

УДК: 616.895.4-036.12-077

*В. І. Пришляк, О.О. Фільц***ПРОБЛЕМА ХРОНІФІКОВАНИХ ДЕПРЕСІЙ У ПСИХІАТРИЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ
ЧАСТИНА I**

Львівський державний медичний університет ім. Д.Галицького

Ключові слова: депресивні розлади, хронічні депресії, хроніфікація, терапевтично резистентні депресії.

Вивчення клініки депресивних станів залишається й до сьогодні одним із головних напрямків психіатричних досліджень. Це пов'язано не лише із введенням у клінічну практику щораз новіших антидепресантів, але й зі значною поширеністю депресії в загальній популяції. За даними дослідників на різні види депресій страждає від 3 до 6 % від усього населення [8, 9, 33, 34, 36, 37, 47, 84], кожна восьма людина у світі хоча би раз протягом життя потребує проведення спеціальної тимоаналептичної терапії [33, 44], 18 – 25 % жінок і 7 – 12 % чоловіків, принаймні, один раз за життя перенесли чіткий депресивний епізод, 6 % жінок і 3 % чоловіків при цьому лікувались стаціонарно, у 70 % випадків після першого депресивного епізоду спостерігаються рецидиви захворювання, 15 % депресивних хворих завершують життя самогубством [33], а у 60 % людей що загинули внаслідок самогубства було виявлено депресивні розлади [34, 38]. Згідно з прогнозом ВООЗ до 2020 року депресія буде посідати друге місце після ішемічної хвороби серця серед причин інвалідності [26, 47].

Частота депресій серед населення продовжує зростати: від 0,2 % загальної популяції на початку століття до 4 % у 1990-х роках [36]. Така ж тенденція спостерігається і по Україні: в період з 1973 по 2000 роки кількість зареєстрованих депресивних розладів зросла з 2,27 % до 3,8 % від загальної популяції [38]. В. С. Підкоритов, Ю. Ю. Чайка пов'язують таке стрімке зростання депресивної патології із трансформацією культури суспільства з індустріальної в постмодерністську, руйнуванням традиційного стилю життя, витісненням людства з реального спілкування у віртуальний світ, що, на думку авторів, сприяє формуванню депресивного світогляду [38]. А. Б. Смулевич [47] вказує, що факторами, які спричиняють таке зростання частоти депресій є процеси урбанізації, стресогенні події, зростання середньої тривалості життя (відомо,

що депресії становлять 40 – 60 % від усієї психічної патології похилого віку [18, 46, 54, 66, 72]), міграція, більш якісне виявлення депресивних розладів, у тому числі – у пацієнтів загальноомедичної мережі. Депресія є одним з найпоширеніших розладів не лише в психіатричній, але і в загальносоматичній практиці, де її частота сягає 22 – 33 % і переважає частоту такого поширеного захворювання, як артеріальна гіпертензія [47]. Все це має наслідком зростання затрат, пов'язаних із лікуванням, реабілітацією, госпіталізацією, непрацездатністю хворих на депресії. У США протягом останніх 10 років витрати на лікування депресій становили по 30 – 45 мільярдів доларів на рік, а антидепресанти займають перше місце серед новостворюваних фармпрепаратів [34, 38].

Зрозуміло, що при такій тенденції поширення депресивних розладів особливої гостроти набуває проблема хронічних депресій, у якій всі вказані соціальні, економічні та демографічні аспекти виявляють себе у найбільшій мірі. Нижче ми розглянемо сучасний стан цієї проблеми з різних клінічних позицій.

1) Епідеміологія затяжних депресій

Незважаючи на очевидний прогрес в психофармакотерапії, за останні десятиліття дослідники відмічають зростання частоти затяжних депресій саме з хронічним перебігом, а в багатьох випадках – і з резистентністю до тимоаналептичної терапії [1, 2, 6, 8, 9, 12, 13, 28, 39, 47, 55, 76, 91]. Згідно даних Н. S. Akiskal та співавторів [56], від початку XX століття несприятливий перебіг депресії почастішав від 5 до 15-28 %. Близько 10 – 15 % депресій, незалежно від інтенсивності та адекватності проведеної терапії, набувають хронічного перебігу і тривають понад 2 роки [33]. За даними А. Б. Смулевича у 40 % випадків депресивна фаза триває понад 1 рік, у 20 % - понад 2 роки, у 17 % - протягом цілого життя [47]. Згідно досліджень проведених R. Kessler, у 90-х роках в США поширеність

хронічних депресій серед населення становила 3 – 5 %, а їх частка від усіх випадків депресій – 30 – 35 % (цит. за А. Б. Смулевичем [47]). Депресії набувають хронічного перебігу у 30% жінок та 10% чоловіків [91]. Депресія триває понад 5 років у 24 % випадків при уніполярному і у 11% - при біполярному перебігу [69]. Згідно спостережень В. Краснова саме такі затяжні депресії посідають перше місце за тривалістю зниження працездатності серед психічних розладів і четверте – серед загальномедичних захворювань [26]. Хроніфіковані депресії пов'язані зі значними витратами на лікування і реабілітацію та потребують сьогодні розробки спеціальних терапевтичних підходів.

