при дистимии (несколько недель), а DSM-IV указывает точный срок – не более 2 месяцев. Данный критерий оспаривается в работе D. L. Dunner (1999), который, тщательно обследовав пациентов с дистимией, обнаружил, что период эутимии у них колеблется от 2 до 30 дней (в среднем  $8,0 \pm 6,6$  дня), что, по мнению автора, нужно будет учесть в DSM-V.

4. В МКБ-10 начало дистимии, также как и в DSM-IV, обозначается как раннее и позднее, но возрастные рамки заметно различаются.

5. МКБ-10 допускает, что дистимия может быть последствием перенесенного в позднем возрасте (и не только) депрессивного эпизода, в то время как в DSM-IV отмечается необходимость

<sup>1</sup> D. L. Dunner (2005), указывая на факт весьма частого осложнения дистимии за счет наложения большой депрессии, предлагает отразить это обстоятельство в более четкой форме в новой классификации DSM-V.

дифференцировать эти случаи с хроническим ДЭ или частичной ремиссией БДЭ.

6. МКБ-10 (но не в исследовательских критериях) допускает, что пациент способен справляться с повседневными требованиями, в то время как DSM-IV отмечает наличие связанных с заболеванием изменений в социальной, профессиональной и других важных областях функционирования больного.

Несовершенство диагностических критериев дистимии, ДЭ, а соответственно и двойной депрессии, как уже указывалось выше, широко критикуется в психиатрической литературе (McCullough J., 1988), но следует признать, что диагностические руководства в настоящее время являются определенной договоренностью между специалистами в области психиатрии на «текущий» момент времени и эволюция диагностических подходов, а также самих классификаций – это естественный процесс, призванный исправить имеющиеся недостатки. В обозримом будущем вряд ли можно надеяться на появление «окончательной», бескомпромиссной психиатрической классификации и идеальных с точки зрения клинической практики диагностических алгоритмов. Однако единственный выход в этой ситуации – постоянная работа в данном направлении и взвешенная оценка полученных результатов с их проверкой, что называется в полевых условиях, то есть в клинической практике.

#### 4.4. Проблема двойной депрессии с позиции представлений о континууме/спектре депрессивных расстройств

Современные исследования (Kessing L. V., 2007) показывают большое разнообразие клинических фенотипов депрессии и диапазон этого разнообразия, например, по критерию течения колеблется от коротких (Angst J., Dobler-Mikola A., 1985) до продолжительных ДЭ с различными степенями тяжести и клинической серьезности (например, по признаку суицидального поведения) (Angst J., 1990). При этом нередко в случае депрессивных расстройств отмечается наложение друг на друга разных фенотипов депрессивных расстройств (Angst J., 1994).

Многообразие клинического течения БДР стимулировало дебаты о том, является ли БДР единой клинической болезнью, характеризующейся континуумом различных подтипов или уровней депрессивных симптомов или в качестве альтернативного суждения может выступать тезис о том, что униполярные депрес-

сивные расстройства являются кластером отличающихся друг от друга клинических субъединиц, каждая из которых имеет различные клинические характеристики и биологический субстрат.

Несмотря на клиническое многообразие депрессивных расстройств, G. Winokur (1997) высказал относительно спорную мысль о том, что униполярная депрессия клинически гомогенна, но этиологически является гетерогенной.

Детальная характеристика БДР между депрессивными эпизодами редко была центром систематических исследований. Большой вклад (иногда косвенным образом за счет изучения клинического течения БДР) в эту исследовательскую область внесли отдельные работы, в которых были описаны альтернативные депрессивные подтипы: дистимия (Akiskal H. S., 1983), малая депрессия (minor depressive disorder – MinD) (Angst J. et al., 1973), двойная депрессия (Keller M. B. et al., 1982, 1983), РКДР (recurrent brief depression – RBD) (Angst J. et al., 1985, 1990) и субсиндромальные или подпороговые депрессивные симптомы (subsyndromal or subthreshold depressive symptoms – SSDs) (Wells K. B. et al., 1989; Broadhead W. E. et al., 1990; Horwath E. et al., 1992; Sherbourne C. D. et al., 1994; Judd L. L. et al., 1994; Winokur G., 1997).

Одно из первых исследований, продемонстрировавших континуальность депрессивной симптоматики, было исследование L. L. Judd et al. (1998). Достоинство этой работы заключалось в том, что это было проспективное (с началом в 1978—1981 гг.), натуралистическое, долгосрочное (12 лет) исследование еженедельного симптоматического течения аффективного расстройства у 431 пациента с БДР, проходивших лечение в 5 академических центрах. Наблюдение в среднем продлилось 454,4±216,1 недели или 8,7 года. 195 человек (45,2 %) из 431 наблюдались полные 12 лет (624 недели) с оценкой еженедельных данных, 272 пациента (63,1 %) – 10 лет или больше, 339 (78,7 %) – 5 лет или больше и только 46 (10,7 %) – меньше чем 2 года. Интервью (Longitudinal Interval Follow-up Evaluation) бралось у пациентов каждые 6 месяцев в течение первых 5 лет, а затем ежегодно с обсуждением еженедельных изменений симптоматики.

Авторы разделили выявляемую депрессивную симптоматику на 4 уровня тяжести: 1) депрессивные симптомы, соответствующие пороговым значениям БДР; 2) депрессивные симптомы, соответствующие пороговым значениям малой депрессии (minor depressive disorder – MinD) или дистимии; 3) субсиндромальные

или подпороговые депрессивные симптомы (subsyndromal or subthreshold depressive symptoms – SSDs), которые L. L. Judd et al. (1994) определяли как субсиндромальную симптоматическую депрессию, проявляющуюся в период не менее двух недель, с наличием 2 или более депрессивных симптомов, но без присутствия ангедонии и снижения настроения, при этом эти симптомы должны сочетаться с объективными нарушениями в социальной сфере; 4) отсутствие депрессивных симптомов.

Кроме того, с целью оценки влияния на течение болезни наличия или отсутствия расстройств настроения на протяжении жизни конкретного пациента вся когорта пациентов с БДР была разделена на 3 подгруппы: 1) пациенты с первым в их жизни БДЭ в отсутствии продолжающейся дистимии (n=122, т. е. 28 % выборки); 2) пациенты с 1 или более предшествующими БДЭ в отсутствии продолжающейся дистимии (n=205, т. е. 47 %); 3) пациенты с двойной депрессией (БДЭ, «наложенной» на продолжающуюся дистимию; n=104, т. е. 24 % выборки).

Результаты исследования были поразительными. Вопреки традиционным представлениям о БДР как об эпизодически повторяющемся расстройстве, при котором между ДЭ отмечается полное выздоровление (хотя справедливости ради следует отметить, что еще Э. Крепелин допускал наличие определенных проблем в межприступном периоде МДП), оказалось, что пациенты в течение 59 % недель всего времени наблюдения оставались симптоматически (в смысле наличия депрессивных симптомов) нездоровыми. Уровни депрессивных симптомов часто изменялись и у 9 из 10 пациентов в ходе наблюдения соответствовали трем или четырем уровням, причем эти уровни депрессивных симптомов менялись почти 2 раза в год.

Впрочем, схожие результаты, согласно которым различные уровни выраженности депрессивных симптомов довольно обычным образом наблюдаются у тех же самых пациентов в течении их болезни, были опубликованы несколько ранее как самим L. L. Judd (Judd L. L., 1997; Judd L. L. et al., 1997), так и другими исследователями (Angst J., Merikangas K., 1997; Akiskal H. S. et al., 1997).

По результатам указанного выше исследования L. L. Judd et al. (1998) получалось, что если рассмотреть ситуацию «на длиннике», то уровни депрессивных симптомов, соответствующие критериям MinD (27 %) и SSDs (17 %), были более обычными для наблюдаемых пациентов, чем депрессивная симптоматика на уровне БДР (15 %). Например, пациенты с БДР за период на-

блюдения проводили 41,5 % последующих недель бессимптомно, 26,7 % недель с симптомами MinD, 16,5 % недель с SSDs и лишь 15,3 % недель с симптомами на уровне БДР. При этом пациенты с двойной депрессией проводили достоверно больше времени с симптомами MinD (34,6 %), чем пациенты из подгрупп БДР и БДЭ.

По степени нестабильности течения (то есть резкого и часто перехода от одного уровня представленности депрессивных симптомов к другому) лидировала двойная депрессия, затем «пальма первенства» переходила к рекуррентной БД, а более стабильное течение отмечалось в случае единственного БДЭ.

Длительное наблюдение за положением дел у пациентов с депрессивными расстройствами позволило L. L. Judd et al. (1998) обнаружить высокий уровень хронификации депрессивных симптомов: 22,6 % пациентов никогда не были свободны от депрессивных симптомов в течение даже 1 недели, при этом более высокие показатели были в случае РДР (26,4 %) и при двойной депрессии (25,3 %), чем в случае единственного ДЭ (14,3 %).

В целом пациенты с первым в их жизни БДЭ имели достоверно более мягкое течение болезни, начало их ДЭ было более поздним (меньшее число имело начало первого эпизода в возрасте до 21 года), бессимптомные периоды занимали более половины последующих недель. Пациенты с повторяющимися БДЭ, напротив, имели значительно более раннее начало болезни и больше хронических симптомов в ходе наблюдения. Пациенты с двойной депрессией имели наиболее хроническое симптоматическое течение и самый ранний возраст к началу первого эпизода; больше чем у 50 % из них начало первого ДЭ приходилось на возраст до 21 года. Как только хронические эпизоды дистимии появлялись в течение БДР, они персистировали и повторялись.

На основании полученных результатов L. L. Judd et al. (1998) пришли к заключению, что в долгосрочном еженедельном течении униполярного БДР доминирует пролонгированная хронифицированная депрессивная симптоматика. Комбинирование депрессивных симптомов уровней MinD и SSDs было приблизительно в 3 раза больше (43 %), чем присутствие депрессивных симптомов уровня БДР (15 %). Симптоматическое течение ДР является динамическим и изменчивым, и симптомы уровней БДР, MinD и SSDs обычно чередуются через какое-то время у тех же самых пациентов в виде симптоматического континуума

проявлений единой (гомогенной) в клиническом смысле болезни, при которой большие, малые и субсиндромальные депрессивные симптомы обычно чередуются как различные проявления и уровни активности болезни. Наличие остаточных депрессивных симптомов после первого ДЭ предсказывает в последующем быстрое появление развернутых ДЭ и в целом более тяжелое течение с тенденцией к хронификации. Эти данные были подтверждены и в более поздней работе L. L. Judd et al. (2000a).

Придерживаясь взгляда на депрессивные расстройства как на континуальные проявления единой в клиническом смысле болезни, L. L. Judd et al. опубликовали работу (2000b), в которой на основании 10-летнего наблюдения за 371 пациентом с униполярным БДР продемонстрировали континуальность и в изменении психосоциального функционирования соответствующих пациентов в зависимости от степени выраженности депрессивных симптомов (асимптоматический уровень, подпороговые депрессивные симптомы, малая депрессия/дистимия и БДР). Оказалось, что при каждом ступенчатом приращении уровня тяжести депрессивных симптомов фиксировалось и достоверное ухудшение психосоциального функционирования соответствующих пациентов ( $p < 0,001$ ).

Учитывая прогноз частых обострений и рецидивов БДЭ, полученные данные позволили L. L. Judd et al. (1998, 2000) рассматривать модель униполярного БДР в большей степени аналогично модели болезни с *пожизненным хроническим характером течения* (как, например, при гипертонической болезни), а не модели острого эпизодического расстройства (как, например, при острой долеговой пневмонии). Кроме того, L. L. Judd et al. (1998) настоятельно рекомендуют исследователям и экспертам здравоохранения принимать во внимание тот факт, что, хотя БДР – самое серьезное выражение болезни, но традиционное, почти исключительное внимание к депрессивным симптомам на уровне БДР отражает лишь вершину айсберга хронического и выходящего из строя аффективного расстройства. С этим тезисом согласуется и мнение D. A. Vesck, H. G. Koenig (1996), которые отмечают, что в целом, учитывая высокую распространенность малой депрессии в населении, она может обуславливать даже более высокие экономические затраты и большее использование ресурсов здравоохранения, чем БДР.

Накапливающиеся исследовательские данные позволили привлечь в поддержку приверженцев теории континуума или спектра

депрессивных расстройств все большее количество сторонников (Kennedy N. et al., 2004; Angst J. et al., 2007; Forsell Y., 2007).

В частности, M. H. Rapaport et al. (2002), P. Cuijpers et al. (2004), J. M. Lyness et al. (2006) считают, что малая депрессия – это часть континуума, ведущего к БДР.

В соответствии с тезисом, что большинство расстройств существуют в виде определенного континуума (Rose G., Barker D. J., 1978), признается, что в случае депрессии можно говорить о континууме между нормальной печалью и тяжелой болезнью (Paykel E. S., Priest R. G., 1992; Lewinsohn P. M. et al., 2000). J. Angst (2007) предложил двухмерную модель континуума настроения/аффективности (рис. 27), которая включает в себя континуум тяжести или выраженности от нормы до психотической депрессии и континуум от депрессии через три биполярных подгруппы к мании. Такой подход, когда для классификации расстройств настроения комбинируются дименсиональный (размерный) и категориальный принципы, по мнению автора, облегчает проблему гиподиагностики и гипотерапии, например, биполярных расстройств.

J. Angst (2007) подчеркивает, что дименсиональный подход к аффективным расстройствам был заложен Э. Кречмером (1921), который выделял континуум от циклоидного темперамента к циклоидной психопатии и до МДП. Современные исследования показывают, что психиатрические симптомы в популяции представлены дименсионально (Goldberg D., 2000). Совершенно здоровые люди могут сообщать о депрессивных и гипоманиакальных симптомах, что может быть проявлением депрессивного, гипоманиакального и циклотимного темпераментов, в свою очередь, являющихся предрасполагающими для соответствующих эмоциональных и личностных расстройств.

Только у 15 % популяции не обнаруживаются никакие симптомы в течение их жизни, и эти люди являются «супернормальными», проявляя лишь низкие показатели вегетативной лабильности и нейротизма. J. Angst (2007) отмечает, что необходимы дополнительные исследования для уточнения места аффективных расстройств личности и пограничного расстройства личности в спектре аффективных нарушений.

G. Parker (2000) считает, что клинические наблюдения и статистический анализ позволяют выделить иерархическую модель для различения четких подтипов депрессивных нарушений: меланхолическую, психотическую и немеланхолическую депрессии.

		спектр пропорциональности			
		депрессия			мания
большая (major)	Психотические большие АР (настроение конгруэнтно или неконгруэнтно)	БДР <b>D</b>	БР-II <b>Dm</b>	БР-I <b>MD</b>	Мания <b>Md</b> <b>M</b>
	Непсихотические большие АР	БДР <b>D</b>	БР-II <b>Dm</b>	БР-I <b>MD</b>	Мания <b>Md</b> <b>M</b>
спектр тяжести ↓	Малые АР (minor mood disorders) (подпороговые, sub-threshold)	Дистимия, Рекуррентная короткая депрессия, Малая депрессия <b>d</b>		Малое БР, Циклотимия <b>md</b>	Гипомания <b>M</b>
	Аффективные расстройства личности	Депрессивное расстройство личности		Пограничное/циклоидное расстройство личности	Гипертимное расстройство личности
малая (minor)	Темперамент (норма)	Депрессивный темперамент		Циклотимный темперамент	
	Симптомы (норма) Нет симптомов (супернорма)	<b>dsx</b> –		<b>mdsx</b> –	<b>Msx</b> –

**Рис. 27. Двухмерный спектр настроения/аффективности (не включает шизоаффективное расстройство как переход к шизофреническому спектру). Точное отношение расстройств личности к спектру болезни является сомнительным и нерешенной общей проблемой психиатрической классификации**

Сокращения: АР – аффективное(ые) расстройство(а); БДР – большое депрессивное расстройство (MDD); БР-I (-II) – биполярное расстройство I (II) типа; D – major depression; d – minor depression; M – mania; m – hypomania; sx – симптомы (по J. Angst, 2007)

Меланхолическая и немеланхолическая депрессии, по мнению указанного автора, отличаются по базисному признаку в виде психомоторных нарушений. При этом психомоторные нарушения при меланхолической/эндогенной депрессии могут отражать определенные нейрпатологические изменения в мозге (например, нарушение взаимосвязей между базальными ганглиями и префронтальной корой), свойственные именно этому

подтипу депрессии, и данный клинический признак также важен для диагностики меланхолической депрессии, как, например, маскообразное лицо и дрожательный паралич для диагностики паркинсонизма.

Появление психотической депрессии означает некоторое категориальное отличие от других форм депрессии.

Немеланхолическая депрессия, согласно G. Parker (2000), представляет собой гетерогенную группу, где границы между различными подтипами весьма неточны и неопределенны, и здесь может быть применен дименсиональный подход с возможным выделением в зависимости от степени тяжести большой, малой и субсиндромальной депрессий. Но наиболее полезной может быть модель спектра, поскольку накоплено слишком много данных в пользу того, что, например, личностные расстройства могут иметь определенное отношение к спектру депрессивных расстройств.

Принимая во внимание концепцию спектра аффективных расстройств, следует отметить важную мысль, высказанную F. Benazzi (2006), в соответствии с которой континуум/спектр понимается не как сумма идентичных или подобных расстройств, а как сумма расстройств/субтипов, которые разделяют между собой некоторые общие черты, но также имеют и некоторые различающие особенности.

*Генетические данные*, имеющиеся на сегодняшний день, выглядят несколько противоречиво. С одной стороны, в ряде исследований было продемонстрировано, что родственники пациентов с дистимией и двойной депрессией имеют значительно более высокую частоту четких депрессивных расстройств, дистимии и расстройств личности по сравнению с родственниками пациентов с БДР (Goodman D. W. et al., 1994; Klein D. N. et al., 1995). С другой стороны, отдельные исследования свидетельствуют в пользу того, что малая депрессия/дистимия, БД или двойная депрессия принципиально не различаются по риску заболеваемости аффективными расстройствами родственников первой степени родства (Remick R. A. et al., 1996).

K. S. Kendler, C. O. Jr. Gardner (1998), основываясь на данные близнецовых исследований, также пришли к выводу, что униполярная депрессия проявляет себя как континуум депрессивных симптомов, которые изменяются по степени выраженности и продолжительности.

Тем не менее, несмотря на ряд работ, продемонстрировавших наличие переходов между различными вариантами степени тяжести и продолжительности депрессивных расстройств и направляющих на мысль о существовании единого в клиническом смысле и в большинстве своем хронического депрессивного расстройства, по-прежнему основания для сомнений на этот счет остаются.

Поэтому неслучайно вопрос, который в настоящее время продолжает широко обсуждаться, заключается в том, является ли малая депрессия, субдепрессивная симптоматика (протекающие эпизодами или хронически) отдельным расстройством или составной частью континуума – от эутимии до большой депрессии. *Некоторые результаты говорят в пользу того, что определенным водоразделом в континууме депрессивных расстройств может быть их эпизодическое или хроническое течение.*

В одной из недавних работ D. N. Klein et al. (2004) была принята попытка найти различия в наследственной отягощенности у молодых пациентов с дистимией, хроническим БДР и эпизодическим БДР. С этой целью были проанализированы данные, касающиеся родственников первой степени родства ( $n=2615$ ) 30 пробандов с дистимией, 65 пробандов с хроническим БДР, 313 пробандов с эпизодическим БДР и 392 пробандов без анамнестических данных об аффективных расстройствах. Данное исследование является интересным и в методологическом плане. Пробанды были случайным образом отобраны среди учеников средних школ в западном штате США Орегон. Общее количество подростков, включенных в исследование на старте, составило 1 709 человек (средний возраст составил  $16,6 \pm 1,2$  года, год спустя (2-я точка оценки) в исследовании оставалось уже 1507 подростков – 88 %). Когда обследуемым исполнилось 24 года, все пробанды с БДР ( $n=360$ ) или другой психопатологией ( $n=284$ ) в анамнезе ко времени 2-й оценки, а также участники, в отношении которых не было данных о какой-либо психопатологии ( $n=457$ ), были приглашены участвовать в 3-й точке оценки. Из 1 101 участников, отобранных во 2-й точке оценки, на последнем этапе исследования приняло участие 941 (85 %) человек. Исследователями была оценена пожизненная психопатология у родственников первой степени родства ( $\geq 14$  лет), отобранных к 3-й точке оценки пробандов. Данные о родственниках были получены из различных источников. Из 2 750 родственников пер-

вой степени родства, в отношении которых была собрана диагностическая информация, 1 744 родственника (63 %) участвовали в прямых интервью.

Родственники пробандов из всех трех депрессивных групп показали достоверно более высокую частоту БДР, чем родственники пробандов без аффективных расстройств. Однако родственники пробандов каждой из двух хронических форм депрессии (дистимия и хроническое БДР) имели достоверно более высокую частоту БДР, чем родственники пробандов с эпизодическим БДР. Так, риск БДР был более чем на 40 % больше у родственников пробандов с дистимией и хроническим БДР, по сравнению с родственниками пробандов с эпизодическим БДР. Родственники пробандов с хроническим БДР имели более высокую частоту БАР, чем родственники пробандов с эпизодическим БДР и родственники пробандов без аффективных расстройств.

В этом же исследовании авторами была отмечена некоторая специфика семейного накопления хронических форм депрессии: самая высокая частота дистимии была найдена среди родственников пробандов с дистимией, что значительно отличало их от родственников пробандов без аффективных расстройств в анамнезе. Однако достоверных различий в частоте дистимий среди родственников всех трех выделенных депрессивных подгрупп не было. К тому же более высокая частота дистимии среди родственников пробандов с эпизодическим БДР была сравнима с результатами в группе родственников пробандов без аффективных расстройств, что предполагает только частичную специфику передачи дистимии.

Полученные результаты, по мнению авторов, указывают на то, что хронические формы депрессии являются более серьезными расстройствами, чем эпизодическая депрессия, а это подтверждается не только тем, что они имеют более пагубное течение, но также и тем, что в этих случаях выявляется большая семейная отягощенность. Кроме того, большая семейная (генетическая) уязвимость может увеличить риск хронического характера депрессии. В целом данное исследование позволило D. N. Klein et al. (2004) предположить, что более выраженные различия присутствуют между хроническими и эпизодическими формами депрессии, чем внутри хронических форм депрессии.

Другие авторы (Yang T., Dunner D. L., 2001) также признают возможность упрощения классификации расстройств настроения за счет объединения различных форм хронической депрессии и



отмечают, что необходимо активно исследовать различия между хронической и эпизодической депрессиями.

В целом классификация депрессивных расстройств с учетом эпизодичности или хронификации течения, а также важного с клинической точки зрения показателя тяжести может быть представлена в виде 4 основных блоков: 1) умеренно тяжелое хроническое депрессивное расстройство (двойная депрессия и хроническое БДР); 2) легкое хроническое депрессивное расстройство (дистимия); 3) умеренно тяжелое острое (эпизодическое БДР); 4) легкое острое (малая депрессия) депрессивное расстройство (McCullough J. P. et al., 2000).

Из вышеприведенных данных видно, что рассмотрение двойной депрессии может осуществляться в контексте континуальности депрессивных расстройств или в контексте размежевания острых и хронических форм депрессивных расстройств.

В первом случае стирается само понятие двойной депрессии, поскольку речь идет лишь о флуктуации уровня тяжести и степени представленности депрессивных симптомов, когда уровень дистимии усиливается до уровня БДЭ и эта цикличность может повторяться в различных вариациях. При таком подходе понятие двойной депрессии может использоваться только как спецификатор течения некоего единого депрессивного расстройства. Эта ситуация не совсем точно отражает клиническую реальность. Во всяком случае первичная дистимия с ранним началом и с последующим «наложением» ДЭ – вероятно, ситуация, где имеет место не просто усиление субаффективного расстройства, а именно коморбидное «наложение» двух заметным образом отличающихся клинических единиц.

При втором подходе, то есть при рассмотрении двойной депрессии в контексте хронической депрессии умеренной или тяжелой степени, теряется самый примечательный факт двойной депрессии: «наложение» острой, эпизодической депрессии умеренной или тяжелой степени на хроническое легкое депрессивное расстройство. В пользу того, что это именно «наложение», выступает возможность «сепарированного» выздоровления в случае двойной депрессии только от текущего ДЭ или и от ДЭ и от дистимии.

Можно только предполагать, что по сравнению с дистимией или единственным/рекуррентным ДЭ в случае двойной депрессии существуют какие-то дополнительные биопсихосоциальные факторы или их особая констелляция, позволяющие реализо-

вать протекание депрессивного расстройства именно в виде феномена двойной депрессии.

Сегодня попытка решить проблему клинического полиморфизма депрессивных расстройств получила мощную поддержку в виде существенного прогресса в нейробиологии и генетике депрессии (Nestler E. J. et al., 2002). Данные нейробиологических, генетических исследований позволяют говорить о полигенности депрессивных расстройств и их наследуемости на уровне 70 % (Wong M. L., Licinio J., 2001), о возникновении депрессивных расстройств вследствие взаимодействия нескольких переменных: генов риска и средовых факторов, что в конечном итоге и вносит свой вклад в формирование клинически разнообразных фенотипов депрессии, включающих в себя широкий диапазон поведенческих нарушений с варьирующим течением расстройства на протяжении жизни конкретного пациента (Caspi A. et al., 2003; Goldman D. et al., 2005; Pezawas L. et al., 2005).

Однако сказать, что достигнуто полное понимание причин клинического полиморфизма депрессивных расстройств и в соответствии с этим могут быть использованы четкие алгоритмы диагностики с привлечением биологических маркеров, пока, к сожалению, нельзя. Современные диагностические концепции и классификации в своем роде являются зеркалом имеющихся проблем и противоречий в понимании депрессивных расстройств и вследствие этого не отражают в полной мере разнообразие клинических фенотипов депрессии.

#### 4.5. Эпидемиологические данные в отношении дистимии и двойной депрессии

Приведем основные эпидемиологические данные, касающиеся дистимии и двойной депрессии. Необходимо отметить, что в ряде эпидемиологических исследований данные, имеющие отношение к собственно дистимии, «растворены» в показателях распространенности так называемой малой или субсиндромальной депрессии, но, учитывая высокую вероятность хронического течения малой депрессии, можно косвенным образом судить, по крайней мере, о масштабе такой проблемы, как дистимия. Распространенность малой, субсиндромальной депрессии в населении, по различным эмпирическим данным, оценивается в довольно широких пределах: 2—23,4 % в общей популяции (Judd L. L., Akiskal H. S., 2002; Rapaport M. H. et al., 2002) и 4,5—

17 % в первичной медицинской сети (Pincus H. A. et al., 1999; Banazak D. A., 2000).

Собственно дистимия, по оценкам различных исследователей, представлена на уровне 2,1 % (Wittchen H. U., 2000) и даже 3,1—6,4 % в общей популяции (Weissman M. M. et al., 1988; Kessler R. C. et al., 1994). Женщины по сравнению с мужчинами примерно в 2 раза чаще страдают дистимией.

По данным эпидемиологического исследования, проведенного в США, М. М. Weissman, J. К. Myers (1984) оценивают распространенность хронической депрессии в населении на уровне 4,5 %, при этом в большинстве случаев (87,5 %) хронической депрессии регистрировался 1 или более коморбидный психиатрический диагноз. Доля дистимии в населении достигала 2,9—3,8 %, при этом заметно преобладали женщины и распространенность дистимии у них оценивалась на уровне 2,9—5,4 %. М. М. Weissman et al. (1988) отмечают, что *дистимия почти в 40 % случаев была коморбидна большой депрессии*.

Обобщенный анализ эпидемиологических исследований в отношении депрессивных расстройств показывает, что популяционная распространенность большой депрессии в течение 12 месяцев составляет 4,1 %, в течение жизни – 6,7 %, для дистимии соответственно – 2,0 и 3,6 %. Распространенность этих расстройств примерно одинакова в возрастном диапазоне от 18 до 64 лет, а у женщин в 1,5—2,5 раза больше, чем у мужчин (Waraich P. et al., 2004).

Одно из самых крупных эпидемиологических исследований, проведенных в США, выявило распространенность дистимии на уровне 1,5 %, БДР – 6,7 %, при этом самый высокий индекс корреляции был между БДР и дистимией (0,88), то есть в клинической практике явно недоучитывается высокая вероятность двойной депрессии (Kessler R. C. et al., 2005).

R. D. Goldney, M. A. Bain (2006) на репрезентативной случайной выборке австралийского населения обнаружили двойную депрессию в 3,3 % случаев. Многие исследования отмечают преобладание женщин в случае двойной депрессии (Beekman A. T. F. et al., 2004; Angst J. et al., 2007).

Анализ литературных данных показывает, что **распространенность дистимии и двойной депрессии в различных возрастных группах** несколько различается.

При оценке распространенности дистимии, например **в детском возрасте**, на основе ретроспективного анализа сведений,

получаемых от взрослых пациентов, возникает вопрос о достоверности получаемых данных в силу естественной особенности человеческой памяти «упускать» те или иные моменты или, наоборот, из-за некоторой предвзятости в оценке прошлого, а также полиморфности субдепрессивных состояний и отсутствия четкого и драматического начала дистимии, как это бывает, например, в случае острой тяжелой депрессии.

Согласно обзорной работе Н. Е. Кравченко (2007), детские, пубертатные депрессии являются «нозологически неспецифичными и, возможно, одними из наиболее частых проявлений психической патологии у подростков. По степени выраженности большая часть их относится к состояниям средней тяжести и лёгким, а среди всего массива аффективной патологии доминируют непсихотические депрессии с субклиническим уровнем аффективных расстройств. В связи с этим нозологическая верификация и диагностика депрессий, находящихся в области «неоднозначности», чрезвычайно трудна, а прогноз не определен». Тем не менее ряд исследований (Kovacs M. et al., 1984) поддерживает надежность ретроспективных сообщений от взрослых пациентов о том, что начало их хронической депрессии было в детстве. Другие исследования (Kandel D. B., Davies M., 1986), которые использовали различные методические приемы и источники информации, также смогли подтвердить, что, несмотря на частое возникновение дистимии исподволь, без заметных временных границ, тем не менее их начало достаточно надежно может быть ретроспективно оценено уже взрослыми пациентами.

По данным A. G. Renouf, M. Kovacs M. (1995), около 5 % детей и подростков переживают эпизод дистимического расстройства к моменту завершения юношеского периода. Распространенность дистимии в детском и подростковом возрастах среди женского и мужского пола примерно одинакова.

Практически все исследования, касающиеся распространенности и особенностей дистимии у детей и подростков, подчеркивают очень высокий риск развития БДЭ на фоне дистимии (Hofmann P., 2002). M. Kovacs et al. (1984), исследуя выборку детей (n=65), проходивших лечение по поводу аффективного расстройства, обнаружили, что 43 % из них имели в анамнезе дистимию. Кроме того, дети, страдавшие дистимией, выздоравливали достаточно медленно, в среднем в течение 3,5 года. 70 % этих детей на протяжении 7-летнего периода наблюдения перенесли, по крайней мере, 1 эпизод большой депрессии. На «поперечном

срезе», согласно данным A. G. Renouf, M. Kovacs (1995), 30 % детей с диагнозом большого депрессивного расстройства имеют также сопутствующее дистимическое расстройство.

Одно из недавних эпидемиологических исследований, проведенных в Финляндии на выборке (n=1854) 14-летних подростков, выявило, что распространенность малой депрессии среди обследованных подростков составила 12 %, а БД – 2,3 % (Sihvola E. et al., 2007). Авторы также настоятельно рекомендовали исследователям и заинтересованным структурам здравоохранения обращать внимание на малую депрессию у подростков именно вследствие ее частой ассоциации с последующим развитием БД.

По данным широкомасштабного 22-летнего Цюрихского эпидемиологического исследования (Angst J. et al., 2007), охватывавшего репрезентативную когорту **людей молодого и среднего возрастов**, дистимия была обнаружена у 1,3 %, а двойная депрессия – у 1,5 % обследованных; однако большая часть из этих лиц выявляли также признаки и короткой депрессии, что обозначалось авторами как случаи «тройной депрессии» (см. главу, посвященную рекуррентному кратковременному депрессивному расстройству). Но более всего были распространены «чистые» БДЭ (11,4 %) или их комбинация с короткой депрессией (10,5 %), которые авторы обозначали термином «комбинированная депрессия». Двойная депрессия и комбинированная депрессия были более обычны среди женщин, чем среди мужчин, тогда как не было никаких гендерных различий в случае «чистого» БДЭ (соответственно соотношение женщин и мужчин было равно 1,7, 3,5 и 1,0). В случае дистимии соотношение женщин и мужчин составляло 0,7.

Масштабное исследование **пожилых людей** (n=3056, 55—85 лет) с помощью CES-D (The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) и DIS (The Diagnostic Interview Schedule), проведенное в Нидерландах, показало, что распространенность дистимии среди пожилых людей может быть оценена на уровне 4,61 %, чаще дистимия встречалась у женщин, а с увеличением возраста обследуемых ее частота в целом снижалась. При этом авторы подчеркивают, что клинические профили дистимии и большой депрессии были весьма схожи. Обследуемые с выявленной дистимией ранее в течение жизни имели ДЭ (в 80 % это были случаи двойной депрессии). Средний возраст к началу дистимии (31 год) был более ранним, чем при БД (53 года). Сре-

довая и личная уязвимость доминировали над другими факторами риска развития дистимии. В большинстве случаев прогноз был неблагоприятен (Beekman A. et al., 2004).

Распространенность дистимии и двойной депрессии оценивалась и **в различных клинических выборках: в амбулаторной и стационарной практике**. Полученные результаты отличаются весьма широким диапазоном показателей, особенно это заметно для показателей распространенности двойной депрессии.

При исследовании «на срезе» амбулаторных пациентов с хронической депрессией, проходящих лечение в сети учреждений психиатрического сервиса, оказалось, что 22—36 % из них страдают дистимией (Klein D. N. et al., 1989; Markowitz J. C. et al., 1992), а до 40 % из них удовлетворяют критериям двойной депрессии (Kocsis J. H. et al., 1986).

По данным M. B. Keller, R. W. Shapiro (1982), 26 % из 101 пациента, в актуальном состоянии отвечавшие диагностическим критериям «большой депрессии», в качестве «подосновы» имели диагноз хронического депрессивного расстройства, продолжавшегося, по крайней мере, 2 года (описание хронического депрессивного расстройства в данном исследовании совпадало с диагностическими критериями дистимии по DSM-III).

Согласно исследованию C. F. Hybels et al. (2008), доля двойной депрессии среди пожилых (60 лет и старше) стационарных и амбулаторных больных с верифицированной большой депрессией составляет 34,8 %.

D. N. Klein et al. (2000) на основании 5-летнего наблюдения за амбулаторными больными с ранним началом дистимии обнаружили, что 76,9 % из них будут соответствовать критериям двойной депрессии. L. L. Judd et al. (1998) указывают, что среди амбулаторных пациентов, прошедших лечение в стационаре по поводу БДР, в 24 % случаев регистрируется двойная депрессия.

Схожие данные приводят M. B. Keller et al. (1995), согласно которым в конечном итоге более чем 75 % пациентов с дистимией имеют усиление депрессивной симптоматики до уровня ДЭ, то есть начинают соответствовать критериям двойной депрессии, при этом среди выявленных пациентов с двойной депрессией преобладали женщины (65 %). Таким образом, большинство исследований фиксирует высокий удельный вес двойной депрессии как в общей популяции, так и в различных возрастных группах и клинических выборках.

Примечательно, что при недоучете проблемы двойной депрессии, когда не обращается пристального внимания на возможность «наложения» ДЭ на дистимию у соответствующих пациентов, вероятность верификации диагноза двойной депрессии заметным образом снижается. Так, анализ 400 историй болезни пациентов с аффективными расстройствами (156 мужчин и 244 женщин, средний возраст 41,5 года), прошедших лечение в отделении аффективных состояний НИИПЗ СО РАМН в 2006—2008 гг., выявил, что лишь в 2 % наблюдений был выставлен диагноз двойной депрессии (Чернышева К. Г., Симуткин Г. Г., 2008).

#### 4.6. Биология двойной депрессии

В целом взгляды на нейробиологию дистимии и двойной депрессии закономерным образом связаны с имеющимися данными, касающимися депрессивных расстройств. Большая депрессия в сравнении с дистимией в биологическом плане выглядит более изученной. Превалирующей точкой зрения на этиопатогенез депрессивных расстройств является их вероятная обусловленность различными нейрохимическими нарушениями, включая нарушения в обмене норадреналина, серотонина, дофамина и, возможно, других нейромедиаторов, а также изменениями в чувствительности различных моноаминовых рецепторов. В пользу этой точки зрения свидетельствует эффективность антидепрессантов при терапии депрессии (в том числе при дистимии и при двойной депрессии). Определенную роль в патогенезе депрессии могут играть различные нейроэндокринные нарушения: например, в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и/или щитовидной железы, иммунологические нарушения и другие системные биологические дисфункции. К сожалению, пока остается открытым вопрос являются ли указанные биологические нарушения первичными или вторичными (во всяком случае это относится к гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, другим нейроэндокринным и различным иммунологическим нарушениям).

Определенные биологические основания для объяснения механизмов формирования дистимии и двойной депрессии получены в отдельных исследовательских данных, обнаруженных на моделях животных, согласно которым в ответ на острые стрессоры увеличивается использование норадреналина, серотонина,

дофамина, при этом расход этих моноаминов в норме обычно восполняется их адекватным синтезом и, следовательно, уровни нейромедиаторов остаются достаточно устойчивыми. Однако при условии, если стрессор является достаточно серьезным и не поддающимся контролю, использование нейромедиаторов превышает их синтез, что приводит к уменьшению концентрации моноаминов в различных отделах мозга (Heinsbroek R. et al., 1989; Anisman H. et al., 1991).

При хронических и непредсказуемых стрессорах уровни нейромедиаторов могут на определенное время повышаться вследствие увеличенного синтеза моноаминов и/или замедления их чрезмерного использования при повторных стрессорах (Herman J. P. et al., 1984; Zacharko R. M., Anisman H., 1989; Heinsbroek R. et al., 1989; Deutch A. Y., Roth R. H., 1990), но в конечном итоге данные процессы могут приводить к истощению нейромедиаторных механизмов и к запуску каскада биологических реакций, в финале приводящих к возникновению аффективных расстройств.

В целом по данным различных исследований пациенты с дистимией и двойной депрессией по сравнению с пациентами с эпизодическим БДР имели более сложную стрессовую ситуацию в детстве (Lizardi H. et al., 1995).

Интересен тот факт, что, согласно данным С. В. Nemeroff et al. (2003), пациенты, страдающие хроническим непсихотическим БДР (n=881), чрезвычайно часто обнаруживают различные стрессовые травматические воздействия в детстве и юности (только приблизительно одна треть пациентов не имела никакой травмы в своей жизни, 32—35 % перенесли родительскую потерю в возрасте до 15 лет, 40—48 % – физическое злоупотребление, 15—19 % – сексуальные насилие и 7—12 % – пренебрежение, отвержение). При этом пациенты с наличием травматического опыта гораздо хуже отвечали на лечение антидепрессантами, чем на когнитивно-поведенческую аналитическую психотерапию или их комбинацию (соответственно доля ремиссий к 12-й неделе терапии составляла 32, 48 и 52 %).

Согласно мнению С. В. Nemeroff et al. (2006), исходя из результатов биологических исследований на животных и клинико-биологических исследований человека (в том числе и результатов, полученных при изучении посттравматического стрессового расстройства и собственно депрессивных расстройств), депрессию можно понимать как конечный результат неудавшейся адап-

тации к хроническому эмоциональному стрессу. Индивидуум, имеющий определенный набор факторов риска (например, женский пол, некоторый полиморфизм генов, темперамент и реактивность гипоталамо-гипофизарной оси) подвергается разнообразным экзогенным стрессорам, которые действуют дестабилизирующе на обычное гомеостатическое состояние мозговых систем, вовлеченных в регулирование настроения. В результате этого возникает депрессивный эпизод.

Длительный хронический стресс, вероятно, при определенных условиях может приводить к различным биологическим последствиям за счет повреждающего воздействия на мозговые системы повышенной продукции кортикотропин-рилизинг-фактора, кортизола, изменений в нейрогенезе гиппокампальных нейронов, изменения метаболической активности отделов и систем мозга, отвечающих за эмоциональную регуляцию и т. д. Клинически до определенного момента это может проявляться как легкие проявления эмоциональных нарушений, в том числе и дистимии.

В этом же ключе делаются попытки биологически объяснить своеобразную клиническую динамику двойной депрессии, в соответствии с которой в ответ на терапию чаще всего происходит выздоровление от текущего БДЭ, но состояние пациента продолжает соответствовать критериям дистимии, а в последующем сохраняется очень высокий риск повторения БДЭ.

По мнению J. Griffiths et al. (2000), животные модели депрессии в определенной степени могут быть экстраполированы на человека, и соответственно дистимия может быть отражением воздействия более хронических и, вероятно, не слишком интенсивных стрессоров при использовании соответствующим субъектом неадекватных или несоответствующих методов преодоления сложившейся ситуации, что влечет за собой определенные нейробиологические нарушения, в том числе хроническое расстройство функционирования нейроэндокринных медиаторов (коэкспрессия кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH – corticotropin releasing hormone) и аргинин-вазопрессина (AVP – arginine vasopressin), чрезмерную реактивность цитокинов. Двойная депрессия может быть связана с «суперналожением» того или иного стрессора (такими стрессорами могут быть вирусная инфекция или соматические заболевания) на фоне имеющегося хронического нейробиологического дисбаланса при дистимии, при этом соответствующий стрессор в еще большей степени деста-

билизирует биологические механизмы, отвечающие за развитие депрессии. Проводимое лечение БДЭ не изменяет фоновые нейробиологические нарушения, свойственные дистимии, что и объясняет наиболее частую клиническую ситуацию, когда после редукции симптоматики БДЭ по-прежнему сохраняется симптоматика дистимии, а риск рецидива БДЭ остается очень высоким.

В целом имеющиеся к настоящему времени нейробиологические данные в отношении двойной депрессии явно недостаточны и не позволяют ответить на вопрос о наличии принципиальных биологических отличий (или отсутствии таковых) между двойной депрессией и другими подтипами депрессивных расстройств.

#### 4.7. Клинические особенности двойной депрессии

Первые исследования, посвященные двойной депрессии, позволили выделить лишь самые общие ее отличительные клинические особенности в сравнении с БДР. Так, согласно данным M. B. Keller et al. (1983), обобщенная характеристика пациентов с двойной депрессией по сравнению с пациентами, страдающими только большой депрессией, выглядит следующим образом: более ранний возраст к моменту первого эпизода аффективного расстройства (23 и 26 лет соответственно) и большая тяжесть депрессии (соответственно 28 и 26 баллов по шкале HDRS) ( $p=0,012$ ). Такие же данные были получены и в последующих исследованиях, в которых было также уточнено, что по сравнению с пациентами с эпизодическим большим депрессивным расстройством пациенты с дистимией выявляют менее выраженное депрессивное настроение в начале заболевания, но спустя 6—30 месяцев их депрессивные симптомы являются более выраженными, чем у пациентов с БДР (Klein D. N. et al., 1988, 1998; Wells K. B. et al., 1992).

D. N. Klein et al. (2006) на основании 10-летнего наблюдения за больными дистимией, БДР и двойной депрессией вновь подтвердили более выраженную степень тяжести депрессии у пациентов с двойной депрессией, чем в случае «чистой» дистимии или БДР. Авторы Цюрихского эпидемиологического исследования (Angst J. et al., 2007) также задались вопросом: отличается ли существенно двойная депрессия от «чистого» БДР.

Оказалось, что двойная депрессия в сравнении с «чистым» БДР была более тяжелой по критериям количества депрессивных симптомов (8,3 против 6,8), по относительной доле лет пре-

бывания в депрессии (70,9 и 41,8 %), по процентному показателю лет, потраченных на лечение в течение жизни (25,5 и 8,1 %), по хронификации течения (59,1 и 12,5 % исследуемых), по профессиональным проблемам (96,6 и 77,6 %), по доле лет без депрессивных симптомов (27,6 и 51,3 %), по преобладанию в семейной истории расстройств тревожного спектра (41,4 и 25,0 %). В свою очередь, различия между дистимией и БДР по указанным показателям были не столь существенны (табл. 18).

Таблица 18

**Клинические характеристики депрессивных подгрупп  
(приведено с сокращениями по Angst J. et al., 2007)**

Клиническая характеристика	Двойная депрессия	«Чистый» БДЭ	Дистимия
Количество депрессивных симптомов (0-9)	8,3	6,8	7,0
Макс. дистресс (0-100)	86,3	82,4	82,4
% лет пребывания в депрессии	70,9	41,8	66,8
% лет, потраченных на лечение в течение жизни	25,5	8,1	11,0
Профессиональные проблемы (%)	96,6	77,5	76,9
Хроническое течение (%)	59,1	12,5	20
Отсутствие симптомов за период наблюдения (%)	27,6	51,3	33,3
Депрессия в семейной истории (%)	58,6	54,6	69,2
Тревога/паника в семейной истории (%)	41,4	25,0	30,8

Двойная депрессия заметным образом отличалась большей частотой коморбидности, чем «чистое» БДР и дистимия (табл. 19).

Таблица 19

**Коморбидность в депрессивных подгруппах  
(приведено с сокращениями по Angst J. et al., 2007)**

Коморбидное расстройство	Двойная депрессия	«Чистый» БДЭ	Дистимия
Суицидальные попытки	34,5	21,3	15,4
Генерализованное тревожное расстройство	48,3	23,8	38,5
Паническое расстройство	20,7	8,8	30,0
Агорафобия	20,7	10,0	23,1
Социальная фобия	37,9	15,0	30,8
Обсессивно-компульсивное расстройство	27,6	1,3	0
Булимия	10,3	1,4	0
Злоупотребление психостимуляторами	10,3	8,8	0
Злоупотребление транквилизаторами/седатиками	24,1	7,5	7,7

В отношении злоупотребления психостимуляторами среди пациентов с дистимией данные J. Angst et al. (2007) отличаются от результатов работы S. L. Eames et al. (1998), согласно кото-

рым пациенты с дистимией удивительно часто злоупотребляют кофеином, еще одно наиболее примечательное качество у таких пациентов – весьма ранний возраст к началу активного использования кофеина (7,3±7,0 года), что авторы расценивают как попытку самолечения.

В целом, по данным J. Angst et al. (2007), двойная депрессия была отчетливо более серьезным расстройством, чем «чистое» БДР, которое по многим показателям было сопоставимо с характеристиками дистимии, а более хронический характер двойной депрессии имплицитно связан с дистимией как хроническим расстройством.

S. Kool et al. (2000) высказывают категорическое мнение, суть которого заключается в отрицании каких-либо различий в депрессивной симптоматике в группах пациентов с БД и двойной депрессией.

Согласно данным J. P. McCullough et al. (1990), нет никаких различий между пациентами с дистимией и двойной депрессией по демографическим характеристикам, коморбидности, личностным особенностям, стилю копинга, особенностям значимых событий в детстве, семейной психопатологии и течению.

Однако другие авторы отмечают определенные клинические особенности двойной депрессии в зависимости от возраста пациентов. Так, согласно данным A. G. Renouf, M. Kovacs (1995), дети с дистимическим расстройством характеризуются недостаточной регуляцией эмоций, у них преобладают чувства печали и одиночества. Им свойственны также самообвинения, низкая самооценка, тревожность, раздражительность и вспышки гнева, что существенным образом сказывается на клинической картине депрессивного расстройства при «наложении» БДЭ на дистимию.

G. Masi et al. (2003) отмечают крайнюю полиморфность симптоматики дистимии и типичную коморбидность дистимии с тревожными расстройствами в детском и подростковом возрастах, а также признают недоработанность критериев диагностики дистимии в DSM-IV для этой возрастной когорты. Однако следует отметить, что приводимые ими описания симптоматики дистимии у детей и подростков весьма трудно различимы с описанием БДЭ: более чем у 50 % детей и подростков независимо от пола присутствуют раздражительность, низкое чувство собственного достоинства, усталость или потеря энергии, пониженное (угнетенное) настроение, чувство вины, трудности в концентрации внимания, полное равнодушие к радостям жизни и чувство

безнадежности. Подростки по сравнению с детьми, по данным G. Masi et al., в большей мере были склонны к суицидальным переживаниям и ангедонии.

T. E. Jr. Joiner et al. (2007) в выборке пожилых пациентов с двойной депрессией выявили более тяжелую депрессию, чем у пациентов только с большой депрессией или дистимией, а также отметили особенно характерное для двойной депрессии у пожилых чувство безнадежности, что может быть, по мнению авторов, важно в понимании феноменологии двойной депрессии, а также для ее диагностики и психотерапии.

Таким образом, исходя из имеющихся данных в отношении клинического своеобразия двойной депрессии, нельзя сказать, что они позволяют надежно, что называется «на срезе», диагностировать двойную депрессию. Более точным ориентиром в диагностике двойной депрессии является только тщательный хронологический анализ развития и течения депрессивного расстройства. Отчасти похожая клиническая ситуация возникает при необходимости дифференцировать монополярную и биполярную депрессию, когда несмотря на то что при монополярной депрессии в клинической картине «на срезе» чаще (но не всегда) присутствуют ажитированность и тревога, а при биполярной депрессии – адинамия и сонливость, решающим в постановке диагноза (РДР или БАР) является характер течения аффективного расстройства. Последний в этих случаях также выясняется в ходе тщательного клинико-динамического анализа и при наличии в анамнезе или в актуальном состоянии пациента эпизодов гипомании/мании или смешанной аффективной симптоматики, монополярное депрессивное расстройство будет трактоваться уже как БАР I или II типа.

#### 4.8. Течение и «перспективы» двойной депрессии

*Хронология начала.* На тот факт, что двойная депрессия очень часто начинается в детско-подростковом возрасте с появления так называемой первичной дистимии и последующим присоединением БДЭ, указывали многие авторы. При этом дифференциальная диагностика между расстройством личности с одной стороны, и дистимией или двойной депрессией – с другой, может быть весьма трудной (особенно, если принять во внимание высокую вероятность коморбидности расстройства личности и аффективного расстройства) (Lewinsohn P. M. et al., 1991). Тем

не менее, по мнению A. G. Renouf, M. Kovacs (1995), сходство между дистимическим расстройством и большим депрессивным расстройством у детей и подростков предполагает, что дистимическое расстройство представляет собой расстройство настроения, а не стиль поведения, присущий данной личности. Сам факт излечения от дистимии у детей и подростков после какого-то срока присутствия депрессивных симптомов говорит в пользу оправданности разделения дистимии и расстройства личности. D. N. Klein et al. (1997) в своих исследованиях показали, что дети, излечившиеся от дистимического расстройства, ничем не отличались от остальных сверстников в плане семейных взаимоотношений, по своим когнитивным способностям или способностям научения. После выздоровления от дистимии остается только одна сфера деятельности ребенка, на которой лежит отпечаток болезни, – сфера социального взаимодействия. Следует отметить, что эта особенность может в последующем трактоваться клиницистами как признак расстройства личности и приводить к ошибкам диагностики, а следовательно, и к неправильной стратегии лечения.

Согласно M. Kovacs et al. (1997), в сравнении с большим депрессивным расстройством, дистимическое расстройство развивается в относительно раннем возрасте, обычно в 11–12 лет. При этом дистимическое расстройство возникает приблизительно тремя годами ранее по сравнению с большим депрессивным расстройством и может длиться на протяжении 2–5 лет, обычно являясь предвестником развития БДР, так как дистимия почти всегда предшествует тяжелой депрессии (Lewinsohn P. M. et al., 1991, 1993).

По данным D. N. Klein et al. (2006), средний возраст к началу дистимии составляет 10,5±4,9 года. В целом считается, что около 70 % случаев дистимии начинается в пубертатном возрасте (до 21 года) (Барденштейн Л. М., 2000; Akiskal Y. S., 1983; Markowitz J. C., 1997), хотя дебют заболевания возможен как в среднем, так и в инволюционном возрасте.

Согласно результатам, полученным M. B. Keller et al. (1983) на основании исследования 80 пациентов с двойной депрессией, оказалось, что 55 % из них сообщали, что хроническая депрессия у них предшествовала первому эпизоду БД, а 41 % сообщали о начале расстройства с четкого эпизода большой депрессии. При этом 48 % пациентов соотносили начало расстройства с периодом до 26-летнего возраста.

Средний и пожилой возрасты также являются зоной риска для появления двойной депрессии. J. M. Lyness et al. (2006) указывают, что в случае малой и субсиндромальной депрессии в пожилом возрасте (старше 60 лет) заметно увеличивается риск развития БД.

Но случаи двойной депрессии в среднем и особенно в пожилом возрасте могут быть весьма сложны в дифференциальной диагностике. Можно предполагать, что двойная депрессия, возникающая в среднем и особенно в пожилом возрасте, как правило, является результатом «наложения» ДЭ на вторичную хроническую депрессию или результатом того, что дистимия появляется позднее БДЭ, спустя некоторый промежуток времени после полной ремиссии текущего БДЭ (по DSM-IV этот промежуток времени должен быть не менее 2 месяцев после окончания БДЭ с целью исключения резидуальной депрессии), а затем уже на текущую дистимию происходит «наложение» новых БДЭ. Феноменологически в категорию двойной депрессии могут «незаконно» попасть и случаи, когда речь идет, в сущности, об обострении РДР на фоне частичного респондирования на проводимое лечение.

Трудности трактовки двойной депрессии в пожилом возрасте отражены в работе М. А. Сиранчиева (2002), который на выборке из 60 пациентов (10 мужчин и 50 женщин) старше 60 лет, страдавших поздней дистимией, проанализировал динамику и возможные варианты исхода поздней дистимии. Наибольшая доля заболевших дистимией приходилась на возраст 60—69 лет – 50 % больных из всей выборки, на втором месте – заболевшие в возрасте 46—59 лет – 23 человека (38,3 %). Меньше всего заболевших дистимией приходилось на возраст старше 70 лет – 7 человек (11,7 %). В целом развитие дистимического состояния в изученных случаях чаще относилось к позднему возрасту (в среднем 61,5±5,7 года). Возраст появления первых обратимых депрессивных фаз оказался различным – от 15 до 55 лет. Наибольшее число пациентов с двойной депрессией перенесло однократный большой депрессивный эпизод на фоне дистимии. В целом двойная депрессия была зарегистрирована у 12 человек из 60 обследуемых (20 %). Двойные депрессии чаще отмечались у женщин (22,5 %), чем у мужчин (15 %).

Автором были выделены 2 основных варианта течения поздней дистимии: первый вариант – на всём протяжении дистимического состояния сохранялась интенсивность проявлений депрессии в форме флуктуации аффекта, отмечалось возникнове-

ние транзиторных тревожно-депрессивных эпизодов и/или развитие «двойных депрессий»; второй вариант – на протяжении дистимического состояния наблюдалась регрессиентность депрессивных проявлений. В одних случаях интенсивность депрессивных проявлений снижалась при усилении психопатологических расстройств, в других – регрессиентность аффективных проявлений происходила на фоне нарастающих психоорганических расстройств. Автор посчитал оправданным разделение поздних дистимических состояний на «первичные» (возраст появления психических расстройств, которые могли быть квалифицированы как «первичные поздние дистимии», был в диапазоне от 48 до 82 лет), т. е. возникавшие без предшествующих психических расстройств (в этих случаях в соответствии с МКБ-10 и DSM-IV оправданным является диагноз дистимии) и «вторичные», представляющие собой неглубокие хронифицированные депрессивные состояния, развившиеся после одного или ряда обратимых депрессивных приступов (такие случаи, по мнению М. А. Сиранчиева, могут быть «отнесены к рекуррентным депрессивным расстройствам, в рамках которых последняя депрессивная фаза в позднем возрасте приобрела хроническое течение»). Двойные депрессии при первичной поздней дистимии в исследуемой выборке встречались почти втрое чаще, чем при вторичной, причем у мужчин двойные депрессии обнаружены в 3,5 раза чаще, чем у женщин (50 % среди мужчин против 14 % среди женщин).

Здесь следует отметить некоторое противоречие во взглядах автора, поскольку он, предлагая трактовать случаи вторичной дистимии (по описанию автором – по сути, резидуальные депрессивные состояния после ДЭ) и соответственно двойной депрессии как РДР, в тексте работы указывает, что в этой группе пациентов «случаи «наложения» ДЭ на неглубокую хронифицированную депрессию возникали после «светлого» периода от 4 месяцев до 9 лет от завершения последней аффективной обратимой фазы до развития собственно дистимии». Но в этом случае возникшую вторичную дистимию не совсем оправданно трактовать как «недовыздоровление» от прошлого ДЭ и более точная клиническая трактовка будет именно двойная депрессия, а не РДР.

М. А. Сиранчиев (2002), описывая случаи двойной депрессии в пожилом возрасте, приводит интересные клинические данные, которые демонстрируют некоторые особенности течения двой-



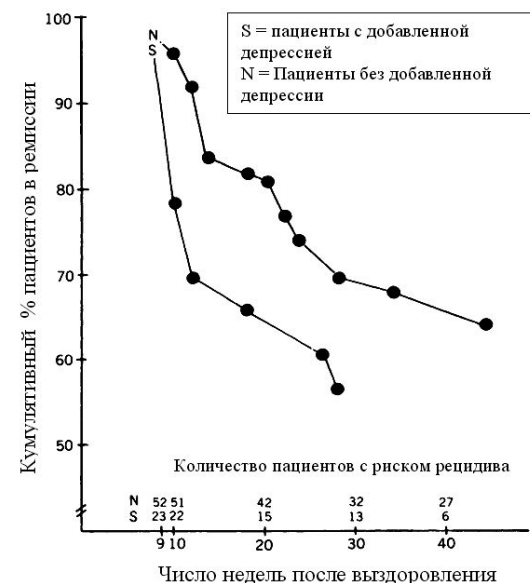
ной депрессии. Клиническая картина возникавших депрессивных эпизодов на фоне дистимии у пожилых пациентов характеризовалась достаточной выраженностью всех элементов депрессии, а в типологическом отношении такие депрессивные фазы повторяли особенности дистимического состояния и отличались преимущественно выраженностью и глубиной соответствующих депрессивных и дополнительных, коморбидных, симптомов. Различные по продолжительности (1—5 месяцев) эти эпизоды большой депрессии имели, главным образом, аутохтонный, а в ряде случаев и сезонный характер. Примечательным является обнаруженный факт, в соответствии с которым наиболее часто у пожилых больных на фоне дистимии встречались эпизодические, непродолжительные (от 3 до 10 дней) расстройства с доминированием тревожного аффекта. В некоторых случаях также отмечалась определенная сезонность учащения появления подобных тревожных или тревожно-фобических эпизодов.

**Краткосрочные перспективы.** Большинство имеющихся исследований, касающихся наблюдения за течением дистимии, были недолгосрочными, охватывая периоды 1—3 года. Эти исследования показали, что приблизительно 40 % пациентов с дистимией выздоравливают в течение 24—30 месяцев с момента начала наблюдения за ними (Keller M. B. et al., 1983; Barrett J. E., 1984; Klein D. N. et al., 1998).

Первые работы, посвященные проблеме двойной депрессии и охватывавшие достаточно малые когорты таких пациентов (Keller M. B., Shapiro R. W., 1982), показали, что доля выздоровевших пациентов с двойной депрессией очень отличалась в зависимости от того, было ли выздоровление определено как выздоровление только от БДЭ или от БДЭ и дистимии (т. е. от двойной депрессии в целом). Исследование M. B. Keller, R. W. Shapiro (1982) и ряд последующих работ других авторов наглядно продемонстрировали, что в случае двойной депрессии более вероятным может быть выздоровление от БДЭ, чем от «фоновой» дистимии (Akiskal H. S., 1990).

Так, по данным M. B. Keller, R. W. Shapiro (1982), оказалось, что выздоровление для пациентов с двойной депрессией, определенное как выздоровление от острой депрессии, отмечалось в 58 % (n=15), выздоровление и от острой и от хронической депрессии было только в 31 % (n=8) случаев. При этом пациенты с двойной депрессией имели достоверно более высокую частоту повторения депрессивной симптоматики ( $p < 0,01$ ), чем пациенты

без «добавленной» депрессии. Это различие сохранялось на протяжении 12 месяцев наблюдения (рис. 28).



**Рис. 28. Вероятность рецидива для 23 пациентов с «добавленной» депрессией и 52 пациентов без «добавленной» депрессии: кумулятивная вероятность как функция времени от выздоровления (по Keller M. B., Shapiro R. W., 1982)**

Многие последующие работы также констатировали тот факт, что хотя при двойной депрессии высока вероятность выздоровления от «добавленного» большого депрессивного эпизода, однако есть весьма существенный риск повторения ДЭ (Keller M. B. et al., 1983; Gonzales L. R. et al., 1985; Kovacs M. et al., 1994; Klein D. N. et al., 1998; Griffiths J. et al., 2000).

Схожие результаты, также подтвердившие факт более высокой вероятности выздоровления от БДЭ, чем от «фоновой» дистимии при двойной депрессии и более высокий риск повторения БДЭ в этих случаях по сравнению с пациентами, страдавшими только БДР, были получены M. B. Keller et al. в 1983 г.

Данные авторы провели исследование, опираясь уже на достаточно репрезентативный материал и более длительный период наблюдения: 316 стационарных и амбулаторных пациентов с большой депрессией наблюдались в течение 6—24 месяцев, 80

из них (25 %) уже имели существующее хроническое малое депрессивное расстройство (chronic minor depression) продолжительностью, по крайней мере, 2 года.

Из этих 316 пациентов 238 человек наблюдались в течение 1 года, 181 человек – 18 месяцев и 133 человека – в течение 2 лет. Состояние пациентов оценивалось с интервалом 6 месяцев с использованием Longitudinal Interval Follow-up Evaluation (Shapiro R. W., Keller M. B., 1979). В качестве критерия выздоровления пациента от эпизода большой депрессии выступало возвращение его к «обычному состоянию» в течение 8 последовательных недель. Таким образом, пациент с хроническим малым депрессивным расстройством, у которого развивался эпизод большой депрессии (то есть пациент с двойной депрессией), считался выздоровевшим от эпизода большой депрессии и вернувшимся к обычному состоянию хронической малой депрессии. Для квалификации пациента как выздоровевшего от хронического депрессивного состояния он должен был в течение 8 последовательных недель не иметь симптомов малого депрессивного расстройства. По определению, пациент, который выздоравливал от хронического состояния, также удовлетворял и условиям выздоровления от эпизода большой депрессии.

Примечательно, что совокупная вероятность выздоровления от большой депрессии для пациентов с существовавшей ранее хронической малой депрессией к 26-й неделе была 63 %, по сравнению с 51 % для пациентов только с большой депрессией. Это различие увеличилось до 82 против 64 % к 52-й неделе и до 95 против 70 % к 78-й неделе.

При рассмотрении доли выздоровления в течение 2 лет оказалось, что пациенты с двойной депрессией в 58 % случаев выздоравливали от большой депрессии, но не от хронической малой депрессии, и лишь 39 % выздоравливали и от большой депрессии и от хронической депрессии.

Пациенты с двойной депрессией, которые выздоравливали от большой депрессии ( $n=66$ ), имели значительно более высокую частоту повторения аффективного расстройства в последующем после выздоровления, чем пациенты только с большой депрессией ( $n=168$ ) ( $p=0,024$ ). При этом более быстрое повторение аффективных эпизодов у пациентов с двойной депрессией нельзя было объяснить числом предыдущих эпизодов (рис. 29).

М. В. Keller et al. (1983) на основании своих двухлетних наблюдений за пациентами с дистимией обнаружили, что возраст,

семейное положение, число предыдущих БДЭ, подтип БДР, продолжительность и тип начала БДР не являлись предикторами выздоровления от существующей ранее дистимии.

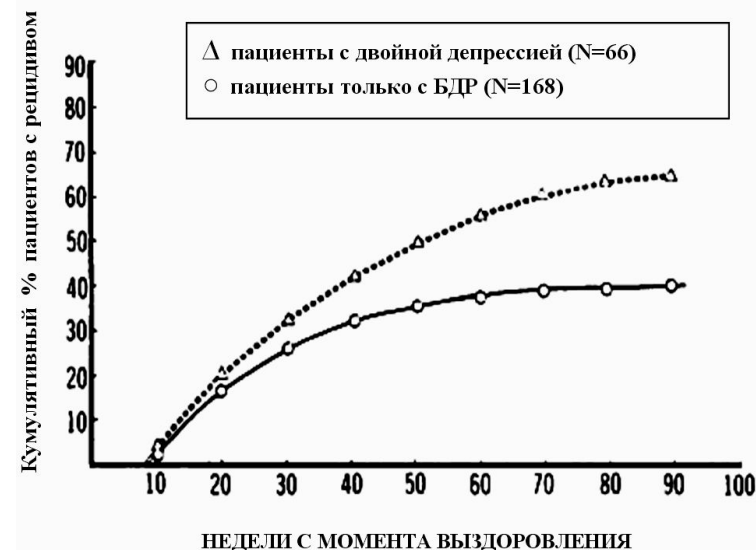


Рис. 29. Кумулятивная вероятность (%) повторения БДЭ для пациентов с двойной депрессией или без двойной депрессии (по Keller M. B. et al., 1983)

Несколько более продолжительные наблюдения (30 месяцев), сделанные D. N. Klein et al. (1998), также не обнаружили, что возраст, образование, наличие в анамнезе БДР, возраст к началу дистимии, коморбидная тревога, синдром зависимости, личностные расстройства являются серьезными предикторами выздоровления от дистимии или уровня депрессивных симптомов в течение 30 месяцев наблюдения. Эти «менее успешные в смысле выделения предикторов течения дистимии» данные потом будут пересмотрены и определенные предикторы течения и исхода дистимии и двойной депрессии все же будут обнаружены, а авторы будут объяснять этот казус «использованием ограниченного числа исследуемых предикторов и наблюдением пациентов течение более коротких периодов времени» в предыдущих исследованиях (Hayden E. P. et al., 2001).

М. В. Keller et al. (1983), подытоживая результаты 2-летнего исследования, приходят к выводу, что клиницист в случае двойной депрессии имеет в своем распоряжении меньше руководя-

щих принципов для прогноза, чем в случае только большой депрессии, потому что существование уже имеющейся хронической депрессии до «наложения» ДЭ затеняет обычные отношения между клиническими предикторами, выздоровлением и рецидивом. Можно только предсказать, что пациенты, БДР у которых сопровождается существовавшей ранее хронической малой депрессией, имеют очень высокий риск повторных эпизодов БД. Кроме того, пациент с двойной депрессией, достигающий клинического выздоровления от большой депрессии, как бы балансирует между двумя вероятностными результатами: полного выздоровления (от хронической малой депрессии) и нового эпизода большой депрессии. Чем дольше время, когда у пациента с двойной депрессией остается хроническая малая депрессия после выздоровления от большой депрессии, тем больше вероятность, что новый, повторный ДЭ отсрочит полное выздоровление.

**Долгосрочные перспективы.** При постулировании хронического характера дистимии в доступной литературе приводится очень мало данных относительно ее долгосрочного течения (Kovacs M. et al., 1994), в том числе и в контексте проблемы двойной депрессии. В основном наблюдения за течением дистимии касались периода 2 лет и менее (Keller M. B. et al., 1983, 1988; Gonzales L. R. et al., 1985; McCullough J. P. et al., 1988; 1994; Ubelacker L. A. et al., 2004).

Длительные наблюдения за течением дистимии имеют особое значение в силу трудностей определения периода стабильности течения, частоты и времени ее рецидивов, а также временных параметров выздоровления от дистимии. Одним из интересных исследований, посвященных долгосрочному наблюдению за течением дистимии, а также проблеме двойной депрессии, является целый цикл работ D. N. Klein et al. (1998, 2000, 2006, 2008).

Одно из первых относительно долгосрочных наблюдений за натуралистическим течением дистимии, проведенное D. N. Klein et al. (1998), выявило, что у 42 % пациентов с «чистой» дистимией в течение 30 месяцев наблюдения развивался первый в жизни БДЭ, то есть их расстройство могло быть квалифицировано уже как двойная депрессия.

В 2000 г. D. N. Klein et al. опубликовали данные, полученные в ходе 5-летнего натуралистического исследования течения и исхода дистимии с ранним началом у амбулаторных больных (86 человек, среди которых преобладали женщины – 75,6 %, сред-

ний возраст обследованных составлял  $31,1 \pm 9,7$  года, при этом в группу вошли как пациенты с дистимией, еще не имевшие в анамнезе БДЭ, так и пациенты с двойной депрессией); в качестве группы сравнения выступали амбулаторные пациенты с нехроническим БДР ( $n=39$ , средний возраст составил  $29,9 \pm 7,7$  года, также преобладали женщины – 64,1 %). Точками контроля были: 0-й, 30-й и 60-й месяцы наблюдения. Выздоровление авторы определили как период, по крайней мере, 8 последовательных недель с минимальным наличием или отсутствием депрессивных симптомов, а рецидив – как появление полных критериев расстройства после выздоровления. Поскольку у пациентов с дистимией иногда возникает временное освобождение от депрессивных симптомов суммарно в течение нескольких месяцев, авторы использовали и альтернативное, более консервативное определение выздоровления от дистимии, согласно которому требовалось, по крайней мере, 26 последовательных недель с минимальной представленностью депрессивных симптомов или их полным отсутствием.

19 из 86 пациентов с дистимией при начальной оценке сообщили, что никогда не имели большой депрессии. В течение 60-месячного наблюдения 14 (73,7 %) этих пациентов перенесли первый в жизни БДЭ, что соответствовало критериям двойной депрессии (оцененный риск 76,9 %, при среднем времени до появления БДЭ 33 месяца).

50 пациентов с дистимией из 86, т. е. 57,5 % имели параллельный диагноз БДЭ при входе в исследование, при этом 45 человек (90 %) выздоравливали от БДЭ (среднее время до выздоровления от БДЭ – 4 месяца). Пациенты с дистимией, вошедшие в исследование с «добавленным» БДЭ, достоверно большую пропорцию последующего периода времени находились в состоянии БДЭ, чем пациенты просто с дистимией без «добавленного» БДЭ при входе в исследование и пациенты с эпизодическим БДР.

Было обнаружено, что начало дистимии в среднем приходилось на возраст  $10,1 \pm 4,9$  года, а средний возраст к «наложению» первого ДЭ составлял  $20,8 \pm 8,5$  года (в то время как средний возраст к первому ДЭ в подгруппе пациентов с БДР составлял  $23,1 \pm 6,0$  года), доля выздоровления от дистимии за 5-летний период была 52,9 % (со средним временем до выздоровления в 58 месяцев). При использовании более строгих критериев выздоровления (26 недель, а не 8) доля выздоровевших от дисти-

мии за 5 лет наблюдения составила 40,0 %. Наибольшая доля выздоровевших приходилась на первые 7 месяцев наблюдения (22,1 %).

Вероятность выздоровления от дистимии увеличивалась медленно в течение первых 35 месяцев наблюдения и затем имела вид плато. Среди выздоровевших пациентов оставался 45,2 %-ный шанс рецидива в виде другой хронической депрессии в течение в среднем 23 месяцев наблюдения. При использовании более строгих критериев выздоровления (26 недель) оказалось, что 33,3 % выздоровевших пациентов с дистимией вновь рецидивировали.

Пациенты с эпизодической БД выздоравливали в течение 60 месяцев наблюдения (среднее время до выздоровления – 3 месяца). Доли выздоровления от БДЭ не отличались между выделенными группами. Частота рецидивов была значительно выше среди пациентов с дистимией, чем среди пациентов с эпизодическим БДР ( $p < 0,01$ ).

Несмотря на то что на входе в исследование пациенты только с дистимией имели меньший суммарный балл по шкале Гамильтона, чем пациенты с двойной депрессией и БДР, в течение 30 месяцев наблюдения средний суммарный балл по шкале Гамильтона у пациентов с двойной депрессией и у пациентов с эпизодическим БДР достоверно уменьшился, тогда как средний суммарный балл по шкале Гамильтона у пациентов с дистимией без «добавленного» БДЭ был неизменным.

В течение периода наблюдения пациенты с дистимией выявляли достоверно большие уровни депрессивных симптомов и более низкое функционирование, более вероятные попытки самоубийства и более высокую частоту госпитализации (22,4 %), чем пациенты с эпизодической большой депрессией (2,7 %). Интересно отметить, что многие авторы указывают на тот факт, что уровень функционального и социального ухудшения при дистимии типично равняется или превышает таковой при БДР и ухудшается при «добавлении» БДЭ (Friedman R. A., 1995; Hays R. D. et al., 1995; Spitzer R. L. et al., 1995; Leader J. B., Klein D. N., 1996).

Пациенты с дистимией и БДЭ и без «добавленных» БДЭ при входе в исследование не отличались по числу госпитализаций. Кроме того, пациенты с дистимией и двойной депрессией показывали достоверно более высокие уровни депрессии, большую длительность депрессивных эпизодов и меньший промежуток

полного выздоровления, а также больше попыток самоубийства, чем пациенты с нехронической БД.

Исходя из полученных данных, согласно которым 94,2 % (81 из 86) пациентов из «дистимической» группы к концу 5-летнего наблюдения имели в итоге, как минимум, 1 БДЭ в течение жизни, D. N. Klein et al. (2000) выдвинули тезис, что почти все люди, страдающие дистимией, в конечном счете, перенесут БДЭ в некоторый момент их жизни. Этот же тезис поддерживают и исследования M. Kovacs et al. (1994), которые отмечали, что 94 % людей, заболевших дистимией, рано или поздно переносят БДЭ. По мнению А. Б. Смулевича (2003), двойные депрессии в течение жизни наблюдаются более чем у 2/3 больных дистимией.

D. N. Klein et al. (2000), подводя итог своему исследованию, подчеркнули, что они не нашли значительных различий в течении и исходе у пациентов с дистимией с или без «добавленных» БДЭ. Эти данные, по мнению авторов, в совокупности указывают на то, что дистимия и двойная депрессия должны, вероятно, пониматься как одно и то же расстройство, но рассматриваемое в различных точках его течения. Поскольку двойная депрессия и хроническое БДР также являются похожими друг на друга в смысле большинства клинических характеристик, наследственности и ответа на психофармакологическое лечение, дистимия может быть частью еще большей группы хронических депрессивных состояний.

E. P. Hayden et al. (2001) на этой же когорте пациентов (86 амбулаторных больных с ранним началом дистимии, DSM-III-R) тщательно изучили генеалогическую информацию, касающуюся всех их родственникам первой степени родства старше 14 лет ( $n=446$ ), и попытались выделить прогностические факторы при дистимии, которые были бы связаны с более низкой вероятностью выздоровления от дистимии.

Обобщенно полученные результаты выглядели следующим образом: наличие коморбидности с тревожными расстройствами, личностные расстройства кластера С и депрессивные личностные особенности, а также хронический стресс были связаны с более низкой частотой выздоровления от дистимии, в то время как наличие в истории семьи биполярного расстройства было связано с более высокой вероятностью выздоровления соответствующих пациентов. Что касается БАР, то здесь следует упомянуть мнение H. S. Akiskal (1980, 1983), который предположил, что некоторые пациенты с дистимией могут относиться к пациен-

там, страдающим расстройствами биполярного спектра. Если наличие в истории семьи биполярного расстройства – маркер этой подгруппы, то не удивительно, что эти пациенты испытывают более циклическое, эпизодическое течение с более высокой частотой выздоровления.

Наличие в истории семьи дистимии, трудности в отношениях с матерью и отцом в детстве или недостаток этих отношений, сексуальное насилие в детстве, личностные расстройства кластера С, нейротизм, наличие в истории семьи тревожных расстройств и расстройств пищевого поведения, более высокий уровень хронического стресса за предыдущие 12 месяцев являлись предикторами более тяжелой депрессии на «длиннике» заболелания соответствующих пациентов. При этом хронический стресс был одним из самых сильных предикторов как отсутствия выздоровления, так и наличия депрессивных симптомов в 5-летнем сроке наблюдения. Следует отметить, что в ряде работ (Moerk K. M., Klein D. N., 2000; Griffiths J. et al., 2000) также прямо указывается, что острые стрессоры могут ускорить «добавление» БДЭ к текущей дистимии. E. P. Hayden et al. (2001) обнаружили, что «добавление» БДЭ (текущего или в течение жизни) не предсказывало выздоровление от дистимии. В целом авторы отметили, что течение и исход дистимии лучше всего могут быть поняты на основе многофакторной оценки феномена дистимии с учетом психопатологии в семейной истории, ранних стрессов, I и II осей коморбидности и хронического стресса.

Указанные работы по динамическому наблюдению за судьбой пациентов с дистимией спустя 5 лет не были закончены. Цель продолженного натуралистического исследования, касающегося проблемы дистимии и двойной депрессии, заключалась уже в 10-летнем наблюдении за течением и исходом дистимического расстройства (Klein D. N. et al., 2006). В когорту исследуемых вошло 97 взрослых с ранним началом дистимии (DSM-III-R) с «добавленным» или без «добавленного» БДЭ и 45 взрослых амбулаторных больных с нехроническим БДР. Под ранним началом дистимии подразумевался возраст менее 21 года, так как это в наибольшей степени отвечало прототипу дистимии (Akiskal H. S. et al., 1980; Akiskal H. S., 1983; Kocsis J. H., Frances A. J., 1987; Klein D. N. et al., 1988). Пациенты с нехроническим БДР отбирались по принципу начала их расстройства до 35 лет с целью их лучшего соответствия пациентам с дистимией по демографическим характеристикам и по возрасту к началу расстройства. В

целом исследование было закончено с 87 пациентами (89,7 %) с дистимией и с 40 пациентами (88,9 %) с нехроническим БДР. 68 (78,2 %) пациентов с дистимией имели историю БДР в течение жизни, 19 пациентов (21,8 %) с дистимией вошли в исследование без анамнестических данных о перенесенном в течение жизни БДЭ. У 5 (5,7 %) из 87 пациентов с дистимией и 2 (5,0 %) из 40 пациентов с БДР в течение исследования были зарегистрированы маниакальный или гипоманиакальный эпизоды, начало которых не было связано с лечением антидепрессантами, поэтому диагнозы этих пациентов были изменены на БАП, и соответственно они были исключены из анализа.

Средняя продолжительность наблюдения составила 112,4 месяца (SD=24,2) для пациентов с дистимией и 114,4 месяца (SD=20,0) для нехронического БДР ( $p=0,65$ ). В качестве инструментов обследования на старте использовались Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) (Spitzer R. L. et al., 1990), HAM-D-24, Personality Disorder Examination (Loranger A. W. et al., 1988). В последующем оценка проводилась на 30-м, 60-м, 90-м и 120-м месяцах наблюдения с помощью Longitudinal Interval Follow-Up Evaluation (Keller M. B. et al., 1987) и HAM-D-24.

Авторы исследования четко обозначили критерии выздоровления (recovery) для различных клинических групп пациентов изучаемой когорты. В целом выздоровление констатировалось в случае, если отмечался период, по крайней мере, 2 последовательных месяцев без наличия более чем 1 (для дистимии) или 2 (для БДР) мягких депрессивных симптомов. Рецидив (relapse) хронической депрессии был определен как наличие критериев дистимии и/или БДР (по рейтингу симптомов более 5 для БДР или 3 для дистимии) в течение, по крайней мере, 24 последовательных месяцев и не более 1 месяца полной ремиссии (менее 2 симптомов для БДР и 1 для дистимии) или 2 последовательных месяцев частичной ремиссии (3 или 4 симптома для БДР и 2 для дистимии) после соответствия критериям выздоровления. Устойчивое хроническое течение депрессии было определено как отсутствие депрессивных симптомов не больше чем в течение 6 последовательных месяцев (менее 2 симптомов для БДР и 1 для дистимии) для всего периода наблюдения. Устойчивое нехроническое течение депрессии было определено как полное выздоровление от ДЭ в течение 24 месяцев и отсутствие последующего периода хронической депрессии.

Наиболее важные результаты, полученные в ходе данного исследования, выглядят следующим образом. За весь период наблюдения 69 (84,1 %) из оставшихся 82 пациентов с дистимией и 27 (71,1 %) из оставшихся 38 пациентов с нехроническим БДР перенесли большой депрессивный эпизод ( $p=0,14$ ). Из 19 пациентов с дистимией, которые вошли в исследование без анамнестических данных о перенесенном в течение жизни БДЭ, у 15 (78,9 %) в течение исследования возник первый БДЭ (10-летний риск составил 82,6 %).

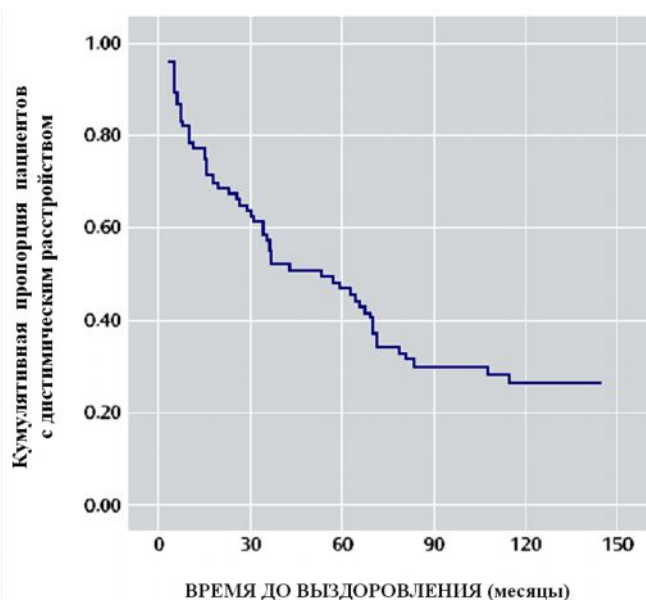


Рис. 30. Время до выздоровления от дистимии ( $n=82$ ) за 10-летний период наблюдения – кривая выживаемости Каплан-Майер (приводится из Klein D. N. et al., 2006)

В целом в конце исследования 95,1 % (78 из 82) пациентов с дистимией имели в течение жизни хотя бы 1 БДЭ. Оказалось, что выздоровление от дистимии было в 73,9 % случаев (среднее время до выздоровления – 52 месяца). Среди пациентов, которые выздоравливали, оцененный риск повторения другого периода хронической депрессии был 71,4 %.

При этом (рис. 30) вероятность выздоровления от дистимии была наибольшей в течение первых 3 лет наблюдения, а после

6 лет практически уже не изменялась, оставаясь довольно низкой. Этот показатель на 50 % выше того, что был получен для первых 5 лет наблюдения (Klein D. N. et al., 2000).

Данное обстоятельство поддерживает ценность исследований, в которых бы пациенты наблюдались как можно дольше.

Оцененные показатели выздоровления при дистимии у пациентов, которые вошли в исследование с «наложением» или без «наложения» БДЭ, не отличались (70,2 и 78,1 %,  $p=0,44$ ). При расширении критериев продолжительности асимптоматического периода для верификации выздоровления от дистимии до 6 и 12 месяцев (DSM-IV допускает 2-месячный период) показатели выздоровления от дистимии составили 66,8 и 59,2 %.

Возвращение (relapse) хронической депрессии отмечалось в 71,4 % случаев, при этом средний интервал между выздоровлением (recovery) и возвращением (relapse) составлял 68 месяцев (95 % CI=54-81, median=65), то есть большинство пациентов, выздоровевших от дистимии, в дальнейшем продолжают страдать от вновь наступающих эпизодов хронической депрессии. При этом риск возвращения дистимии был наибольшим в течение первых 3 лет после выздоровления и существенно уменьшался после 6 лет (рис. 31).

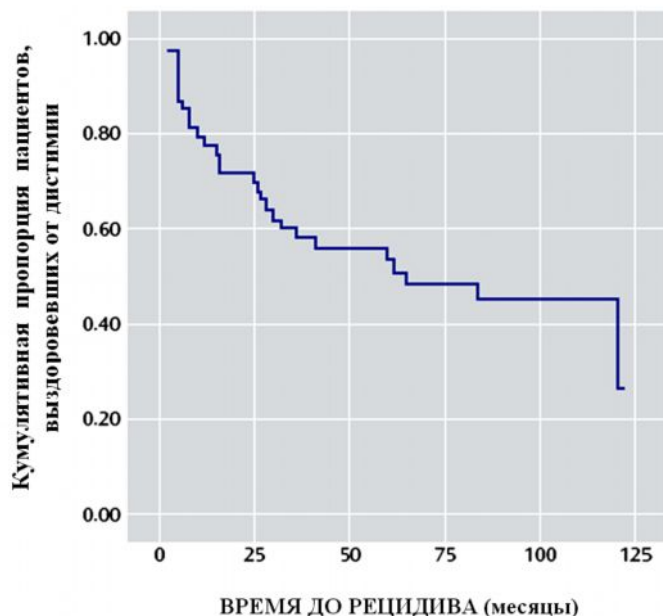
Обе подгруппы дистимических пациентов (с «наложением» или без «наложения» БДР) проводили достоверно большую пропорцию времени в депрессивном состоянии, и достоверно меньшая пропорция этих пациентов полностью выздоравливала от всех депрессивных расстройств, чем в случае с нехроническим БДР.

Но между собой обе подгруппы дистимических пациентов по данным показателям не отличались. В целом на 10-летнем «длиннике» наблюдения пациенты с дистимией приблизительно 60 % времени проводят в состоянии депрессии по сравнению с 21 % времени для пациентов с нехроническим БДР.

Как оказалось, пациенты с дистимией в более медленном темпе снижали выраженность депрессивных симптомов и показывали достоверно более выраженный уровень депрессии к 10-летнему сроку наблюдения по сравнению с пациентами с нехронической БД (рис. 32).

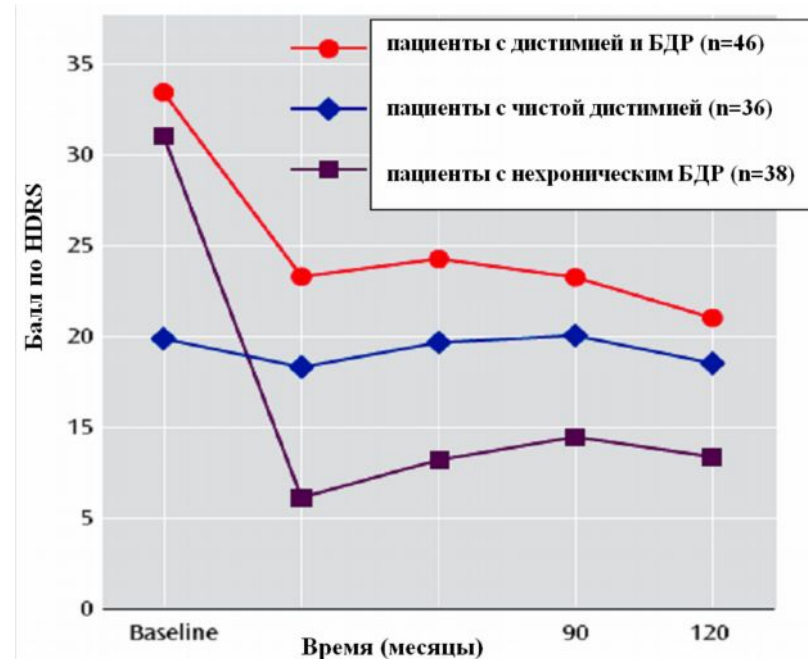
Другими словами, авторы данного масштабного исследования вновь смогли убедиться, что весь характер траектории развития событий и принятие во внимание лонгитудинальной перспективы при дистимии показывает, что хотя дистимия и понимается как более умеренное депрессивное расстройство в срав-

нении с нехроническим БДР, на самом деле в целом это часто даже более серьезное расстройство, чем нехроническое БДР.



**Рис. 31. Время до рецидива дистимического расстройства у 53 пациентов с момента выздоровления от дистимического расстройства в течение 10 лет наблюдения – кривая выживаемости Каплан-Майера (приводится из Klein D. N. et al., 2006)**

D. N. Klein et al. (2006) считают, что принципиально развитие двойной депрессии может происходить по следующей схеме: 1) сначала дистимия, а затем в течение первых 2 лет добавляется БДЭ; 2) «преодоление» БДЭ, но в течение 2 лет сохраняются остаточные депрессивные симптомы, соответствующие критериям дистимии (нужно отметить, что последний паттерн развития двойной депрессии является спорным с точки зрения DSM-IV, поскольку, согласно этому диагностическому руководству, констатация двойной депрессии в принципе возможна после БДЭ, но при этом БДЭ должен полностью ремиттировать и до появления дистимии должно пройти не менее 2 месяцев без наличия депрессивных симптомов и лишь потом, спустя 2 года существования дистимии, могут «наслаиваться» БДЭ).



**Рис. 32. Динамика суммарного балла HDRS в течение 10 лет у пациентов с дистимией с «наложением» и без «наложения» БДЭ и пациентов с нехроническим БДР (по Klein D. N. et al., 2006)**

Несколько другую динамику дистимии, в том числе и обуславливающую возникновение двойной депрессии, приводит А. Б. Смулевич (2003): 1) дистимия с последующим «наложением» единственного БДЭ; 2) дистимия с повторными БДЭ. Кроме того, возможно течение дистимии без «наложения» БДЭ – так называемая «чистая» дистимия.

В дополнение к указанным в работах D. N. Klein et al. (2006) и А. Б. Смулевича (2003) принципиальным схемам развития двойной депрессии следует указать на возможный вариант (в принципе отраженный в DSM-IV) формирования двойной депрессии, по следующему алгоритму: сначала возникает БДЭ, который полностью редуцируется, не менее 2 месяцев длится асимптоматический период, затем возникает дистимия и спустя 2 года и более с момента появления дистимии могут наслаиваться БДЭ (рис. 33).



Рис. 33. Варианты динамики дистимического расстройства и становления двойной депрессии (по Смулевичу А. Б., 2003, с дополнениями)

По итоговому мнению D. N. Klein et al. (2006), дистимия имеет длительное течение и связана с высоким риском повторения. Характер хронических депрессивных эпизодов у конкретного пациента с течением времени может изменяться, что указывает на определенное единство различных проявлений хронической депрессии, различаемых DSM-IV. И вновь авторы подчеркивают, что различие между хроническими и нехроническими формами депрессии является относительно устойчивым и служит основанием для тщательных генетических и нейробиологических исследований.