2) Тенденції сучасного патоморфозу депресій

Одним із чинників, що сприяють підвищенню частоти хронічних депресій у загальній популяції, вважається сучасний патоморфоз депресивних розладів. Більшість дослідників відмічають появу великої кількості “стертих”, субклінічних, “маскованих” депресій з атиповою клінікою, дисгармонійністю депресивного синдрому, висуненням на перший план невротичних, соматизованих, вегетативних розладів, які приховують власне тимопатичний компонент депресії [2, 3, 10, 24, 28, 34, 49, 61 – 63, 85, 86, 103]. Дедалі частіше спостерігається затягування фаз і хроніфікація депресій з формуванням “депресивного стилю життя” [38]. Більшість авторів [1 - 3, 12, 14, 31, 33, 38, 41, 76] головною причиною несприятливих тенденцій патоморфозу, в тому числі і хроніфікації депресій, вважають непослідовне, неадекватне і недостатньо інтенсивне лікування. На думку Г. Я. Авруцко-го, найбільш типові картини депресій із нудогою, загальмованістю, почуттям провини, добовими коливаннями та іншими вітальними проявами, які мають чітко фазний перебіг, характерні для “свіжих”, ще не лікованих депресій, тоді як тимоаналептична терапія призводить до пом'якшення вітальних проявів афекту, видозмінює клінічну картину в бік атиповості і підвищує ризик хроніфікації [1 – 3, 19]. Разом з тим, слід зазначити, що тенденцію до хроніфікації депресій неможливо звести лише до тимоаналептичного патоморфозу. Адже затяжні депресії з хронічним перебігом були описані ще задовго до впровадження в клінічну практику перших антидепресантів, а значна частина депресій і в наш час набуває хронічного перебігу без використання в терапевтичному процесі тимоаналептиків. Популяційні ж і культуральні чинники патоморфозу [38] описані в літературі досить

поверхнево і розглядаються радше як другорядні. Очевидно, що ці чинники тісно пов'язані із особистісними, психологічними та світоглядними факторами, які, на жаль, не знаходять належного висвітлення в літературі і рідко бувають об'єктом спеціальних досліджень [81].

Аналіз літератури, присвяченої хроніфікованим депресіям, дозволяє умовно виділити наступні головні проблемні питання у дослідженні таких станів: I. Визначення критеріїв хроніфікованих депресій; II. З'ясування передумов і факторів хроніфікації; III. Клінічна предикція хроніфікованих депресій; IV. Вивчення механізмів хроніфікації; V. Розробка адекватної терапевтичної тактики щодо депресій, в тому числі, напрацювання способів подолання терапевтичної резистентності.

У подальшому викладі пропонуємо детальніше розглянути перших чотири проблемні питання, у зв'язку з тим, що п'яте, через велике число присвячених йому праць і більш прикладний характер, на нашу думку, потребує окремого огляду. Таким чином, у першій частині огляду ми розглянемо критерії та передумови хроніфікації депресій, а у другій – питання предикції хроніфікованих депресій, їх типологію та механізми формування.

I. Критерії хроніфікованих депресій

Попри велику зацікавленість дослідників проблемою хроніфікованих депресій доводиться констатувати, що на сьогоднішній день немає універсального визначення хронічного чи затяжного перебігу депресій та загальноприйнятих діагностичних критеріїв таких станів. Це, очевидно, є наслідком відсутності єдиної концепції, яка б пояснювала, що являють собою хроніфіковані депресії (зауважимо також, що і в загальній медицині до сьогодні не існує достатньо чітких критеріїв розмежування хронічних і гострих захворювань). Тому розглянемо насамперед дані, що стосуються критеріїв хроніфікованих депресій.

1. Критерій тривалості

Якщо нелікована депресивна фаза триває в середньому 6 – 8 місяців [33] і у 90 % хворих завершується в межах одного року [8, 9, 38], то найбільш визнаним критерієм хронічного перебігу депресій є 2 роки безремісійної наявності депресивної симптоматики [33, 47]. Щоправда, зустрічаються і варіації: багато авторів вважають затяжними депресії, що тривають понад 1 рік [7 – 9, 31], 1, 5 – 2 роки [20], крім того, пропонують розрізняти гострий (до 6 місяців), підгострий (від півроку до року), затяжний (від року

до 2 років) і хронічний перебіг депресій (2 – 5 і більше років) [38], хоч здебільшого поняття затяжного та хронічного перебігу вживаються як синоніми [8, 9].