В одной из последних работ D. N. Klein et al. (2008), опираясь на данные вышеуказанного 10-летнего натуралистического исследования, вновь резюмировали предикторы неблагоприятного течения дистимии с ранним началом (с «наложением» или без «наложения» БДР), уточняя свои прежние результаты, основан-

ные на пятилетнем наблюдении за пациентами с «чистой» дистимией и двойной депрессией. Оказалось, что предикторами более выраженной тяжести депрессии и функционального ухудшения через 10 лет в этих случаях являлись более старший возраст, более низкий уровень образования пациентов, параллельное тревожное расстройство, большая семейная отягощенность по хронической депрессии, дефицит материнской заботы в детстве, сексуальное насилие в детстве и более длительная продолжительность дистимии.

Примечательные данные были получены С. F. Hybels et al. (2008) в ходе натуралистического исследования на протяжении 10 лет на достаточно большой выборке, состоящей из 250 стационарных и амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше, страдавших большой депрессией (при этом 34,8 % их них имели двойную депрессию при «входе» в исследование). Пациенты с двойной депрессией по сравнению с пациентами, страдающими только БД, имели более длительное время до достижения критериев частичной ремиссии (MADRS менее 16) (175 против 106 дней) и полной ремиссии (MADRS менее 7) (433 против 244 дней). Но это положение дел сохранялось в течение примерно 3 лет, а в последующие годы эффект наличия коморбидной дистимии не был столь разителен.

Интересные данные в отношении течения и исхода двойной депрессии приводит Т. И. Дикая (2005), которая разделяет длительные многолетние эндогенные депрессии на затяжные и хронические. Затяжные депрессии определяются автором как протрагированные психопатологические состояния (в рамках растянутого во времени фазового состояния), ограниченные во времени последующим наступлением спонтанных или терапевтических ремиссий высокого качества с полной обратимостью депрессивных расстройств и восстановлением доболезненного уровня качества жизни, что, по мнению автора, позволяет рассматривать их как пролонгированные во времени фазы в рамках эндогенного аффективного заболевания с фазовой динамикой (циклотимии). Длительность затяжных депрессий колеблется в пределах 2—8 лет и в среднем составляет 2,8 года. Хроническая депрессия, по определению автора, — длительно текущее психопатологическое образование, динамика которого имеет непрерывный характер и перемежается лишь терапевтическими ремиссиями низкого качества с остаточной продуктивной, в том числе и депрессивной симптоматикой, и сопровождается сниже-



нием уровня социально-трудовой адаптации больных и ухудшением качества их жизни. По мнению автора, хронические депрессии формируются в картине смешанной, фазно-приступной динамики эндогенного прогрессивного заболевания шизофренического круга как протрагированный приступ, основу которого составляют аффективные (депрессивные) расстройства.

Длительность хронических депрессий колеблется в пределах 2—25 лет и в среднем составляет 9,2 года. Автор относит двойную депрессию к динамически-лабильному варианту динамики хронических депрессий, отличающемуся от двух других вариантов ее динамики: динамически-инертного и по типу «непрерывного усложнения расстройств». Примечательно, что по данным автора, двойная депрессия, впрочем, как и другие варианты динамики хронической депрессии, со временем (спустя 3,5—8 лет) приобретала выраженные черты монотонности и однообразия в проявлениях, сопровождалась утратой аффективной насыщенности переживаний у больных и характеризовалась постепенным развитием негативных изменений личности с формированием особого депрессивного мировоззрения.

Что касается данных, приводимых в работе Т. И. Дикой, следует отметить, что более оправданной трактовкой хронической депрессии, а также двойной депрессии является рассмотрение данной проблемы с позиции именно аффективных расстройств.

В целом результаты представленных исследований говорят о том, что, несмотря на трудности в диагностике двойной депрессии и определенную противоречивость получаемых данных в отношении течения и исхода двойной депрессии, можно утверждать, что «наложение» депрессивного эпизода на дистимию является признаком утяжеления клинической ситуации и предиктором более выраженных клинико-социальных последствий для соответствующего пациента.

#### 4.9. Лечение двойной депрессии

Обобщенно терапевтические возможности в отношении двойной депрессии могут рассматриваться только в контексте терапии как собственно дистимии, так и ДЭ/РДР. Наиболее простым решением проблемы могло бы быть использование теоретических знаний и накопленного практического опыта в области современных возможностей терапии дистимии и ДЭ, а в прило-

жении к случаям двойной депрессии это могла бы быть суммация известных терапевтических подходов к дистимии и ДЭ/РДР.

Первые работы на этот счет, казалось бы, подтверждали мысль о том, что особых трудностей и принципиальных различий в терапии двойной депрессии по сравнению с лечением «чистой» дистимии и БДР не должно быть. Например, по данным В. J. Rounsaville et al. (1980), респондирование пациентов с двойной депрессией было сопоставимо с терапевтическим ответом пациентов только с БД. Согласно D. B. Marin et al. (1994), использование дезипрамина в течение 8 недель у 42 пациентов с двойной депрессией и у 33 пациентов с «чистой» дистимией (DSM-III-R) хотя и позволило получить несколько лучшие результаты в случае «чистой» дистимии, но эти результаты не были статистически значимо отличимы от соответствующих показателей в группе пациентов с двойной депрессией.

По мнению M. B. Keller et al. (1983), принципиальных различий в лечении и в его результатах между пациентами с двойной и недвойной депрессией нет, но при этом авторы делают важную ссылку на то, что клиницист должен знать о «пагубном характере» дистимии у пациентов с двойной депрессией, в силу которого 61 % таких пациентов не выздоравливают от хронической малой депрессии даже спустя 2 года после удачного редуцирования симптоматики ДЭ.

Н. Сарториус (2006) отмечает, что в связи с тем, что для всех рассматриваемых диагностических категорий (дистимия, БДР) эффективны те же самые антидепрессанты, терапевтическая тактика может быть идентична и при большом депрессивном расстройстве, и при дистимии, и при двойной депрессии.

Тем не менее обобщенная оценка эффективности терапии двойной депрессии зачастую оценивается как более низкая, чем в случае БДР без дистимии. Кроме того, считается, что «чистая» дистимия лучше поддается терапии, чем двойная депрессия (APA, 2000). Как видно из вышеизложенного, существуют определенные противоречия в разработке самой стратегии терапии двойной депрессии, а также в оценке ее эффективности, и такое положение дел, вероятно, связано с рядом причин.

Определенной методологической проблемой является то обстоятельство, что проведенные исследования в отношении терапевтической эффективности тех или иных методов лечения двойной депрессии охватывали выборки пациентов с формальным диагнозом дистимии, но содержательно это могли быть дос-

таточно гетерогенные выборки (дистимия первичная или вторичная, с ранним или поздним началом) со своими особенностями терапевтического ответа на проводимое антидепрессивное лечение. Например, так называемая характерологическая дистимия, в отличие от субаффективной дистимии, согласно данным Н. S. Akiskal (1983), хуже поддается антидепрессивному лечению.

Слишком широкое понимание дистимии в период проведения первых исследований по проблеме терапии двойной депрессии не позволяет надежно оценить и сопоставить друг с другом полученные результаты по сравнению эффективности терапии в случае дистимии, БДЭ и двойной депрессии. С другой стороны, на современном этапе развития психофармакологии, к сожалению, нельзя похвастать грандиозными успехами при терапии депрессивных расстройств. По оценкам различных специалистов, эффективность терапии, например ДЭ, даже при применении самых современных психофармакологических подходов составляет всего 60—80 % (Holsboer-Trachsler E., 2006), то есть 20—40 % депрессивных пациентов являются нонреспондерами или слабореспондирующими на антидепрессивную терапию (Bauer M. et al., 2002; Möller H. J., 2004; Leitner I. et al., 2004).

При этом ситуация принципиально не изменилась и при появлении новых поколений антидепрессантов: СИОЗС, двойного действия и др. Более того, современные данные говорят в пользу того, что многие антидепрессанты (например, СИОЗС) по своей глобальной эффективности примерно равнозначны, а различия между ними, обнаруживаемые в ходе клинических испытаний, обычно незначительны или трудно доказуемы (Geddes J. R. et al., 2003). Положение дел усугубляется тем обстоятельством, что, согласно оценкам экспертов, достаточно надежным маркером преимущества антидепрессантов над плацебо является только большая депрессия (HDRS>24), длительностью более 1—3 месяцев, а у детей младше 13 лет эффективность антидепрессантов статистически не отличается от плацебо (рис. 34).

В отдельных современных руководствах по применению антидепрессантов в случае терапии униполярной депрессии отмечается, что антидепрессанты являются препаратами выбора при умеренной и тяжелой депрессии или при субпороговой депрессии, но длящейся 2 года и более, а также при легкой депрессии, длящейся 2—3 года или при ее более короткой продолжительности, но при наличии в анамнезе пациента умеренных и тяжелых депрессий (Khan A. et al., 2005; Anderson I. M. et al., 2008).

а) тяжесть

б) тяжесть

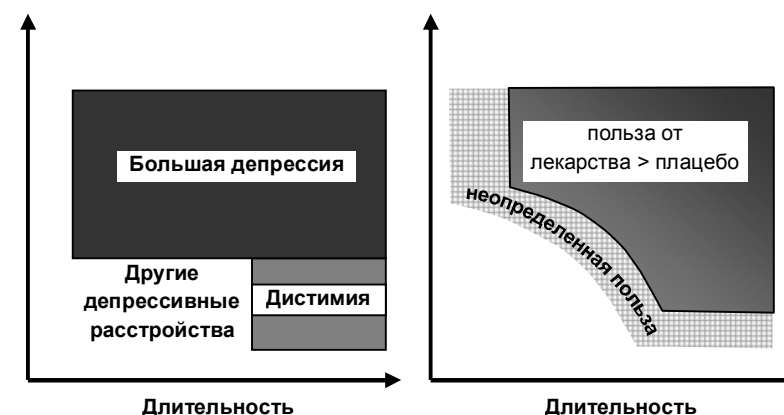


Рис. 34. Дименсиональный подход к депрессивным расстройствам и респондирование на терапию: а) отношение между измерениями и категориями депрессивных расстройств; б) польза от терапии антидепрессантом превышает плацебо и увеличивается с тяжестью и длительностью депрессии; «пороговая зона», где польза неопределенна (по Anderson I. M. et al., 2008)

L. V. Kessing (2007), обсуждая проблему эпидемиологии различных подтипов депрессии, отмечает, что континуальность тяжести депрессии, вследствие чего диагностика мягких проявлений депрессии (например, дистимии) может быть очень трудна, а выбор лечения не ясен.

Высказывается мысль, что если принимать во внимание модель депрессии как хронического расстройства и континуальность ее клинических проявлений (в том числе и выраженность ее рекуррентности), долгосрочное использование антидепрессантов может быть понимаемо как изменение риска или тяжести обострения депрессии, а не как средство для излечения депрессии (Anderson I. M. et al., 2008).

Другой серьезной проблемой является определение алгоритма и оптимальной длительности проводимой антидепрессивной терапии, особенно в случае хронической депрессии, в том числе и при двойной депрессии. Следует отметить, что оптимальная длительность психофармакотерапии при двойной депрессии в

сравнительных исследованиях не изучена. Можно лишь опираться на рекомендации длительного поддерживающего лечения для профилактики обострений хронической депрессии после достижения полной ремиссии (Kocsis J. H., 2003). Обычно (как, например, в случае дистимии) рекомендуется курс лечения антидепрессантами в течение 2—3 лет (Aschauer H. N., 1999). D. L. Dunner (2001) также рекомендует для терапии хронической депрессии, к которой относятся дистимия, двойная депрессия, хроническая большая депрессия и неполная ремиссия БД, более длительное лечение и более высокие дозы антидепрессантов, по сравнению со стандартным подходом при острой БД.

По данным M. B. Keller et al. (1983), при оценке эффективности антидепрессивной терапии двойной депрессии на краткосрочном этапе оказывается, что всего лишь 6 % пациентов с двойной депрессией выздоравливают и от БД и от дистимии после 8 недель терапии. Это обстоятельство, как считают M. B. Keller et al. (1983), предполагает необходимость интенсивного и продолжительного лечения пациентов с двойной депрессией даже после выздоровления от эпизода большой депрессии, потому что они предрасположены к более быстрому повторению ДЭ на фоне длительного существования хронической депрессии. Более того, большинство пациентов, выздоровевших от дистимии, в дальнейшем продолжают страдать и от вновь наступающих эпизодов хронической депрессии, что было доказано в ходе длительных (5- и 10-летних) наблюдений за течением дистимии (Klein D. N. et al., 2000, 2006). При этом наибольший риск возвращения дистимии был в течение первых 3 лет после выздоровления, а после 6 лет достоверно существенно уменьшался. Этот факт, по мнению D. N. Klein et al. (2006), может иметь значение для решения вопроса о продолжительности лечения как собственно дистимии, так и двойной депрессии.

Наличие высокой частоты коморбидных психических расстройств (особенно тревожно-фобического спектра, личностных расстройств) при двойной депрессии определяет дополнительные сложности в отношении выбора оптимального вида, алгоритма и длительности ее терапии.

Пациенты с дистимией и двойной депрессией, как показали современные исследования, к сожалению, остаются в своеобразной зоне «субтерапии», очевидно, в силу того, что чаще всего такие пациенты не обращаются за специализированной психиатрической помощью. R. D. Goldney, M. A. Bain (2006) на основа-

нии масштабного эпидемиологического исследования обнаружили, что пациенты с двойной депрессией в большей степени используют ресурсы здравоохранения, чем пациенты, страдающие только дистимией или только БД, а уж тем более, чем люди, не выявляющие симптомы депрессии. При этом пациенты с БД только в 18,2 % случаев консультировались у психиатра и лишь в 41,4 % наблюдений на момент обследования принимали антидепрессанты, средние дозы которых были ниже рекомендованных доз, а использование стратегии увеличения дозы антидепрессанта было минимальным.

В целом пациенты с дистимией и двойной депрессией являются «ресурсоемким» (с точки зрения общих экономических затрат) контингентом пациентов. Это подтверждают результаты исследования D. N. Klein et al. (2000), полученные в ходе 5-летнего натуралистического наблюдения за течением и исходом дистимии. Согласно этим данным, только около 25—30 % пациентов с дистимией и двойной депрессией получают адекватное или, вероятно, адекватное медикаментозное лечение, но эти пациенты с дистимией и двойной депрессией достоверно с большей частотой и в большей мере получали лечение, чем пациенты с БДР, что могло быть связано с более продолжительной депрессивной симптоматикой, свойственной дистимии.

В своей совокупности результаты проведенных исследований не являются обнадеживающими в смысле радужных перспектив в терапии двойной депрессии, поскольку в этих случаях речь идет об изначально склонном к хронификации депрессивном расстройстве.

При всем том в настоящее время накапливаются данные о хороших возможностях терапии двойной депрессии.

По мнению I. M. Anderson et al. (2008), депрессивное расстройство полезно рассматривать по трем главным измерениям: тяжесть, хроничность и риск повторения. Именно эти категории (особенно тяжесть и продолжительность) дают основание для оправданности начала терапии антидепрессантами.

Эта мысль поддерживает оправданность применения антидепрессантов в случае двойной депрессии и, самое главное, ожидание достаточно высокой эффективности от их применения.

С появлением *новых поколений антидепрессантов* были предприняты попытки оценить их эффективность в случае двойной депрессии. Активное использование новых антидепрессантов (СИОЗС, двойного действия) при терапии дистимии и двой-

ной депрессии связано с их относительно хорошей переносимостью и отсутствием выраженных побочных эффектов, что является весьма важной характеристикой при потенциально продолжительном (а порой пожизненном) антидепрессивном лечении (Мосолов С. Н., 1995; Keller M. B. et al., 1998; Aschauer H. N., 1999; Williams J. W. Jr. et al., 2000; Snow V. et al., 2000).

В отдельных работах была показана хорошая эффективность СИОЗС (в частности *флуоксетина*) при терапии двойной депрессии. Доля респондирования через 3 месяца лечения флуоксетином пациентов с двойной депрессией доходила до 80 % (Hellerstein D. J. et al., 1994).

L. M. Kogan et al. (2007) в открытом исследовании оценили эффективность антидепрессанта двойного действия *дулоксетина* (60—120 мг/сут) при 6—12-недельной терапии дистимии и двойной депрессии (DSM-IV) у 24 взрослых пациентов. Оказалось, что в изученной выборке пациентов доля респондирования составила 83 %, а доля ремиссии – 79 %. Авторы пришли к выводу о высокой эффективности дулоксетина при терапии дистимии и двойной депрессии.

Открытое исследование эффективности *венлафаксина* (до 300 мг/сут) при 12-недельной терапии дистимии у амбулаторных пожилых пациентов выявило, что почти половина (47,8 %) из 18 человек, закончивших исследование, соответствовали критериям ремиссии (Devanand D. P. et al., 2004).

В отдельных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что биологические методы терапии могут иметь хороший эффект как в случае хронической большой депрессии, так и в случае дистимии (Shergill S. S., Katona C. L. E., 2000).

Относительно недавно проведенный метаанализ 15 рандомизированных сравнительных исследований курсов лечения дистимии различными препаратами (в основном, антидепрессантами: ТЦА, СИОЗС, ИМАО) и плацебо показал, что антидепрессанты в этом случае являются более эффективными, чем плацебо, при отсутствии разницы между и внутри классов препаратов (Silva de Lima M., Moncrieff J., 2001). Другой анализ, приводимый в Кокрановском обзоре, опирающийся на 14 рандомизированных исследований, указывает, что при терапии дистимии могут быть эффективны как ТЦА, так и СИОЗС (Silva de Lima M., Hoptopf M., 2003). Рекомендуемые дозы при лечении дистимии сходны с теми, которые назначаются при начале лечения тяжелых депрессивных эпизодов. Систематических исследований ситуации, ко-

гда пациент с дистимией не отвечает на первый адекватный курс лечения, проведено не было. В этих обстоятельствах наиболее приемлемой опцией следует считать переключение на антидепрессант другой фармакологической группы (Bauer M. et al., 2002).

Согласно рекомендациям Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (Bauer M. et al., 2002), эффективными антидепрессантами при терапии хронической депрессии являются дезипрамин, имипрамин, сертралин, нефазодон, а основными принципами лечения хронических депрессий являются адекватные дозы антидепрессантов при начале терапии депрессии и длительность проводимой терапии.

По результатам исследования М. А. Сиранчиева (2002), касавшегося, правда, только пожилых пациентов, выбор терапии при дистимии и двойной депрессии определялся тяжестью, клинико-психопатологическими особенностями дистимии, возрастом и общим состоянием пациентов. Однако автор не выявил существенных преимуществ эффективности какого-либо из применяемых антидепрессантов. При выборе препаратов предпочтительны были антидепрессанты не столько с выраженным антидепрессивным действием, сколько с хорошей переносимостью и минимальной тяжестью побочных реакций.

Другое недавно проведенное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, касающееся эффективности флуоксетина (20—60 мг/сут) при 12-недельной терапии дистимии у пожилых амбулаторных пациентов (n=90), показало, что доля респондеров на флуоксетин (37,5 %) не отличалась радикальным образом от соответствующего показателя для плацебо (23,1 %) (Devanand D. P. et al., 2005). При этом авторы делают заключение, что клинические особенности дистимии у пожилых пациентов отличаются от таковых при дистимии у более молодых взрослых пациентов, а лечение, эффективное для молодых взрослых пациентов с дистимией, не может быть столь же полезно при терапии поздней дистимии.

Определенные надежды были связаны с возможным положительным эффектом растительных антидепрессантов (в первую очередь речь идет о препаратах на основе экстракта зверобоя) при терапии дистимии. Но в недавнем исследовании С. Ramløva et al. (2006) было обнаружено, что экстракт зверобоя более эффективен при эпизодической легкой и умеренной депрессии, чем при дистимии.

Учитывая полиморфность симптоматики хронической депрессии, а также ее резистентность к проводимой монотерапии, в клинической практике нередко приходится присоединять к текущей антидепрессивной терапии нейролептики. Так, по данным исследования Т. И. Дикой (2005), при лечении хронических эндогенных депрессий (к которым автор относит и двойную депрессию) полного выхода из болезненного состояния не наблюдалось вообще, а в 15,4 % случаев использованные курсы психофармакотерапии были полностью не эффективны, особенно при монотерапии антидепрессантами. Для достижения даже «неполного» терапевтического эффекта при выборе методов лечения хронических депрессий в обсуждаемом исследовании требовалось обязательное присоединение к антидепрессантам препаратов нейролептического ряда, главным образом антипсихотического действия.

В целом использование комбинации антидепрессанта и нейролептики является оправданной тактикой в терапии двойной депрессии, в пользу чего свидетельствуют накапливающиеся эмпирические данные.

Определенные выгоды при терапии двойной депрессии, учитывая хронический характер течения дистимии, может дать дополнительное (к антидепрессантам) или в виде монотерапии (что менее изучено) применение атипичных нейролептиков, выявляющих антидепрессивные свойства, схожие или даже превышающие таковые у СИОЗС: например, амисульприда, действующего на дофаминергическую нейротрансмиссию, нарушение которой связывают с таким базисным признаком дистимии, как безрадостность (Costa-e-Silva J. A., 1990; Lecrubier Y. et al., 1997; Росса P. et al., 2002; Zanardi R., Smeraldi E., 2006).

По данным М. Amore, М. С. Jori (2001), амисульприд в дозе 50 мг/сут был более эффективен, чем сертралин (50—100 мг/сут) в первые 8 недель терапии дистимии (DSM-IV) с ДЭ или без ДЭ. Согласно высказыванию S. A. Montgomery (2002), плацебо-контролируемые исследования показывают превосходство амисульприда над сертралином при терапии «чистой» дистимии и двойной депрессии.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании также подтверждено наличие антидепрессивного действия у амисульприда при его применении в небольших дозах (Cassano G. B. et al., 2002).

Недавние исследования (Кеск J., 2005) доказали наличие собственно антидепрессивного действия у многих атипичных нейролептиков (клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон), а также подтвердили возможность повышения эффективности антидепрессивного лечения при резистентных депрессиях за счет комбинации атипичного нейролептика (например, оланзапина, рисперидона, кветиапина, арипипразола) с СИОЗС (Ostroff R. B., Nelson J. C., 1999; Shelton R. C., et al., 2001, 2005; Tohen M. et al., 2003; Rapaport M. N. et al., 2003, 2004; Corya S. A et al., 2006; Thase M. E. et al., 2007; Mahmoud R. A et al., 2007; Berman R. M. et al., 2007; Papakostas G. I. et al., 2007; Marcus R. N. et al., 2008). Эти данные показывают, что подобного рода стратегия комбинации атипичного нейролептика и СИОЗС может быть с успехом использована при терапии двойной депрессии с учетом хронического характера данного расстройства, а также хорошей переносимости атипичных нейролептиков и СИОЗС.

Потенциально эффективным классом психотропных препаратов при терапии двойной депрессии могут быть нормотимики и антиконвульсанты. Четких данных по этому поводу в литературе нет, но исходя из результатов исследований, посвященных антидепрессивной эффективности нормотимиков и антиконвульсантов (в большинстве своем касающихся, правда, терапии биполярной депрессии), в том числе и при их комбинированном применении в случае резистентных депрессий (Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г., 2007), косвенным образом можно предполагать полезность их применения как при дистимии, так и при двойной депрессии.

Недавнее исследование С. В. Nemeroff et al. (2001) подтвердило собственно тимоаналептическое действие лития, хотя считается, что литий более эффективен при терапии биполярной депрессии, нежели монополярной (Ferrier I. N. et al., 2006). Но в контексте обсуждаемой проблемы терапии двойной депрессии следует упомянуть, что литий обладает выраженным антисуицидальным эффектом (Cipriani A. et al., 2005), а добавление лития к антидепрессанту при неэффективности текущего антидепрессивного лечения считается наиболее оправданным шагом при проведении противорезистентных мероприятий (Bauer M. et al., 1999, 2000; Crossley N. A., Bauer M., 2007). Этот факт может иметь важное значение при терапии двойной депрессии.

Антидепрессивное действие карбамазепина подвергается сомнению, но данные анализа, проведенного Н. М. Kravitz,

J. Fawcett (1987), позволяя говорить о наличии антидепрессивного действия у карбамазепина, что также может быть использовано в терапии двойной депрессии.

Эффективность вальпроата при лечении депрессии представляется менее высокой по сравнению с манией (Kupfer D. J., 2004), однако, учитывая хорошую профилактическую эффективность вальпроатов в отношении аффективных фаз и склонность двойной депрессии к частым повторениям ДЭ, можно ожидать положительный эффект вальпроатов и в случае двойной депрессии.

Одним из перспективных антиконвульсантов, который мог бы быть весьма полезным в терапии дистимии и двойной депрессии, является ламотриджин. Ряд исследований доказали наличие антидепрессивного эффекта ламотриджина и его профилактическое действие в отношении ДЭ, правда, проведенные исследования касались преимущественно случаев биполярной депрессии (Calabrese J. R. et al., 1999, 2003). Выявлено улучшение респондирования в случае резистентной депрессии при добавлении к антидепрессантам ламотриджина (Anderson I. M. et al., 2008). Возможность использования ламотриджина как альтернативы антидепрессантам (в случае дистимии) или как дополнение к терапии антидепрессантом (в случае дистимии или двойной депрессии) поддерживается недавним исследованием, которое обнаружило серотонинергическое действие ламотриджина, схожее с пароксетином (Sagud M. et al., 2008).

Хроническая депрессия в случае дистимии в соответствии с рекомендациями Комитета Американской Психиатрической Ассоциации по Электросудорожной терапии (2001) не является показанием для назначения ЭСТ. Тем не менее, если диагностические критерии БДР или двойной депрессии присутствуют, дистимия не является предиктором плохой эффективности ЭСТ.

Особым направлением в терапии двойной депрессии является *психотерапия*, которой отводится важная роль в силу наличия отчетливой тенденции двойной депрессии к хроническому течению, что неизменно сопровождается нарушением коммуникативных способностей, семейного, профессионального и социального функционирования соответствующего пациента. В случае хронических депрессий невыраженной степени, по мнению ряда авторов, психотерапия (в первую очередь когнитивно-поведенческая терапия) может быть даже более предпочтитель-

на, чем психофармакологическая тактика, особенно когда речь идет о дистимии у подростков (Dubicka V., Goodyer I., 2005).

По данным Г. И. Каплан, Б. Дж. Сэдок (1994), при хронической депрессии, и в частности при дистимии, наиболее подходящими могут быть индивидуально-ориентированная, межличностная, когнитивная и поведенческая методики. L. L. Judd et al. (1998) считают, что с учетом хронического течения дистимии оправдано как можно более *раннее* применение психотерапевтических методов. Но именно из-за склонности двойной депрессии к хроническому течению L. L. Judd et al. довольно скромно оценивают результаты терапии двойной депрессии и считают, что терапевтические задачи в случае хронических субсиндромальных депрессивных расстройств должны формулироваться более сдержанно и осторожно, поскольку для этой категории пациентов менее характерно полное выздоровление.

Считается, что наиболее эффективными при дистимии и двойной депрессии, вероятно, будут *комбинированные методы лечения, включающие в себя психофармакологическое лечение и психотерапию* (Полещук М. В., 1996; Кравченко Н. Е., 2007; Aschauer H. N., 1999; Griffiths J. et al., 2000; Dunner D. L., 2001; Hellerstein D. J. et al., 2001; Bauer M. et al., 2002). В частности, I. W. Miller et al. (1999) на примере 26 стационарных больных с двойной депрессией показали, что комбинация медикаментозного лечения и когнитивно-поведенческой психотерапии была более эффективной (у пациентов в этих случаях фиксировались более низкие уровни депрессии и более высокое социальное функционирование), чем одна медикаментозная терапия. Правда, данное различие отмечалось только в краткосрочном периоде, а по истечении 6—12 месяцев оно нивелировалось. Лучшим эффектом в случае хронической непсихотической большой депрессии (в том числе и с предшествующей дистимией), по данным М. В. Keller et al. (2000), обладает именно сочетание психи и фармакотерапии: например, комбинация нефазодона и когнитивной поведенческой аналитической системы психотерапии (при этом доля ремиссий после 12 недель терапии в группе пациентов, принимавших только нефазодон в дозе 460—466 мг/сут, составляла 22 %, в группе пациентов, проходивших лечение с применением только когнитивной поведенческой аналитической системы психотерапии (16—20 сессий), – 24 %, в группе пациентов с комбинированной терапией – 42 %).

Т. И. Дикая (2005) считает, что при лечении длительных эндогенных депрессий (в том числе и двойных депрессий) правомерно на всех этапах их лечения как в стационаре, так и в амбулаторных условиях основную психофармакотерапию сочетать с методами рациональной психотерапии, с помощью которой возможно улучшить социальную адаптацию больных, достичь положительного отношения больных к необходимости врачебного наблюдения и лечения, а также снизить риск возможных конфликтных отношений в семье и с окружающими.

Удивительным фактом является то обстоятельство, что, несмотря на признание необходимости комбинированного лечения при двойной депрессии, в целом этому вопросу уделено крайне мало внимания. Определенным образом обобщающие данные, касающиеся стратегических подходов к терапии хронической или резистентной депрессии, можно экстраполировать на двойную депрессию и разделить на несколько основных векторов (по Leitner I. et al., 2004, с дополнениями):

1. Усиление терапии (augmentation) (например, с помощью лития, гормонов щитовидной железы,  $\beta$ -адреноблокаторов, атипичных нейролептиков, карбамазепина, различных стимуляторов, агонистов дофамина, половых гормонов, фолиевой кислоты и т. д.). В основе стратегии усиления антидепрессивной терапии лежит усиление или дополнение фармакологического эффекта антидепрессантов за счет дополнительно назначаемого лекарственного вещества, обладающего определенными нюансами в биохимическом и клиническом действии, но не являющегося антидепрессантом.

2. Собственно комбинация различных антидепрессантов: например, трициклических антидепрессантов (ТЦА) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), различных СИОЗС друг с другом, СИОЗС и антидепрессантов двойного действия. Особенно эффективным за счет многомодального воздействия на обмен нейромедиаторов и функционирование ауто- и гетерорецепторов может быть сочетание миртазапина с СИОЗС (Debonnel G. et al., 2000; Carpenter L. L. et al., 2002) или с антидепрессантами двойного действия (венлафаксин) (Bergeron R. et al., 2005; McGrath, P. J. et al., 2006). Указанные сочетания антидепрессантов в последние годы стали широко применяться в клинической практике, особенно в случае резистентной депрессии (Rojo J. E. et al., 2005). В основе стратегии собственно комбинации лежит тот же принцип, что и при усилении терапии, но до-

полнительным лекарственным средством является антидепрессант с другим механизмом действия (Möller H. J., 2004).

3. Нефармакологические дополнительные методы лечения депрессии – депривация сна, светотерапия, электросудорожная терапия (ЭСТ), повторная транскраниальная магнитная стимуляция (repetitive transcranial magnetic stimulation – rTMS), стимуляция блуждающего нерва (vagus nerve stimulation – VNS), ионотерапия отрицательными ионами высокой плотности, психотерапия и др. В большинстве случаев данные стратегии используются на фоне продолжающейся антидепрессивной психофармакотерапии.

Особое внимание в контексте терапии двойной депрессии следует уделить *нефармакологическим методам* терапии депрессии, эффект которых связывается с воздействием на хронобиологические механизмы, так или иначе участвующие в этиопатогенезе аффективных расстройств.

Согласно рекомендациям комитета по хронотерапии Международного общества по аффективным расстройствам (International Society for Affective Disorders ISAD), в качестве хронотерапевтических методов могут быть использованы депривация сна (sleep deprivation), опережающий сдвиг фазы сна (sleep phase advance), свето- и темновая терапия (light and dark therapy) (Wirz-Justice A. et al., 2005). К световой терапии, помимо воздействия ярким светом (2500—10000 люкс), относят и методику моделирования рассвета, эффективность которой в терапии депрессивных расстройств (особенно с сезонным паттерном течения) показана в ряде исследований (Terman M., 2007). Световая терапия может использоваться в случае депрессивных расстройств как с сезонным, так и с несезонным паттерном течения, при этом заметно усиливая эффективность терапии антидепрессантами (Martiny K., 2004; Terman M., 2007).

Комбинация хронотерапевтических вмешательств друг с другом, а также со стандартным антидепрессивным лечением представляется заманчивой и многообещающей, в том числе и в случае хронической депрессии продолжительностью более 2 лет, а также при слабом ответе на лекарственную терапию (Симуткин Г. Г., 2007; Michalak E. E., Lam R. W., 2002; Wirz-Justice A. et al., 2005, 2009; Terman M., 2007; Benedetti F. et al., 2007). Эти данные позволяют рекомендовать активное использование хронотерапевтических методов и для терапии двойной депрессии.

Что касается возможных предикторов положительного ответа на терапию при двойной депрессии, то полученные результаты в этом отношении являются также весьма скромными.

Так, A. J. Levitt et al. (1998), изучив эффективность терапии двойной депрессии в зависимости от хронологии возникновения двойной депрессии: а) сначала дистимия, а затем появление первого БДЭ (n=47); б) дистимия следовала после БДЭ (n=12); в) начало дистимии и БДЭ в течение 2 лет друг после друга (n=18), обнаружили, что несмотря на то что на «срезах» степень тяжести депрессии у всех подгрупп пациентов с двойной депрессией была одинаковой, наименее откликаемой на антидепрессивное лечение была подгруппа «б».

R. M. A. Hirschfeld et al. (1998), изучая ответ на терапию сертралином и имипрамином пациентов с хронической большой депрессией и двойной депрессией, обнаружили, что более высокое качество жизни до болезни, проживание с супругом (супругой) или партнером, более высокое образование являются самыми сильными предикторами положительного ответа на медикаментозное лечение хронически депрессивных пациентов. Клинические переменные и коморбидность не были идентифицированы авторами как независимые предикторы, хотя особенности личности, по их мнению, вероятно, оказывали влияние на респондирование.

В целом прогнозирующая ценность полученных данных, по мнению R. M. A. Hirschfeld et al., является скромной, и поэтому имеет ограниченную клиническую полезность. C. F. Hybels et al. (2005) указывают, что благоприятное влияние на респондирование пациентов с хронической и двойной депрессией оказывает социальная поддержка.

Таким образом, проблема двойной депрессии включает в себя целый ряд важных аспектов, требующих дальнейших крупномасштабных исследований: необходимо более четкое определение дистимии с разграничением ее от резидуальных депрессивных симптомов после перенесенного ДЭ, а также уточнение соотношения дистимии и кластера личностных расстройств; сохраняется неопределенность в понимании двойной депрессии, которая может трактоваться как «наложение» ДЭ на дистимию, имеющих свое клиничко-биологическое своеобразие, или как проявление ундуляции уровня тяжести единой «депрессивной болезни»; отсутствуют четкие биологические маркеры, позволяющие надежно разграничить БД, дистимию и двойную депрессию;

не до конца разработанными являются вопросы терапии и профилактики двойной депрессии. Тем не менее совокупность имеющихся исследовательских данных и клинический прагматизм позволяют говорить об оправданности выделения двойной депрессии.



Клиническое многообразие аффективных расстройств является уникальным примером (пусть и патологическим) необычайной глубины эмоциональной сферы человека. Так же как семь музыкальных нот являются основой бесконечного разнообразия музыкальных произведений, так и основные эмоции человека в различном, причудливом сочетании как в норме, так и в патологии способны сформировать огромное количество «фенотипов» аффективных нарушений. Аффективные расстройства наиболее типичным образом протекают циклично с той или иной закономерностью, а в некоторых случаях и вовсе безо всякой закономерности, и если в одних случаях (как, например, при сезонных аффективных расстройствах или при предменструальном дисфорическом расстройстве) можно относительно надежно предсказать появление очередной аффективной фазы, то в других случаях прогнозирование точной даты появления следующей аффективной фазы является практически невозможным.

Весьма разнообразными могут быть аффективные нарушения и по своей длительности. Современные классификационные подходы к аффективным эпизодам относительно четко «обрисовали» временные границы как депрессивных фаз (не менее 2 недель при депрессивном эпизоде или 3—4 дня при так называемой короткой депрессии), так и гипоманиакальных (не менее 4 дней) или маниакальных (не менее 7 дней) фаз. Однако эти временные рамки во многих случаях не удовлетворяют клиницистов, что отчасти отражено в отдельных пояснениях, имеющих, например, в МКБ-10, согласно которым диагноз депрессивного эпизода «может быть поставлен и для более коротких периодов, если симптомы необычно тяжелые и наступают быстро». Суперкороткие аффективные колебания (например, гипомания или депрессия в течение 1—2 дней) – клинические феномены крайне сложные для однозначной трактовки в контексте психического расстройства. Врач-психиатр, сталкивающийся с этими явлениями, может испытывать серьезные трудности в диагностике данных расстройств.

Предложения отдельных авторов (Angst J. et al., 2003) уменьшить диагностические хронологические критерии длительности, например, гипоманиакальных симптомов до 1 дня представляются весьма спорными в силу высокой вероятности гипердиагностики гипомании, особенно когда речь идет о ретроспективном анализе. Определенным выходом из создавшегося положения могут быть предлагаемые рядом исследователей

скрининговые методики для выявления мании/гипомании в анамнезе конкретного пациента. Наибольшее распространение получили опросник расстройств настроения (Mood Disorder Questionnaire – MDQ) (Hirschfeld R.M. et al., 2000), диагностическая шкала биполярного спектра (Bipolar Spectrum Diagnostic Scale – BSDS) (Ghaemi N.S. et al., 2005) и опросник для оценки гипомании (Hypomania Checklist – HCL-32) (Angst J. et al., 2005). Следует отметить, что данные опросники имеют лишь определенную чувствительность и специфичность.

Не меньшую проблему представляют и так называемые хронические аффективные расстройства, когда, например, в отличие от дистимии, уровень тяжести длительно текущей депрессии соответствует критериям умеренной или даже тяжелой депрессии. В качестве хронологического ориентира, по истечении которого можно говорить о хроническом аффективном расстройстве, в DSM-IV предлагается использовать срок 2 года. В МКБ-10 указанный срок оговорен четко лишь для случаев дистимии и циклотимии. Как уже обсуждалось ранее, во многих случаях весьма непросто разграничить резидуальные депрессивные симптомы после депрессивного эпизода и дистимию. Кроме того, в конкретном клиническом случае не всегда четко можно разделить клинические категории «дистимия» и «циклотимия» и кластер личностных расстройств.

И все же клиническая практика требует определенной формализации наблюдаемых клинических феноменов при аффективной патологии, несмотря на неизбежную потерю в таких случаях, вероятно, крайне важных содержательных аспектов рассматриваемой проблемы. Представленные в монографии данные отражают имеющуюся клиническую дилемму: с одной стороны, все многообразие клинического оформления и вариантов течения аффективных расстройств можно трактовать в рамках некоего «единого» аффективного расстройства, а с другой стороны, отстаивать точку зрения, согласно которой это же многообразие можно истолковывать как отчетливое доказательство обособленности отдельных вариантов аффективных нарушений.

Определенным компромиссом, исходя из арсенала имеющихся на сегодняшний момент эпидемиологических и клинко-биологических данных и классификационной парадигмы, может быть определение в качестве спецификаторов или особых паттернов течения аффективных расстройств таких, очевидно, своеобразных в клинко-хронобиологическом отношении прояв-

лений аффективных расстройств, как атипичность депрессивной симптоматики, сезонность в появлении аффективных фаз, быстрая цикличность, рекуррентное кратковременное депрессивное расстройство, а также «наложение» отчетливого депрессивного эпизода на хроническую субсиндромальную депрессивную симптоматику (двойная депрессия).

Сезонность, атипичность и быстрая цикличность имеют вполне легитимный статус спецификаторов аффективных расстройств в DSM-IV. Что касается рекуррентной короткой депрессии и двойной депрессии, то формально они могут рассматриваться как отдельные диагностические категории (в случае двойной депрессии с позиции коморбидности депрессивного эпизода и дистимии) в рамках имеющихся классификаций психических расстройств. Однако определенные параллели можно провести между понятием «быстрая цикличность», которое исторически закрепилось за биполярными аффективными расстройствами, и «рекуррентное кратковременное депрессивное расстройство», или «короткая депрессия», которое не совсем заслуженно, с нашей точки зрения, в большей мере соотносится с монополярной депрессией.

Эпидемиологические данные и клинические наблюдения показывают, что наряду с короткими депрессивными эпизодами у соответствующего пациента с РКДР очень часто можно обнаружить и наличие коротких гипоманиакальных эпизодов. Согласно мнению ряда авторов, депрессивные эпизоды, более короткие по длительности (например, менее 6 месяцев), чем классические депрессивные фазы, являются индикатором биполярности наблюдаемого депрессивного расстройства (Smith D. J., Ghaemi N. S., 2006). Во всяком случае при ускорении цикличности аффективного расстройства происходит отчетливое уменьшение продолжительности отдельных аффективных эпизодов. Исходя из этих соображений, кратковременность аффективных эпизодов может быть весьма важной клинической характеристикой течения аффективного расстройства в конкретном клиническом случае.

Что же касается феномена двойной депрессии, то окончательное «правильное диагностическое решение» этого вопроса пока является весьма затруднительным. Это, как обсуждалось в соответствующей главе, связано с рядом противоречий в теоретических воззрениях на данный вопрос, с пробелами современного уровня знаний в области этиологии и патогенеза аффек-

тивных расстройств, отсутствием надежных критериев (как операционально-диагностических, так и биологически маркированных) разграничения между дистимией и депрессивным эпизодом, между дистимией как хроническим аффективным расстройством и ундулирующей субдепрессивной симптоматикой в рамках так называемой «депрессивной личности». Предлагаемый в DSM-IV хронологический «зазор» (2 месяца и более) между клиническими проявлениями дистимии и большой депрессией, позволяющий соотнести их с отдельными диагностическими категориями, не является вполне удовлетворительным и универсальным признаком дискретности обсуждаемых клинических феноменов.

В контекстуальном плане трактовка понятия «двойная депрессия» как особого паттерна течения аффективного расстройства более соотносима с представлением о двойной депрессии как о флуктуирующем по степени выраженности и продолжительности депрессивных симптомов депрессивном расстройстве. Но в любом случае – идет ли речь о коморбидном сочетании дистимии и большой депрессии или о едином депрессивном расстройстве, ундулирующем от уровня легких до ярких и отчетливых проявлений депрессии – верификация данного особого паттерна течения наблюдаемого аффективного расстройства представляется весьма важной клинической задачей.

Важность выделения рассмотренных особых паттернов течения аффективных расстройств в практическом смысле связана с различными терапевтическими подходами в отношении указанных аффективных нарушений; кроме того, накопление «сегментированных» эпидемиологических и клинко-биологических данных о каждом из них позволит сформировать патогенетически своеобразные группы пациентов, дальнейшее пристальное изучение которых может обеспечить определенный прорыв в понимании крайне сложных вопросов биологии и терапии аффективных расстройств.

Аведисова А. С. Атипичная депрессия как модель для изучения ритмологических процессов // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. – Вып. 12. – С. 93—99.

Александровский Ю. А., Барденштейн Л. М., Аведисова А. С. Клиника, динамика и терапия дистимии // Психотерапевтическая помощь при пограничных психических расстройствах / – М., 2000. – С. 136—162.

Биполярное аффективное расстройство: диагностика и лечение / под ред. С. Н. Мосолова. – М. : Изд-во: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.

Блейлер Е. Учебник по психиатрии / пер. с нем. – 3-е изд. – Берлин, 1920. – 536 с.

Блум Ф., Лейзерсон А., Хофстедтер Л. Мозг, разум и поведение. – М. : Мир, 1988. – 248 с.

Бронш Т. Дистимические расстройства: диагностические критерии и терапия // Журн. соц. и клин. психиатрии. – 1992. – № 3. – С. 14—19.

Вовин Р. Я., Аксенова И. О. Затяжные депрессивные состояния. – Л. : Медицина, 1982. – 191 с.

Ганнушкин П. Б. Избранные труды / под ред. проф. О. В. Кербилова. – Ростов н/Д: Феникс, 1998. – 416 с.

Гиляровский В. А. К вопросу о соотношениях между экзогенной и конституцией в учении об эндогенных психозах // Сов. невропатология, психиатрия и психогигиена. – 1935. – Т. 4, вып. 3. – С. 1—16.

Даниленко К. В. Клинико-биохимический анализ симптомов вегетативной дисфункции при сезонном аффективном расстройстве : автореф. дис. ... к. м. н. – Новосибирск, 1994. – 21 с.

Даниленко К. В. Роль световых воздействий в регуляции суточной, месячной и годовой цикличности у человека : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2009. – 34 с.

Девойно Л. В., Ильюченко Р. Ю. Нейромедиаторные системы в психо-нейроиммуномодуляции: допамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды. – Новосибирск : ИЭРИС, 1993. – 240 с.

Дикая Т. И. Затяжные и хронические эндогенные депрессии (вопросы психопатологии, клиники и нозологическая оценка) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.

Иванова С. А. Психонейроиммуномодуляция в клинике и терапии невротических и аффективных расстройств : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2000. – 43 с.

Изнак А. Ф. Современные представления о нейрофизиологических основах депрессивных расстройств // Депрессии и коморбидные расстройства / под ред. А. Б. Смулевича. – М., 1997. – С. 166—179.

Изучение клинической эффективности комбинированного применения флуоксетина и светотерапии при депрессивных расстройствах / Г. Г. Симуткин, Е. Д. Счастный, Л. П. Якутенко и др. // Человек и лекарство : тез. докл. XII Рос. Нац. конгр. – М., 2005. – С. 546.

Использование ресинхронизирующих свойств фототерапии в сочетании с музыкотерапией при лечении аффективных расстройств / Г. Г. Симуткин, Е. В. Потапкина, Т. А. Рогозина и др. // Совр. технологии психиатрического и наркологического сервиса. – Томск, 2001. – Т. 2. – С. 118—119.

Использование травы зверобоя в сочетании с ярким светом при терапии депрессивных расстройств / Г. Г. Симуткин, Е. В. Потапкина, Т. А. Кудякова и др. // Акт. вопр. психиатрии. – 2005. – Вып. 12. – С. 108—111.

К проблеме субсиндромального сезонного аффективного расстройства / А. Б. Смулевич, Е. В. Колюцкая, Е. В. Гушанская, В. Э. Медведев // Психиатрия. – 2003. – № 1. – С. 24—28.

Казначеев В. П. Современные аспекты адаптации. – Новосибирск : Наука, 1980. – 192 с.

Каннабих Ю. В. Циклотимия, ее симптоматология и течение. – М. : Тов-во печат. С. П. Яковлева, 1914. – 419 с.

Каплан Г. И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия / пер. с англ. – М. : Медицина, 1994. – Т. 1. – 672 с.

Колюцкая Е. В., Медведев В. Э. Субсиндромальное сезонное аффективное расстройство : клиника и подходы к терапии // Психиатрия и психотерапевтическая помощь. – 2003. – № 5. – С. 193—194.

Колюцкая Е. В. К проблеме дистимии // Журн. социальной и клинической психиатрии. – 1994. – Вып. 1. – С. 13—18.

Корнетов А. Н., Самохвалов В. П., Корнетов Н. А. Ритмологические и экологические исследования при психических заболеваниях. – Киев : Здоровья, 1988. – 208 с.

Корнетов Н. А., Симуткин Г. Г. Патогенетические основы фототерапии и ее применение в психиатрии (обзор) // Соц. и клин. психиатрия. – 1994. – № 4. – С. 134—145.

Короленко Ц. П., Пасынкова Н. Р., Вольф Н. В. Сезонное аффективное расстройство : метод. рекомендации. – Новосибирск, 2001.

- Кочетков Я. А. Мелатонин и депрессия // Журн. неврологии и психиатрии. – 2007. Вып. 6. – С. 79—83.
- Кравченко Н. Е. Современные представления о депрессивных расстройствах настроения в подростковом возрасте и некоторых проблемах их терапии (аналитический обзор) // Совр. терапия психических расстройств. – 2007. – № 3. – С. 4—20.
- Краснушкин Е. К. О некоторых соотношениях между душевными болезнями и соматическими заболеваниями // Избранные труды. – М. : Медгиз, 1960. – С. 427—445.
- Крепелин Э. Учебник по психиатрии / пер. с нем. 8-е изд. – М. : Изд. А. А. Карцева, 1910. – 486 с.
- Кречмер Э. Медицинская психология / пер. с нем. – М. : Кооп. изд-во «Жизнь и знание», 1927. – 352 с.
- Кречмер Э. Строение тела и характер / пер. с нем. – М.; Л. : Госиздат, 1930. – 304 с.
- Лакосина Н. Д. Клинические варианты невротического развития. – М. : Медицина, 1970. – 222 с.
- Левин Я. И., Артеменко А. Р. Фототерапия. – М. : «Три Л», 1996. – 80 с.
- Леонгард К. Акцентуированные личности / пер. с нем. – Киев : Вища школа, 1981. – 390 с.
- Лукомский И. И. К вопросу об атипичных формах МДП // Труды Ленингр. психо-неврологического института им В. М. Бехтерева. – 1969. – Т. 52. – С. 17—23.
- Марценковский И. А. // Нетрадиционные методы лечения в психиатрии. – Харьков, 1992. – С. 32—33.
- Медведев В. Э. Депрессивные фазы с осенне-зимним сезонным ритмом (клиника и терапия) : автореф. дис. ... к. м. н. – М., 2005. <http://www.psychiatry.ru.dissert.medvedev.html>
- Медведев В. Э., Тоцаков М. Ю. Сезонное аффективное расстройство у больных вялотекущей шизофренией // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – № 1. – С. 27—30.
- МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. – Женева : ВОЗ, 1993. – 208 с.
- Мосолов С. Н. Клиника и терапия затяжных (стационарных и лабильно-континуальных) форм фазно протекающих психозов. (клинико-эксперим. исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992.

- Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб. : Мед. информ. агентство, 1995. – 566 с.
- Мосолов С. Н. Атипичные депрессии // Медицина для всех. – 1997. – № 2 (4).
- Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г. Клинические рекомендации по терапии депрессии при биполярном расстройстве (проект) // Совр. терапия психических расстройств. – 2007. – № 3. – С. 71—81.
- Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г. Клинические рекомендации по терапии быстроциклического течения биполярного расстройства (проект) // Совр. терапия психических расстройств. – 2008. – № 1. – С. 38—46.
- Мосолов С. Н., Костюкова Е. Г., Кузавкова М. В. Профилактическое применение антиконвульсантов при фазноротекающих эндогенных психозах (сравнительное изучение карбамазепина, вальпроата натрия и солей лития) // Антиконвульсанты в психиатр. и невролог. практике / под ред. А. М. Вейна, С. Н. Мосолова. – СПб. : Мед. информ. агентство, 1994. – С. 72—128.
- Мосолов С. Н., Мощевитин С. Ю. Применение электросудорожной терапии для обрыва континуального течения терапевтически резистентных аффективного и шизоаффективного психозов // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1990. – Вып. 4. – С. 121—125.
- Нуллер Ю. Л. Депрессия и деперсонализация. – Л. : Медицина, 1981. – 208 с.
- Нуллер Ю. Л., Михаленко И. Н. Аффективные психозы. – Л. : Медицина, 1988. – 264 с.
- Осипов В. П. Курс общего учения о душевных болезнях. – Берлин : Госиздат, 1923. – 738 с.
- Осипова А. А. Общая психокоррекция : учеб. пособие для вузов. – М. : Сфера, 2000. – 509 с.
- Острянина Н. Л. К проблеме сезонных (осенне-зимних) депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – № 4. – С. 158—160.
- Пантелеева Г. П., Раюшкин В. А., Снедкова Л. В. Некоторые подходы к оптимизации профилактической терапии аффективных психозов // XII съезд психиатров России : материалы съезда. – М., 1995. – С. 542—543.
- Пападопулос Т. Ф. Острые эндогенные заболевания. – М. : Медицина, 1975. – 192 с.
- Пинхасов Б. Б. Аффективные расстройства в клинике внутренних болезней и немедикаментозные методы их коррекции : автореф. дис. ... к. м. н. – Новосибирск, 1999. – 18 с.

- Полещук М. В. Клиническая типология и комбинированная терапия дистимии : автореф. дис. канд. мед. наук. – Томск, 1996.
- Портнова Г. В., Сысоева О. В., Малюченко Н. В. и др. Генетические основы восприятия времени у спортсменов // Журн. высш. нервн. деятельности. – 2007. – Т. 57, № 4. – С. 450—460.
- Путилов А. А. «Совы», «жаворонки» и другие. О наших внутренних часах и их влиянии на здоровье и характер. – Новосибирск : Изд-во НГУ; М. : Совершенство, 1997. – 264 с.
- Путилов А. А. Хронофизиологические механизмы, опосредующие действие яркого света на активность и настроение человека : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Томск, 1999. – 52 с.
- Сарториус Н. Технический обзор данных по рациональному использованию антидепрессивных средств / пер. с англ. / под ред. В. Н. Краснова. – СПб., 2006. – 247 с.
- Светолечение зимней депрессии : о нетрадиционном методе лечения неизвестной болезни / А. А. Путилов, К. В. Даниленко, Н. В. Вольф и др. – Новосибирск, 1990. – 50 с.
- Светотерапия, микроволновая терапия, иглорефлексотерапия, депривация сна в комплексном лечении депрессивных состояний различного генеза / И. И. Кутько, В. И. Царицинский, А. Н. Бачериков, В. В. Павленко // Нетрадиц. методы лечения эндогенных психозов. – Киев, 1992. – С. 101—135.
- Семке В. Я. Экологическая психиатрия : настоящее и будущее // Соц. и клин. психиатрия. – 1997. – Т. 2, вып. 3. – С. 19—22.
- Семке В. Я., Корнетов Н. А. Депрессивные расстройства – «неинфекционная эпидемия» XXI века // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2003. – № 28. – С. 1—18.
- Семке В. Я., Счастный Е. Д., Симуткин Г. Г. Аффективные расстройства. Регион. аспект. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2004. – 234 с.
- Семке В. Я. Реабилитация и психопрофилактика затяжных непсихотических депрессий // Материалы конф., посвящ. проф. нервно-психическим заболеваниям. – Томск, 1993. – С. 180—182.
- Симуткин Г. Г. Редкие случаи биполярного аффективного расстройства с 48-часовым циклом // Журн. социальной и клинической психиатрии. – 1998. – № 4. – С. 121—125.
- Симуткин Г. Г. К вопросу о систематике сезонных аффективных расстройств // Вопросы ментальной медицины и экологии (Москва-Павлодар). – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 60—66.

- Симуткин Г. Г. Клинико-конституциональные и хронобиологические закономерности при сезонных аффективных расстройствах : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2002. – 50 с.
- Симуткин Г. Г. Сезонные аффективные расстройства (клинико-конституциональные и хронобиологические аспекты). – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2005. – 360 с.
- Симуткин Г. Г. Альтернативные и дополнительные методы терапии депрессии. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2007. – 370 с.
- Симуткин Г. Г. Трава святого Иоанна (зверобоя): прошлое и настоящее в лечении депрессии (литературный обзор) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 2 (53). – С. 103—108.
- Симуткин Г. Г., Корнетов Н. А., Кудякова Т. А. Эффективность светотерапии в сочетании с музыкотерапией при сезонных и несезонных депрессивных расстройствах // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2003. – № 2. – С. 133—136.
- Симуткин Г. Г., Счастный Е. Д., Потапкина Е. В., Горшкова Л. В. Комбинированное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, свето- и аэроионотерапии при депрессивных расстройствах : методические рекомендации. – Томск, 2009. – 38 с.
- Симуткин Г. Г., Попова Н. М. Сезонное аффективное расстройство в детском и подростковом возрасте // Рос. психiatr. журн. – 2008. – № 4. – С. 74—78.
- Симуткин Г. Г., Чернышева К. Г. Двойная депрессия (литературный обзор) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 5 (56). – С. 81—87.
- Симуткин Г. Г., Шепенёв А. М. Атипичная депрессия (литературный обзор) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2007. – № 1 (44). – С. 72—77.
- Сиранчиев М. А. Неглубокие затяжные депрессии позднего возраста (поздние дистимии) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.
- Скорородова Т. Ф. Клинико-гормональные взаимосвязи у больных реактивной депрессией в процессе комплексной терапии : автореф. дис. ... к. м. н. – Томск, 1988. – 20 с.
- Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М. : Мед. информ. агентство, 2003. – 432 с.
- Смулевич А. Б. Расстройства личности. – М. : Мед. информ. агентство, 2007. – 192 с.

Смулевич А. Б., Дубницкая Э. Б., Тхостов А. Ш. и др. Психопатология депрессий (к построению типологической модели) // Депрессии и коморбидные расстройства. – М., 1997. – С. 28—53.

Смулевич А. Б., Дубницкая Э. Б. Аффективные заболевания непсихотического уровня – циклотимия, дистимия // Руководство по психиатрии / под ред. А. С. Тиганова. – М.: Медицина, 1999. – Т. 1. – С. 608—636.

Сонник Г. Т. Эпидемиология, патоморфоз, диагностика и лечение депрессивных состояний с учетом гелиогеофизических факторов : автореф. дис. ... д. м. н. – М., 1988. – 32 с.

Сосюкало О. О. Смешанные аффективные состояния при эндогенных психозах (клиническая типология, динамика и практическое значение) : автореф. ... канд. мед. наук. – М., 1988. – 22 с.

Счастный Е. Д. Распространенность и клинко-конституциональные закономерности полиморфизма депрессивных расстройств : автореф. дис. ... д. м. н. – Томск, 2001. – 45 с.

Творения аввы Евагрия. Аскетические и Богословские трактаты / перевод, комментарии А. И. Сидоров. – М.: Мартис, 1994. – С. 94—112.

Фелинская Н. И., Иммерман К. Л. Типы течения и исходов психогенной депрессии // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1970. – Вып. 4. – С. 564—569.

Фототерапия – перспективный метод лечения депрессивных расстройств / Г. Г. Симуткин, Е. Д. Счастный, Т. Ф. Скороходова, Н. А. Корнетов // Нетрадиционные методы лечения в психиатрии. – Харьков, 1992. – С. 46—47.

Хананашвили М. М. Сезонные депрессии (типология, клинко-прогностическое значение и вопросы лечения) : автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2000. <http://www.psychiatry.ru/dissert/khananashvili.html>

Чернышева К. Г., Симуткин Г. Г. К вопросу о диагностике «двойной депрессии» // Совр. проблемы психических и соматических расстройств: грани соприкосновения : тез. регион. конф. молодых ученых и специалистов / под ред. В. Я. Семке. – Томск, 2008. – С. 65—66.

Чуприков А. П., Марценковский И. А. Латеральная светотерапия психических нарушений : метод. рекомендации. – Киев, 1993.

Юдин Т. И. Психопатические конституции. – М. : Изд-во Сабашниковых, 1926. – 166 с.

Языков К. Г. Динамический анализ функционального состояния серотонинергической системы при пограничных и аффективных расстройствах (клинко-экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2000. – 43 с.

Ясперс К. Общая психопатология / пер. с нем. – М. : Практика, 1997. – С. 71—74.

A birth-season/DRD4 gene interaction predicts weight gain and obesity in women with seasonal affective disorder: a seasonal thrifty phenotype hypothesis / R. D. Levitan, M. Masellis, R. W. Lam et al. // *Neuropsychopharmacol.* – 2006. – V. 31. – P. 2498—2503.

A controlled study of light therapy for bulimia nervosa / R. W. Lam, E. M. Goldner, L. Solyom, R. A. Remick // *Am. J. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – P. 744—750.

A controlled trial of light therapy for the treatment of pediatric seasonal affective disorder / S. E. Swedo, A. J. Allen, C. A. Gold et al. // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 36. – P. 816—821.

A controlled trial of the Litebook light-emitting diode (LED) light therapy device for treatment of Seasonal Affective Disorder (SAD) / P. H. Desan, A. J. Weinstein, E. E. Michalak et al. // *BMC Psychiatr.* – 2007. – Vol. 7. – P. 38 (<http://www.biomedcentral.com/1471-244X/7/38>).

A human period gene (HPER1) polymorphism is not associated with diurnal preference in normal adults / D. Katzenberg, T. Young, L. Lin, L. Finn // *Psychiatr Genet.* – 1999. – Vol. 9. – P. 107—109.

A longitudinal follow-up study of seasonal affective disorder / K. Sakamoto, S. Nakadaira, K. Kamo et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152. – P. 862—868.

A missense variant (P10L) of the melanopsin (Opn4) gene is associated with Seasonal Affective Disorder / K. A. Roeklein, K. J. Rohan, W. C. Dun-can et al. // *J. Affect. Disord.* – 2009. – Vol. 114 (1—3). – P. 279—285.

A novel human opsin in the inner retina / I. Provencio, I. R. Rodriguez, G. Jiang et al. // *J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 20. – P. 600—605.

A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression / P. J. McGrath, J. W. Stewart, M. N. Janal et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157, № 3. – P. 344—350.

A placebo-controlled trial of light treatment for winter depression / C. I. Eastman, H. W. Lahmeyer, L. G. Watell et al. // *J. Aff. Disord.* – 1992. – Vol. 26. – P. 211—221.

Abe K., Ohata M. Recurrent brief episodes with psychotic features in adolescence: periodic psychosis of puberty revisited // *Br. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 167. – P. 507—513.

Abe M., Herzog E. D., Block G. D. Lithium lengthens the circadian period of individual suprachiasmatic nucleus neurons // *Neuroreport.* – 2000. – Vol. 11. – P. 3261—3264.

Actigraphy in patients with seasonal affective disorder and healthy controls treated with light therapy / D. Winkler, E. Pjrek, N. Praschak-Rieder et al. // *Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 58. – P. 331–336.

Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor / G. C. Brainard, J. P. Hanifin, J. M. Greeson et al. // *J. Neurosci*. – 2001. – Vol. 21. P. 6405–6412.

Adjunctive bright light in non-seasonal major depression : results from patient-reported symptom and well-being scales / K. Martiny, M. Lunde, M. Udden, H. Dam, P. Bech // *Acta Psychiatr. Scand*. – 2005. – Vol. 111, № 6. – P. 453–459.

Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder / E. Pjrek, D. Winkler, A. Konstantinidis et al. // *Psychopharmacol*. – 2007. – Vol. 190 (4). – P. 575–579.

Ahmed M., Morriss R. Assessment and Management of Rapid-Cycling Bipolar Affective Disorder // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 1997. – Vol. 3. – P. 367–373.

Akiskal H. S. Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations // *J. Clin Psychiatry*. – 1994. – Vol. 55 (Suppl.). – P. 46–52.

Akiskal H. S. Dysthymic disorder: psychopathology of proposed chronic depressive subtypes // *Am. J. Psychiatr*. – 1983. – Vol. 140. – P. 11–20.

Akiskal H. S. Towards a definition of dysthymia: boundaries with personality and mood disorders // S. W. Burton, H. S. Akiskal (eds). *Dysthymic Disorders*. – London : Gaskell, 1990. – P. 1–12.

Akiskal H. S., Benazzi F. Atypical depression: A variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? // *J. Affect. Disord*. – 2005. – V. 84. – P. 209–217.

Akiskal H. S., Bourgeois M. L., Angst J. et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders // *J. Affect. Disord*. – 2000. – Vol. 59. (Suppl. 1). – P. 5–30.

Akiskal H. S., Judd L. L., Gillin J. C., Lemmi H. Subthreshold depressions: clinical and polysomnographic validation of dysthymic, residual and masked forms // *J. Affect. Disord*. – 1997. – Vol. 45. – P. 53–63.

Akiskal H. S., King D., Rosenthal T. L. et al: Chronic depressions, part I: clinical and familial characteristics in 137 probands // *J. Aff. Disord*. – 1981. – Vol. 3. – P. 297–315.

Akiskal H. S., Rosenthal T. L., Haykal R. F. et al. Chronic depressions: clinical and sleep EEG findings separating «subaffective dysthymias» from «character spectrum disorders» // *Arch. Gen. Psychiatr*. – 1980. – Vol. 37. – P. 777–783.

Akiskal H. S., Walker P., Puzantian V. R. et al. Bipolar outcome in the course of depressive illness: phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors // *J. Aff. Disord*. – 1983. – Vol. 5. – P. 115–128.

Altamura A. C., Carta M. G., Carpiniello B. et al. Lifetime prevalence of brief recurrent depression (results from a community survey) // *Eur. Neuropsychopharmacol*. – 1995. – Vol. 5. – P. 99–102.

Altshuler L. L., Post R. M., Leverich G. S. et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited // *Am. J. Psychiatr*. – 1995. – Vol. 152. – P. 1130–1138.

Alvarez-Ariza M., Mateos-Alvarez R., Berríos G. E. A review of the natural course of bipolar disorders (manic-depressive psychosis) in the pre-drug era: review of studies prior to 1950 // *J. Affect. Disord*. – 2009. – Vol. 115. – P. 293–301.

Amann B., Stampfer R., Schmidt F. et al. Klinische Relevanz und Behandlungsmöglichkeiten von Rapid Cycling bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung // *Fortschr. Neurol. Psychiatr*. – 2001. – Bd. 69. – S. 569–580.

American Psychiatric Association Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision) // *Am. J. Psychiatr*. – 2000. – Vol. 157 (Suppl.). – P. 1–45.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3<sup>rd</sup> edn, revised) (DSM-III-R). – Washington : DC, APA, 1987.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4<sup>th</sup> edn) (DSM-IV). – Washington : DC, APA., 1994.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4<sup>th</sup> ed, Text Revision). – Washington : DC, 2000.

American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder [Revision] // *Am. J. Psychiatr*. – 2002. – Vol. 159. – P. 1–50.

Amore M., Jori M. C. Faster response on amisulpride 50 mg versus sertraline 50–100 mg in patients with dysthymia or double depression: a randomized, double-blind, parallel group // *Int. Clin. Psychopharmacol*. – 2001. – Vol. 16 (6). – P. 317–324.

Amore M., Ricci M., Ferrari G. Recurrent brief depression: Clinical and therapeutic aspects // *Eur. Neuropsychopharmacol*. – 1998. – Vol. 8 (Suppl. 2). – S174.

Amore M., Ricci M., Giorgetti G. Recurrent brief depression // *Minerva Psychiatr*. – 1995. – Vol. 36 (2). – P. 83–89.

Amsterdam J. D. Wang C. H., Shwarz M., Shults J. Venlafaxine versus lithium monotherapy of rapid and non-rapid cycling patients with bipolar II major depressive episode: A randomized, parallel group, open-label trial // *J. Affect. Disord.* – 2009. – Vol. 112. – P. 219—230.

An open trial of morning light therapy for treatment of antepartum depression / D. A. Oren, K. L. Wisner, M. Spinelli et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 666—669.

Analysis of seasonal fluctuations of CSF monoamine metabolites and neuropeptides in normal controls : findings with 5-HIAA and HVA / T. D. Brewerton, W. H. Berrettini, J. I. Jr. Nurnberger, M. Linnoila // *Psychiatry Res.* – 1988. – Vol. 23. – P. 257—265.

Anderson I. M. et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines // *J. Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 22 (4). – P. 1—54.

Anger attacks in seasonal affective disorder / D. Winkler, E. Pjrek, A. Konstantinidis et al. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 9. – P. 215—219.

Angst J. Verlauf unipolar depressiver, bipolar manisch-depressiver und schizoaffektive Erkrankungen und Psychosen. Ergebnisse einer prospektiven Studie // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 1980. – Bd. 48. – S. 3—30.

Angst J. Switch from depression to mania - a record study over decades between 1920 and 1982 // *Psychopathology.* – 1985. – Vol. 18. – P. 140—154.

Angst J. Recurrent brief depression. A new concept of depression // *Pharmacopsychiatr.* – 1990. – Vol. 23. – P. 63—66.

Angst J. The history and concept of recurrent brief depression. (editorial) // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 1994. – Vol. 244. – P. 171—173.

Angst J. Comorbidity of mood disorders: A longitudinal prospective study // *Br. J. Psychiatr.* – 1996. – Vol. 168 (Suppl. 30). – P. 31—37.

Angst J. Recurrent brief psychiatric syndromes: hypomania, depression, anxiety and neurasthenia // *Basic and clinical science of mental and addictive disorders* / Eds. L. Judd, B. Saletu, V. Filip. – *Bibl. Psychiatr. Basel: Karger*, 1997. – P. 33—38.

Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder // *J. Affect. Disord.* – 1998. – Vol. 50. – P. 143—151.

Angst J. The bipolar spectrum // *British J. Psychiatr.* – 2007. – Vol. 190. – P. 189—191.

Angst J., Adolfsson R., Benazzi F. et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients // *J. Affect. Disord.* – 2005. – Vol. 88. – P. 217—233.

Angst J., Baastrop P., Grof H. et al. The course of monopolar depression and bipolar psychoses // *Psychiatr. Neurol. Neurochir. (Amsterdam).* – 1973. – Vol. 76. – P. 489—500.

Angst J., Dobler-Mikola A. The Zurich Study. II. The continuum from normal to pathological depressive mood swings // *Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci.* – 1984. – Vol. 234. – P. 21—29.

Angst J., Dobler-Mikola A. The Zurich Study – A prospective epidemiological study of depressive, neurotic, and psychosomatic syndromes. IV. Recurrent and nonrecurrent brief depression // *Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci.* – 1985. – Vol. 234. – P. 408—416.

Angst J., Ernst C. Current concepts of the classification of affective disorders // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 8. – P. 211—215.

Angst J., Gamma A., Benazzi F. et al. Toward a redefinition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar II, minor bipolar disorders and hypomania // *J. Affect. Disord.* – 2003. – Vol. 73. – P. 133—146.

Angst J., Gamma A., Neuenschwander M. et al. Prevalence of mental disorders in the Zurich cohort study: a twenty year prospective study // *Epidemiol. Psychiatr. Soc.* – 2005. – Vol. 14. – P. 68—76.

Angst J., Gamma A., Pezawas L. et al. Parsing the clinical phenotype of depression: the need to integrate brief depressive episodes // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2007. – Vol. 115 (3). – P. 221—228.

Angst J., Hochstrasser B. Recurrent brief depression: The Zurich Study // *J. Clin. Psychiatr.* – 1994. – Vol. 55 (suppl. 4). – P. 3—9.

Angst J., Kasper S., Weiller E. A frequent syndrome in clinical practice // *Int. J. Psy. Clin. Pract.* – 2000. – Vol. 4. – P. 195—199.

Angst J., Merikangas K. R., Preisig M. Subthreshold Syndromes of depression and anxiety in the community // *J. Clin. Psychiatr.* – 1997. – Vol. 58 (Suppl. 8). – P. 6—10.

Angst J., Merikangas K., Scheidegger P., Wicki W. Recurrent brief depression: a new subtype of affective disorder // *J. Affect. Disord.* – 1990. – Vol. 19. – P. 87—98.

Angst J., Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients: results from a prospective study from 1959 to 1985 // *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.* – 1995. – Vol. 146. – P. 5—16.



- Anisman H., Zalcman S., Shanks N., Zacharko R. M. Multisystem regulation of performance deficits induced by stressors: an animal model of depression // *Neuromethods*, Vol. 19: Animal Models of Psychiatry, II / eds. A. Boulton, G. Baker, M. Martin-Iverson. – New Jersey : Humana Press, 1991. – P. 1—59.
- Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light / A. J. Lewy, R. L. Sack, S. Miller, T. M. Hoban // *Science*. – 1987. – Vol. 235. – P. 352—354.
- Antidepressant effects of light in seasonal affective disorder / N. E. Rosenthal, D. A. Sack, C. J. Carpenter et al. // *Am. J. Psychiatry*. – 1985. – Vol. 142. – P. 163—170.
- Are neurovegetative symptoms stable in relapsing or recurrent atypical depressive episodes? / A. A. Nierenberg, J. A. Pava, K. Clancy et al. // *Biol. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 40. – P. 691—696.
- Arendt J. Chronobiology of melatonin // *ISI Atlas Sci. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 1, № 4. – P. 257—261.
- Arendt J. Melatonin and human rhythms // *Chronobiol. Int.* – 2006. V. 23. – P. 21—23.
- Aschauer H. N. Dysthymia: a chronic illness and its treatment // *Wien. Med. Wochenschr.* – 1999. – Bd. 149 (18). – S. 503—510.
- Aschoff J. Wie gestört ist der circadiane Rhythmus bei Depressiven? // *Neue Perspektiven in der Depressionsforschung* / Hrsg. H. Heimann, H. Giedke. Bern, Stuttgart, Wien: Huber Verlag, 1980.
- Ashman S. B., Monk T. H., Kupfer D. J. et al. Relationship between social rhythms and mood in patients with rapid cycling bipolar disorder // *Psychiatr. Res.* – 1999. – Vol. 86. – P. 1—8.
- Asnis G. M., McGinn L. K., Sanderson W. C. Atypical depression: clinical aspects and noradrenergic function // *Am. J. Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152, № 1. – P. 31—36.
- Association between seasonal affective disorder and the 5-HT2A promoter polymorphism, 1438G/A / M. A. Enoch, D. Goldman, R. Barnett, L. Sher, C. Mazzanti, N. E. Rosenthal // *Mol. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 4. – P. 89—92.
- Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population / T. Kishi, T. Kitajima, M. Ikeda et al. // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 2009. – Vol. 259. – P. 293—297.
- Atenolol in seasonal affective disorder : a test of the melatonin hypothesis / N. E. Rosenthal, F. M. Jacobsen, D. A. Sack et al. // *Am. J. Psychiatry*. – 1988. – Vol. 145, № 1. – P. 52—56.

- Atypical depression among psychiatric inpatients: clinical features and personality traits / C. N. Derecho, S. Wetzler, L. K. McGinn et al. // *J. Affect. Disord.* – 1996. – Vol. 39. – P. 55—59.
- Atypical depressive symptoms in patients with seasonal and nonseasonal depression / E. M. Tam, R. W. Lam, L. N. Yatham et al. // *Affect. Disord.* – 1997. – Vol. 44. – P. 39—44.
- Avasthi A., Sharma A., Malhotra S. et al. Rapid cycling affective disorder: a descriptive study from North India // *J. Affect. Disord.* – 1999. – Vol. 54. – P. 67—73.
- Avery D. H., Bolte M. A., Ries R. Dawn simulation treatment of abstinent alcoholics with winter depression // *J. Clin. Psychiat.* – 1998. – Vol. 59, № 1. – P. 36—42.
- Avery D. H., Khan A., Dager S. R. Bright light treatment of winter depression: morning versus evening light // *Acta Psychiat. Scand.* – 1990. – Vol. 82. – P. 335—338.
- Azorin J. M., Kaladjian A., Adida M. et al. Factors associated with rapid cycling in bipolar I manic patients: findings from a French national study // *CNS Spectr.* – 2008. – Vol. 13. – P. 780—787.
- Baghai T. C., Moller H. J., Rupprecht R. Recent progress in pharmacological and non-pharmacological treatment options of major depression // *Curr. Pharm. Des.* – 2006. – Vol. 12 (4). – P. 503—515.
- Baldessarini R. J., Tondo L., Floris G., Hennen J. Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients // *J. Affect. Disord.* – 2000. – Vol. 61. – P. 13—22.
- Baldwin D. S. Recurrent brief depression – more investigations in clinical samples are now required *Psychological Medicine*. – 2003. – Vol. 33. – P. 383—386.
- Ballenger J. C., Post R. M. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment // *Am. J. Psychiatr.* – 1980. – Vol. 137 (7). – P. 782—790.
- Banazak D. A. Minor depression in primary care // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 2000. – Vol. 100. – P. 783—787.
- Barbini B., Benedetti F., Colombo C. et al. Dark therapy for mania: a pilot study // *Bipolar Disord.* – 2005. – Vol. 7. – P. 98—101.
- Barrett J. E. Naturalistic change after two years in neurotic depressive disorders // *Compr. Psychiatr.* – 1984. – Vol. 25. – P. 404—418.
- Bauer M. S. Defining Seasonal Affective Disorder (s) // *Biol. Psychiatry*. – 1992. – Vol. 31. – P. 1185—1189.

- Bauer M. S.* Summertime bright-light treatment of bipolar major depressive episodes // *Biol. Psychiat.* – 1993. – Vol. 33. – P. 663–665.
- Bauer M. S., Calabrese J., Dunner D. L. et al.* Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV // *Am. J. Psychiatr.* – 1994. – Vol. 151. – P. 506–515.
- Bauer M. S., Dunner D. L.* Validity of seasonal pattern as a modifier for recurrent mood disorders for DSM-IV // *Compr. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 34, № 3. – P. 159–170.
- Bauer M. S., Whybrow P. C.* Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1990. – Vol. 47. – P. 435–440.
- Bauer M. S., Whybrow P. C., Winokur A.* Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade 1 hypothyroidism // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1990. – Vol. 47. – P. 427–432.
- Bauer M. S., Whybrow P.* Validity of rapid cycling as a modifier for bipolar disorder in DSM-IV, in *DSM-IV Source Book, Vol. 2* / Ed. T. A. Widiger, A. J. Frances, H. A. Pincus et al. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1996. – P. 299–314.
- Bauer M., Beaulieu S., Dunner D. L., Lafer B., Kupka R.* Rapid cycling bipolar disorder –diagnostic concepts // *Bipolar Disord.* – 2008. – Vol. 10 (1). – Pt 2. – P. 153–162.
- Bauer M., Dapfmer S.* Lithium augmentation in treatment-resistant depression: a meta-analysis of placebo-controlled studies // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 427–434.
- Bauer M., Hellweg R., Baumgartner A.* Hochdosierte Thyroxinbehandlung bei therapie- und prophylaxes resistenten Patienten mit affektiven Psychosen // *Nervenarzt.* – 1998. – Vol. 69. – P. 1019–1022.
- Bauer M., Whybrow P. C., Angst J. et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder and Treatment of Chronic Depressive Disorders and Subthreshold Depressions // *World J. Biol. Psychiatr.* – 2002. – Vol. 3. – P. 69–86.
- Bauer M., Whybrow P. C., Angst J. et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 3 (1). – P. 5–43.

- Baumgartner A., Bauer M., Hellweg R.* Treatment of intractable non-rapid cycling bipolar affective disorder with high-dose thyroxine: an open clinical trial // *Neuropsychopharmacol.* – 1994. – Vol. 10. – P. 183–189.
- Bech P.* Pharmacological treatment of depressive disorders: a review // *Depressive Disorders (2nd edn)* / ed. M. Maj, N. Sartorius. – Chichester, UK: John Wiley, 2002. – P. 89–128.
- Beck D. A., Koenig H. G.* Minor depression: a review of the literature // *Int. J. Psychiatr. Med.* – 1996. – Vol. 26. – P. 177–209.
- Beeber A. R., Kline M. D., Pies R. W., Manning J. M. Jr.* Hysteroid dysphoria in depressed inpatients // *J. Clin. Psychiatry.* – 1984. – Vol. 45, № 4. P. 164–166.
- Beekman A. T. F., Deeg D. J. H., Smit J. H. et al.* Dysthymia in later life: a study in the community // *J. Affect. Disord.* – 2004. – Vol. 81. – P. 191–199.
- Behavioral responses to intravenous meta-chlorophenylpiperazine in patients with seasonal affective disorder and control subjects before and after phototherapy / F. M. Jacobsen, E. A. Muller, N. E. Rosenthal et al. // *Psychiatry Research.* – 1994. – Vol. 52. – P. 181–197.
- Benazzi F.* Antidepressant-associated hypomania in outpatient depression: A 203-case study in private practice // *J. Affect. Disord.* – 1997. – Vol. 46. – P. 73–77.
- Benazzi F.* Is 4 days the minimum duration of hypomania in bipolar II disorder? // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2001. – Vol. 251 (1). – P. 32–34.
- Benazzi F.* Is atypical depression a moderate severity depression? A 536-case study // *J. Psychiatry Neurosci.* – 1999a. – Vol. 24, №3. – P. 244–247.
- Benazzi F.* Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression // *Europ. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 1999b. – Vol. 249 (Issue 2). – P. 62–65.
- Benazzi F.* Prevalence of bipolar II disorder in outpatient depression: a 203-case study in private practice // *J. Affect. Disord.* – 1997. – Vol. 43. – P. 163–166.
- Benazzi F.* Testing DSM IV definition of atypical depression // *Ann. Clin. Psychiatr.* – 2003. – Vol. 15 (1). – P. 9–16.
- Benazzi F.* The continuum/spectrum concept of mood disorders: is mixed depression the basic link? // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 2006: aop: 10.1007/s00406-006-0672-4.
- Benedetti F., Barbini B., Cigala Fulgosi M. et al.* Long term effects of combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-

resistant bipolar depression // *J. Clin. Psychiatr.* – 2005. – Vol. 66. – P. 1535–1540.

*Benedetti F., Barbini B., Colombo C., Smeraldi E.* Chronotherapeutics in a psychiatric ward // *Sleep Medicine Reviews.* – 2007. – Vol. 11. – P. 509–522.

*Benedetti F., Barbini B., Lucca A. et al.* Sleep deprivation hastens the antidepressant action of fluoxetine // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 1997. – Vol. 247. – P. 100–103.

*Benedetti F., Colombo C., Barbini B. et al.* Morning sunlight reduces length of hospitalization for bipolar depression // *J. Affect. Disord.* – 2001. – Vol. 62. – P. 221–223.

*Benedetti F., Colombo C., Barbini B. et al.* Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 240–245.

*Benedetti F., Colombo C., Pontiggia A. E. et al.* Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram: a placebo-controlled trial // *J. Clin. Psychiatr.* – 2003. – Vol. 64. – P. 648–653.

*Benedetti F., Colombo C., Serretti A. et al.* Antidepressant effects of light therapy combined with sleep deprivation are influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene // *Biol. Psychiatr.* – 2003. – Vol. 54. – P. 687–692.

*Benjamin J., Zohar J.* Sleep deprivation in rapid-cycling bipolar affective disorder: case report // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1992. – Vol. 2 (4). – P. 463–465.

*Beratis S., Gourzis P., Gabriel J.* Psychological factors in the development of mood disorders with a seasonal pattern // *Psychopathology.* – 1996. – Vol. 29, № 6. – P. 331–339.

*Berger M., van Calker D., Riemann D.* Sleep and manipulations of the sleep-wake rhythm in depression // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003. – Vol. 418 (Suppl.). – P. 83–91.

*Bergeron R., Tremblay P., Ward G. E., Hebert C., Blier P.* Antidepressant drug combination from treatment initiation to improve therapeutic response in major depression // *Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 30 ( Suppl. 1). – S98.

*Berman E., Wolpert E. A.* Intractable manic-depressive psychosis with rapid cycling in an 18-year-old woman successfully treated with electroconvulsive therapy // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1987. – Vol. 175. – P. 236–239.

*Berman K., Lam R. W., Goldner E. M.* Eating attitudes in seasonal affective disorder and bulimia nervosa // *J. Aff. Disord.* – 1993. – Vol. 29. – P. 219–225.

*Berman R. M., Marcus R. N., Swanink R. et al.* The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatr.* – 2007. – Vol. 68. – P. 843–853.

*Berner J.* Lithium-treated mood disorders, paroxysmal rhinorrhoea, and mesial temporal lobe epilepsy // *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci.* – 1999. – Vol. 11. – P. 414–415.

Biologic rhythm disorders, depression, and phototherapy : a new hypothesis / C. A. Czeisler, R. E. Kronauer, J. J. Mooney, J. L. Anderson, J. S. Allan // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 1987. – Vol. 10. – P. 687–709.

*Black D. W., Winokur G., Nasrallah A.* Treatment of mania: a naturalistic study of electroconvulsive therapy versus lithium in 438 patients // *J. Clin. Psychiatr.* – 1987. – Vol. 48. – P. 132–139.

*Blazer D. G., Kessler R. C., Swartz M. S.* Epidemiology of recurrent major and minor depression with a seasonal pattern. The National Comorbidity Survey // *Br. J. Psychiatr.* – 1998. – Vol. 172. – P. 164–167.

*Blehar M. C., Rosenthal N. E.* Seasonal affective disorders and phototherapy. Report of a National Institute of Mental Health-Sponsored Workshop // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1989. – Vol. 46. – P. 469–474.

*Blumer D.* Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders // *Harvard Rev. Psychiatr.* – 2000. – Vol. 8. – P. 8–17.

Blunted phase-shift responses to morning bright light in premenstrual dysphoric disorder / B. L. Parry, C. Udell, J. A. Elliott et al. // *J. Biol. Rhythms.* – 1997. – Vol. 12, № 5. – P. 443–456.

Body temperature and diurnal type in women with seasonal affective disorder / S. K. Elmore, K. Dahl, D. H. Avery, M. V. Savage, G. L. Brengelmann // *Health Care Women Int.* – 1993. – Vol. 14, № 1. – P. 17–26.

*Bommer M., Naber D.* Subclinical hypothyroidism in recurrent mania // *Biol. Psychiatr.* – 1992. – Vol. 31. – P. 729–734.

*Booker J. M., Hellekson C. J.* Prevalence of seasonal affective disorder in Alaska // *Am. J. Psychiatr.* – 1992. – Vol. 149. – P. 1176–1182.

*Borbely A. A., Wirz-Justice A.* Sleep, sleep deprivation and depression: a hypothesis derived from a model of sleep regulation // *Hum. Neurobiol.* – 1982. – Vol. 1. – P. 205–210.

*Bowden C. L.* A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression // *J. Affect. Disord.* – 2005. – Vol. 84 (2–3). – P. 117–125.

- Bowden C. L., Calabrese J. R., McElroy S. L. et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder // *Biol. Psychiatr.* – 1999. – Vol. 45. – P. 953—958.
- Boyce P., Parker G. Seasonal affective disorder in the southern hemisphere // *Am. J. Psychiatr.* – 1988. – Vol. 145. – P. 96—99.
- Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal mood cycle / A. J. Lewy, H. A. Kern, N. E. Rosenthal, T. A. Wehr // *Am. J. Psychiatry.* – 1982. – Vol. 139. – P. 1496—1498.
- Bright green light treatment of depression for older adults / R. T. Loving, D. F. Kripke, N. C. Knickerbocker, M. A. Grandner // *BMC Psychiatry.* – 2005. – Vol. 9. – P. 5—42.
- Bright light therapy in seasonal affective disorder—does it suffice? / E. Pjrek, D. Winkler, J. Stastny et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 347—351.
- Bright light treatment of winter depression : a placebo-controlled trial / C. I. Eastman, M. A. Young, L. F. Fogg, L. Liu, P. M. Meaden // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 55. – P. 883—889.
- Broadhead W. E., Blazer D. G., George L. K., Tse C. K. Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey // *J.A.M.A.* – 1990. – Vol. 264. – P. 2524—2528.
- Brunello N., Akiskal H., Boyer P. et al. Dysthymia: clinical picture, extent of overlap with chronic fatigue syndrome, neuropharmacological considerations, and new therapeutic vistas // *J. Affect. Disord.* – 1999. – Vol. 52. – P. 275—290.
- Bullock T., Montgomery D., Baldwin D., Green M., Montgomery S. A. The nature and recurrence of RKD on placebo // *Clin. Neuropharm.* – 1992. – Vol. 15 (Suppl. 1). – P. 11A—12A.
- Bunney W. E. Jr., Hartmann E. L. Study of a patient with 48-hour manic-depressive cycles. Part 1. An analysis of behavioral factors // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1965. – Vol. 12. – P. 611—618.
- Bunney W. E., Murphy D. L., Goodwin F. K., Borge G. F. The «switch process» in manic-depressive illness. I. A systematic study of sequential behavioral changes // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1972. – Vol. 27. – P. 295—302.
- Busse E. W., Barnes R. H., Silverman A. J., Thaler M., Frost L. L. Studies of the processes of aging, X: the strengths and weaknesses of psychic functioning in the aged // *Am. J. Psychiatr.* – 1955. – Vol. 111. – P. 896—901.
- Calabrese J. R., Fatemi S. H., Woysville M. J. Antidepressant effects of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder (letter) // *Am. J. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 153. – P. 1236.

- Calabrese J. R., Bowden C. L., Sachs G. et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder // *J. Clin. Psych.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1013—1024.
- Calabrese J. R., Bowden C. L., Sachs G. S. et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression // *J. Clin. Psychiatr.* – 1999. – Vol. 60. – P. 79—88.
- Calabrese J. R., Delucchi G. A. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder // *Am. J. Psychiatr.* – 1990. – Vol. 147. – P. 431—434.
- Calabrese J. R., Kasper S., Johnson G. et al. International Consensus Group on Bipolar I Depression Treatment Guidelines // *J. Clin. Psychiatr.* – 2004. – Vol. 65. – P. 571—579.
- Calabrese J. R., Markovitz P. J., Kimmel S. E., Wagner S. C. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1992. – Vol. 12. – P. 53S—56S.
- Calabrese J. R., Meltzer H. Y., Markovitz P. J. Clozapine prophylaxis in rapid cycling bipolar disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1991. – Vol. 11. – P. 396—397.
- Calabrese J. R., Rapport D. J., Kimmel S. E., Shelton M. D. Controlled trial in bipolar I depression: focus on switch rates and efficacy // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1999. – Vol. 9 (Suppl. 4). – S109—S112.
- Calabrese J. R., Shelton M. D., Bowden C. L. et al. Bipolar rapid cycling: depression as its hallmark // *J. Clin. Psychiatr.* – 2001. – Vol. 62 (Suppl. 14). – P. 34—41.
- Calabrese J. R., Shelton M. D., Rapport D. J. et al. A 20-month, double-blind, maintenance study of lithium versus divalproex monotherapy in bipolar I and II disorder accompanied by rapid cycling // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23 (Suppl. 4). – P. 227.
- Calabrese J. R., Shelton M. D., Rapport D. J. et al. A 20-Month, Double-Blind, Maintenance Trial of Lithium Versus Divalproex in Rapid-Cycling Bipolar Disorder // *Am. J. Psychiatr.* – 2005. – Vol. 162. – P. 2152—2161.
- Calabrese J. R., Sullivan J. R., Bowden C. L. et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – P. 1002—1019.
- Calabrese J. R., Suppes T., Bowden C. L. et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatr.* – 2000. – Vol. 61. – P. 841—850.

- Calabrese J. R., Woysville M. J., Kimmel S. E., Rapport D. J. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling // *J. Clin. Psychiatr.* – 1993. – Vol. 13. – P. 280—283.
- Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder : A Summary of the Report of the Canadian Consensus Group on SAD / eds. R. W. Lam, A. J. Levitt. N. Y., Vancouver (BC) : Clinacal and Academic Publishing, 2000.
- Carlsson A. L., Svennerholm L., Winblad B. Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post-mortem // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1980. – Vol. 61. – Suppl. 280. – P. 75—85.
- Carpenter L. L., Yasmin S., Price L. H. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine // *Biol. Psychiatr.* – 2002. – Vol. 51. – P. 183—188.
- Carskadon M. A., Acebo C. Parental reports of deasonal mood and behaviour changes in children // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 32. – P. 264—269.
- Carta M. G., Altamura A. C., Hardoy M. C. et al. Is recurrent brief depression an expression of mood spectrum disorders in young people? // *J. Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 2003. – Vol. 53. – P. 149—153.
- Carter T. D., Mundo E., Parikh S. V., Kennedy J. L. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder // *J. Psychiatr. Res.* – 2003. – Vol. 37. – P. 297—303.
- Caspi A., Sugden K., Moffitt T. E. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science.* – 2003. – Vol. 301. – P. 386—389.
- Cassano G. B., Dell'Osso L., Frank E. et al. The bipolar spectrum: a clinical reality in search of diagnostic criteria and an assessment methodology // *J. Aff. Disord.* – 1999. – Vol. 54. – P. 319—328.
- Cassano G. B., Jori M. C. and AMIMAJOR Group. Efficacy and safety of amisulpride 50 mg versus paroxetine 20 mg in major depression: A randomized, double-blind, parallel group study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 27—32.
- Central projections of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in the mouse / S. Hattar, M. Kumar, A. Park et al. // *J. Comp. Neurol.* – 2006. – Vol. 497. – P. 326—349.
- Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset / A. J. Zametkin, T. E. Nordahl, M. Gross et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 1361—1366.

- Chan P. K., Lam R. W., Perry K. F. Mania precipitated by light therapy for patients with SAD // *J. Clin. Psychiatr.* – 1994. – Vol. 55. – P. 454—454.
- Changes in norepinephrine output following light therapy for fall/winter seasonal depression / J. L. Anderson, R. G. Vasile, J. J. Mooney et al. // *Biol. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 32. – P. 700—704.
- Changes of clinical pattern in seasonal affective disorder (SAD) over time in a German-speaking sample / D. Winkler, M. Willeit, N. Praschak-Rieder et al. // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 2002. – Vol. 252. – P. 54—62.
- Charney D. S., Nelson J. C., Quinlan D. M. Personality traits and disorder in depression // *Am. J. Psychiatr.* – 1981. – Vol. 138. – P. 1601—1604.
- Chiarugi V. Della pazzia in genere, e in ispecie. Trattato medico analitico con una centuria di osservazioni. – Firenze, 1794.
- Cho J. T., Bone S., Dunner D. U., Colt E., Fieve R. R. The effect of lithium treatment on thyroid function in patients with primary affective disorder // *Am. J. Psychiatr.* – 1979. – Vol. 136. – P. 115—116.
- Chouinard G., Beauclair L., Geiser R., Etienne P. A pilot study of magnesium aspartate hydrochloride (Magnesiocard) as a mood stabilizer for rapid cycling bipolar affective disorder patients. *Prog. Neuropsychopharmacol.* // *Biol. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 14. – P. 171—130.
- Chronic depression: response to placebo, imipramine, and phenelzine / J. W. Stewart, P. J. McGrath, F. M. Quitkin et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13, № 6. – P. 391—396.
- Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders / A. Wirz-Justice, F. Benedetti, M. Berger et al. // *Psychol. Med.* – 2005. – Vol. 35, № 7. – P. 939—944.
- Cipriani A., Pretty H., Hawton K. et al. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: A systematic review of randomized trials // *Am. J. Psychiatr.* – 2005. – Vol. 162. – P. 1805—1819.
- Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference / C. Johansson, M. Willeit, C. Smedh et al. // *Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 28. – P. 734—739.
- Circadian phase variation in bipolar I disorder / H. A. Mansour, J. Wood, K. V. Chowdari et al. // *Chronobiol. Int.* – 2005. – Vol. 22. – P. 571—584.
- Circadian profiles of cortisol, prolactin, and thyrotropin in seasonal affective disorder / D. A. Oren, A. A. Levendosky, S. Kasper, C. C. Duncan, N. E. Rosenthal // *Biol. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 39. – P. 157—170.

- Circadian rest-activity disturbances in seasonal affective disorder / M. H. Teicher, C. A. Glod, E. Magnus et al. // Arch. Gen. Psychiatr. – 1997. – Vol. 54. – P. 124—130.
- Circadian rhythm disorders in manic-depressives / D. F. Kripke, D. J. Mullaney, M. Atkinson, S. Wolf // Biological. Psychiat. – 1978. – Vol. 13. – P. 335—351.
- Circadian rhythms of serum thyrotropin and body temperature in euthyroid individuals and their responses to warming / B. P. O'Malley, A. Richardson, N. Cook et al. // Clin. Sci. – 1984. – Vol. 67. – P. 433—437.
- Circadian temperature and cortisol rhythms during a constant routine are phase-delayed in hypersomnic winter depression / D. H. Avery, K. Dahl, M. V. Savage et al. // Biol. Psychiatry. – 1997. – Vol. 41, № 11. – P. 1109—1123.
- Clayton P. J., Martin S., Davis M. A., Wochnik E. Mood disorders in women professionals // J. Aff. Disord. – 1980. – Vol. 2. – P. 37—46.
- Clinical and chronobiological effects of light therapy on nonseasonal affective disorders / N. Yamada, M. T. Martin-Iverson, K. Daimon et al. // Biol. Psychiatry. – 1995. – Vol. 37. – P. 866—873.
- Colombo C., Benedetti F., Barbini B. et al. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression // Psychiatry Res. – 1999. – Vol. 86 (3). – P. 267—270.
- Colombo C., Lucca A., Benedetti F. et al. Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction // Psychiatr. Res. – 2000. – Vol. 95. – P. 43—53.
- Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression : acute response and long-term remission rates / F. Benedetti, B. Barbini, M. C. Fulgosi et al. // J. Clin. Psychiatry. – 2005. – Vol. 66, № 12. – P. 1535—1540.
- Composite effects of group drumming music therapy on modulation of neuroendocrine-immune parameters in normal subjects / B. B. Bittman, L. S. Berk, D. L. Felten et al. // Altern. Ther. Health. Med. – 2001. – Vol. 7. – P. 38—47.
- Conca A., Grohmann R., Di Pauli J., Hausmann A. Rationale für eine Kombinationstherapie mit Antikonvulsiva in der bipolaren Erkrankung // Neuropsychiatr. – 2007. – Bd. 21 (2). – S. 159—171.
- Contrasts between symptoms of summer depression and winter depression / T. A. Wehr, H. A. Giesen, P. M. Schulz et al. // J. Affect. Disord. – 1991. – Vol. 23. – P. 173—183.

- Controlled trial of bright light and negative air ions for chronic depression / N. Goel, M. Terman, J. S. Terman et al. // Psychological Medicine. – 2005. – Vol. 35. – P. 1—11.
- Controlled trial of bright light for nonseasonal major depressive disorders / D. F. Kripke, D. J. Mullaney, M. R. Klauber et al. // Biological Psychiatry. – 1992. – Vol. 31. – P. 119—134.
- Cookson J., Keck P. E. Jr., Ketter T. A., Macfadden W. Number needed to treat and time to response/remission for quetiapine monotherapy efficacy in acute bipolar depression: evidence from a large, randomized, Placebo-controlled study // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2007. – Vol. 22. – P. 93—100.
- Corominas A., Bonet P., Nieto E. Recurrent brief depression successfully treated with lithium // Biol. Psychiatry. – 1998. – Vol. 44. – P. 927—929.
- Cory S. A., Williamson D., Sanger T. M. et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression // Depress. Anxiety. – 2006. – Vol. 23. – P. 364—372.
- Coryell W. Can antidepressants induce rapid cycling? // Arch. Gen. Psychiatr. – 1993. – Vol. 50. – P. 497—498.
- Coryell W. J., Endicott M. J., Keller M. Rapid cycling affective disorder: demographics, diagnosis, family history and course // Arch. Gen. Psychiatry. – 1992. – Vol. 49. – P. 126—131.
- Coryell W., Solomon D., Turvey C. et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder // Arch. Gen. Psychiatry. – 2003. – Vol. 60. – P. 914—920.
- Costa-de-Silva J. A. Treatment of dysthymic disorder with low-dose amisulpride. A comparative study of 50 mg/day amisulpride versus placebo // Ann. Psychiatr. – 1990. – Vol. 5. – P. 242—249.
- Course and treatment of atypical depression / A. A. Nierenberg, J. E. Alpert, J. Pava et al. // Am. J. Psychiatry. – 1998. – Vol. 59, № 18 (Suppl.). – P. 5—9.
- Cowdry R. W., Wehr T. A., Zis A. P., Goodwin F. K. Thyroid abnormalities associated with rapid-cycling bipolar illness // Arch. Gen. Psychiatry. – 1983. – Vol. 40. – P. 414—420.
- Crossley N. A., Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two metaanalyses of randomized, placebo-controlled trials // J. Clin. Psychiatry. – 2007. – Vol. 68. – P. 935—940.
- Cruz N., Vieta E., Comes M. et al. Rapid-cycling bipolar I disorder: course and treatment outcome of a large sample across Europe // J. Psychiatry. Res. – 2008. – Vol. 42. – P. 1068—1075.

- Cuijpers P., de Graaf R., van Dorsselaer S. Minor depression: risk profiles, functional disability, health care use and risk of developing major depression // *J. Affect. Disord.* – 2004. – Vol. 79. – P. 71—79.
- Czeisler C. A., Gooley J. J. Sleep and circadian rhythms in humans // *Cold Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.* – 2007. – Vol. 72. – P. 579—597.
- Dam H., Jakobsen K., Mellerup E. Prevalence of winter depression in Denmark // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1998. – Vol. 97, № 1. – P. 1—4.
- Danilenko K. V., Putilov A. A. Factors affecting the typical symptom profile of SAD // *Light Treatment Biol. Rhythms.* – 1995. – Vol. 7. – P. 23.
- Davanzo P. A., Krah N., Kleiner J., McCracken J. Nimodipine treatment of an adolescent with ultradian cycling bipolar affective illness // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 9. – P. 51—61.
- Davidson J. R., Miller R. D., Turnbull C. D., Sullivan J. L. Atypical depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1982. – Vol. 39. – P. 527—534.
- Davis C., Levitan R. D. Seasonality and seasonal affective disorder (SAD): an evolutionary viewpoint tied to energy conservation and reproductive cycles // *J. Affect. Disord.* – 2005. – Vol. 87. – P. 3—10.
- Dawn and dusk simulation as a therapeutic intervention / M. Terman, D. Schlager, S. Fairhurst et al. // *Biological Psychiatry.* – 1989. – Vol. 25. – P. 966—970.
- Dawn simulation treatment of abstinent alcoholics with winter depression / D. H. Avery, M. A. Bolte, R. Ries // *J. Clin. Psychiat.* – 1998. – Vol. 59, № 1. – P. 36—42.
- Dawn simulation treatment of winter depression : a controlled study / D. H. Avery, M. A. Bolte, S. R. Dager et al. // *Am. J. Psychiat.* – 1993. – Vol. 150. – P. 113—117.
- de la Fuente J. M., Staner L., Kerkhofs M., Linkowski P., Mendlewicz J. Polysomnographic characteristics in recurrent brief depression: A comparative study with major depression and controls // *Acta Psychiatr. Belg.* – 1992. – Vol. 92 (3). – P. 179.
- de Paulo J. R., Simpson S. G. Therapeutic and genetic prospects of an atypical affective disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1987. – Vol. 7 (Suppl. 6). – P. 50—54.
- Debonnel G., Gobbi G., Turcotte J. et al. Effects of mirtazapine, paroxetine and their combination: a double-blind study in major depression // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 10 (Suppl. 3). – S252.
- Defining the boundaries of atypical depression / F. M. Quitkin, W. Harrison, M. Liebowitz et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 1984. – Vol. 45. – P. 19—21.

- Denicoff K. D., Smith Jackson E. E., Disney E. R. et al. Preliminary evidence of the reliability and validity of the prospective Life-Chart Methodology // *J. Psych. Res.* – 1997. – Vol. 31. – P. 593—603.
- Denicoff K. D., Smith-Jackson E. E., Disney E. R. et al. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatr.* – 1997. – Vol. 58. – P. 470—478.
- Depression With Atypical Features in the National Comorbidity Survey Classification, Description, and Consequences / L. S. Matza, D. A. Revicki, J. R. Davidson, J. W. Stewart // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60. – P. 817—826.
- Depressive Symptoms and Family History in Seasonal and Nonseasonal Mood Disorders / J. M. Allen, R. W. Lam, R. A. Remick, A. D. Sadovnick // *Am. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150. – P. 443—448.
- Derogatis R. L. Symptom checklist 90, R-Version manual I: Scoring, administration and procedures for the SCL-90. – Baltimore : Johns Hopkins Press, 1977.
- Deutch A. Y., Roth R. H. The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system // *Prog. Brain. Res.* – 1990. – Vol. 85. – P. 367—402.
- Devanand D. P., Juszcak N., Nobler M. S. et al. An open treatment trial of venlafaxine for elderly patients with dysthymic disorder // *J. Geriatr. Psychiatr. Neurol.* – 2004. – Vol. 17 (4). – P. 219—224.
- Devanand D. P., Nobler M. S., Cheng J. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine treatment for elderly patients with dysthymic disorder // *Am. J. Geriatr. Psychiatr.* – 2005. – Vol. 13 (1). – P. 59—68.
- di Costanzo E., Schifano F. Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1991. – Vol. 83. – P. 456—459.
- Díaz-Morales J. F., Gutiérrez Sorroche M. Morningness-eveningness in adolescents // *Span. J. Psychol.* – 2008. – Vol. 11 (1). – P. 201—216.
- Dilsaver S. C., Jaeckle R. S. Winter depression responds to an open trial of tranylcypromine // *J. Clin. Psychiatr.* – 1990. – Vol. 51. – P. 326—329.
- Dilsaver S. C., Qamar A. B., Del Medico V. J. The efficacy of bupropion in winter depression: results of an open trial // *J. Clin. Psychiatr.* – 1992. – Vol. 53. – P. 252—255.
- Dilsaver S. C., Swann S. C., Chen Y. W. et al. Treatment of bipolar depression with carbamazepine: results of an open study // *Biol. Psychiatr.* – 1996. – Vol. 40. – P. 935—937.

- Doerr P., Von Zerssen D., Fischler M. et al. Relationship between mood changes and adrenal cortical activity in a patient with 48-hour unipolar-depressive cycles // *J. Affect. Disord.* – 1979. – Vol. 1. – P. 93–104.
- Dombrovski A. Y., Mulsant B. H., Houck P. R. et al. Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression // *J. Affect. Disord.* – 2007. – Vol. 103. – P. 77–82.
- Dopamine transporter availability in symptomatic depressed patients with seasonal affective disorder and healthy controls / A. Neumeister, M. Willeit, N. Praschak-Rieder et al. // *Psychol. Med.* – 2001. – Vol. 31. – P. 1467–1473.
- Double-blind, placebo-controlled study of single-dose metergoline in depressed patients with seasonal affective disorder / E. H. Turner, P. J. Schwartz, C. H. Lowe et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 216–220.
- Dubicka B., Goodyer I. Should we prescribe antidepressants to children? // *Psychiatric Bulletin.* – 2005. – Vol. 29. – P. 164–167.
- Dubovsky S. L., Franks R. D. Intracellular calcium ions in affective disorders: a review and an hypothesis // *Biol Psychiatry.* – 1983. – Vol. 18. – P. 781–797.
- Dubovsky S. L., Franks R. D., Allen S., Murphy J. Calcium antagonists in mania: a double-blind study of verapamil // *Psychiatr. Res.* – 1986. – Vol. 18. – P. 309–320.
- Dunner D. L. A review of the diagnostic status of «bipolar II» for the DSM-IV work group on mood disorders // *Depression.* – 1993. – Vol. 1. – P. 2–10.
- Dunner D. L. Bipolar Disorders in DSM-IV: Impact of Inclusion of Rapid Cycling as a Course Modifier // *Neuropsychopharmacol.* – 1998. – Vol. 19. – P. 189–193.
- Dunner D. L. Duration of Periods of Euthymia in Patients With Dysthymic Disorder // *Am. J. Psychiatr.* – 1999. – Vol. 156. – P. 1992–1993.
- Dunner D. L. Rapid-cycling bipolar affective disorder // *Bipolar Disorders. Clinical Course and Outcome* / Eds. J. F. Goldberg, M. Harrow. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1999. – P. 199–217.
- Dunner D. L. Acute and maintenance treatment of chronic depression // *J. Clin. Psychiatr.* – 2001. – Vol. 62 (Suppl. 6). – P. 10–16.
- Dunner D. L. Dysthymia and double depression // *Int. Rev. Psychiatr.* – 2005. – Vol. 17 (1). – P. 3–8.
- Dunner D. L., Fieve R. R. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1974. – Vol. 30. – P. 229–233.

- Dunner D. L., Fleiss J. L., Fieve R. R. The course of development of mania in patients with recurrent depression // *Am. J. Psychiatr.* – 1976. – Vol. 133. – P. 905–908.
- Dunner D. L., Patrick V., Fieve R. R. Rapid cycling manic depressive patients // *Compr. Psychiatry.* – 1977. – Vol. 18. – P. 561–566.
- Eagles J. M., McLeod I. H., Douglas A. S. Seasonal changes in psychological well-being in an elderly population // *Br. J. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 171. – P. 53–55.
- Eames S. L., Westermeyer J., Crosby R. D. Substance use and abuse among patients with comorbid dysthymia and substance disorder // *Am. J. Drug. Alcohol. Abuse.* – 1998. – Vol. 24. – P. 541–550.
- Eastman C. I., Martin S. K. How to use light and dark to produce circadian adaptation to night shift work // *Ann. Med.* – 1999. – Vol. 31, № 2. – P. 87–98.
- Eastwood M. R., Stiansny S. Psychiatry disorder, hospital admission and season // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1978. – Vol. 35. – P. 769–771.
- Effect of controlled-release melatonin on sleep quality, mood, and quality of life in subjects with seasonal or weather-associated changes in mood and behavior / S. Leppamaki, T. Partonen, O. Vakkuri et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 13. – P. 137–145.
- Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain / G. W. Lambert, C. Reid, D. M. Kaye et al. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1840–1842.
- Effect of two melatonin analogues, S20098 and S 20928, on melatonin receptors in the pars tuberalis of the rat / M. Masson-Pevet, J. Recio, H. Y. Guerrero et al. // *J. Pineal Res.* – 1998. – Vol. 25. – P. 172–176.
- Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder / S. Ruhrmann, S. Kasper, B. Hawellek et al. // *Psychol. Med.* – 1998. – Vol. 28, № 4. – P. 923–933.
- Effects of light treatment on core body temperature in seasonal affective disorder / N. E. Rosenthal, A. A. Levendosky, R. G. Skwerer et al. // *Biol. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 27. – P. 39–50.
- Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in natural summer remission / R. W. Lam, T. A. Bowering, E. M. Tam et al. // *Psychol. Med.* – 2000. – Vol. 30. – P. 79–87.
- Effects of season on electro-oculographic ratio in winter seasonal affective disorder / N. Ozaki, N. E. Rosenthal, F. Myers, P. J. Schwartz, D. A. Oren // *Psychiatry Res.* – 1995. – Vol. 59. – P. 151–155.
- Effects of tryptophan depletion on drug-free patients with seasonal affective disorder during a stable response to bright light therapy / A. Neumeister,



N. Praschak-Rieder, B. Hesselman et al. // Arch. Gen. Psychiatry. – 1997. – Vol. 54. – P. 133—138.

Efficacy and tolerability of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, active-controlled study in adult outpatients / V. Y. Yevtushenko, A. I. Belous, Y. G. Yevtushenko et al. // Clin. Ther. – 2007. – Vol. 29 (11). – P. 2319—2332.

Efficacy of brief, intense light exposure for treatment of winter depression / J. S. Terman, M. Terman, D. Schlager et al. // Psychopharmacol. Bull. – 1990. – Vol. 26. – P. 3—11.

Ehnvall A., Agren H. Patterns of sensitisation in the course of affective illness. A life-charting study of treatment-refractory depressed patients // J. Affect Disord. – 2002. – Vol. 70. – P. 67—75.

Eich D., Ajdacic-Gross V., Condrau M. et al. The Zurich study: participation patterns and symptom checklist 90-R scores in six interviews, 1979—1999 // Acta Psychiatr. Scand. – 2003. – Vol. 108 (Suppl. 418). – P. S11—S14.

Electroretinography in patients with winter seasonal affective disorder / M. Hebert, C. W. Beattie, E. M. Tam et al. // Psychiatr. Res. – 2004. – Vol. 127. – P. 27—34.

Elphick M. An open clinical trial of carbamazepine in treatment-resistant bipolar and schizo-affective psychotics // Br. J. Psychiatry. – 1985. – Vol. 147. – P. 198—200.

Endicott J., Spitzer R. L., Fleiss J. L., Cohen J. The Global Assessment Scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance // Arch. Gen. Psychiatry. – 1976. – Vol. 33. – P. 766—771.

Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland / S. Kasper, T. A. Wehr, J. J. Bartko et al. // Arch. Gen. Psychiatry. – 1989. – Vol. 46. – P. 823—833.

Erfurth A., Michael N., Schäfers A., Arolt V. Die Münsteraner Switch-Studie: welche Prädiktoren gibt es bei der Therapie depressiver Störungen für ein Hinübergleiten in eine Hypomanie oder Manie? // Nervenarzt. – 2002. – Bd. 73 (Suppl. 1). – S. 95—100.

Erkwoh R. Schlafende Depression. Psychopathologische und biochemische Befunde einer Einzelfallanalyse // Nervenarzt. – 1986. – Bd. 57. – S. 538—541.

Ernst E., Rand J. I., Stevinson C. Complementary therapies for depression: an overview // Arch. Gen. Psychiatry. – 1998. – Vol. 55, № 11. – P. 1026—1032.

Escitalopram in seasonal affective disorder: results of an open trial / E. Pjrek, D. Winkler, J. Stastny et al. // Pharmacopsychiatr. – 2007. – Vol. 40 (1). – P. 20—24.

Escitalopram Versus SNRI Antidepressants in the Acute Treatment of Major Depressive Disorder: Integrative Analysis of Four Double-Blind, Randomized Clinical Trials / S. G. Kornstein, D. Li, Y. Mao et al. // CNS Spectr. – 2009. – Vol. 14 (6). – P. 326—333.

Esquirol E. Mental maladies: a treatise on insanity. – Philadelphia, 1845. – P. 275—315.

Even C., Schröder C. M., Friedman S., Rouillon F. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review // J. Aff. Disord. – 2007. – Vol. 108. – P. 11—23.

Eye versus skin phototherapy of seasonal affective disorder / T. A. Wehr, R. G. Skwerer, F. M. Jacobsen et al. // Am. J. Psychiatry. – 1987. – Vol. 144. – P. 753—757.

Fatemi S. H., Rapport D. J., Calabrese J. R., Thuras P. Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder // J. Clin. Psychiatry. – 1997. – Vol. 58. – P. 522—527.

Fava M., Nierenberg A. A., Quitkin F. M. et al. A preliminary study on the efficacy of sertraline and imipramine on anger attacks in atypical depression and dystymia // Psychopharmacol. Bull. – 1997. – Vol. 33 (1). – P. 101—103.

Fava M., Rosenbaum J., McCarthy M. et al. Anger attacks in depressed outpatients // Psychopharmacol. Bull. – 1991. – Vol. 27. – P. 275—279.

Feek C. M., Edwards C. R. W. Endocrine and metabolic disease. – B. : Springer-Verlag, 1988. – 143 p.

Feldman-Naim S., Turner E. H., Leibenluft E. Diurnal variation in the direction of mood switches inpatients with rapid-cycling bipolar disorder // J. Clin. Psychiatry. – 1997. – Vol. 58. – P. 79—84.

Fernstrom J. D., Wurtman R. J. Brain serotonin content: increase following ingestion of carbohydrate diet // Science. – 1971. – Vol. 174. – P. 1023—1025.

Ferrier I. N., Ferrie L. J., Macritchie K. A. Old drug, new data. Revisiting. Lithium therapy // Advances in Psychiatric Treatment. – 2006. – Vol. 12. – P. 256—264.

Findling R. L., Gracious B. L., N. K. McNamara et al. Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder // Bipolar Disord. – 2001. – Vol. 3. – P. 202—210.

Flemming C. F. Pathologie und Therapie der Psychosen. – Berlin: Hirschwald-Verlag, 1859.

Fogel J., Eaton W. W., Ford D. E. Minor depression as a predictor of the first onset of major depressive disorder over a 15-year follow-up // Acta Psychiatr. Scand. – 2006. – Vol. 113 (1). – P. 36—43.

- Fogelson D. L., Sternbach H.* Lamotrigine treatment of refractory bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatr.* – 1997. – Vol. 58. – P. 271—273.
- Forsell Y.* A three-year follow-up of major depression, dysthymia, minor depression and subsyndromal depression: results from a population-based study // *Depress. Anxiety.* – 2007. – Vol. 24 (1). – P. 62—65.
- Frances A.* Recurrent brief depression, dysthymia and melancholia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 7. – P. 197—200.
- Frank E.* Treating Bipolar Disorder: A Clinician's Guide to Interpersonal and Social Rhythm Therapy. – New York : Guilford Press, Inc., 2005. – P. 212.
- Frank E., Soreca I., Swartz H. A. et al.* The role of interpersonal and social rhythm therapy in improving occupational functioning in patients with bipolar I disorder // *Am. J. Psychiatr.* – 2008. – Vol. 165. – P. 1559—1565.
- Frank E., Swartz H. A., Kupfer D. J.* Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder // *Biol. Psychiatr.* – 2000. – Vol. 48. – P. 593—604.
- Freeman H.* How the concept of dysthymia has developed. : a biological perspective / J. Licinio, C. L. Bolis, P. Gold (eds) // *Dysthymia: From Clinical Neuroscience to Treatment.* – Geneva : World Health Organization, 1997. – P. 1—8.
- Friedman R. A.* Social and occupational adjustment in chronic depression // *Diagnosis and Treatment of Chronic Depression* / Ed. J. H. Kocsis, D. N. Klein. – New York: Guilford, 1995. – P. 89—102.
- Frye M. A.* Clozapine in rapid cycling bipolar disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 16. – P. 87—90.
- Frye M., Ketter T. A., Kimbrell T. A. et al.* A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 607—614.
- Gallin P. F., Terman M., Reme C. E.* Ophthalmologic examination of patients with seasonal affective disorder, before and after bright light therapy // *Am. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 119. – P. 202—210.
- Gallinat J., Hegerl U.* Gesteigerte limbische Erregungsbildung bei Angstattacken // *Nervenarzt.* – 1999. – Bd. 70. – S. 206—215.
- Garyfallos G., Adamopoulou A., Karastergiou A. et al.* Personality disorders in dysthymia and major depression // *Act. Psychiatr. Scand.* – 1999. – Vol. 99. – P. 332—340.
- Garza-Trevino E. S., Overall J. E., Hollister L. E.* Verapamil versus lithium in acute mania // *Am. J. Psychiatr.* – 1992. – Vol. 149. – P. 121—122.

- Geddes J. R., Freemantle N., Mason J. et al.* SSRI for depression. (Cochrane review) // *Cochrane Library.* – 2003. – Iss. 1. – Oxford : Update Software.
- Gelenberg A. J., Klermann G. L., Hartmann, E. L. et al.* Recurrent unipolar depressions with a 48-hour cycle: report of a case // *Br. J. Psychiatr.* – 1978. – Vol. 133. – P. 123—129.
- Geller B., Cook E. H.* Ultradian rapid cycling in prepubertal and early adolescent bipolarity is not in transmission disequilibrium with val/ met COMT alleles // *Biol. Psychiatr.* – 2000. – Vol. 47. – P. 605—609.
- Geller B., Sun K., Zimmerman B., Luby J., Frazier J., Williams M.* Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary study // *J. Aff. Disord.* – 1995. – Vol. 34. – P. 259—268.
- Geller B., Tillman R., Bolhofner K.* Proposed definitions of bipolar I disorder episodes and daily rapid cycling phenomena in preschoolers, school-aged children, adolescents, and adults // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 17 (2). – P. 217—222.
- Gender differences in the heritability of seasonal mood change / K. L. Jang, R. W. Lam, W. J. Livesley, P. A. Vernon // *Psychiatry Res.* – 1997. – Vol. 70. – P. 145—154.
- George M. S., Sackeim H. A., Rush A. J. et al.* Vagus Nerve Stimulation: A New Tool for Brain Research and Therapy // *Biol. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 47. – P. 287—295.
- Gertz H. J.* Kurzdauernde depressive Verstimmungen // *Nervenarzt.* – 1992. – Bd. 63. – S. 50—51.
- Ghadirian A. M., Murphy B. E., Gendron M. J.* Efficacy of light versus tryptophan therapy in seasonal affective disorder // *J. Affect. Disord.* – 1998. – Vol. 50. – P. 23—27.
- Ghaemi N. S., Miller C. J., Berv D. A. et al.* Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale (BSDS) // *J. Affect. Disord.* – 2005. – Vol. 84. – P. 273—277.
- Ghaemi S. N.* Treatment of Rapid-Cycling Bipolar Disorder: Are Antidepressants Mood Destabilizers // *Am. J. Psychiatr.* – 2008. – Vol. 165. – P. 301—302.
- Ghaemi S. N., Berv D. A., Klugman J., Rosenquist K. J., Hsu D. J.* Oxcarbazepine treatment of bipolar disorder // *J. Clin. Psychiatr.* – 2003. – Vol. 64. – P. 943—945.
- Ghaemi S. N., Goldberg J. F., Ko J. Y., McNally E. E.* Quetiapine treatment of rapid-cycling bipolar disorder: an open prospective study: 40<sup>th</sup> Annual

- Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. – Waikoloa, HI, 2001.
- Ghaemi S. N., Miller C. J., Berv D. A. et al.* Sensitivity and specificity of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale for detecting bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* – 2005. – Vol. 84. – P. 273—277.
- Giannini A. J., Houser W. L. Jr., Loiselle R. H., Giannini M. C., Price W. A.* Antimanic effects of verapamil // *Am. J. Psychiatr.* – 1984. – Vol. 141. – P. 1602—1603.
- Gijssman H. J., Geddes J. R., Rendell J. M., Nolen W. A., Goodwin G. M.* Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized controlled trials // *Am. J. Psychiatr.* – 2004. – Vol. 161. – P. 1537—1547.
- Gitlin M.* Bipolar disorder: current clinical research trends // *Expert. Rev. Neurother.* – 2005. – Vol. 5. – P. 1—4.
- Gleason D., O'Rourke J. J., Wurtman R. J., Wurtman R. J., Chebli J.* Treatment of seasonal depression with d-fenfluramine // *J. Clin. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 50. – P. 343—347.
- Glover V., Jarman J., Sandler M.* Migraine and depression: biological aspects // *J. Psych. Res.* – 1993. – Vol. 27. – P. 223—231.
- Glue P.* Rapid cycling affective disorders in the mentally retarded // *Biol. Psychiatr.* – 1989. – Vol. 26. – P. 250—256.
- Gold P. W., Chrousos G. P.* Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states // *Molecul. Psychiatr.* – 2002. – Vol. 7. – P. 254—275.
- Goldberg D.* Plato versus Aristotle: categorical and dimensional models for common mental disorders // *Comprehensive Psychiatr.* – 2000. – Vol. 41. – P. 8—13.
- Goldberg J. F., Harrow M., Grossman L. S.* Course and Outcome in Bipolar Disorder: A Longitudinal Follow-Up Study // *Am. J. Psychiatr.* – 1995. – Vol. 152. – P. 379—384.
- Goldberg J.* Spontaneous depression versus biphasic cycling // *Am. J. Psychiatr.* – 2001. – Vol. 158. – P. 124—126.
- Golden R. N., Gaynes B. N., Ekstrom R. D. et al.* The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 656—662.
- Goldman D., Oroszi G., Ducci F.* The genetics of addictions: uncovering the genes // *Nat. Rev. Genet.* – 2005. – Vol. 6. – P. 521—532.

- Goldney R. D., Bain M. A.* Double depression: its morbidity and management in a community setting // *Acta Neuropsychiatr.* – 2006. – Vol. 18 (5). – P. 210—215.
- Gonzales L. R., Lewinsohn P. M., Clarke G. N.* Longitudinal follow-up of unipolar depressives // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 1985. – Vol. 53. – P. 461—469.
- Goodman D. W., Goldstein R. B., Adams P. B. et al.* Relationship between dysthymia and major depression: an analysis of family study data // *Depression.* – 1994/1995. – Vol. 2. – P. 252—258.
- Goodwin F. K., Jamison K. R.* Manic-Depressive Illness. – New York : Oxford University Press, 1990.
- Goodwin G. M.* Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // *J. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 17. – P. 149—173.
- Goodwin G. M., Anderson I., Arango C. et al.* ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007 // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 18 (7). – P. 535—549.
- Gorman J. M., Korotzer A., Su G.* Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials // *CNS Spectr.* – 2002. – Vol. 7. – Suppl. 1. – P. 40—44.
- Gradual Versus Rapid Dawn Simulation Treatment of Winter Depression / D. H. Avery, M. A. Bolte, S. Cohen, M. S. Millet* // *J. Clin. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 53. – P. 359—363.
- Gregory M. S.* Transient attacks of manic-depressive insanity // *Med. Rec.* – 1915. – Vol. 88. – P. 1040—1044.
- Greil W., Kleindienst N., Erazo N., Muller-Oerlinghausen B.* Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 455—460.
- Griesinger W.* Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten. – Stuttgart : A. Krabbe, 1845. – 175 S.
- Griffiths J., Ravindran A. V., Merali Z., Anisman H.* Dysthymia: a review of pharmacological and behavioral factors // *Molecular Psychiatry.* – 2000. – Vol. 5. – P. 242—261.
- Gruber N. P., Dilsaver S. C.* Bulimia and anorexia nervosa in winter depression : lifetime rates in a clinical sample // *J. Psychiatr. Neurosci.* – 1996. – Vol. 21. – P. 9—12.

- Grunze H.* Reevaluating therapies for bipolar depression // *J. Clin. Psychiatr.* – 2005. – Vol. 66. – P. 17–25.
- Grunze H., Amann B., Dittman S. et al.* Clinical relevance and treatment possibilities of bipolar rapid cycling // *Neuropsychobiology.* – 2002. – Vol. 45. – P. 20–26.
- Grunze H., Erfurth A., Schafer M., Amann B., Meyendorf R.* Elektrokonvulsionstherapie in der Behandlung der schweren Manie // *Nervenarzt.* – 1999. – Bd. 70. – S. 662–667.
- Grunze H., Kasper S., Goodwin G. et al.* The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part III: Maintenance Treatment // *World J. Biol. Psychiatr.* – 2004. – Vol. 5. – P. 120–135.
- Grunze H., Kasper S., Goodwin G. et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part I: Treatment of Bipolar Depression // *World J. Biol. Psychiatr.* – 2002. – Vol. 3. – P. 115–124.
- Grunze H., Schlosser S., Amann B., Walden J.* Anticonvulsant drugs in bipolar disorder // *Dialogues in Clinical Neuroscience.* – 1999. – Vol. 1. – P. 24–40.
- Gutierrez B., Bertranpetit J., Guillamat R. et al.* Association analysis of the catechol O-methyltransferase gene and bipolar affective disorder // *Am. J. Psychiatr.* – 1997. – Vol. 154. – P. 113–115.
- Gyulai L., Bowden C. L., McElroy S. L. et al.* Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression // *Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 28. – P. 1374–1382.
- Haas M.* Über Geschlechtshäufigkeit, Jahreskurven und Beginn der Schizophrenie // *Arch. Psychiatr.* – 1938. – Bd. 108.
- Hahn C. G., Gyulai L., Baldassano C. F., Lenox R. H.* The current understanding of lamotrigine as a mood stabilizer // *J. Clin. Psychiatr.* – 2004. – Vol. 65. – P. 791–804.
- Hankins M. W., Peirson S. N., Foster R. G.* Melanopsin: an exciting photopigment // *Trends Neurosci.* – 2008. – Vol. 31. – P. 27–36.
- Harkness K. L., Bagby R. M., Joffe R. T., Levit A.* Major depression, chronic minor depression, and the five-factor model of personality // *Eur. J. Personality.* – 2002. – Vol. 16. – P. 271–281.
- Hartmann W., Kluge H.* Die Rhythmik der Melatoninsynthese in der Epiphyse und deren Störung durch Licht // *Psychiat. Neurol. med. Psychol.* – Bd. 41, № 4. – S. 224–229.

- Hartweg V.* Elektronisches Tagebuch für Patienten mit bipolarer affektiver Störung. Diss. – 2004 // [http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=98679130x&dok\\_var=d1&dok\\_ext=pdf&filename=98679130x.pdf](http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=98679130x&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=98679130x.pdf)
- Harvey A. G., Schmidt D. A., Scarna A., Semler C. N., Goodwin G. M.* Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems // *Am. J. Psychiatr.* – 2005. – Vol. 162. – P. 50–57.
- Hausmann A., Fuchs M., Walpoth M.* Sind Antidepressiva in der Behandlung der bipolaren Depressionen obsolet? Teil III: Gibt es Alternativen? // *Neuropsychiatrie.* – 2007. – Bd. 21, № 4. – S. 248–260.
- Hausmann A., Hörtnagl C., Müller M. et al.* Psychotherapeutische Interventionen bei Bipolaren Erkrankungen: Eine Übersicht der Literatur // *Neuropsychiatrie.* – 2007. – Bd. 21, № 2. – S. 102–109.
- Hausmann A., Hörtnagl C., Walpoth M.* Sind Antidepressiva in der Behandlung der bipolaren Depressionen obsolet? Teil II: Harte Fakten oder Artefakte? // *Neuropsychiatrie.* – 2007. – Bd. 21, № 2. – S. 132–158.
- Hausmann A., Walpoth M., Conca A.* Sind Antidepressiva in der Behandlung der bipolaren Depressionen obsolet? Teil I: Die Epidemiologie und klinische Bedeutung depressiver Symptome im Rahmen der Bipolaren Störung // *Neuropsychiatrie.* – 2005. – Bd. 19, № 2. – S. 45–51.
- Hawley C.* Personality disorder or recurrent briefdepression? // *Brit. Med. J.* – 1994. – Vol. 308. – P. 720.
- Hayden E. P., Klein D. N.* Outcome of Dysthymic Disorder at 5-year Follow-Up: The Effect of Familial Psychopathology, Early Adversity, Personality, Comorbidity, and Chronic Stress // *Am. J. Psychiatr.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1864–1870.
- Haykal R. F., Akiskal H. S.* Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients // *J. Clin. Psychiatr.* – 1990. – Vol. 51. – P. 450–455.
- Head H.* Certain mental changes that accompany visceral disease // *Brain.* – 1901. – Vol. 24. – P. 345–369.
- Heim M.* Effectiveness of bright light therapy in cyclothymic axis syndromes – a cross-over study in comparison with partial sleep deprivation // *Psychiat. Neurol. med. Psychol.* – 1988. – Bd. 40, № 5. – S. 269–277.
- Heinsbroek R., van Haaren F., Feenstra M., van de Poll N.* Changes in dopamine and noradrenaline activity in the frontal cortex produced by controllable and uncontrollable shock // *Behav. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 1. – P. 61.
- Hell D.* Welchen Sinn macht Depression? Ein integrativer Ansatz. – Reinbek bei Hamburg : Rowohlt Verlag GmbH, 1996. – 304 S.

- Hellerstein D. J., Little S. A. S., Samstag L. W. et al. Treatment in Dysthymia A Randomized Prospective Pilot Study Adding Group Psychotherapy to Medication // J. Psychother. Pract. Res. – 2001—Vol. 10 (2). – P. 93—103.
- Hellerstein D. J., Yanowitch P., Rosenthal J. et al. Long-term treatment of double depression: a preliminary study with serotonergic antidepressants // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 1994. – Vol. 18 (1). – P. 139—147.
- Heritability of diurnal type: a nationwide study of 8753 adult twin pairs/ M. Koskenvuo, C. Hublin, M. Partinen et al. // J. Sleep Res. – 2007. – Vol. 16 (2). – P. 156—162.
- Herman J. P., Stinus L., Le Moal M. Repeated stress increases locomotor response to amphetamine // Psychopharmacol. – 1984. – Vol. 84. – P. 431—435.
- Herridge P. L., Pope H. G. Treatment of bulimia and rapid-cycling bipolar disorder with sodium valproate: a case report // J. Clin. Psychopharmacol. – 1985. – Vol. 5. – P. 229—230.
- Heun R., Muller H., Freyberger H. J., Maier W. Reliability of interview information in a family study in the elderly // Soc. Psychiatr. Epidemiol. – 1998. – Vol. 33. – P. 140—144.
- High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light / C. Cajochen, M. Münch, S. Koblacka et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 1311—1316.
- Hirschfeld R. M. A., Calabrese J. R., Weissman M. et al. Lifetime prevalence of bipolar I and II disorders in the United States [abstract]. – Philadelphia, PA, USA, 2002.
- Hirschfeld R. M. A., Cross C. K. Epidemiology of Affective Disorders: Psychosocial Risk Factors // Arch. Gen. Psychiatr. – 1982. – Vol. 39. – P. 39—46.
- Hirschfeld R. M. A., Russell J. M., Delgado P. L. Predictors of response to acute treatment of chronic and double depression with sertraline or imipramine // J. Clin. Psychiatr. – 1998. – Vol. 59 (12). – P. 669—675.
- Hirschfeld R. M. A., Williams J. B. W., Spitzer R. L. et al. Development and Validation of a Screening Instrument for Bipolar Spectrum Disorder: The Mood Disorder Questionnaire // Am. J. Psychiatr. – 2000. – Vol. 157. – P. 1873—1875.
- Hoban T. M., Sulzman F. M. Light effects on circadian timing system of a diurnal primate, the squirrel monkey // Am. J. Physiol. – 1985. – Vol. 249. – P. 274—280.

- Hoche A. Die Melancholiefrage // Zentralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie. – 1910. – Bd. 21. – S. 193—203.
- Hoche A. Über die leichteren Formen des periodischen Irreseins. – Halle, 1897. – 8 S.
- Hodges S., Marks M. Cognitive characteristics of seasonal affective disorder: a preliminary investigation // J. Affect. Disord. – 1998. – Vol. 50. – P. 59—64.
- Hoffman K. Photoperiodism in vertebrates // Handbook of Behavioral Neurobiology / eds J. Aschoff. – New York: Plenum, 1981. – P. 449—473.
- Hofmann P. Dysthymie. Diagnostik und Therapie der chronisch depressiven Verstimmung. – Wien; New York: Springer-Verlag, 2002. – 93 S.
- Holsboer-Trachsler E. Therapieresistente Depression // J. Neurol. Neurochir. Psychiatr. – 2006. – Bd. 7 (1). – S. 43—46.
- Hormonal and subjective responses to intravenous m-chlorophenylpiperazine in women with seasonal affective disorder / R. D. Levitan, A. S. Kaplan, G. M. Brown et al. // Arch. Gen. Psychiatry. – 1998. – Vol. 55. – P. 244—249.
- Horne J. A., Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms // Int. J. Chronobiol. – 1976. – V. 4. – P. 97—110.
- Horwath E., Johnson J., Klerman G. L., Weissman M. M. Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression // Arch. Gen. Psychiatry. – 1992. – Vol. 49. – P. 817—823.
- Hoschl C., Kozeny J. Verapamil in affective disorders: a controlled, double-blind study // Biol. Psychiatry. – 1989. – Vol. 25. – P. 128—140.
- Huprich S. K., Porcerelli J., Keaschuk R., Binienda J., Engle B. Depressive personality disorder, dysthymia, and their relationship to perfectionism // Depress. Anxiety. – 2008. – Vol. 25 (3). – P. 207—217.
- Hur Y. M. Stability of genetic influence on morningness-eveningness: a cross-sectional examination of South Korean twins from preadolescence to young adulthood // J. Sleep Res. – 2007. – Vol. 16 (1). – P. 17—23.
- Hurowitz G. I., Liebowitz M. R. Antidepressant-induced rapid cycling: six case reports // Clin. Psychopharmacol. – 1993. – Vol. 13. – P. 52—56.
- Hybels C. F., Blazer D. G., Steffens D. C. Predictors of Partial Remission in Older Patients Treated for Major Depression. The Role of Comorbid Dysthymia // Am. J. Geriatr. Psychiatr. – 2005. – Vol. 13. – P. 713—721.
- Hybels C. F., Pieper C. F., Blazer D. G., Steffens D. C. The Course of Depressive Symptoms in Older Adults With Comorbid Major Depression and Dysthymia // Am. J. Geriatr. Psychiatr. – 2008. – Vol. 16. – P. 300—309.

- Hypericum in the treatment of seasonal affective disorders / B. Martinez, S. Kasper, S. Ruhmann et al. // *J. Geriatric Psychiatry & Neurology*. – 1994. – Vol. 7. – Suppl. 1. – P. 29—33.
- Identification of the mammalian homologues of the *Drosophila* timeless gene, Timeless 1 / N. Koike, A. Hida, R. Numano et al. // *FEBS Lett.* – 1998. – Vol. 441. – P. 427—431.
- Iitaka C., Miyazaki K., Akaike T., Ishida N.* A role for glycogen synthase kinase-3beta in the mammalian circadian clock // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 29397—29402.
- Interaction Between the Serotonin Transporter Gene (5-HTTLPR), Stressful Life Events, and Risk of Depression A Meta-analysis / N. Risch, R. Herrell, T. Lehner et al. // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301 (23). – P. 2462—2471.
- International Consensus Group on Bipolar I Depression Treatment Guidelines (Academic highlights) / J. R. Calabrese, S. Kasper, G. Johnson et al. // *J. Clin. Psychiatr.* – 2004. – Vol. 65. – P. 569—579.
- Is hyper somnolence a feature of seasonal affective disorder? / C. M. Shapiro, G. M. Devins, Feldman, A. J. Levitt // *J. Psychosom. Res.* – 1994. – Vol. 38, Suppl 1. – P. 49—54.
- Is seasonal affective disorder a variant of atypical depression? Differential response to light therapy / J. W. Stewart, F. M. Quitkin, M. Terman, J. S. Terman // *Psychiatry Research*. – 1990. – Vol. 33. – P. 121—128.
- Jacobsen F. M.* Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome // *J. Clin. Psychiatr.* – 1993. – Vol. 54. – P. 229—234.
- Jacobsen F. M., Murphy D. L., Rosenthal N. E.* The role of serotonin in seasonal affective disorder and the antidepressant response to phototherapy // *Seasonal Affective Disorders and Phototherapy* / eds. N. E. Rosenthal, M. C. Blehar. – New York : Guilford Press, 1989. – P. 333—341.
- Jason L. A., Tryon W. W., Frankenberry E., King C.* Chronic fatigue syndrome: Relationships of self-ratings and actigraphy // *Psychol. Reports*. – 1997. – Vol. 81. – P. 1223—1226.
- Jenner F. A., Goodwin F. K., Sheridan M. et al.* The effect of altered time regime on biological rhythms in a 48 hour periodic psychosis // *Brit. J. Psychiatr.* – 1968. – Vol. 1 (14) – P. 215—224.
- Joffe R. T.* Tranylcypromine in recurrent brief depression: two case reports // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1996. – Vol. 11. – P. 287—288.
- Joffe R. T., Kutcher S., MacDonald C.* Thyroid function and bipolar affective disorder // *Psychiatr. Res.* – 1988. – Vol. 25. – P. 117—121.

- Joffe R. T., McQueen G. M., Mariott M., Young L. T.* One-year outcome with antidepressant-treatment of bipolar depression // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2005. – Vol. 112. – P. 105—109.
- Johnston A. M., Eagles J. M.* Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors // *Br. J. Psychiatr.* – 1999. – Vol. 175. – P. 336—339.
- Joiner T. E. Jr., Cook J. M., Hersen M., Gordon K. H.* Double depression in older adult psychiatric outpatients: hopelessness as a defining feature // *J. Affect. Disord.* – 2007. – Vol. 101 (1—3). – P. 235—238.
- Joyce P. R.* Carbamazepine in rapid cycling bipolar affective disorder // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1988. – Vol. 3. – P. 123—129.
- Juckel G., Hegerl U., Mavrogiorgou P. et al.* Clinical and biological findings in a case with 48-hour bipolar ultra-rapid cycling before and during valproate treatment // *J. Clin. Psychiatr.* – 2000. – Vol. 61. – P. 585—593.
- Judd L. J., Akiskal H. S., Schettler P. J. et al.* The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 2002. – Vol. 59. – P. 530—537.
- Judd L. L.* Pleomorphic expressions of unipolar depressive disease: summary of the 1996 CINP President's Workshop // *J. Affect. Disord.* – 1997. – Vol. 45. – P. 109—116.
- Judd L. L., Akiskal H. S.* The clinical and public health relevance of current research on subthreshold depressive symptoms to elderly patients // *Am. J. Geriatr. Psychiatr.* – 2002. – Vol. 10. – P. 233—238.
- Judd L. L., Akiskal H. S.* The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: reanalysis of the ECA database taking into account subthreshold cases // *J. Affect. Disord.* – 2003. – Vol. 73. – P. 123—131.
- Judd L. L., Akiskal H. S., Maser J. D. et al.* A prospective 12-year study of sub-syndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1998. – Vol. 55. – P. 694—700.
- Judd L. L., Akiskal H. S., Paulus M. P.* The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder // *J. Affect. Disord.* – 1997. – Vol. 45. – P. 5—18.
- Judd L. L., Akiskal H. S., Schettler P. J. et al.* The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? // *J. Affect. Disord.* – 2003. – Vol. 73. – P. 19—32.
- Judd L. L., Akiskal H. S., Zeller P. J.* Psychosocial Disability During the Long-term Course of Unipolar Major Depressive Disorder // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 2000b. – Vol. 57. – P. 375—380.

- Judd L. L., Paulus M. J., Schettler P. J. Does Incomplete Recovery From First Lifetime Major Depressive Episode Herald a Chronic Course of Illness? // *Am. J. Psychiatr.* – 2000a. – Vol. 157. – P. 1501—1504.
- Judd L. L., Rapaport M. H., Paulus M. P., Brown J. L. Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder? // *J. Clin. Psychiatr.* – 1994. – Vol. 55. – P. 18—28.
- Judd L. L., Schettler P. J., Akiskal H. S. et al. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 2008. – Vol. 65. – P. 386—394.
- Kahlbaum K. Die klinisch-diagnostischen Gesichtspunkte der Psychopathologie // *Sammlung klinischer Vorträge.* – Leipzig : Breitkopf und Härtel, 1878. – Bd. 126. – S. 1127—1146.
- Kahn E. The depressive character // *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.* – 1975. – Vol. 29. – P. 291—303.
- Kandel D. B., Davies M. Adult sequelae of adolescent depressive symptoms // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1986. – Vol. 43. – P. 255—262.
- Kasper S. QUO VADIS S-SAD? // *Light Treatment and Biological Rhythms. Bulletin of the Society for Light Treatment and Biological Rhythm.* – 1991. – Vol. 3, № 2. – P. 16—18.
- Kasper S., Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: Agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action // *World J. Biol. Psychiatr.* – 2009. – Vol. 2. – P. 1—11.
- Kasper S., Rogers S. L., Yancey A. L. et al. Phototherapy in subsyndromal seasonal affective disorder (S-SAD) and «diagnosed» controls // *Pharmacopsychiatr.* – 1988. – Vol. 21. – P. 428—429.
- Kasper S., Ruhmann S., Haase T., Möller H. J. Evidence for a seasonal form of recurrent brief depression (RBD-seasonal) // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 1994. – Vol. 244, № 4. – P. 205—210.
- Kasper S., Ruhmann S., Haase T., Moller H. J. Recurrent brief depression and its relationship to seasonal affective disorder // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 1992. – Vol. 242. – P. 20—26.
- Kasper S., Stamenkovic M., Pezawas L. Recurrent brief depression—diagnosis, epidemiology and potential pharmacological options // *Managing Depressive Disorders / Eds. K. J. Palmer.* – Sidney : Adis International Auckland, 2000. – P. 29—36.
- Kasper S., Wehr T. A., Rosenthal N. E. Saisonal abhängige Depressionsformen (SAD). I. Grundlagen und klinische Beschreibung des Syndroms // *Nervenarzt.* – 1988. – Bd. 59, № 4. – S. 191—199.

- Kasper S., Wehr T. A., Rosenthal N. E. Saisonal abhängige Depressionsformen (SAD). II. Beeinflussung durch Phototherapie und biologische Ergebnisse // *Nervenarzt.* – 1988. – Bd. 59, № 4. – S. 200—215.
- Katzow J. J., Hsu D. J., Nassir G. S. The bipolar spectrum: a clinical perspective // *Bipolar Disord.* – 2003. – Vol. 5. – P. 436—442.
- Keck J. Bipolar depression: a new role for atypical antipsychotics // *Bipolar Disord.* – 2005. – Vol. 7. – Suppl. 4. – P. 34—40.
- Keck P. E. Jr., McElroy S. L., Freeman M. P. et al. Randomized, placebo-controlled trial of eicosapentanoic acid (EPA) in rapid cycling bipolar disorder // *Program and abstracts of the 5th International Conference on Bipolar Disorder.* – Pittsburgh, Pennsylvania, 2003.
- Keck P. E. Jr., Mintz J., McElroy S. L. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder // *Biol. Psychiatr.* – 2006. – Vol. 60 (9). – P. 1020—1022.
- Keck P., Corya S., Andersen S. W. et al. Analysis of olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of rapid-cycling bipolar depression (presentation). Program and abstracts of the 43<sup>rd</sup> Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting. – Boca Raton, Florida, 2003. – Abstract I-100.
- Keller M. B., Gelenberg A. J., Hirschfeld R. M. et al. The treatment of chronic depression, part 2: a double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine // *J. Clin. Psychiatr.* – 1998. – Vol. 59. – P. 598—607.
- Keller M. B., Klein D. N., Hirschfeld R. M. A. et al. Results of the DSM-IV mood disorders field trial // *Am. J. Psychiatr.* – 1995. – Vol. 152. – P. 843—849.
- Keller M. B., Lavori P. Double depression, major depression, and dysthymia: distinct entities or different phases of a single disorder? // *Psychopharmacol. Bull.* – 1984. – Vol. 20. – P. 399—402.
- Keller M. B., Lavori P. W., Endicott J., Coryell W., Klerman G. L. «Double depression»: two-year follow-up // *Am. J. Psychiatr.* – 1983. – Vol. 140. – P. 689—694.
- Keller M. B., Lavori P. W., Friedman B. et al. The Longitudinal Interval Follow-Up Evaluation: a comprehensive method for assessing outcome in prospective longitudinal studies // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1987. – Vol. 44. – P. 540—548.
- Keller M. B., McCullough J. P., Klein D. N. et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1462—1470.

- Keller M. B., Sessa F. Dysthymia: development and clinical course // Dysthymic Disorder. Gaskell, Royal College of Psychiatrists / eds. S. Burton, H. Akiskal. – 1990. – P. 13—23.
- Keller M. B., Shapiro R. W. «Double Depression»: Superimposition of Acute Depressive Episodes on Chronic Depressive Disorders // Am. J. Psychiatry. – 1982. – Vol. 139 (4). – P. 438—442.
- Keller M. B., Shapiro R. W. «Double depression»: Superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders // Am. J. Psychiatr. – 1982. – Vol. 139. – P. 438—442.
- Kendell R. E. Die Diagnose in der Psychiatrie. – Stuttgart : F. Enke Verlag, 1978.
- Kendler K. S. Setting boundaries for psychiatric disorders // Am. J. Psychiatr. – 1999. – Vol. 156. – P. 1845—1848.
- Kendler K. S., Gardner C. O. Boundaries of major depression: an evaluation of DSM-IV criteria // Am. J. Psychiatr. – 1998. – Vol. 155. – P. 172—177.
- Kennedy N., Abbott R., Paykel E. S. Longitudinal syndromal and sub-syndromal symptoms after severe depression: 10-year follow-up study // Br. J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 184. – P. 330—336.
- Kennedy N., Foy K. The impact of residual symptoms on outcome of major depression // Curr. Psychiatr. Rep. – 2005. – Vol. 7. – P. 441—446.
- Kennedy S. H., Andersen H. F., Lam R. W. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR : a meta-analysis // J. Psychiatry Neurosci. – 2006. – Vol. 31, № 2. – P. 122—131.
- Kessing L. V. Epidemiology of subtypes of depression // Acta Psychiatr. Scand. – 2007. – Vol. 433 (Suppl.). – P. 85—89.
- Kessing L. V., Hansen M. G., Andersen P. K. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994—1999 // Brit. J. Psychiatry. – 2004. – Vol. 185. – P. 372—377.
- Kessler R. C. Epidemiology of psychiatric comorbidity // Textbook in psychiatric epidemiology / Eds M. T. Tsuang, M. Tohen, G. E. P. Zahner. – New York : John Wiley & Sons Inc., 1995. – P. 179—197.
- Kessler R. C., Akiskal H. S., Ames M. et al. The prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers // Am. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 163. – P. 1561—1568.
- Kessler R. C., Berglund P., Demler O. et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) // JAMA. – 2003. – Vol. 289 (203). – P. 3095—3105.

- Kessler R. C., Chiu W. T., Demler O. et al. Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication // Arch. Gen. Psychiatr. – 2005. – Vol. 62. – P. 617—627.
- Kessler R. C., McGonagle K. A., Zhao S. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey // Arch. Gen. Psychiatr. – 1994. – Vol. 51. – P. 8—19.
- Kessler R. et al. Lifetime Prevalence and age-of-onset distribution of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // Arch. Gen. Psychiatr. – 2005. – Vol. 62. – P. 593—602.
- Khan A., Brodhead A. E., Kolts R. L., Brown W. A. Severity of depressive symptoms and response to antidepressants and placebo in antidepressant trials // J. Psychiatr. Res. – 2005. – Vol. 39. – P. 145—150.
- Kielholz P. Depressive Zustände. Erkennung, Bewertung, Behandlung. – Stuttgart : Verlag H. Huber, 1972.
- Kielholz P. Diagnostik und Therapie der depressiven Zustandsbilder // Schweiz. med. Wschr. – 1957. – Bd. 87. – P. 87—90.
- Kielholz P. Klinik, Differentialdiagnostik und Therapie der depressiven Zustandsbilder // Acta Psychosomatica. – 1959. – Bd. 2. – S. 19—22.
- Kilzieh N., Akiskal H. S. Rapid-cycling bipolar disorder. An overview of research and clinical experience // Psychiatr. Clin. North. Am. – 1999. – Vol. 22 (3). – P. 585—607.
- Kimmel S. E., Calabrese J. R., Woysville M. J. Meltzer H. Y. Clozapine in treatment-refractory mood disorders // J. Clin. Psychiatr. – 1994. – Vol. 55. – P. 91—93.
- King D. P., Zhao Y., Sangoram A. M. Positional cloning of the mouse circadian clock gene // Cell. – 1997. – Vol. 89. – P. 641—653.
- Kirov G., Murphy K. C., Arranz M. J. et al. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder // Mol. Psychiatr. – 1998. – Vol. 3. – P. 342—345.
- Klein D. Depressive personality: reliability, validity, and relation to dysthymia // J. Abnormal. Psychol. – 1990. – Vol. 99 (4). – P. 412—421.
- Klein D. N., Dickstein S., Taylor E. B., Harding K. Identifying chronic affective disorders in outpatients: validation of the General Behavior Inventory // J. Consult. Clin. Psychol. – 1989. – Vol. 57. – P. 106—111.
- Klein D. N., Norden K. A., Ferro T. et al. Thirty-month naturalistic follow-up study of early-onset dysthymic disorder: course, diagnostic stability, and prediction of outcome // J. Abnorm. Psychol. – 1998. – Vol. 107. – P. 338—348.



- Klein D. N., Riso L. P., Donaldson S. K. et al. Family study of early-onset dysthymia: mood and personality disorders in relatives of outpatients with dysthymia and episodic major depression and normal controls // Arch. Gen. Psychiatr. – 1995. – Vol. 52. – P. 487—496.
- Klein D. N., Schwartz J. E., Rose S., Leader J. B. Five-Year Course and Outcome of Dysthymic Disorder: A Prospective, Naturalistic Follow-Up Study // Am. J. Psychiatr. – 2000. – Vol. 157 (6). – P. 931—939.
- Klein D. N., Shankman S. A., Lewinsohn P. M. et al. Family Study of Chronic Depression in a Community Sample of Young Adults // Am. J. Psychiatr. – 2004. – Vol. 161. – P. 646—653.
- Klein D. N., Shankman S. A., Rose S. Dysthymic disorder and double depression: prediction of 10-year course trajectories and outcomes // J. Psychiatr. Res. – 2008. – Vol. 42 (5). – P. 408—415.
- Klein D. N., Shankman S. A., Rose S. Ten-Year Prospective Follow-Up Study of the Naturalistic Course of Dysthymic Disorder and Double Depression // Am. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 163. – P. 872—880.
- Klein D. N., Shih J. H. Depressive personality: associations with DSM-III-R mood and personality disorders and negative and positive affectivity, 30-Month stability, and prediction of course of axis I depressive disorders // J. Abnorm. Psychol. – 1998. – Vol. 107. – P. 319—327.
- Klein D. N., Taylor E. B., Dickstein S., Harding K. Primary early-onset dysthymia: comparison with primary nonbipolar nonchronic major depression on demographic, clinical, familial, personality, and socioenvironmental characteristics and short-term outcome // J. Abnorm. Psychol. – 1988. – Vol. 97. – P. 387—398.
- Klein D., Taylor E., Dickstein S. et al. The early-late onset distinction DSM-III-R dysthymia // J. Aff. Disord. – 1988. – Vol. 14. – P. 25—33.
- Klein D., Taylor E., Harding K. et al. Double depression and episodic major depression: demographic, clinical, familial, personality, and socioenvironmental characteristics and short-term outcome // Am. J. Psychiatr. – 1988. – Vol. 145. – P. 1226—1231.
- Kleindienst N., Engel R., Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders // Bipolar. Disord. – 2005. – Vol. 7. – P. 404—417.
- Kocmur M., Dermovsek M. Z., Tavcar R. Effect of paroxetine on intermittent brief depression episodes and suicide attempts among patients with personality disorders. A double blind, placebo-controlled study // Psychiatria Danubina. – 1998. – Vol. 10. – P. 283—286.

- Kocsis J. H. Pharmacotherapy for chronic depression // J. Clin. Psychol. – 2003. – Vol. 59. – P. 885—892.
- Kocsis J. H., Frances A. J. A Critical Discussion of DSM-III Dysthymic Disorder // Am. J. Psychiatr. – 1987. – Vol. 144 (12). – P. 1534—1542.
- Kocsis J. H., Voss C., Mann J. J. et al. Chronic depression: demographic and clinical characteristics // Psychopharmacol. Bull. – 1986. – Vol. 22. – P. 192—195.
- Koenigsberg H. W., Kaplan R. D., Gilmore M. M. et al. The relationship between syndrome and personality disorder in DSM-III: experience with 2462 patients // Am. J. Psychiatr. – 1985. – Vol. 142. – P. 207—212.
- Kool S., Dekker J., Duijsens I. J., de Jonghe F. Major depression, double depression and personality disorders // J. Personal. Disord. – 2000. – Vol. 14 (3). – P. 274—281.
- Koran L. M., Aboujaoude E. N., Gamel N. N. Duloxetine treatment of dysthymia and double depression: an open-label trial // J. Clin. Psychiatr. – 2007. – Vol. 68 (5). – P. 761—765.
- Koukopoulos A., Caliri B., Tundo A., Minnai G., Floris G., Reginaldi D., Tondo L. Rapid cyclers, temperament, and antidepressants // Compr. Psychiatr. – 1983. – Vol. 24. – P. 249—258.
- Koukopoulos A., Sani G., Koukopoulos A. E. et al. Duration and stability of the rapid-cycling course: A long-term personal follow-up of 109 patients // J. Affec. Dis. – 2003. – Vol. 73. – P. 75—85.
- Kovacs M., Akiskal H. S., Gatsonis C., Parrone P. L. Childhood-onset dysthymic disorder: clinical features and prospective naturalistic outcome // Arch. Gen. Psychiatr. – 1994. – Vol. 51. – P. 365—374.
- Kovacs M., Feinberg T. L., Crouse-Novak M. A. et al. Depressive disorders in childhood, I: a longitudinal prospective study of characteristics and recovery // Arch. Gen. Psychiatry. – 1984. – Vol. 41. – P. 229—237.
- Kovacs M., Feinberg T. L., Crouse-Novak M. A. et al. Depressive disorders in childhood, II: a longitudinal study of the risk for a subsequent major depression // Arch. Gen. Psychiatry. – 1984. – Vol. 41. – P. 643—649.
- Kovacs M., Gatsonis C., Paulsuskas S. L., Richards C. Depressive disorders in childhood, IV: a longitudinal study of comorbidity with and risk for anxiety disorders // Arch. Gen. Psychiatr. – 1989. – Vol. 46. – P. 776—782.
- Kovacs M., Obrosky D. S., Gatsonis C., Richards C. First-episode major depressive and dysthymic disorder in childhood: clinical and sociodemographic factors in recovery // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatr. – 1997. – Vol. 36. – P. 777—784.

- Kovacs M., Paulsuskas S., Gatsonis C., Richards C.* Depressive disorders in childhood, III: a longitudinal study of comorbidity with and risk for conduct disorders // *J. Affect. Disord.* – 1988. – Vol. 15. – P. 205—217.
- Kraepelin E.* Die Erscheinungsformen des Irreseins // *Zeitschr. Neurol. Psychiat.* – 1920. – Bd. 62. – S. 1—20.
- Kraepelin E.* Manic-Depressive Illness and Paranoia. – Edinburgh : E & S Livingstone, 1921.
- Kraepelin E.* *Psychiatrie.* – 8 Aufl. – Leipzig : Barth, 1913.
- Kraepelin E.* *Psychiatrie.* Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 8. vollständig umgearbeitete Auflage. III. Band Klinische Psychiatrie II. Teil. – Leipzig : J. A. Barth, 1913. – S. 1183—1395.
- Kramlinger K., Post, R.* Ultra-rapid and ultradian cycling in bipolar affective illness // *Br. J. Psychiatr.* – 1996. – Vol. 168. – P. 314—323.
- Kräuchi K.* The thermophysiological cascade leading to sleep initiation in relation to phase of entrainment // *Sleep Med. Rev.* – 2007. – Vol. 11. – P. 439—451.
- Krauchi K., Reich S., Wirz-Justice A.* Eating style in seasonal affective disorder : who will gain weight in winter? // *Comprehensive Psychiatry.* – 1997. – Vol. 38. – P. 80—87.
- Krauchi K., Wirz-Justice A., Feer H.* «Medial hypothalamus-syndrome» as a model of atypical symptoms in seasonal affective disorders (SAD) // *Experientia.* – 1987. – Vol. 43. – P. 8.
- Krauchi K., Wirz-Justice A., Graw P.* The relationship of affective state to dietary preference : winter depression and light therapy as a model // *J. Affect. Disord.* – 1990. – Vol. 20. – P. 43—53.
- Kravitz H. M., Fawcett J.* Carbamazepine in the treatment of affective disorders // *Med Sci Res.* – 1987. – Vol. 15. – P. 1—8.
- Kripke D. F.* Light treatment for nonseasonal depression : speed, efficacy, and combined treatment // *J. Affect. Disord.* – 1998. – Vol. 49. – P. 109—117.
- Kripke D. F.* Phase-advance theories for affective illness // *Circadian Rhythms in Psychiatry* / Eds. T. A. Wehr, F. K. Goodwin. Pacific Grove (CA) : Boxwood Press, 1983. – P. 41—69.
- Kripke D. F.* Photoperiodic mechanisms for depression and its treatment // *Biological Psychiatry* / eds. C. Perris, G. Struwe, B. Janson. – Amsterdam : Elsevier Press, 1981. – P. 1248—1252.

- Kripke D. F., Mullaney D. J., Messin S., Wyborney V. G.* Wrist actigraphic measures of sleep and rhythms // *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* – 1978. – Vol. 44. – P. 674—676.
- Kripke D. F., Nievergelt C. M., Joo E., Shekhtman T., Kelsoe J. R.* Circadian polymorphisms associated with affective disorders // *J. Circadian Rhythms.* – 2009. doi:10.1186/1740-3391-7-2. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=19166596>.
- Krüger S., Trevor Young L., Bräunig P.* Pharmacotherapy of bipolar mixed states // *Bipolar. Disord.* – 2005. – Vol. 7. – P. 205—215.
- Kukopulos A., Caliani B., Tundo A. et al.* Rapid cyclers, temperament, and antidepressants // *Compr. Psychiatr.* – 1983. – Vol. 24. – P. 249—258.
- Kukopulos A., Reginaldi D., Laddomada P., Floris G., Serra G., Tondo L.* Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment // *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.* – 1980. – Vol. 13. – P. 156—167.
- Kunugi H., Vaidya H. P., Hoda F. et al.* No evidence for an association of affective disorders with high- or low-activity allele of catechol-o-methyltransferase gene // *Biol. Psychiatr.* – 1997. – Vol. 42. – P. 282—285.
- Kupfer D. J.* Bipolar depression. The clinician's reference guide (BD-CRG) // *Current Psychiatry.* – Moutva, N. J., 2004. – P. 96.
- Kupka R.* Rapid cycling bipolar disorder // *Actas Esp. Psiquiatr.* – 2008. – Vol. 36. – P. 64—66.
- Kupka R. W., Luckenbaugh D. A., Post R. M. et al.* Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 1273—1280.
- Kupka R. W., Luckenbaugh D. A., Post R. M., Leverich G. S., Nolen W. A.* Rapid and non rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies // *J. Clin. Psychiatr.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1483—1494.
- Kusumakar V., Yatham L. N.* An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression // *Psychiatr. Res.* – 1997. – Vol. 72. – P. 145—148.
- Kusumakar V., Yatham L. N.* Lamotrigine treatment of rapid cycling bipolar disorder // *Am. J. Psychiatr.* – 1997. – Vol. 154. – P. 1171—1172.
- Labbate L. A., Rubey R. N.* Lamotrigine for treatment-refractory bipolar disorder // *Am. J. Psychiatr.* – 1997. – Vol. 154. – P. 1317.
- Lack of seasonal variation in abnormal TSH secretion in patients with seasonal affective disorder / V. Coiro, R. Volpi, C. Marchesi et al. // *Biol. Psychiatr.* – 1994. – Vol. 35. – P. 36—41.

- Lacoste V., Wirz-Justice A. Seasonal variation in normal subjects : an update of variables current in depression research // *Seasonal Affective Disorders and Phototherapy* / eds. N. E. Rosenthal, M. C. Blehar. – New York : Guilford Press, 1989. – P. 167—229.
- Lam D. H., Hayward P., Watkins E. R., Wright K., Sham P. Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years // *Am. J. Psychiatr.* – 2005. – Vol. 162. – P. 324—329.
- Lam D. H., Watkins E. R., Hayward P. et al. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 2003. – Vol. 60. – P. 145—152.
- Lam R. W. *Seasonal Affective Disorder and Beyond. Light Treatment for SAD and Non-SAD Conditions.* – Washington DC, American Psychiatric Press, 1998. – 327 p.
- Lam R. W., Levitan R. D. Pathophysiology of seasonal affective disorder : a review // *J. Psychiatry. Neurosci.* – 2000. – Vol. 25, № 5. – P. 469—480.
- Lam R. W., Levitt A. J. Canadian consensus guidelines for the treatment of seasonal affective disorder. – Vancouver : Clinical & Academic Publishing, 1999.
- Lament E. W., Legault-Coutu D., Cermakian N., Boivin D. B. The role of circadian clock genes in mental disorders // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2007. – Vol. 9. – P. 333—342.
- Laufer M. W., Denhoff E., Solomons G. Hyperkinetic impulsive disorder in children's behavior problems // *Psychosom. Med.* – 1957. – V. 19. – P. 38—49.
- Leader J. B., Klein D. N. Social adjustment in dysthymia, double depression and episodic major depression // *J. Affect. Disord.* – 1996. – Vol. 37. – P. 91—101.
- Lecrubier Y., Boyer P., Turjanski S., Rein W. Amisulpride versus imipramine and placebo in dysthymia and major depression. Amisulpride Study Group // *J. Affect. Disord.* – 1997. – Vol. 43 (2). – P. 95—103.
- Lee T. M. *Phototherapy for Seasonal Affective Disorder – A Meta-analytic Review* // Unpublished doctoral thesis. – N. Y. : University of Alberta, 1995.
- Lee T. M., Chan C. C. Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder : a meta-analysis // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999. – Vol. 99. – P. 315—323.
- Lee T. M., Chan C. C. Vulnerability by sex to seasonal affective disorder // *Percept Mot. Skills.* – 1998. – Vol. 87. – P. 1120—1222.

- Leibbrand W., Wettley A. *Der Wahnsinn. Geschichte der abendländischen Psychopathologie.* – Freiburg : Aber, 1961.
- Leibenluft E., Albert P. S., Rosenthal N. E., Wehr T. A. Relationship between sleep and mood in patients with rapid-cycling bipolar disorder // *Psychiatr. Res.* – 1996. – Vol. 63. – P. 161—168.
- Leibenluft E., Ashman S. B., Feldman N. S., Yonkers K. A. Lack of relationship between menstrual cycle phase and mood in a sample of women with rapid cycling bipolar disorder // *Biol. Psychiatr.* – 1999. – Vol. 46. – P. 577—580.
- Leibenluft E., Schwartz P. J., Turner E. H. et al. State-dependent changes in pineal and thyroid axis function in patients with rapid-cycling bipolar disorder // *Proceedings of the 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology.* – Honolulu, 1993. – P. 184.
- Leibenluft E., Turner E. H., Feldman-Naim S. et al. Light therapy in patients with rapid cycling bipolar disorder: preliminary results // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995. – Vol. 31 (4). – P. 705—710.
- Leibow D. L-thyroxine for rapid-cycling bipolar illness // *Am. J. Psychiatr.* – 1983. – Vol. 140. – P. 1255.
- Leitner I., Aschauer H., Bailer U., Kasper S., Letmaier M., Stastny J. Behandlungsmöglichkeiten der therapieresistenten Depression // *J. für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie.* – 2004. – Bd. 5 (1). – S. 28—39.
- Lemke M. R., Broderick A., Zeitelberger M., Hartmann W. Motor activity and daily variation of symptom intensity in depressed patients // *Neuropsychobiol.* – 1997. – Vol. 36. – P. 57—61.
- Lemke M. R., Puhl P., Broderick A. Motor activity and perception of sleep in depressed patients // *J. Psychiatr. Res.* – 1999. – Vol. 33. – P. 215—224.
- Leonhard K. *Akzentuierte Persönlichkeiten.* – Berlin : VEB, 1968.
- Leonhard K. *Aufteilung der endogenen Psychosen.* – Berlin : Academia-Verlag, 1966. – S. 22—33, 45—71.
- Lepine J. P., Pelissolo A., Weiller E., Boyer P., Lecrubier Y. Recurrent brief depression: clinical and epidemiological issues // *Psychopathol.* – 1995. – Vol. 28. – P. 86—94.
- Lepkifker E., Iancu I., Dannon P., Ziv R., Kotler M. Valproic acid in ultra-rapid cycling: a case report // *Clin. Neuropharmacol.* – 1995. – Vol. 18. – P. 72—75.
- le Sauter J., Silver R. Lithium lengthens the period of circadian rhythms in lesioned hamsters bearing SCN grafts // *Biol. Psychiatr.* – 1993. – Vol. 34. – P. 75—83.

- Leverich G. S., Altshuler L. L., Frye M. A. et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline and bupropion as adjuncts to mood stabilizers // *Am. J. Psychiatr.* – 2006. – Vol. 163. – P. 232—239.
- Leverich G. S., Nolen W. A., Rush A. J. et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network I. Longitudinal methodology // *J. Aff. Disord.* – 2001. – Vol. 67 (1). – P. 33—34.
- Levitan R. D. The chronobiology and neurobiology of winter seasonal affective disorder // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2007. – Vol. 9. – P. 315—324.
- Levitan R. D., Jain U. R., Katzman M. A. Seasonal affective symptoms in adults with residual attention-deficit hyperactivity disorder // *Compr. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 40. – P. 261—267.
- Levitan R. D., Kaplan A. S., Levitt A. J. Seasonal fluctuations in mood and eating behavior in bulimia nervosa // *Int. J. of Eating Disorders.* – 1994. – Vol. 16. – P. 295—299.
- Levitt A. J., Boyle M. H. Latitude and the variation in seasonal depression and seasonality of depressive symptoms // *Abstracts of the 9<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Light Treatment and Biological Rhythms.* – 1997. – Vol. 9. – P. 14.
- Levitt A. J., Boyle M. H. The impact of latitude on the prevalence of seasonal depression // *Can. J. Psychiatr.* – 2002. – Vol. 47. – P. 361—367.
- Levitt A. J., Joffe R. T., Kennedy S. H. Bright light augmentation in antidepressant nonresponders // *J. Clin. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 52. – P. 336—337.
- Levitt A. J., Joffe R. T., King E. Dim versus bright red (light-emitting diode) light in the treatment of seasonal affective disorder // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1994. – Vol. 89. – P. 341—345.
- Levy A. B., Drake M. E., Shy K. E. EEG evidence of epileptiform paroxysms in rapid cycling bipolar patients // *J. Clin. Psychiatr.* – 1988. – Vol. 49 (6). – P. 232—234.
- Levy J. M., Remick R. A. Clinical aspects and treatment of rapid cycling mood disorders // *Can. J. Psychiatr.* – 1986. – Vol. 31. – P. 436—441.
- Lewinsohn P. M., Hops H., Roberts R. E., Seeley J. R., Andrews J. A. Adolescent psychopathology: I. Prevalence and incidence of depression and other DSM-III-R disorders in high school students // *J. Abnormal. Psychology.* – 1993. – Vol. 102. – P. 133—144.
- Lewinsohn P. M., Solomon A., Seeley J. R., Zeiss A. Clinical implications of «subthreshold» depressive symptoms // *J. Abnorm. Psychol.* – 2000. – Vol. 109. – P. 345—351.

- Lewinsohn P. M., Rohde P., Seeley J. R., Hops H. The comorbidity of unipolar depression: I. Major depression with dysthymia // *J. Abnormal. Psychology.* – 1991. – Vol. 100. – P. 205—213.
- Lewy A. J. Melatonin and human chronobiology // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* – 2007. – Vol. 72. – P. 623—636.
- Lewy A. J., Lefler B. J., Emens J. S., Bauer V. K. The circadian basis of winter depression // *PNAS.* – 2006. – Vol. 103. – P. 7414—7419.
- Lewy A. J., Sack R. L. Light therapy and psychiatry // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1986. – Vol. 183. – P. 11—18.
- Lewy A. J., Sack R. L., Singer C. M. Treating phase-typed chronobiological sleep and mood disorders using appropriately timed bright artificial light // *Psychopharmacol. Bull.* – 1985. – Vol. 21. – P. 368—372.
- Lieberman H. R. Behavior, Sleep and Melatonin // *J. Neurol. Transmis.* – 1986. – Vol. 21. – P. 233—241.
- Light suppresses melatonin secretion in humans / A. J. Lewy, T. A. Wehr, F. K. Goodwin, D. A. Newsome, S. – P. Markey // *Science.* – 1980. – Vol. 210. – P. 1267—1269.
- Light therapy for bipolar disorder: a case series in women / D. Sit, K. L. Wisner, B. H. Hanusa et al. // *Bipolar. Disord.* – 2007. – Vol. 9. – P. 918—927.
- Light therapy for seasonal affective disorder with blue narrow-band light-emitting diodes (LEDs) / G. Glickman, B. Byrne, C. Pineda, W. W. Hauck, G. C. Brainard // *Biol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 59, № 6. – P. 502—507.
- Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy / M. Terman, J. S. Terman, F. M. Quitkin et al. // *Neuropsychopharmacology.* – 1989. – Vol. 2. – P. 1—22.
- Light therapy for winter depression is more than a placebo / C. I. Eastman, M. A. Young, L. F. Fogg et al. // *Abstracts of the 8<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Light Treatment and Biological Rhythms.* – 1997. – Vol. 8. – P. 5.
- Light therapy in bulimia nervosa : a double-blind, placebo-controlled study / A. G. Blouin, J. H. Blouin, H. Iversen et al. // *Psychiatry Res.* – 1996. – Vol. 60. – P. 1—9.
- Light therapy in patients with rapid cycling bipolar disorder : preliminary results / E. Leibenluft, E. H. Turner, S. Feldman-Naim et al. // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995. – Vol. 31, № 4. – P. 705—710.
- Light therapy in patients with rapid cycling bipolar disorder: preliminary results / E. Leibenluft, E. H. Turner, S. Feldman-Naim et al. // *Psychopharmacol. Bull.* – 1995. – Vol. 31. – P. 705—710.

Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase / A. Wirz-Justice, P. Graw, K. Krauchi et al. // Arch. Gen. Psychiatry. – 1993. – Vol. 50, № 12. – P. 929–937.

Light therapy of late luteal phase dysphoric disorder : an extended study / B. L. Parry, A. M. Mahan, N. Mostofi et al. // Am. J. Psychiatry. – 1993. – Vol. 150. – P. 1417–1419.

Light treatment in seasonal and nonseasonal depression / B. E. Thalen, B. F. Kjellman, L. Morkrid et al. // Acta Psychiatr. Scand. – 1995. – Vol. 91. – P. 352–360.

Light treatment of seasonal affective disorder in combination with citalopram or placebo with 1-year follow-up / L. H. Thorell, B. Kjellman, M. Arned et al. // Int. Clin. Psychopharmacol. – 1999. – Vol. 14, Suppl. 2. – P. 7–11.

Light treatment of seasonal affective disorder in Switzerland / A. Wirz-Justice, C. Bucheli, P. Graw et al. // Acta Psychiatr. Scand. – 1986. – Vol. 74. – P. 193–204.

Light visor treatment for seasonal affective disorder : a multicenter study / R. T. Joffe, D. E. Moul, R. W. Lam et al. // Psychiatry Research. – 1993. – Vol. 46. – P. 29–39.

Linde K. Johanniskraut bei Depression – eine Übersicht der randomisierten Studien bezogen auf einzelne Extrakte. – 2007 // www.phytotherapiekomitee.de/Forschung/kfn\_hyperic\_281206.pdf.

Linde K., Mulrow C. D., Berner M., Egger M. St John's Wort for depression // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2005. – Issue 2. – Art. No. : CD000448. DOI: 10.1002/14651858.CD000448.pub2.

Linden M., Lecrubier Y., Bellantuono C. et al. The Prescribing of psychotropic drugs by primary care physicians // J. Clin. Psychopharmacol. – 1999. – Vol. 19. – P. 132–140.

Lingjaerde O., Foreland A. R., Dankertsen J. Dawn simulation vs. lightbox treatment in winter depression : a comparative study // Acta Psychiatr. Scand. – 1998. – Vol. 98, № 1. – P. 73–80.

Lish J. D., Gyulai L., Resnick S. M. et al. A family history study of rapid-cycling bipolar disorder // Psychiatr. Res. – 1993. – Vol. 48. – P. 37–46.

Lithium delays circadian phase of temperature and REM sleep in a bipolar depressive: a case report / S. S. Campbell, J. C. Gillin, D. F. Kripke et al. // Psychiatry Res. – 1989. – Vol. 27. – P. 23–29.

Lizardi H., Klein D. N., Ouimette P. C. et al. Reports of the childhood home environment in early-onset dysthymia and episodic major depression // J. Abnorm. Psychol. – 1995. – Vol. 104. – P. 132–139.

Lockley S. W., Brainard G. C., Czeisler C. A. High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 4502–4505.

Long-term follow-up of depression in seasonal affective disorder / G. Leonhardt, A. Wirz-Justice, K. Krauchi et al. // Comprehensive Psychiatry. – 1994. – Vol. 35. – P. 457–464.

Loranger A. W., Susman V. L., Oldham J. M., Russakoff M. The Personality Disorder Examination (PDE) Manual. – Yonkers, NY : DV Communications, 1988.

Lövdahl H., Andersson S., Hynnekleiv T., Malt U. F. The phenomenology of recurrent brief depression with and without hypomanic features // J. Aff. Disord. – 2009. – Vol. 112. – P. 151–164.

Loving R. T., Kripke D. F., Shuchter S. R. Bright light augments antidepressant effects of medication and wake therapy // Depress. Anxiety. – 2002. – Vol. 16, № 1. – P. 1–3.

L-tryptophan augmentation of light therapy in patients with seasonal affective disorder / R. W. Lam, R. D. Levitan, E. M. Tam et al. // Can. J. Psychiatry. – 1997. – Vol. 42. – P. 303–306.

Lucas R. J., Foster R. G. Photoentrainment in mammals : a role for cryptochrome? // J. Biol. Rhythms. – 1999. – Vol. 14. – P. 4–10.

Lundt L. Modafinil treatment in patients with seasonal affective disorder/winter depression: an open-label pilot study // J. Affect. Disord. – 2004. – Vol. 81. – P. 173–178.

Lyness J. M., Heo M., Datto C. J. et al. Outcomes of Minor and Subsyndromal Depression among Elderly Patients in Primary Care Settings // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 144. – P. 496–504.

Mackinnon D. F., Pies R. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders // Bipolar Disorders. – 2006. – Vol. 8 (1). – P. 1–14.

Magnusson A. Light therapy to treat winter depression in adolescents in Iceland // J. Psychiatry Neurosci. – 1998. – Vol. 23, № 2. – P. 118–122.

Magnusson A. Validation of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) // J. Aff. Disorders. – 1996. – Vol. 40. – P. 121–129.

Magnusson A., Axelsson J. The prevalence of seasonal affective disorder is low among descendants of Icelandic emigrants in Canada // Arch. Gen. Psychiatry. – 1993. – Vol. 50. – P. 947–951.

Magnusson A., Kristbjarnarson H. Treatment of seasonal affective disorder with high-intensity light. A phototherapy study with an Icelandic group of patients // J. Aff. Disorders. – 1991. – Vol. 21. – P. 141–147.

- Magnusson A., Stefansson J. G. Prevalence of seasonal affective disorder in Iceland // Arch. Gen. Psychiatry. – 1993. – Vol. 50. – P. 941–946.
- Mahmoud R. A., Pandina G. J., Turkoz I. Risperidone for Treatment-Refractory Major Depressive Disorder A Randomized Trial // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 147. – P. 593–602.
- Maier W., Herr R., Gäsicke M. et al. Recurrent brief depression in general practice. Clinical features, comorbidity with other disorders, and need for treatment // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci. – 1994. – Vol. 244 (4). – P. 196–204.
- Maier W., Herr R., Lichtermann D., Gansicke M. Brief depression among patients in general practice. Prevalence and variation by recurrence and severity // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci. – 1994. – Vol. 244 (4). – P. 190–195.
- Maier W., Lichtermann D., Ohrlein A. Depression in the community: a comparison of treated and non-treated cases in two non-referred samples // Psychopharmacol. – 1992. – Vol. 106. – P. S79–S81.
- Maj M., Magliano L., Pirozzi R., Marasco C., Guarneri M. Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder // Am. J. Psychiatry. – 1994. – Vol. 151. – P. 1015–1019.
- Maj M., Pirozzi R., Formicola A., Tortorella A. Reliability and validity of four alternative definitions of rapid-cycling bipolar disorder // Am. J. Psychiatry. – 1999. – Vol. 156. – P. 1421–1424.
- Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L. The Prognostic Significance of «Switching» in Patients With Bipolar Disorder: A 10-year Prospective Follow-Up Study // Am. J. Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – P. 1711–1717.
- Manna V. Disturbi affettivi bipolari e ruolo del calcio intraneuronale. Effect terapeutici del trattamento con sali di lirio e/o calcio antago-nista in pazienti con rapida inversione di polarita // Minerva Med. – 1991. – Vol. 82. – P. 757–763.
- Marangell L. B., Suppes T., Zboyan H. A. et al. A 1-year Pilot Study of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Rapid-Cycling Bipolar Disorder // J. Clin. Psychiatr. – 2008. – Vol. 69. – P. 183–189.
- Marcus R. N., McQuade R. D., Carson W. H. et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Clin. Psychopharmacol. – 2008. – Vol. 28. – P. 156–165.
- Margolese H. C., Beauclair L., Szkrumelak N., Chouinard G. Hypomania induced by adjunctive lamotrigine // Am. J. Psychiatry. – 2003. – Vol. 160. – P. 183–184.

- Marin D. B., Kocsis J. H., Frances A. J., Parides M. Desipramine for the treatment of 'pure' dysthymia versus 'double' depression // Am. J. Psychiatr. – 1994. – Vol. 151. – P. 1079–1080.
- Markowitz J. C., Moran M. E., Kocsis J. H., Frances A. J. Prevalence and comorbidity of dysthymic disorder among psychiatric outpatients // J. Affect. Disord. – 1992. – Vol. 24. – P. 63–71.
- Marriott P. F., Greenwood K. M., Armstrong S. M. Seasonality in panic disorder // J. Aff. Disord. – 1994. – Vol. 31. – P. 75–80.
- Martiny K. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression // Acta Psychiatr. Scand. – 2004. – Vol. 425. – P. 7–28.
- Martiny K., Refsgaard E., Lunde M., Bech P. Preliminary results from the Chronos Study: a randomized controlled trial using a combination of sleep deprivation, light therapy and sleep hygiene versus exercise in patients with major depression // Soc. Light Treatment Biol. Rhythms Abst. – 2006. – P. 18.
- Masi G., Millepiedi S., Mucci M. et al. Phenomenology and Comorbidity of Dysthymic Disorder in 100 Consecutively Referred Children and Adolescents: Beyond DSM-IV // Can. J. Psychiatr. – 2003. – Vol. 48 (2). – P. 99–105.
- Matza L. S., Revicki D. A., Davidson J. R., Stewart J. W. Depression with Atypical Features in the National Comorbidity Survey Classification, Description, and Consequences // Arch. Gen. Psychiatry. – 2003. – Vol. 60. – P. 817–826.
- McClung C. A. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders // Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 114. – P. 222–232.
- McCullough J. P. Cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy: an interactional treatment approach for dysthymic disorder // Psychiatry. – 1984. – Vol. 47. – P. 234–250.
- McCullough J. P., Braith J. A., Chapman R. C. et al. Comparison of dysthymic, major and nonmajor depressives // J. Nerv. Ment. Dis. – 1990. – Vol. 178. – P. 596–597.
- McCullough J. P., Kasnetz M. D., Braith J. D. et al. A longitudinal study of an untreated sample of predominantly late onset characterological dysthymia // J. Nerv. Ment. Dis. – 1988. – Vol. 176. – P. 658–667.
- McCullough J. P., Klein D. N., Keller M. B. et al. Comparison of DSM-III-R chronic major depression and major depression superimposed on dysthymia (double depression): validity of the distinction // J. Abnorm. Psychol. – 2000. – Vol. 109 (3). – P. 419–427.

- McCullough J. P., McCune K. J., Kaye A. L. et al. One-year prospective replication study of an untreated sample of community dysthymia subjects // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1994. – Vol. 182. – P. 396—401.
- McElroy S. L., Altshuler L. L., Suppes T. et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder // *Am. J. Psychiatr.* – 2001. – Vol. 158. – P. 420—426.
- McElroy S. U., Keck P. E., Pope H. G., Hudson J. L. Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1988. – Vol. 8. – P. 275—279.
- McGrath P. J., Stewart J. W., Fava M. et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR\*D report // *Am. J. Psychiatr.* – 2006. – Vol. 163. – P. 1531—1541.
- McGrath R. E., Buckwald B., Resnick E. V. The effect of L-tryptophan on seasonal affective disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 51. – P. 162—163.
- McGrath R. E., Yahia M. Preliminary data on seasonally related alcohol dependence // *J. Clin. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 54, № 7. – P. 260—262.
- Mechanisms in the eye that mediate the biological and therapeutic effects of light in humans / G. C. Brainard, J. R. Gaddy, F. M. Barker et al. // *Light and Biological Rhythms in Man* / eds. L. Wetterberg. – New York : Pergamon Press, 1993. – P. 29—53.
- Meesters Y., Van Houwelingen C. A. J. Rapid mood swings after unmonitored light exposure // *Am. J. Psychiatr.* – 1998. – Vol. 155. – P. 306.
- Melatonin in relation to body measures, sex, age, season and the use of drugs in patients major affective disorders and healthy subjects / J. Beck-Friis, D. Van Rosen, B. F. Kjellman et al. // *Psychoneuroendocrinol.* – 1985. – Vol. 10. – P. 173—183.
- Melatonin in seasonal affective disorder and phototherapy / N. E. Rosenthal, D. A. Sack, F. M. Jacobsen et al. // *J. Neural. Trans.* – 1986. – Vol. 21. – P. 257—267.
- Melatonin rhythms in seasonal affective disorder / S. A. Checkley, D. G. Murphy, M. Abbas et al. // *Br. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 163. – P. 332—337.
- Menstrual disturbances a rare side-effect of bright-light therapy / E. Pjrek, D. Winkler, M. Willeit et al. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7. – P. 239—240.

- Merikangas K. R., Akiskal H. S., Angst J. et al. Lifetime and 12-month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 2007. – Vol. 64 (5). – P. 543—552.
- Merikangas K. R., Merikangas J. R., Angst J. Headache syndromes and psychiatric disorders: association and familial transmission // *J. Psych. Res.* – 1993. – Vol. 27. – P. 197—210.
- Merikangas K., Wicki W., Angst J. Combined depression. (Abstract). The Royal College of Psychiatrists. Annual Meeting. – Birmingham. – 1990. – P. 8.
- Meyer T. D., Hautzinger M. Cognitive behavioral therapy as supplement to pharmacotherapy of manic depressive disorders. What is the empirical basis? // *Nervenarzt.* – 2002. – Vol. 73. – P. 620—628.
- Mice selected for high versus low stress reactivity: A new animal model for affective disorders / C. Touma, M. Bunck, L. Glasl et al. // *Psychoneuroendocrinol.* – 2008. – Vol. 33. – P. 839—862.
- Michaelis R. Schlafsucht bei phasischen Depressionen // *Nervenarzt.* – 1967. – Bd. 38. – S. 301—305.
- Michalak E. E., Lam R. W. Breaking the myths: new treatment approaches for chronic depression // *Canadian J. Psychiatr.* – 2002. – Vol. 47. – P. 635—643.
- Michalak E. E., Lam R. W. Seasonal affective disorder: the latitude hypothesis revisited // *Can. J. Psychiatr.* – 2002. – Vol. 47. – P. 787—788.
- Michalon M., Eskes G. A. Mate-Kole C. C. Effects of light therapy on neuropsychological function and mood in seasonal affective disorder // *J. Psychiatry and Neuroscience.* – 1997. – Vol. 22. – P. 19—28.
- Miklowitz D. J., Otto M. W., Frank E. et al. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 2007. – Vol. 64. – P. 419—426.
- Miller I. W., Norman W. H., Keitner G. I. Combined treatment for patients with double depression // *Psychother. Psychosom.* – 1999. – Vol. 68 (4). – P. 180—185.
- Minors D. S., Waterhouse J. M., Wirz-Justice A. A human phase-response curve to light // *Neurosci. Lett.* – 1991. – Vol. 133. – P. 36—40.
- Mirtazapine in seasonal affective disorder (SAD): a preliminary report / B. Hesselmann, A. Habeler, N. Praschak-Rieder et al. // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Experimental.* – 1999. – Vol. 14. – P. 59—62.
- Mitchell P. B., Malhi G. S. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics // *Bipolar Disord.* – 2004. – Vol. 6. – P. 530—539.

- Mizukawa R., Ishiguro S., Takada H. et al. Long-term observation of a manic-depressive patient with rapid cycles // *Biol. Psychiatr.* – 1991. – Vol. 29. – P. 671—678.
- Modell J. G., Rosenthal N. E. Once-daily bupropion XL for the prevention of seasonal major depressive episodes // *Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 29. – P. 157.
- Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D<sub>4</sub>-receptor variants / V. Asghari, S. Sanyal, S. Buchwaldt et al. // *J. Neurochem.* – 1995. – Vol. 65. – P. 1157—1165.
- Moerk K. M., Klein D. N. The development of major depressive episodes during the course of dysthymic and episodic major depressive disorders: a retrospective examination of life events // *J. Affect. Disord.* – 2000. – Vol. 58. – P. 117—123.
- Möller H. J. Medikamentöse Therapiestrategien bei therapieresistenter unipolarer Depression // *Psychopharmakotherapie.* – 2004. – Bd. 11. – S. 34—41.
- Moller H.-J., Grunze H. Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 2000. – Vol. 250. – P. 57—68.
- Moller S. E. Serotonin, carbohydrates, and atypical depression. Review // *Pharmacology & Toxicology.* – 1992. – Vol. 71. – Suppl. 1. – P. 61—71.
- Monk T. H. Biological rhythms and depressive disorders // *Biology of depressive disorders, part A: a system perspective* / Eds. J. J. Mann, D. J. Kupfer. – New York : Plenum Press, 1993. – P. 109—122.
- Monroe R. R. Episodic behavioral disorders and limbic ictus // *Compr. Psychiatr.* – 1985. – Vol. 26. – P. 466—479.
- Montgomery D. B., Evans R., Montgomery S. A. Pharmacological differences between brief and major depression // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1994. – Vol. 3. – P. 214—215.
- Montgomery D. B., Green M., Baldwin D., Montgomery S. A. Has recurrent brief depression a different pharmacology? // *Clin. Neuropharmacol.* – 1992. – Vol. 15. – P. 13A—14A.
- Montgomery D. B., Roberts A., Green M. et al. Lack of efficacy of fluoxetine in recurrent brief depression and suicidal attempts // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 1994. – Vol. 244. – P. 211—215.
- Montgomery S. A. Suicide and antidepressants // *Ann. New York Acad. Sci.* – 1997. – Vol. 836. – P. 329—338.

- Montgomery S. A. Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of mood disorders // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 9—15.
- Montgomery S. A., Montgomery D. Features of recurrent brief depression // *L'Encephale.* – 1992. – Vol. 18. – P. 521—523.
- Montgomery S. A., Montgomery D., Baldwin D., Green M. Intermittent 3-day depressions and suicidal behavior // *Neuropsychobiol.* – 1989. – Vol. 22. – P. 128—134.
- Montgomery S. A., Roy D., Montgomery D. B. The prevention of recurrent suicidal acts // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 15. – P. 183S—188S.
- Montgomery S. A., Schatzberg A. F., Guelfi J. D. et al. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* – 2000. – Vol. 59. – P. 39—56.
- Morin L. P. Serotonin and the regulation of mammalian circadian rhythmicity // *Ann. Med.* – 1999. – Vol. 31. – P. 12—33.
- Morning light treatment hastens the antidepressant effect of citalopram : a placebo-controlled trial / F. Benedetti, C. Colombo, A. Pontiggia, A. Bernasconi, M. Florita, E. Smeraldi // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64, № 6. – P. 648—653.
- Morning or nighttime melatonin is ineffective in seasonal affective disorder / A. Wirz-Justice, P. Graw, K. Krauchi et al. // *J. Psychiatr. Res.* – 1990. – Vol. 24. – P. 129—137
- Morning versus midday phototherapy of seasonal affective disorder / F. M. Jacobsen, T. A. Wehr, R. G. Skwerer et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 1985. – Vol. 144. – P. 1301—1305.
- Morning vs evening light treatment of patients with winter depression / A. J. Lewy, V. K. Bauer, N. L. Cutler et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 55. – P. 890—896.
- Mueller P. S., Allen N. G. Diagnosis and treatment of severe light-sensitive seasonal energy syndrome (SES) and its relationship to melatonin anabolism // *Fair Oaks Hospital Psychiatry Lett.* – 1984. – Vol. 2. – P. 1—5.
- Mueller P. S., Davies R. K. Seasonal affective disorders : seasonal energy syndrome // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1986. – Vol. 43. – P. 188—189.
- Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder / R. W. Lam, C. P. Gorman, M. Michalon et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152. – P. 1765—1770.



- Murdoch D., Keam S. J. Spotlight on escitalopram in the management of major depressive disorder // *CNS Drugs*. – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 167–170.
- Murray G. W., Allen N. B., Trinder J. Construct validation of seasonality in Australia [abstract] // *Intern. Congress on Chronobiology Abstracts*. – 1999. – P. 27.
- Music therapy increases serum melatonin levels in patients with Alzheimer's disease / A. M. Kumar, F. Tims, D. G. Cruess et al. // *Altern. Ther. Health. Med.* – 1999. – Vol. 5. – P. 49–57.
- Myofascial face pain: seasonal variability in pain intensity and demoralization / R. M. Gallagher, J. J. Marbach, K. G. Raphael et al. // *Pain*. – 1995. – Vol. 61, № 1. – P. 113–120.
- Nahas Z., Marangell L. B., Husain M. M., Rush A. J., Sackeim H. A., Lisanby S. H., Martinez J. M., George M. S. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes // *J. Clin. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66 (9). – P. 1097–1104.
- Narrow W. E., Rae D. S., Robins L. N., Regier D. A. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States. Using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59. – P. 115–123.
- Nemeroff C. B., Bremner J. D., Foa E. B. Posttraumatic stress disorder: A state of the science review // *J. Psychiatr. Res.* – 2006. – Vol. 40. – P. 1–21.
- Nemeroff C. B., Evans D. L., Gyulai L. et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression // *Am. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – P. 906–912.
- Nemeroff C. B., Heim C. M., Thase M. E. et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – Vol. 100. – P. 14293–14296.
- Nestler E. J., Barrot M., Dileone R. J. et al. Neurobiology of depression // *Neuron*. – 2002. – Vol. 34. – P. 13–20.
- Neumeister A., Goessler R., Lucht M., Kapitany T., Bamas C., Kasper S. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation // *Biological Psychiatry*. – 1996. – Vol. 3, № 9. – P. 16–21.
- Neurobiology of seasonal affective disorder and phototherapy / L. Tamarkin, P. A. Gaist, S. Kasper, N. E. Rosenthal // *J. Biol. Rhythms*. – 1988. – Vol. 3. – P. 135–154.

- Newton-Howes G., Tyrer P., Johnson T. Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies // *Brit. J. Psychiatr.* – 2006. – Vol. 188. – P. 13–20.
- Nierenberg A. A., Akiskal H. S., Angst J. et al. Bipolar disorder with frequent mood episodes in the national comorbidity survey replication (NCS-R) // *Molecular Psychiatry*. – 2009. – online publication doi: 10.1038/mp.–2009.61.
- Nierenberg A. A., Keefe B. R., Leslie V. C. et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine // *J. Clin. Psychiatr.* – 1999. – Vol. 60. – P. 221–225.
- Niles L. P., Brown G., Grota L. J. Role of the pineal gland in diurnal endocrine secretion and rhythm regulation // *Neuroendocrinology*. – 1979. – Vol. 29. – P. 14–21.
- Nolen W. A., Knoppert-van der Klein E. A. M., Bouvy P. F. et al. Richtlijn bipolaire stoornissen. – Boom, Amsterdam, 2001.
- Norden M. J., Avery D. H. A controlled study of dawn simulation in subsyndromal winter depression // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1993. – Vol. 88, №1. – P. 67–71.
- Novae A. Atypical antipsychotics as enhancement therapy in rapid cycling mood states: a case study // *Ann. Clin. Psychiatr.* – 1998. – Vol. 10. – P. 107–111.
- Numberger J. Jr., Guroff J. J., Hamovit J., Berrettini W., Gershon E. A family study of rapid-cycling bipolar illness // *J. Affect. Disord.* – 1988. – Vol. 15. – P. 87–91.
- Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice / F. Turek, C. Joshu, A. Kohsaka et al. // *Science*. – 2005. – Vol. 308. – P. 1043–1045.
- Ocular Mechanisms That Regulate the Human Pineal Gland / G. C. Brainard, J. R. Gaddy, F. L. Ruberg et al. // *Advances in Pineal Research*. – 1994. – Vol. 8. – P. 415–432.
- Okuma T. Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders // *Neuropsychobiol.* – 1993. – Vol. 27. – P. 138–145.
- Okuma T., Inanaga K., Otsuki S. et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study // *Psychopharmacol.* – 1979. – Vol. 66. – P. 211–217.
- Ophthalmological profile of 71 SAD patients : a significant correlation between myopia and SAD / C. P. Gorman, P. H. Wyse, S. Demjen et al. // *Abstracts of the 5<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Light Treatment and Biological Rhythms*. – 1993. – Vol. 5. – P. 8.

- Oren D. A. Retinal melatonin and dopamine in seasonal affective disorder // *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* – 1991. – Vol. 83. – P. 85–95.
- Oren D. A., Rosenthal N. E. Seasonal affective disorders // *Handbook of Affective Disorders* / eds. E. S. Paykel. 2<sup>nd</sup> edn. – Churchill Livingstone, 1992. – P. 551–567.
- Ostroff R. B., Nelson J. C. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression // *J. Clin. Psychiatr.* – 1999. – Vol. 60. – P. 256–259.
- Pande A. C., Haskett R. F., Greden J. F. Seasonality in Atypical Depression // *Biol. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 31. – P. 965–967.
- Papadimitriou G. N., Calabrese J. R., Dikeos D. G., Christodoulou G. N. Rapid cycling bipolar disorder: biology and pathogenesis // *Intern. J. Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 8. – P. 281–292.
- Papadimitriou G. N., Christodoulou G. N., Katsouyanni K., Stefanis C. N. Therapy and prevention of affective illness by total sleep deprivation // *J. Affect. Disord.* – 1993. – Vol. 27 (2). – P. 107–116.
- Papadimitriou G. N., Dikeos D. G., Soldatos C. R., Calabrese J. R. Non-pharmacological treatments in the management of rapid cycling bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* – 2007. – № 1–2. – P. 1–10.
- Papakostas G. I., Shelton R. C., Smith J., Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis // *J. Clin. Psychiatr.* – 2007. – Vol. 68. – P. 826–831.
- Papoulos D. F., Veit S., Faedda G. L., Saito T., Lachman H. M. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele // *Mol. Psychiatr.* – 1998. – Vol. 3. – P. 346–349.
- Papousek M. Chronobiologische Aspekte der Zykllothymie // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 1975. – Bd. 43. – S. 381–440.
- Parker G. Classifying Depression: Should Paradigms Lost Be Regained? // *Am. J. Psychiatr.* – 2000. – Vol. 157. – P. 1195–1203.
- Partonen T., Lonnqvist J. Moclobemide and fluoxetine in treatment of seasonal affective disorder // *J. Affect. Disord.* – 1996. – Vol. 41. – P. 93–99.
- Partonen T., Lonnqvist J. Prevention of winter seasonal affective disorder by bright-light treatment // *Psychol. Medicine.* – 1996. – Vol. 26. – P. 1075–1080.
- Partonen T., Lonnqvist J. Seasonal variation in bipolar disorder // *Br. J. Psychiatr.* – 1996. – Vol. 169, № 5. – P. 641–646.

- Partonen T., Lonnqvist J. The influence of comorbid disorders and of continuation light treatment on remission and recurrence in winter depression // *Psychopathology.* – 1995. – Vol. 28. – P. 256–262.
- Partonen T., Partinen M., Lonnqvist J. Frequencies of seasonal major depressive symptoms at high latitudes // *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience.* – 1993. – Vol. 243. – P. 189–192.
- Paschane D. Variability of substance abuse. Global variability of substance abuse: is latitude a unique etiological factor? // *Int. J. Circumpolar Health.* – 1998. – Vol. 57, № 4. – P. 228–238.
- Paskind H. A. Brief attacks of manic-depressive depression // *Arch. Neurol. Psychiatr.* – 1929. – Vol. 22. – P. 123–134.
- Paykel E. S., Priest R. G. Recognition and management of depression in general practice: consensus statement // *Brit. Med. J.* – 1992. – Vol. 305. – P. 1198–1202.
- Pazzaglia P. J., Post K. M., Ketter T. A. et al. Nimodipine monotherapy and carbamazepine augmentation in patients with refractory recurrent affective illness // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 404–413.
- Pazzaglia P. J., Post R. M., Ketter T. A., George M. S., Marangell L. B. Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation // *Psychiatr. Res.* – 1993. – Vol. 49. – P. 257–272.
- Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants // *Br. J. Psychiatr.* – 1994. – Vol. 164. – P. 549–550.
- Peirson S., Foster R. G. Melanopsin: another way of signaling light // *Neuron.* – 2006. – Vol. 49 (3). – P. 331–339.
- Pepper C. M., Klein D. N., Anderson R. L. et al. DSM-III-R axis II comorbidity in dysthymia and major depression // *Am. J. Psychiatr.* – 1995. – Vol. 152. – P. 239–247.
- Perlis R. H., Smoller J. W., Fava M. et al. The prevalence and clinical correlates of anger attacks during depressive episodes in bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* – 2004. – Vol. 79 (3). – P. 291–295.
- Personal Inventory for Depression and SAD Self-Assessment Version (PIDS-SA) / M. Terman, J. Williams et al. – New York State Psychiatric Institute and Department of Psychiatry, Columbia University, 1993.
- Pezawas L., Angst J., Gamma A. et al. Recurrent brief depression-past and future // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2003. – Vol. 27 (1). – P. 75–83.

- Pezawas L., Angst J., Kasper S. Recurrent brief depression revisited // *Int. Rev. Psychiatr.* – 2005. – Vol. 17 (1). – P. 63—70.
- Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E. M. et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression // *Nat. Neurosci.* – 2005. – Vol. 8. – P. 828—834.
- Pezawas L., Stamenkovic M., Ackerl S. et al. Clinical Characteristics of patients with recurrent brief depression (RKD) // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1999. – Vol. 9. – P. S245.
- Pezawas L., Stamenkovic M., Ackerl S. et al. Kurze depressive Episoden: Klinik und Komorbidität // *Neuropsychiatr.* – 2000. – Bd. 14. – S. 131—132.
- Pezawas L., Stamenkovic M., Aschauer N., Moffat R., Kasper S. Successful treatment of recurrent brief depression with reboxetine – a single case analysis // *Pharmacopsychiatr.* – 2002. – Vol. 35. – P. 75—76.
- Pezawas L., Stamenkovic M., Jagsch R. et al. Suicidal behavior in patients with recurrent brief depression (RBD) // *Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 10. – P. S274.
- Pezawas L., Stamenkovic M., Jagsch R. et al. A longitudinal view on triggers and thresholds of suicidal behavior in depression // *J. Clin. Psychiatr.* – 2002. – Vol. 63. – P. 866—873.
- Pezawas L., Stamenkovic M., Kasper S. Rezidivierende kurze depressive Episoden Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie // *Nervenarzt.* – 2001. – Bd. 72, № 3. – S. 169—180.
- Pezawas L., Wittchen H.-U., Pfister H. et al. Recurrent brief depressive disorder reinvestigated: a community sample of adolescents and young adults // *Psychol. Med.* – 2003. – Vol. 33. – P. 407—418.
- Pflug B., Tölle R. Die Behandlung endogener Depressionen durch Schlafentzug // *Zentralbl. Neurol. Psychiatr.* – 1969. – Bd. 196. – S. 7.
- Pflug B., Tölle R. Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug // *Nervenarzt.* – 1971. – Bd. 42. – S. 117—124.
- Pfohl B., Stangle D., Zimmerman M. The implications of DSM-III personality disorders for patients with major depression // *J. Aff. Disord.* – 1984. – Vol. 7. – P. 309—318.
- Pharmacotherapy of seasonal depression / E. Hilger, N. Praschak-Rieder, M. Willeit et al. // *Nervenarzt.* – 2002. – Bd. 73 (1). – S. 22—29.
- Phase advance of the sleep-wake as an antidepressant / T. A. Wehr, A. Wirz-Justice, F. K. Goodwin et al. // *Science.* – 1979. – V. 206. – P. 710—713.

- Phase advancing human circadian rhythms with short wavelength light / V. L. Warman, D. I. Dijk, G. R. Warman et al. // *Neurosci. Lett.* – 2003. – Vol. 142. – P. 37—40.
- Phelps J. Dark therapy for bipolar disorder using amber lenses for blue light blockade // *Med. Hypotheses.* – 2008. – Vol. 70. – P. 224—229.
- Phenelzine and imipramine in mood reactive depressives / F. M. Quitkin, P. J. McGrath, J. W. Stewart et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 46. – P. 787—793.
- Philipp M., Benkert O. Brief depression differentiation from minor depression // *Clin. Neuropharmacol.* – 1992. – Vol. 15. – P. 16A.
- Phillips K. A., Gunderson J. G., Hirschfeld R. M. A., Smith L. E. A review of the depressive personality. – *Am. J. Psychiatr.* – 1990. – Vol. 147. – P. 830—837.
- Phillips K. A., Hirschfeld R. M. A., Shea M. T., Gunderson J. G. Depressive personality disorder: perspectives for DSM-IV // *J. Pers. Disord.* – 1993. – Vol. 7. – P. 30—42.
- Photic induction of mPer1 and mPer2 in crydeficient mice lacking a biological clock / H. Okamura, S. Miyake, Y. Sumi et al. // *Science.* – 1999. – Vol. 286. – P. 2531—2534.
- Phototherapy in individuals with and without subsyndromal seasonal affective disorder / S. Kasper, S. L. Rogers, A. Yancey et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 46. – P. 837—844.
- Phototherapy in nonseasonal depression / A. Mackert, H. P. Volz, R. D. Stieglitz et al. // *Biological Psychiatry.* – 1991. – Vol. 30. – P. 257—268.
- Pilcz A. Die periodische Geistesstörungen. – Jena : Fischer Verlag, 1901.
- Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonergic agonist and selective 5HT<sub>2C</sub> receptor antagonist, in the treatment of major depressive disorder / H. Llo, J. Dalery, J. P. Macher, A. Payer // *Encephale.* – 2003. – Vol. 29. – P. 165—171.
- Pincus H. A., Davis W. W., McQueen L. E. «Subthreshold» mental disorders. A review and synthesis of studies on minor depression and other «brand names» // *Br. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 174. – P. 288—296.
- Pitt B. Atypical depression following childbirth // *Brit. J. Psychiatry.* – 1968. – V. 114. – P. 1325—1335.
- Pjrek E., Winkler D., Kasper S. Pharmacotherapy of Seasonal Affective Disorder // *CNS Spectr.* – 2005. – Vol. 10 (8). – P. 664—669.
- Pjrek E., Winkler D., Konstantinidis A. et al. Graphie als Instrument zur Verlaufskontrolle bei saisonal abhängiger Depression – ein Bericht über zwei Fälle // *J. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* – 2003. – Bd. 4 (2). – S. 29—31.

*Pohl E.* Die Melancholie nach dem neuesten Standpunkte der Physiologie und auf Grundlage klinischer Beobachtungen. – Prag : Verlag JG Calve'sche Buchhandlung, 1852. – 124 S.

Polymorphism in serotonin genes in seasonal affective disorder and bulimia / R. D. Levitan, M. Masellis, J. L. Kennedy et al. // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 43. – Suppl. 8. – P. 271.

*Post R. M.* Recent data from the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network // *CNS Spectrum.* – 2004. – Vol. 9. – P. 1—24.

*Post R. M.* Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder // *Am. J. Psychiatr.* – 1992. – Vol. 149. – P. 999—1010.

*Post R. M., Altshuler L. L., Leverich G. S. et al.* Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline // *Br. J. Psychiatr.* – 2006. – Vol. 189. – P. 124—131.

*Post R. M., Denicoff K. D., Leverich G. S., Altshuler L. L. et al.* Presentations of depression in bipolar illness // *Clinical Neurosc. Research.* – 2002. – Vol. 2. – P. 142—157.

*Post R. M., L'Herrou T., Luckenbaugh D. A. et al.* Statistical approaches to trial durations in episodic affective illness // *Psychiatr. Res.* – 1998. – Vol. 78. – P. 71—87.

*Post R. M., Roy-Byrne P. P., Uhde T. W.* Graphic representation of the life course of illness in patients with affective disorder // *Am. J. Psychiatr.* – 1988. – Vol. 145 (7). – P. 844—848.

*Post R. M., Rubinow D. R., Uhde T. W. et al.* Dysphoric mania. Clinical and biological correlates // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1989. – Vol. 46. – P. 353—358.

*Post R. M., Weiss R. B.* Sensitization and kindling phenomena in mood, anxiety, and obsessive-compulsive disorders: the role of serotonergic mechanisms in illness progression // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 44. – P. 193—206.

*Post R., Leverich G., Nolen W. et al.* A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: Data from the Stanley Bipolar Treatment Network // *Bipolar Disord.* – 2005. – Vol. 5. – P. 396—406.

*Post R., Rubinow D. R., Ballinger J. C.* Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective disorder // *Br. J. Psychiatr.* – 1986. – Vol. 149. – P. 191—201.

*Posternak M. A., Solomon D. A., Leon A. C. et al.* The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2006. – Vol. 194. – P. 324—329.

Predictors of response and nonresponse to light treatment for winter depression / M. Terman, L. Amira, J. S. Terman et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 153. – P. 1423—1429.

Predictors of response to phototherapy in seasonal affective disorder / D. A. Oren, F. M. Jacobsen, T. A. Wehr et al. // *Comprehensive Psychiatry.* – 1992. – Vol. 33. – P. 111—114.

Preliminary data on the metabolic brain pattern of patients with winter seasonal affective disorder / R. M. Cohen, M. Gross, T. E. Nordahl, W. E. Semple, D. A. Oren, N. Rosenthal // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 49. – P. 545—552.

*Pretorius H. W., Bodemer W., Roos J. L., Grimbeek J.* Personality traits, brief recurrent depression and attempted suicide // *S. Afr. Med. J.* – 1994. – Vol. 84. – P. 690—694.

Prevalence of premenstrual dysphoric disorder in female patients with seasonal affective disorder / N. Praschak-Rieder, M. Willeit, A. Neumeister et al. // *J. Affect. Disord.* – 2001. – Vol. 63. – P. 239—242.

Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes / L. N. Rosen, S. D. Targum, M. Terman et al. // *Psychiatry Research.* – 1990. – Vol. 31. – P. 131—144.

*Prosser R. A., Miller J. D., Heller H. C.* A serotonin agonist phase-shifts the circadian clock in the suprachiasmatic nuclei in vitro // *Brain Res.* – 1990. – Vol. 534. – P. 336—339.

*Provencio I., Rollag M. D., Castrucci A. M.* Photoreceptive net in the mammalian retina. This mesh of cells may explain how some blind mice can still tell day from night // *Nature.* – 2002. – Vol. 415. – P. 493.

*Psychiatrie und Psychotherapie / Hrsg. M. Berger, R.-D. Stieglitz.* – Jena : Urban & Fischer, 2000. – 1089 S.

Psychobiological effects of carbohydrate and proteinrich meals in patients with seasonal affective disorder and normal controls / N. E. Rosenthal, M. J. Genhart, B. Caballero et al. // *Biol. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 25. – P. 1029—1040.

*Putz C., Pezawas L., Stamenkovic M. et al.* Personality traits in recurrent brief depression (RKD) // *Abstract Book XI World Congress of Psychiatry.* – Hamburg, 1999. – Vol. 2. – P. 87—88.

*Raheja S. K., King E. A., Thompson C.* The Seasonal Pattern Assessment Questionnaire for identifying seasonal affective disorders // *J. Affect. Disord.* – 1996. – Vol. 41. – P. 193—199.

*Rahimi R., Nikfar S., Abdollahi M.* Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin

reuptake inhibitors: a meta-analysis // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 33 (1). – P. 118—127.

*Randløva C., Mehlsen J., Thomsen C. F. et al.* The efficacy of St. John's Wort in patients with minor depressive symptoms or dysthymia – a double-blind placebo-controlled study // *Phytomedicine*. – 2006. – Vol. 13. – P. 215—221.

Randomized trial of physical exercise alone or combined with bright light on mood and health-related quality of life / T. Partonen, S. Leppamäki, J. Hurme, J. Lonnqvist // *Psychol. Med.* – 1998. – Vol. 28, № 6. – P. 1359—1364.

*Rapaport M. H., Judd L. L., Schettler P. J. et al.* A descriptive analysis of minor depression // *Am. J. Psychiatr.* – 2002. – Vol. 159. – P. 637—643.

*Rapaport M. N., Canuso C. M., Rouillon F. et al.* Results from the augmentation with risperidone in resistant depression trial // *APA Annual Meeting*. – New York, 2004. – Abstracts NR 301.

Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder / J. C. Wu, J. R. Kelsoe, C. Schachat et al. // *Biol. Psychiatr.* – 2009. – Vol. 66 (3). – P. 298—301.

Rapid transcranial magnetic stimulation (r-TMS): a novel treatment option for seasonal affective disorder (SAD)? / A. Konstantinidis, A. Heiden, J. Stastny et al. // *Eur. Neuropsychopharm.* – 2002. – Vol. 12. – P. 252.

Rates of seasonal affective disorder in children and adolescents / S. E. Swedo, J. D. Pleeter, D. M. Richter et al. // *Am. J. Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152. – P. 1016—1019.

*Ravindran Lakshmi N., Ravindran Arun V.* Lamotrigine in the treatment of recurrent brief depression // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 22 (2). – P. 121—123.

Reboxetine in seasonal affective disorder: an open trial / E. Hilger, M. Willeit, N. Praschak-Rieder et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2001. – Vol. 11. – P. 1—5.

Regulation of the mammalian pineal by nonrod, non-cone, ocular photoreceptors / R. J. Lucas, M. S. Freedman, M. Munoz et al. // *Science*. – 1999. – Vol. 284. – P. 505—507.

*Reichborn-Kjennerud T., Lingjaerde O., Dahl A. A.* DSM-III-R personality disorders in seasonal affective disorder: change associated with depression // *Compr. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 38. – P. 43—48.

*Reilly-Harrington N. A., Deckersbach T., Knauz R. et al.* Cognitive behavioral therapy for rapid-cycling bipolar disorder: a pilot study // *J. Psychiatr. Pract.* – 2007. – Vol. 13 (5). – P. 291—297.

Relapse prevention by citalopram in SAD patients responding to 1 week of light therapy. A placebo-controlled study / K. Martiny, M. Lunde, C. Simonsen, L. Clemmensen, D. L. Poulsen, K. Solstad, P. Bech // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2004. – Vol. 109, № 3. – P. 230—234.

*Reme C. E., Terman M.* Does Light Therapy Present an Ocular Hazard? // *Am. J. Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149. – P. 1762—1763.

*Reme C., Terman M., Wirz-Justice A.* Are Deficient Retinal Photoreceptor Renewal Mechanisms Involved in Pathogenesis of Winter Depression? // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1990. – Vol. 47. – P. 878—879.

*Remick R. A., Sadovnick A. D., Lam R. W., Zis A. P., Yee I. M.* Major depression, minor depression, and double depression: are they distinct clinical entities? // *Am. J. Med. Genet.* – 1996. – Vol. 67 (4). – P. 347—353.

*Renouf A. G., Kovacs M.* Dysthymic disorder during childhood and adolescence // *Diagnosis and Treatment of Chronic Depression* / eds. J. H. Kocsis, D. N. Klein. – New York: Guilford, 1995.

Response to phenelzine and imipramine in placebo nonresponders with atypical depression / F. M. Quitkin, W. Harrison, J. W. Stewart et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48. – P. 319—323.

Retinopathy and Bright Light Therapy / M. Waxler, R. H. James, G. C. Brainard et al. // *Am. J. Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149. – P. 1610—1611.

*Riedel M., Seemüller F., Wickelmaier F. et al.* Häufigkeit und klinische Charakteristika von atypisch depressiven Symptomen stationäre Patienten mit Major Depression // *Nervenheilkunde*. – 2009. – Bd. 4. – S. 193—199.

*Riemann D., Voderholzer U., Berger M.* Sleep and sleep-wake manipulations in bipolar depression // *Neuropsychobiology*. – 2002. – Vol. 45. – P. 7—12.

*Rihmer Z.* Suicidal risk in mood disorders // *Curr. Opin. Psychiatr.* – 2007. – Vol. 20. – P. 17—22.

*Riso L. P., du Toit P. L., Blandino J. A. et al.* Cognitive aspects of chronic depression // *J. Abnorm. Psychol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 72—80.

*Rocca P., Fozzo V., Ravizza L. et al.* A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder // *J. Affect. Disord.* – 2002. – Vol. 70. – P. 313—317.

*Rodin I., Thomson C.* Seasonal affective disorder // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 1997. – Vol. 3. – P. 352—359.

*Rojo J. E., Ros S., Agüera L., de la Gandara J., de Pedro J. M.* Combined antidepressants: clinical experience // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2005. – Vol. 112. – Suppl. 428. – P. 25—31.

- Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HT-TLPR) in seasonality and seasonal affective disorder / N. E. Rosenthal, C. M. Mazzanti, R. L. Barnett et al. // *Mol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 3. – P. 175—177.
- Rose G., Barker D. J. Epidemiology for the uninitiated. What is a case? Dichotomy or continuum? // *Brit. Med. J.* – 1978. – Vol. 2. – P. 873—874.
- Rosenthal N. E. A patient who changed my practice: Herb Kern, the first light therapy patient // *Intern. J. Psychiatr. Clin. Practice*. – 2000. – Vol. 4. – P. 339—341.
- Rosenthal N. E. Diagnosis and treatment of seasonal affective disorder // *J. Am. Med. Ass.* – 1993. – Vol. 270. – P. 2717—2720.
- Rosenthal N. E. Lichttherapie bei Herbst-/Winterdepression: Herb Kern, der erste Patient // *J. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* – 2009. – Bd. 10. – [7http://www.kup.at/kup/pdf/7879.pdf](http://www.kup.at/kup/pdf/7879.pdf)
- Rosenthal N. E., Bradt G. H., Wehr T. A. Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). – Bethesda : National Institute of Mental Health, 1987.
- Rosenthal N. E. *Seasons of the Mind*. – New York : Bantam, 1989.
- Rosenthal N. E. *Winter blues : seasonal affective disorder : what is it and how to overcome it*. – New York : The Guilford Press, 1993. – 326 p.
- Rosenthal N. E., Lewy A. J., Wehr T. A., Kern H. E., Goodwin F. K. Seasonal cycling in a bipolar patient // *Psychiatr. Res.* – 1983. – Vol. 8. – P. 25—31.
- Roshanaei-Moghaddam B., Katon W. Premature Mortality From General Medical Illnesses Among Persons With Bipolar Disorder: A Review // *Psychiatr. Serv.* – 2009. – Vol. 60. – P. 147—156.
- Rounsaville B. J., Sholomskas D., Prosoff B. A. Chronic mood disorders in depressed outpatients: diagnosis and response to pharmacotherapy // *J. Affect. Disord.* – 1980. – Vol. 2. – P. 73—88.
- Rudorfer M. V., Skewerer R., Rosenthal N. E. Biogenic Amines in Seasonal Affective Disorder – Effects of Light Therapy // *Psychiatry Res.* – 1993. – Vol. 46. – P. 19—28.
- Rush A. J. Recurrent brief depression: a DSM-IV perspective // *Clin. Neuropharmacol.* – 1992. – Vol. 15. – Suppl. 1. – P. 15A.
- Rush A. J., Marangell L. B., Sackeim H. A. et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial // *Biol. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 58 (5). – P. 347—354.

- Saarijvi S., Lauerma H., Helenius H., Saarijvi S. Seasonal affective disorders among rural Finns and Lapps // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999. – Vol. 99, № 2. – P. 95—101.
- Sachs G. *Managing bipolar affective disorder*. – London : Science Press, 2004. – 146 p.
- Sachs G. S. Treatment-resistant bipolar depression // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 1996. – Vol. 19. – P. 215—236.
- Sachs G. S., Lafer B., Stoll A. L. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression // *J. Clin. Psychiatr.* – 1994. – Vol. 55. – P. 391—393.
- Sachs G. S., Nierenberg A. A., Calabrese J. R. et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 1711—1722.
- Sachs G. S., Printz D. J., Kahn D. A., Carpenter D., Docherty J. P. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000 // *Postgrad. Med. Spec. Report*. – 2000. – Vol. 1. – P. 104.
- Sack D. A., James S. P., Rosenthal N. E., Wehr T. A. Deficient nocturnal surge of TSH secretion during sleep and sleep deprivation in rapid-cycling bipolar illness // *Psychiatr. Res.* – 1988. – Vol. 23. – P. 179—191.
- Sadek N., Bona J. Subsyndromal symptomatic depression: A new concept Depression and Anxiety. – 2000. – Vol. 12. – P. 30—39.
- Sagud M., Pivac N., Mustapic M. et al. The effect of lamotrigine on platelet serotonin concentration in patients with bipolar depression // *Psychopharmacol.* – 2008. – Bd. 197 (4). – P. 683—685.
- Sandyk R., Anninos P. A., Tsagas N. Magnetic Fields and Seasonality of Affective Illness : implications for therapy // *Intern. J. Neuroscience*. – 1991. – Vol. 58. – P. 261—267.
- Sanger T. M. et al. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling // *J. Affect. Disord.* – 2003. – Vol. 73. – P. 155—161.
- Satterfield J. M. Adjunctive cognitive-behavioral therapy for rapid-cycling bipolar disorder: an empirical case study. – *Psychiatr.* – 1999. – Vol. 62. – P. 357—369.
- Schlager D. S. Early-morning administration of short-acting beta blockers for treatment of winter depression // *Am. J. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 151. – P. 1383—1385.

- Schlager D., Froom J., Jaffe A.* Winter depression and functional impairment among ambulatory primary care patients // *Comprehensive Psychiatry*. – 1995. – Vol. 36. – P. 18–24.
- Schneck C. D., Miklowitz D. J., Calabrese J. R. et al.* Phenomenology of rapid-cycling bipolar disorder: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program // *Am. J. Psychiatr.* – 2004. – Vol. 161. – P. 1902–1908.
- Schneck C. D., Miklowitz D. J., Miyahara S. et al.* The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD // *Am. J. Psychiatr.* – 2008. – Vol. 165 (3). – P. 370–377.
- Schneider A. L., Wilcox C. S.* Divalproate augmentation in lithium-resistant rapid cycling mania in four geriatric patients // *J. Affect. Disord.* – 1998. – Vol. 47. – P. 201–205.
- Schneider K.* Die psychopathischen Persönlichkeiten. – Leipzig : Deuticke-Verlag, 1923.
- Schneider K.* Klinische Psychopathologie. – Stuttgart: Thieme-Verlag, 1946. – 290 S.
- Schneider K.* Die Untergrunddepression // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 1949. – Bd. 17. – S. 429–437.
- Schulte W.* Klinische Erfahrungen über das Herausgeraten aus der melancholischen Phase // *Das depressive Syndrom* / Hrsg. H. Selbach. – München : Urban & Schwarzenberg, 1969. – S. 415–420.
- Schulte W.* Kombinierte Psycho- und Pharmatherapie bei Melancholikern // *Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung* / Hrsg. Petrilowitsch. – Basel : Karger, 1966. – S. 150–169.
- Schwartz P. J., Brown C., Wehr T. A., Rosenthal N. E.* Winter seasonal affective disorder: a follow-up study of the first 59 patients of the National Institute of Mental Health Seasonal Studies Program // *Am. J. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153. – P. 1028–1036.
- Scott J.* Chronic Depression // *Br. J. Psychiatr.* – 1988. – Vol. 153. – P. 287–297.
- Scott J., Colom F., Vieta E.* Related Articles, a meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 10. – P. 123–129.
- Scott J., Paykel E., Morriss R. et al.* Cognitive-behavioral therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomized controlled trial // *Br. J. Psychiatr.* – 2006. – Vol. 188. – P. 321–322.

- Seasonal affective disorder : response to light as measured by electroencephalogram, melatonin suppression, and cerebral blood flow / D. G. M. Murphy, D. M. Murphy, M. Abbas et al. // *Br. J. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 163. – P. 327–331.
- Seasonal affective disorder among psychiatric nurses in Aberdeen / J. M. Eagles, G. Mercer, A. J. Boshier, F. Jamieson // *J. Affect. Disord.* – 1996. – Vol. 37, № 2–3. – P. 129–135.
- Seasonal Affective Disorder and Beyond. Light Treatment for SAD and Non-SAD Conditions / R. W. Lam (ed.). – Washington DC : American Psychiatric Press, 1998. – 327 p.
- Seasonal affective disorder and latitude : a review of the literature / P. P. Mersch, H. M. Middendorp, A. L. Bouhuys, D. G. Beersma, van den R. H. Hoofdakker // *J. Affect. Disord.* – 1999. – Vol. 53. – P. 35–48.
- Seasonal affective disorder in children and adolescents / N. E. Rosenthal, C. J. Carpenter, S. P. James et al. // *Am. J. Psychiatry*. – 1986. – Vol. 143, № 3. – P. 356–358.
- Seasonal affective disorder: prevalence varies with latitude and climate / S. G. Potkin, M. Zetin, V. Stamenkovic et al. // *Clin. Neuropharmacol.* – 1986. – Vol. 9. – P. 181–183.
- Seasonal affective disorder; a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy / N. E. Rosenthal, D. A. Sack, J. C. Gillin et al. // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1984. – Vol. 41. – P. 72–80.
- Seasonal and mood independence of low basal prolactin secretion in premenopausal women with seasonal affective disorder / R. A. Depue, P. Arbis, M. R. Spont et al. // *Am. J. Psychiatr.* – 1989. – Vol. 146. – P. 989–995.
- Seasonal and non-seasonal depression and the five-factor model of personality / R. M. Bagby, D. R. Schuller, A. J. Levitt et al. // *J. Affect. Disord.* – 1996. – Vol. 38, № 2–3. – P. 89–95.
- Seasonal changes in mood and behavior. The role of genetic factors / P. A. Madden, A. C. Heath, N. E. Rosenthal, N. G. Martin // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 53. – P. 47–55.
- Seasonal depression : the dual vulnerability hypothesis revisited / R. W. Lam, E. M. Tam, L. N. Yatham, I. S. Shiah, A. P. Zis // *J. Affect. Disord.* – 2001. – Vol. 63, № 1–3. – P. 123–132.
- Seasonal mood disorders. Patterns of seasonal recurrence in mania and depression / G. L. Faedda, L. Tondo, M. H. Teicher et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 50. – P. 17–23.

- Seasonal variation in human brain serotonin transporter binding / N. Praschak-Rieder, M. Willeit, A. A. Wilson et al. // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 2008. – Vol. 65 (9). – P. 1072—1078.
- Seasonal variation in obsessive-compulsive disorder : preliminary experience with light treatment / T. H. Yoney, T. A. Pigott, F. l'Heureux et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 148. – P. 1727—1729.
- Seasonal variation of mood and behaviour in a healthy middle-aged population in Japan / M. Okawa, S. Shirakawa, M. Uchiyama et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1996. – Vol. 94. – P. 211—216.
- Seasonal variations in bulimia nervosa / V. M. Fornari, D. E. Sandberg, J. Lachenmeyer et al. // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 1989. – Vol. 575. – P. 509—511.
- Seasonal variations in mood and behavior among Chinese medical students / L. Han, K. Wang, Z. Du, Y. Cheng, J. S. Simons, N. E. Rosenthal // *Am. J. Psychiatr.* – 2000. – Vol. 157, № 1. – P. 133—135.
- Seasonality of symptoms in premenstrual dysphoric disorder / D. D. Maskall, R. W. Lam, D. Carter et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154. – P. 1436—1441.
- Seemüller F., Riedel M., Wickelmaier F. et al.* Atypical symptoms in hospitalised patients with major depressive episode: frequency, clinical characteristics, and internal validity // *J. Aff. Disord.* – 2008. – Vol. 108. – P. 271—278.
- Serotonergic regulation of circadian rhythms in Syrian hamsters / E. M. Mintz, C. F. Gillespie, C. L. Marvel et al. // *Neuroscience.* – 1997. – Vol. 79. – P. 563—569.
- Serotonin hypothesis of winter depression : behavioral and neuroendocrine effects of the 5-HT (1A) receptor partial agonist ipsapirone in patients with seasonal affective disorder and healthy control subjects / P. J. Schwartz, E. H. Turner, D. Garcia-Borreguero et al. // *Psych. Res.* – 1999. – Vol. 86. – P. 9—28.
- Serretti A., Mandelli L., Lattuada E., Smeraldi E.* Rapid cycling mood disorder: clinical and demographic features // *Compr. Psychiatr.* – 2002. – Vol. 43. – P. 336—343.
- Serum concentrations of thyroid hormones in patients with nonseasonal affective disorders during treatment with bright and dim light / A. Baumgartner, H. P. Volz, A. Campos-Barros et al. // *Biol. Psychiatr.* – 1996. – Vol. 40, № 9. – P. 899—907.
- Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome / J. Beck-

- Friis, B. F. Kjellman, B. Aperia et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1985. – Vol. 71. – P. 319—330.
- Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome / J. Beck-Friis, B. F. Kjellman, B. Aperia et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1985. – Vol. 71. – P. 319—330.
- Shapiro R. W., Keller M. B.* Longitudinal Interval Follow-up Evaluation (LIFE). – Boston : Massachusetts General Hospital, 1979.
- Sharma V., Persad E., Mazmaman D., Karunaratne K.* Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium // *Can. J. Psychiatr.* – 1993. – Vol. 38. – P. 137—139.
- Shelton M. D., Rapport D. J., Youngstrom E. A. et al.* Is rapid cycling a predictor of nonresponse to lithium? // Program and abstracts of the 157<sup>th</sup> Annual Meeting of the Amer. Psychiatr. Assoc. – New York, 2004. – Abstract 759.
- Shelton R. C., Tollefson G. D., Tohen M. et al.* A novel augmentation strategy for treating resistant major depression // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 131—134.
- Sherbourne C. D., Wells K. B., Hays R. D. et al.* Subthreshold depression and depressive disorder: clinical characteristics of general medical and mental health specialty outpatients // *Am. J. Psychiatr.* – 1994. – Vol. 151. – P. 1777—1784.
- Shergill S. S., Katona C. L. E.* Pharmacotherapy of affective disorders // *Contemporary Psychiatry* / Eds. H. Helmchen, F. Henn, H. Lauter, N. Sartorius. – Heidelberg : Springer, 2000. – Vol. 3. – P. 317—336.
- Side effects induced by bright light treatment for seasonal affective disorder / L. A. Labbate, B. Lafer, A. Thibault et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 55. – P. 189—191.
- Side effects of light therapy in seasonal affective disorder / A. J. Levitt, R. T. Joffe, D. E. Moul et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150. – P. 650—652.
- Sihvola E., A. Keski-Rahkonen, D. M. Dick et al.* Minor depression in adolescence: Phenomenology and clinical Correlates // *J. Affect. Disord.* – 2007. – Vol. 97 (1—3). – P. 211—218.
- Silva de Lima M., Hotopf M.* A comparison of active drugs for the treatment of dysthymia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003 (3) . – CD004047.
- Silva de Lima M., Moncrieff J.* Drugs versus placebo for dysthymia (Cochrane Review) // *The Cochrane Library.* – 2001. – Issue 1.



Silverstone T. A double-blind multicentre trial of moclobemide versus imipramine in bipolar depression // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1997. – Vol. 7. – P. 169—170.

Sit D., Wisner K. L., Hanusa B. H., Stull S., Terman M. Light therapy for bipolar disorder: a case series in women // *Bipolar Disord.* – 2007. – Vol. 9. – P. 918—927.

Sitaram N., Gilun J. C., Bunney W. E. Jr. Circadian variation in the time of switch of a patient with 48-hour manic depressive cycles // *Biological. Psychiatr.* – 1978. – Vol. 13. – P. 567—574.

Sleep deprivation as a predictor of response to light therapy in major depression / M. Fritzsche, R. Heller, H. Hill, H. Kick // *J. Affect. Disord.* – 2001. – Vol. 62. – P. 207—215.

Sleep in fall/winter seasonal affective disorder: effects of light and changing seasons / J. L. Anderson, L. N. Rosen, W. B. Mendelson et al. // *J. Psychosom. Res.* – 1994. – Vol. 38. – P. 323—337.

Sleep-wake pattern in seasonal affective disorder / K. V. Danilenko, A. A. Putilov, V. E. Palchikov, D. Yu. Zolotarev // *Proc. 20<sup>th</sup> Int. Conf. on Chronobiology.* – Israel (Tel Aviv), 1991.

Smeraldi E., Benedetti F., Barbini B., Campori E., Colombo C. Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression. A placebo-controlled trial // *Neuropsychopharmacology.* – 1999. – Vol. 20. – P. 380—385

Smith D. J., Ghaemi N. S. Hypomania in clinical practice // *Advan. Psychiatr. Treat.* – 2006. – Vol. 12. – P. 110—112.

Snaith R. P. An enquiry into recurrent brief depressive episodes in the general population // *Eur. Psychiatr.* – 2000. – Vol. 15. – P. 261—263.

Snow V., Lascher S., Mottur-Pilson Ch. Clinical guideline, part 1 Pharmacologic Treatment of Acute Major Depression and Dysthymia // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132. – P. 738—742.

Sohn C. H., Lam R. W. Treatment of seasonal affective disorder: unipolar versus bipolar differences // *Curr. Psychiatr. Rep.* – 2004. – Vol. 6 (6). – P. 478—485.

Solomon D. A., Keller M. B., Leon A. C. et al. Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1997. – Vol. 54. – P. 1001—1006.

Solomon D. A., Ryan C. E., Keitner G. I. A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder // *J. Clin. Psychiatr.* – 1997. – Vol. 58. – P. 95—99.

Solt V., Chen C. J., Roy A. Seasonal pattern of posttraumatic stress disorder admissions // *Comprehensive Psychiatry.* – 1996. – Vol. 37. – P. 40—42.

Sotsky S. M., Simmens S. J. Pharmacotherapy response and diagnostic validity in atypical depression // *J. Affect. Disord.* – 1999. – Vol. 54, № 3. – P. 237—247.

Sovner R. The use of valproate in the treatment of mentally retarded persons with typical and atypical bipolar disorders // *J. Clin. Psychiatr.* – 1989. – Vol. 50. – P. 40—43.

Spectral properties of phototherapy for seasonal affective disorder : a meta-analysis / T. M. Lee, C. C. Chan, J. G. Paterson et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1997. – Vol. 96, № 2. – P. 117—121.

Spitzer R. L., Endicott J., Robins E. Research diagnostic criteria (RDC) for a selected group of functional disorders. – New York : State Psychiatric Institute, Biometrics Research Unit, 1975.

Spitzer R. L., Endicott J., Robins E. Research diagnostic criteria: Rationale and reliability // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1978. – V. 35. – P. 773—782.

Spitzer R. L., Kroenke K., Linzer M. et al. Health-related quality of life in primary care patients with mental disorders: results from the PRIME-MD 1000 study // *JAMA.* – 1995. – Vol. 274. – P. 1511—1517.

Spitzer R. L., Williams J. B. Hysteroid dysphoria: an unsuccessful attempt to demonstrate its syndromal validity // *Am. J. Psychiatry.* – 1982. – Vol. 139, № 10. – P. 1286—1291.

Spitzer R. L., Williams J. B. W., Gibbon M., First M. B. Structured Clinical Interview for DSM-III-R, Version 1.0 (SCID). – Washington, DC : American Psychiatric Press, 1990.

Spontaneous eye blink rate in winter seasonal affective disorder / G. Barbato, D. E. Moul, P. Schwartz, N. E. Rosenthal, D. A. Oren // *Psychiatry Res.* – 1993. – Vol. 47. – P. 79—85.

Sprouse J., Braselton J., Reynolds L. Fluoxetine modulates the circadian biological clock via phase advances of suprachiasmatic nucleus neuronal firing // *Biol. Psychiatr.* – 2006. – Vol. 60. – P. 896—899.

Srisurapanont M., Intaprasert S. Seasonal variations in mood and behaviour: epidemiological findings in the north tropics // *J. Affect. Disord.* – 1999. – Vol. 54, № 1—2. – P. 97—99.

Srisurapanont M., Yatham L. N., Zis A. P. Treatment of acute bipolar depression: a review of the literature // *Can. J. Psychiatr.* – 1995. – Vol. 40. – P. 533—544.

- Srivastava S., Sharma M.* Seasonal affective disorder: report from India (latitude 26 degrees 45'N // *J. Affect. Disord.* – 1998. – Vol. 49. – P. 145—150.
- Staedt J., Pless-Steinkamp C., Herfeld F. et al.* Einfluss erhöhter Umgebunglichtintensität auf die Verweildauer von stationär behandelten depressiven Patienten // *Nervenheilkunde.* – 2009. – Bd. 4. – S. 223—226.
- Stamenkovic M., Blasbichier T., Riederer F. et al.* Fluoxetine treatment in patients with recurrent brief depression // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 16 (4). – P. 221—226.
- Stamenkovic M., Pezawas L., De Zwaan M., Aschauer H. N., Kasper S.* Mirzapine in recurrent brief depression // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 13. – P. 39—40.
- Stancer H. C., Persad E.* Treatment of intractable rapid-cycling manic-depressive disorder with levothyroxine. Clinical observations // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1982. – Vol. 39. – P. 311—312.
- Staner L., de la Fuente J. M., Kerkhofs M., Linkowski P., Mendlewicz J.* Biological and clinical features of recurrent brief depression: a comparison with major depressed and healthy subjects // *J. Aff. Disord.* – 1992. – Vol. 26. – P. 241—246.
- Stewart J. W., McGrath P. J., Quitkin F. M.* Do age of onset and course of illness predict different treatment outcome among DSM IV depressive disorders with atypical features? // *Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 26 (2). – P. 237—245.
- Stewart J. W., Quitkin F. M., McGrath P. J., Klein D. F.* Defining the boundaries of atypical depression: evidence from the HPA axis supports course of illness distinctions // *J. Affect. Disord.* – 2005. – Vol. 86 (2—3). – P. 161—167.
- Stewart J. W., Tricamo E., McGrath P. J., Quitkin F. M.* Prophylactic efficacy of phenelzine and imipramine in chronic atypical depression: likelihood of recurrence on discontinuation after 6 months' remission // *Am. J. Psychiatr.* – 1997. – Vol. 154. – P. 31—36.
- Stice E., Burtona E., Bearmana S. K., Rohdeb P.* Randomized trial of a brief depression prevention program: An elusive search for a psychosocial placebo control condition // *Behav. Research Ther.* – 2007. – Vol. 45 (5). – P. 863—876.
- Stoll A. L., Sachs G. S., Cohen B. M., Lafer B., Christensen J. D., Renshaw P. F.* Choline in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder: clinical and neurochemical findings in lithium-treated patients // *Biol. Psychiatr.* – 1996. – Vol. 40. – P. 382—388.

- Strouse T. B., Szuba M. P., Baxter L. R. Jr.* Response to sleep deprivation in three women with postpartum psychosis // *J. Clin. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 53 (6). – P. 204—206.
- Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders Version (SIGH-SAD) / J. Williams, M. Link, N. E. Rosenthal et al. – New York : New York Psychiatric Institute, 1991.
- Subclinical hypothyroidism—a modifiable risk factor for depression / J. J. Haggerty, R. A. Stern, G. A. Mason et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150, № 3. – P. 508—511.
- Subsyndromal symptomatic depression (SSD): a new mood disorder? / L. L. Judd, M. H. Rapaport, M. P. Paulus, J. L. Brown // *J. Clin. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 55. – P. 8—28.
- Suicidal tendencies as a complication of light therapy for seasonal affective disorder: a report of three cases / N. Praschak-Rieder, A. Neumeister, B. Hesselmann et al. // *J. Clin. Psychiatr.* – 1997. – Vol. 58. – P. 389—392.
- Summer depression : description of the syndrome and comparison with winter depression / T. A. Wehr, H. A. Giesen, P. M. Schulz et al. // *Seasonal Affective Disorder and Phototherapy* / eds. N. E. Rosenthal, M. Blehar. – New York : Guilford Press, 1989.
- Summer mood in winter depressives: validation of a structured interview / N. Goel, M. Terman, J. S. Terman, J. B. Williams // *Depress. Anxiety.* – 1999. – Vol. 9, № 2. – P. 83—91.
- Supersensitivity to light : possible trait marker for manic-depressive illness / A. J. Lewy, J. I. Jr. Nurnberger, T. A. Wehr, D. Pack, L. E. Becker, R. L. Powel, D. A. Newsome // *Amer. J. Psychiatry.* – 1985. – Vol. 142. – P. 725—727.
- Suppes T., Ozcan M. E., Carmody T.* Response to clozapine of rapid cycling versus non-cycling patients with a history of mania // *Bipolar. Disord.* – 2004. – Vol. 6 (4). – P. 329—332.
- Suppes T., Brown E., Schuh L. M., Baker R. W., Tohen M.* Rapid versus non-rapid cycling as a predictor of response to olanzapine and divalproex sodium for bipolar mania and maintenance of remission: post hoc analyses of 47-week data // *J. Affect. Disord.* – 2005. – Vol. 89 (1—3). – P. 69—77.
- Suppes T., Leverich G. S., Keck P. E. et al.* The Stanley Foundation bipolar treatment outcome network II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients // *J. Affect. Disord.* – 2001. – Vol. 67 (1—3). – P. 45—59.
- Suppes T., McElroy S. L., Gilbert J., Dessain E. C., Cole J. O.* Clozapine in the treatment of dysphoric mania // *Biol. Psychiatr.* – 1992. – Vol. 32. – P. 270—280.

- Suppes T., Phillips K. A., Judd C. R.* Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases // *Biol. Psychiatr.* – 1994. – Vol. 36. – P. 338–340.
- Suppression of men's responses to seasonal changes in day length by modern artificial lighting / T. A. Wehr, H. A. Giesen, D. E. Moul, E. H. Turner, P. J. Schwartz // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 269. – P. 173–178.
- Supprian U.* Verlaufsstudien an einer Phasischen Psychose // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 1977. – Bd. 45. – S. 596–614.
- Svendsen K.* Sleep deprivation therapy in depression // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1976. – Vol. 54 (3). – P. 184–192.
- Swade C., Coppen A.* Seasonal variations in biochemical factors related to depressive illness // *J. Affect. Disord.* – 1980. – Vol. 2. – P. 249–255.
- Szuba M. P., Baxter L. R., Altshuler L. L. et al.* Lithium sustains the acute antidepressant effects of sleep deprivation: preliminary findings from a controlled study // *Psychiatr. Res.* – 1994. – Vol. 51. – P. 283–295.
- Tam E. M., Lam R. W., Levitt A. J.* Treatment of seasonal affective disorder: a review // *Can. J. of Psychiatry.* – 1995. – Vol. 40. – P. 457–466.
- Teicher M. H., Glod C. A.* Seasonal affective disorder: rapid resolution by low-dose alprazolam // *Psychopharmacol. Bull.* – 1990. – Vol. 26. – P. 197–202.
- Tellenbach H.* Melancholie: Problemgeschichte. Endogenitat Typologie. Pathogenese. Klinik. – Berlin: Springer Verlag, 1986.
- Terman J. S., Terman M., Lo E. S., Cooper T. B.* Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 2001. – Vol. 58. – P. 69–75.
- Terman M.* Blue in the face // *Sleep Med.* – 2009. – Vol. 10 (3). – P. 277–278.
- Terman M.* Evolving applications of light therapy // *Sleep Medicine Reviews.* – 2007. – Vol. 11. – P. 497–507.
- Terman M., Levine S. M., Terman J. S., Doherty S.* Chronic fatigue syndrome and seasonal affective disorder: comorbidity, diagnostic overlap, and implications for treatment // *Am. J. Med.* – 1998. – Vol. 105. – P. 115–124.
- Terman M., Schlager D., Fairhurst S.* Dawn and dusk simulation as a therapeutic intervention // *Biol. Psychiatr.* – 1989. – Vol. 25. – P. 966–970.
- Terman M., Stewart J. W.* Is Seasonal Affective Disorder a Variant of Atypical Depression. II. Diagnostic Similarities [Abstract] // Abstracts of the 5<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Light Treatment and Biological Rhythms. – San Diego, 1993. – P. 21.

- Terman M., Terman J. S.* Controlled trial of naturalistic dawn simulation and negative air ionization for seasonal affective disorder // *Am. J. Psychiatr.* – 2006. – Vol. 163. – P. 2126–2133.
- Terman M., Terman J. S., Rafferty B.* Experimental design and measures of success in the treatment of winter depression by bright light // *Psychopharm. Bull.* – 1990. – Vol. 26. – P. 505–510.
- Terman M., Terman J. S.* Treatment of seasonal affective disorder with a high-output negative ionizer // *J. Altern. Complem. Med.* – 1995. – Vol. 1. – P. 87–92.
- Terman M., Terman J. S.* Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects // *CNS Spectr.* – 2005. – Vol. 10, № 8. – P. 647–663.
- Terman M., Terman J. S., Ross D. C.* A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 55. – P. 875–882.
- Thalén B. E., Kjellman B. F., Morkrid L., Wetterberg L.* Seasonal and non-seasonal depression. A comparison of clinical characteristics in Swedish patients // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 1995. – Vol. 245, № 2. – P. 101–108.
- Thapan K., Arendt J., Skene D. J.* An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans // *J. Physiol.* – 2001. – Vol. 535. – P. 261–267.
- Thase M. E.* Recognition and diagnosis of atypical depression // *J. Clin. Psychiatr.* – 2007. – Vol. 68. – P. 11–16.
- Thase M. E., Corya S. A., Osuntokun O. et al.* A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatr.* – 2007. – Vol. 68. – P. 224–236.
- Thase M. E., Sachs G. S.* Bipolar depression: Pharmacotherapy and related therapeutic strategies // *Biol. Psychiatr.* – 2000. – Vol. 48. – P. 558–572.
- The Can-SAD Study: A Randomized Controlled Trial of the Effectiveness of Light Therapy and Fluoxetine in Patients with Winter Seasonal Affective Disorder / R. W. Lam, A. J. Levitt, R. D. Levitan et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163. – P. 805–812.
- The effects of shifting sleep two hours within a fixed photoperiod / T. M. Hoban, A. J. Lewy, R. L. Sack, C. M. Singer // *J. Neural. Transm.* – 1991. – Vol. 85. – P. 61–68.

The Effects of Ultraviolet A Wavelengths in Light Therapy for Seasonal Depression / R. W. Lam, A. Buchanan, J. A. Mador et al. // *J. Affect. Dis.* – 1992. – Vol. 24. – P. 237—243.

The Efficacy of Light Therapy in the Treatment of Mood Disorders : A Review and Meta-Analysis of the Evidence / R. N. Golden, B. N. Gaynes, R. D. Ekstrom et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 656—662.

The high prevalence of «soft» bipolar (II) features in atypical depression / G. Perugi, H. S. Akiskal, L. Lattanzi et al. // *Compr. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 39. – P. 63—71.

The identification and validation of distinct depressive syndromes in a population-based sample of female twins / K. S. Kendler, L. J. Eaves, E. E. Walters et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 53. – P. 391—399.

The phase shift hypothesis for the circadian component of winter depression / A. J. Lewy, J. N. Rough, J. B. Songer et al. // *Clin. Neurosci.* – 2007. – Vol. 9. – P. 291—299.

The phototherapy light visor : more to it than meets the eye / M. H. Teicher, C. A. Glod, D. A. Oren et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152. – P. 1197—1202.

The prevalence of seasonal affective disorder (SAD) in the Netherlands / P. P. A. Mersch, H. Middendorp, A. L. Bouhuys et al. // *Acta Neuropsychiatrica.* – 1995. – Vol. 7. – P. 47—49.

The serotonin transporter promoter repeat length polymorphism, seasonal affective disorder and seasonality / C. Johansson, M. Willeit, R. Levitan et al. // *Psychol. Med.* – 2003. – Vol. 33. – P. 785—792.

The temporal onset of individual symptoms in winter depression : differentiating underlying mechanisms / M. A. Young, L. G. Watel, H. W. Lahmeyer, C. I. Eastman // *J. Affect. Disord.* – 1991. – Vol. 22. – P. 191—197.

Therapeutic effects of escitalopram and reboxetine in seasonal affective disorder: a pooled analysis / E. Pjrek, A. Konstantinidis, E. Assem-Hilger et al. // *J. Psychiatr. Res.* – 2009. – Vol. 43 (8). – P. 792—797.

Therapeutic sleep deprivation and phototherapy / N. Praschak-Rieder, M. Willeit, A. Neumeister, E. Hilger, S. Kasper // *Wien. Med. Wochenschr.* – 1999. – Vol. 149, № 18. – P. 520—524.

Thermoregulatory response to thermal challenge in seasonal affective disorder: a preliminary report / P. A. Arbisi, R. A. Depue, M. R. Spooon et al. // *Psychiatry Res.* – 1989. – Vol. 28. – P. 323—334.

Thompson C., Isaacs G. Seasonal affective disorder a British sample. Symptomatology in relation to mode of referral and diagnostic subtype // *J. Affect. Disord.* – 1988. – Vol. 14 (1). – P. 1—11.

Thompson C., Raheja S. K. King E. A. A follow-up study of seasonal affective disorder // *Brit. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 167. – P. 380—384.

Thompson C., Rodin I., Birtwhistle J. Light therapy for seasonal and nonseasonal affective disorder : a Cochrane meta-analysis. (abstract) // *Society for Light Treatment and Biological Rhythms Abstr.* – 1999. – P. 11.

Thorell L., Kjellman B., Arned M. et al. Light treatment of seasonal affective disorder in combination with citalopram or placebo with 1-year follow-up // *Clin. Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 14. – Suppl 2. – P. S7—S11.

Three circadian clock genes *Per2*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression / T. Partonen, J. Treutlein, A. Alpmann et al. // *Ann. Med.* – 2007. – Vol. 39. – P. 229—238.

Thyroid function before and after four-week light treatment in winter depressives and controls / M. S. Bauer, J. Kurtz, A. Winokur et al. // *Psychoneuroendocrinology.* – 1993. – Vol. 18, № 5/6. – P. 437—443.

Tillman R., Geller B. Definitions of rapid, ultrarapid, and ultradian cycling and of episode duration in pediatric and adult bipolar disorders: a proposal to distinguish episodes from cycles // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 13. – P. 267—271.

Tohen M., Vieta E., Ketter T. et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 2003. – Vol. 60. – P. 1079—1088.

Tondo L., Baldessarini R. J. Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders // *Am. J. Psychiatr.* – 1998. – Vol. 156. – P. 1837—1838.

Tondo L., Hennen J., Baldessarini R. J. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003. – Vol. 108. – P. 4—14.

Tondo L., Laddomada P., Serra G., Minnai G., Kukopulos A. Rapid cyclers and antidepressants // *Int. Pharmacopsychiatr.* – 1981. – Vol. 16. – P. 119—123.

Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study / J. Angst, A. Gamma, R. Sellaro et al. // *J. Affect. Disord.* – 2002. – Vol. 72. – P. 125—138.

Treatment of winter depression in Norway. II. A comparison of the selective monoamine oxidase A inhibitor moclobemide and placebo / O. Lingjaerde, T. Reichborn-Kjennerud, A. Haggag et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1993. – Vol. 88. – P. 372—380.

Trivedi M. H., Kleiber B. A. Algorithm for the treatment of chronic depression // *J. Clin. Psychiatr.* – 2001. – Vol. 62. – P. 22—29.

Tryptophan depletion in stable lithium-treated patients with bipolar disorder in remission / C. Benkelfat, B. Seletti, R. M. Palmour et al. // Arch. Gen. Psychiatr. – 1995. – Vol. 52. – P. 154—156.

Tuunainen A., Kripke D. F., Endo T. Light therapy for non-seasonal depression // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – Vol. 2. – CD004050.

Two naturally occurring amino acid substitutions of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor : similar prevalence in patients with seasonal affective disorder and controls / N. Ozaki, N. E. Rosenthal, U. Pesonen et al. // Biol. Psychiatry. – 1996. – Vol. 40. – P. 1267—1272.

Ubelacker L. A., Keitner G. I., Ryan C. E., Miller I. W. Characterizing the long-term course of individuals with major depressive disorder // J. Nerv. Ment. Dis. – 2004. – Vol. 192. – P. 65—68.

Verkes R. J., Van der Mast R. C., Hengeveld M. W. et al. Reduction by paroxetine of suicidal behavior in patients with repeated suicide attempts but not major depression // Am. J. Psychiatr. – 1998. – Vol. 155. – P. 543—547.

Vieta E., Calabrese J. R., Goikolea J. M., Raines S., Macfadden W. BOLDER Study Group. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Bipolar. Disord. – 2007. – Vol. 9 (4). – P. 413—425.

Vieta E., Gasto C., Colom F. et al. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone // J. Clin. Psychopharmacol. – 1998. – Vol. 18. – P. 172—174.

Vieta E., Goikolea J. M., Corbella B. et al. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-Month, multicenter, open study // J. Clin. Psychiatr. – 2001. – Vol. 62. – P. 818—825.

Vieta E., Parramon G., Padrell E. et al. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder // Bipolar Disorder. – 2002. – Vol. 4. – P. 335—340.

Vieta E., Reinares M., Corbella B., Benabarre A. Olanzapine as longterm adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder // J. Clin. Psychopharmacol. – 2001. – Vol. 21. – P. 469—473.

Vink J. M., Groot A. S., Kerkhof G. A., Boomsma D. I. Genetic analysis of morningness and eveningness // Chronobiol. Int. – 2001. – Vol. 18 (5). – P. 809—822.

Vocisano C., Klein D. N., Keefe R. S. E. et al. Demographic, family history, premorbid functioning, developmental characteristic, and course of patients with deteriorated affective disorder // Am. J. Psychiatr. – 1996. – Vol. 153. – P. 248—255.

Voderholzer U., Valerius G., Schaerer L., Riemann D., Giedke H., Schwarzer F., Berger M., Wiegand M. Is the antidepressive effect of sleep deprivation stabilized by a three day phase advance of the sleep period? A pilot study // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. – 2003. – Vol. 253. – P. 68—72.

Wade A., Michael Lemming O., Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2002. – Vol. 17 (3). – P. 95—102.

Walden J., Grunze H., Olbrich H., Berger M. Bedeutung von Kalziumionen und Kalziumantagonisten bei affektiven Psychosen // Fortschr. Neurol. Psychiatr. – 1992. – Bd. 60. – P. 471—476.

Walden J., Hesslinger B., van Calker D., Berger M. Addition of lamotrigine to valproate may enhance efficacy in the treatment of bipolar affective disorder // Pharmacopsychiatr. – 1996. – Vol. 29. – P. 193—195.

Walden J., Schaerer L. O., Schlösser S., Grunze H. An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization // Bipolar Disord. – 2000. – Vol. 2. – P. 336—339.

Wallin M. S., Rissanen A. M. Food and mood: relationship between food, serotonin and affective disorders // Acta Psychiatr. Scand. – 1994. – Vol. 377. – P. 36—40.

Waraich P., Goldner E. M., Somers J. M., Hsu L. Prevalence and Incidence Studies of Mood Disorders: A Systematic Review of the Literature // Can. J. Psychiatr. – 2004. – Vol. 49. – P. 124—138.

Waugh J., Goa K. L. Escitalopram : a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders // CNS Drugs. – 2003. – Vol. 17, № 5. – P. 343—362.

Webb S. M., Puig-Domingo M. Role of melatonin in health and disease // Clinical Endocrinology. – 1995. – Vol. 42. – P. 221—234.

Weber J. M., Unger I., Wirz-Justice A., Schwander J. C. Supersensitive melatonin immunoassays as a tool for assessing alterations in circadian rhythms // Soc. Light Treatment Biol. Rhythms Abst. – 1998. – Vol. 10. – P. 178.

Wehr T. A. Manipulations of sleep and phototherapy : nonpharmacological alternatives in the treatment of depression // Clin. Neuropharmacol. – 1990. – Vol. 13. – Suppl. 1. – P. 54—65.

Wehr T. A., Sack D. A., Rosenthal N. E. Seasonal affective disorder with summer depression and winter hipomania // Amer. J. Psychiatr. – 1988. – Vol. 144. – P. 1602—1603.

- Wehr T. A., Turner E. H., Shimada J. M. et al. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep // *Biol. Psychiatr.* – 1998. – Vol. 43. (11). – P. 822–828.
- Wehr T. A., Goodwin F. K. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? // *Am. J. Psychiatr.* – 1987. – Vol. 144. – P. 1403–1411.
- Wehr T. A., Goodwin F. K. Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1979. – Vol. 36. – P. 555–559.
- Wehr T. A., Goodwin F. K. Tricyclics modulate frequency of manic-depressive cycles (abstract) // *Chronobiologia.* – 1977. – Vol. 4. – P. 161.
- Wehr T. A., Sack D. A., Rosenthal N. E., Cowdry R. W. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients // *Am. J. Psychiatr.* – 1988. – Vol. 145. – P. 179–184.
- Wehr T. A., Turner E. H., Shimada J. M., Lowe C. H., Barker C., Leibenluft E. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep // *Biological Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43. – P. 822–828.
- Weiller E., Boyer P., Lepine J. P., Lecrubier Y. Prevalence of recurrent brief depression in primary care // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 1994. – Vol. 244. – P. 174–181.
- Weiller E., Lecrubier Y., Maier W., Ustun T. B. The relevance of recurrent brief depression in primary care. A report from WHO project on psychological problems in general health care conducted in 14 countries // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 1994. – Vol. 244. – P. 182–189.
- Weissman M. M., Klerman G. L. The chronic depressive in the community: under-recognized and poorly treated // *Compr. Psychiatr.* – 1977. – Vol. 18. – P. 523–531.
- Weissman M. M., Myers J. K. Affective disorders in a US urban community // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1978. – Vol. 35. – P. 1304–1311.
- Weissman M., Leaf R., Bruce M. The epidemiology of dysthymia in the community: rates, risks, comorbidity and treatment // *Am. J. Psychiatr.* – 1988. – Vol. 145. – P. 815–819.
- Weitbrecht H. Die chronische Depression // *Wiener Zeitschr. Nervenheilkunde.* – 1967. – Bd. 24. – S. 265–277.
- Weitbrecht H. Endogene Psychosen und Lebenskrise // *Nervenarzt.* – 1954. – Bd. 25. – S. 465–466.

- Weitbrecht H. Zur Psychopathologie der sog. Erschöpfung // *Med. Klin.* – 1959. – Bd. 54. – S. 1136–1141.
- Weitbrecht H. Zur Trade der Spezifität psychopathologischer Syndrome // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 1957. – Bd. 25. – S. 41–56.
- Weitbrecht H. Депрессивные и маниакальные эндогенные психозы // *Клиническая психиатрия* / под ред. Г. Груле. – М. : Медицина, 1967. – С. 832.
- Wells K. B., Burnham M. A., Rogers W., Hays M., Camp P. The course of depression in adult outpatients: results from the Medical Outcomes Study // *Arch. Gen. Psychiatr.* – 1992. – Vol. 49. – P. 788–794.
- Wells K. B., Stewart A., Hays R. D. et al. The functioning and well-being of depressed patients: results from the Medical Outcomes Study // *JAMA.* – 1989. – Vol. 262. – P. 914–919.
- Wermuth L., Soerensen P. S., Timm S. et al. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram // *Nord. J. Psychiatr.* – 1998. – Vol. 52. – P. 163–169.
- Weske G., Berger R., Riemann D., Voderholzer U. Neurobiologische Befunde bei einem Patienten mit 48-h-Rapid-cycling bei bipolar affektiver Erkrankung. Eine Kasuistik // *Nervenarzt.* – 2001. – Bd. 72, № 7. – S. 549–554.
- West E. D., Dally P. J. Effect of iproniazid in depressiv syndromes // *Brit. med. J.* – 1959. – V. 1. – P. 1491–1496.
- Wetterberg L., Beck-Friis J., Kjellman B. F. Melatonin as a marker for a subgroup of depression in adults // *Biol. Rhythms, Mood Disord., Light Therapy and the Pineal Gland* / eds. M. Shafii, S. L. Shafii. – Washington, 1989. – V. 1. – P. 71–95.
- Wicki W., Angst J., Merikangas K. R. The Zurich Study. XIV. Epidemiology of seasonal depression // *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience.* – 1992. – Vol. 241. – P. 301–306.
- Wiener H. External chemical messengers. V. More functions of the pineal gland // *N. Y. St. J. Med.* – 1968. – V. 68. – P. 1019–1138.
- Williams J. W. Jr., Barrett J., Oxman T. et al. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: A randomized controlled trial in older adults // *JAMA.* – 2000. – Vol. 284. – P. 1519–1526.
- Williams R. J., Schmidt G. G. Frequency of seasonal affective disorder among individuals seeking treatment at a northern Canadian mental health center // *Psychiatry Research.* – 1993. – Vol. 46. – P. 41–45.
- Williams W. R., Richards J. P., Ameen J. R., Davies J. Recurrent brief depression and personality traits in allergy, anxiety and premenstrual syndrome

patients: a general practice survey // *Med. Sci. Monit.* – 2007. – Vol. 13 (3). – P. 118–124.

*Willmanns K.* Über die Zunahme des Ausbruchs geistiger Störungen in den Frühjahrs- und Wintermonaten // *Munch. med. Wschr.* – 1920. – № 7.

*Winkler D., Kasper S.* Seasonal affective disorder: from diagnosis to treatment // *Medicographia.* – 2005. – Vol. 27. – P. 247–253.

*Winkler D., Pjrek E., Kasper S.* Anger Attacks in Depression Evidence for a Male Depressive Syndrome // *Psychother. Psychosom.* – 2005. – Vol. 74. – P. 303–307.

*Winkler D., Pjrek E., Kasper S.* Seasonal affective disorder: a disorder associated with endogenous rhythms // *Medicographia.* – 2007. – Vol. 29. – P. 44–49.

*Winokur G.* All roads lead to depression: clinically homogeneous etiologically heterogeneous // *J. Affect. Disord.* – 1997. – Vol. 45. – P. 97–108.

*Winsberg M. E., de Golia S. G., Strong C. M., Ketter T. A.* Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression // *J. Affect. Disord.* – 2001. – Vol. 67 (1–3). – P. 207–212.

Winter depression and the phase-shift hypothesis for bright light's therapeutic effects : history, theory, and experimental evidence / A. J. Lewy, R. L. Sack, C. M. Singer et al. // *J. Biol. Rhythms.* – 1988. – Vol. 3, № 2. – P. 121–134.

*Wirz-Justice A.* Winterdepression : Erfolgreiche Behandlung mit Licht // *ZNS-J. Forum für Psychiatrie und Neurologie.* – 1992. – S. 15–20.

*Wirz-Justice A.* Beginning to see light // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 55. – P. 861–862.

*Wirz-Justice A.* Biological rhythm disturbances in mood disorders // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 21. – Suppl. 1. – P. 11–115.

*Wirz-Justice A.* Хронобиология и аффективные расстройства (расширенный реферат) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2007. – Т. 9, №1. – [http://old.consilium-medicum.com/media/psycho/07\\_01/52.shtml](http://old.consilium-medicum.com/media/psycho/07_01/52.shtml).

*Wirz-Justice A., Benedetti F., Berger M. et al.* Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders // *Psychol. Med.* – 2005. – Vol. 35. – P. 939–944.

*Wirz-Justice A., Benedetti F., Terman M.* Chronotherapeutics for Affective Disorders. A Clinician's Manual for Light and Wake Therapy. – Basel : Karger, 2009. – 116 p.

*Wirz-Justice A., Quinto C., Cajochen C., Werth E., Hock C.* A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest, and light // *Biol. Psychiatr.* – 1999. – Vol. 45 (8). – P. 1075–1077.

*Wirz-Justice A., Staedt J.* Lichttherapie – nicht nur bei Winterdepression. Steigende Anzahl von Indikationen rückt Lichttherapie immer mehr in den Blickpunkt // *Psychiatrie.* – 2008. – Bd. 1. – S. 25–31.

*Wirz-Justice A., van der Velde P., Bucher A., Nil R.* Comparison of light treatment with citalopram in winter depression: a longitudinal single case study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1992. – Vol. 7. – P. 109–116.

*Wittchen H. U.* Epidemiology of affective disorders // *Contemporary Psychiatry / eds. H. Helmchen, F. Henn, H. Lauter, N. Sartorius.* – Vol. 3. – Heidelberg : Springer, 2000. – P. 231–241.

*Wittmann M., Dinich J., Merrow M., Roenneberg T.* Social jetlag: misalignment of biological and social time // *Chronobiol. Int.* – 2006. – Vol. 23. – P. 497–509.

*Wong M. L., Licinio J.* Research and treatment approaches to depression // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2001. – Vol. 2. – P. 343–351.

World Health Organisation. International statistical classification of diseases and relative health problems. 10<sup>th</sup> revision (ICD-10). – Geneva : WHO, 1993.

World Health Organization. The World Health Report 2001; Mental Health: New Understanding, New Hope. – Geneva: WHO, 2001.

World Psychiatric Association. Dysthymia Working Group Dysthymia in clinical practice // *Br. J. Psychiatr.* – 1995. – Vol. 166. – P. 174–183.

*Woyshville M. J., Lackamp J. M., Eisengart J. A., Gilliland J. A. M.* On the meaning and measurement of affective instability: clues from chaos theory // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 45. – P. 261–269.

*Wright H., Lack L.* Effect of lightwavelength on suppression and phase delay of the melatonin rhythm // *Chronobiol. Int.* – 2001. – Vol. 18. – P. 801–808.

*Wu J. C., Kelsoe J. R., Schachat C. et al.* Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder // *Biol. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 66 (3). – P. 298–301.

*Wurtman R. J.* Nutrients that modify brain function // *Sci. Am.* – 1982. – Vol. 246. – P. 50–59.

*Wurtman R. J., Wurtman J. J.* Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression // *Obes. Res.* – 1995. – Vol. 3. – Suppl. 4. – P. 477–480.

*Yamadera H., Okawa M., Takahashi K.* Open study of effects of alprazolam on seasonal affective disorder // *Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 2001. – Vol. 55. – P. 27–30.

Yang T., Dunner D. L. Differential subtyping of depression // *Depress. Anxiety*. – 2001. – Vol. 13. – P. 11–17.

Yassini M., Pourmovahed Z. Successful Treatment of Recurrent Brief Depression // *Pak. J. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 22 (3). – P. 323–325.

Yatham L. N., Kennedy S. H., O'Donovan C. et al. Canadian Network for mood and anxiety treatments (CANMAT). Guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies // *Bipolar Disord.* – 2005. – Vol. 7. – P. 5–69.

Yatham L. N., Lam R. W., Zis A. P. Growth hormone responses to sumatriptan (5HT1D agonist) challenge in seasonal affective disorder : Effects of light therapy // *Biol. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 42. – P. 24–29.

Ying S. W., Zhang D. X., Rusak B. Effects of serotonin agonists and melatonin on photic responses of hamster intergeniculate leaflet neurons // *Brain Res.* – 1993. – Vol. 628. – P. 8–16.

Zacharko R. M., Anisman H. Pharmacological, biochemical and behavioral analyses of depression: animal models // *Animal Models of Depression* / eds. G. F. Koob, C. L. Ehlers, D. J. Kupfer. – Boston: Birkhauser, 1989. – P. 204–238.

Zanardi R. Smeraldi E. A double-blind, randomised, controlled clinical trial of acetyl-L-carnitine vs. amisulpride in the treatment of dysthymia // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 16 (4). – P. 281–287.

Zarate C. A. Tohen M., Banov M. D., Weiss M. K., Cole J. O. Is clozapine a mood stabilizer? // *J. Clin. Psychiatr.* – 1995. – Vol. 56. – P. 108–112.

Zisook S. Single case study: Cyclic 48-hour unipolar depression // *J. Nerv. Ment. Disease* – 1988. – Vol. 176, № 1. – P. 53–56.

Zur Therapie depressiver Symptom mit Hipericum und Licht / D. Müller, S. Henkel, J. Fisch, W. Jordanow // *Jatros Neuro.* – 1997. – Bd. 13. – S. 53–56.



## Содержание

Список сокращений .....	5
Введение .....	9
<b>Глава 1 РЕКУРРЕНТНОЕ КРАТКОВРЕМЕННОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАСТРОЙСТВО .....</b>	<b>15</b>
1.1. Исторические предпосылки появления понятия короткой депрессии.....	18
1.2. Эпидемиологические исследования .....	21
1.3. Диагностика РКДР.....	27
1.4. Дифференциальная диагностика РКДР.....	32
1.5. Клинические проявления РКДР.....	34
1.6. Коморбидные взаимоотношения РКДР .....	36
1.7. Расширение концепции РКДР .....	39
1.8. Нейробиология РКДР.....	42
1.9. Терапевтические подходы к РКДР.....	45
<b>Глава 2 БЫСТРАЯ ЦИКЛИЧНОСТЬ .....</b>	<b>51</b>
2.1. Феномен быстрой цикличности и диагностические подходы к нему.....	51
2.2. Эпидемиология БАР и феномена быстрой цикличности....	56
2.3. Этиология и вероятные биологические механизмы быстрой цикличности .....	62
2.4. Клинико-динамические особенности БАР с наличием быстрой цикличности.....	69
2.5. Коморбидность быстроциклического БАР.....	74
2.6. Социально-медицинские последствия быстроциклического БАР .....	75
2.7. Особенности терапии быстроциклического БАР .....	77
2.8. Клинические иллюстрации редко встречающегося биполярного аффективного расстройства с 48-часовым циклом .....	122
<b>Глава 3 СЕЗОННЫЙ ПАТТЕРН ТЕЧЕНИЯ АФФЕКТИВНЫХ РАСТРОЙСТВ .....</b>	<b>137</b>
3.1. Клинические предпосылки появления понятия «сезонное аффективное расстройство» и диагностические подходы к нему .....	137
3.2. Клинические и клинико-динамические особенности САР... ..	150
3.3. Отдельные факторы клинического полиморфизма САР ....	162
3.4. Распространенность САР и суб-САР .....	169
3.5. Дифференциальная диагностика САР, проблема коморбидности .....	173

3.6. Дискуссионные вопросы этиологии и патогенеза САР .....	177
3.7. Особенности лечения САР .....	194
<b>Глава 4 ДВОЙНАЯ ДЕПРЕССИЯ .....</b>	<b>234</b>
4.1. Исторические предпосылки концепции двойной депрессии .....	234
4.2. Концепция двойной депрессии .....	253
4.3. Современные классификационные подходы к дистимии и двойной депрессии .....	254
4.4. Проблема двойной депрессии с позиции представлений о континууме/спектре депрессивных расстройств .....	262
4.5. Эпидемиологические данные в отношении дистимии и двойной депрессии .....	273
4.6. Биология двойной депрессии .....	278
4.7. Клинические особенности двойной депрессии .....	281
4.8. Течение и «перспективы» двойной депрессии .....	284
4.9. Лечение двойной депрессии .....	304
<b>Заключение .....</b>	<b>320</b>
<b>Литература .....</b>	<b>324</b>

Научное издание

**Герман Геннадьевич Симуткин**

**ОСОБЫЕ ПАТТЕРНЫ ТЕЧЕНИЯ  
АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ**

Редактор И. А. Зеленская

Оформление обложки – И. Г. Симуткин (2010)

---

Подписано в печать 02.02.2010 г.

Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Бумага офсетная № 1.  
Печать офсетная.  
Печ. л. 26,0; усл. печ. л. 24,2; уч.-изд. л. 25,0.  
Тираж 500. Заказ №

---

Тираж отпечатан в типографии «Иван Фёдоров»  
634009, г. Томск, Октябрьский взвоз, 1  
Тел. (382-2)-51-32-95, тел./факс (382-2)-51-24-20  
E-mail: mail@if.tomsk.ru