Враховуючи вказані суперечності, варто з'ясувати критерії хронічного перебігу депресій у офіційних сучасних класифікаціях захворювань. Зокрема, в американській класифікації DSM – 4 [58] виділено наступні критерії, пов'язані з перебігом депресивних розладів: хронічний перебіг – критерії великого депресивного розладу реєструються постійно протягом останніх 2 років; часткова ремісія – наявність окремих симптомів великого депресивного епізоду, що не відповідають повністю його критеріям, або період без суттєвих симптомів тривалістю менше 2 місяців після закінчення останнього епізоду; повна ремісія – відсутність симптомів розладу протягом останніх 2 місяців. Окремо виділяється дистимія - субклінічна депресія з безремісійною тривалістю симптоматики не менше 2 років для дорослих і не менше 1 року для дітей та підлітків. Розглядається також можливість накладання симптомів великого депресивного розладу на дистимію. При цьому необхідно виставляти обидва діагнози. Також виділяється рекурентний перебіг великого депресивного розладу без повної ремісії між епізодами.

Діагностичні можливості стосовно хронічних депресій у МКХ – 10 [51, 71] є значно скромнішими. Хоча і передбачено окрему рубрику F34 “Хронічні афективні розлади”, вона включає лише F34.0 “Циклотимія” та F34.1 “Дистимія” з критерієм тривалості не менше 2-х років, та F34.8 “Інші хронічні афективні розлади”, які, однак, мають дуже розмиті діагностичні критерії (недостатня важкість і тривалість для діагностики дистимії). Хронічний перебіг інших депресивних розладів у МКХ – 10 не передбачається, отже, більшість депресій із затяжним перебігом не знаходять свого відображення в МКХ – 10.

Таким чином, попри всі актуальні розбіжності, критерієм хронічного перебігу депресій безперечно можна вважати критерій часу. Разом з тим, значна “розмитість” даного критерію не дозволяє вважати його ні абсолютним, ні навіть задовільно достатнім. Адже завжди залишається питання: чому саме 2 або 5 років тривалості депресивної фази є ознакою її хронічності, якщо така депресія все ж завершується [97], нехай навіть через тривалий час?

2. Терапевтична резистентність

Значний розвиток і широке використання в

наш час тимоаналептичної терапії робить часовий критерій хроніфікації ще і відносним. Адже тривалість депресії може скорочуватись при адекватному застосуванні препаратів і затягуватись при неправильному лікуванні. З клінічної практики відомо, що більшість хворих на затяжні депресії мають тривалий досвід безуспішного лікування, тому закономірно постає питання про терапевтичну резистентність таких депресій, яка розглядається більшістю дослідників як важливий критерій хроніфікації, а хроніфіковані депресії у багатьох дослідженнях розглядаються в контексті їх терапевтичної резистентності [5, 8, 9, 29, 55, 78, 82, 89, 94].

Варто, однак, зауважити, що більшість авторів застерігають від ототожнення хронічного перебігу депресії та її терапевтичної резистентності, оскільки ці поняття характеризують різні грані патологічного процесу і не обов'язково корелюють одне з одним [8, 9, 33]. Так, описуються депресивні фази, що тривають до 3 місяців, але при цьому абсолютно “не реагують” на терапію [8]. З іншого боку, висловлюється ідея, що більшість хронічних депресій добре піддаються адекватному лікуванню [33, 55]. Разом із тим, у багатьох публікаціях вживається словосполучення “хронічні депресії, резистентні до лікування”, а хронічний перебіг безпосередньо пов'язується з тією чи іншою формою терапевтичної резистентності [5, 8, 9, 55, 78, 83, 89, 94, 101].

В літературі існує багато варіантів визначення терапевтичної резистентності при депресіях. Деякі автори схильні вважати головним критерієм резистентності сам термін тривалості депресії (від півроку до кількох років) [78, 89], не конкретизуючи особливостей проведеної терапії. В такому варіанті поняття резистентності фактично збігається з поняттям хронічного перебігу депресії. Є думка і про те, що до резистентних слід зараховувати часто рецидивуючі депресії (понад 3-4 рази на рік) [79, 96]. Разом з тим, багато дослідників вказують на необхідність паралельно враховувати і проведене лікування. Так, ознаками резистентності називають неефективність курсу терапії середніми дозами трициклічних антидепресантів протягом 3-6 тижнів [23, 64, 74, 93], відсутність ознак покращення стану пацієнта після кількох курсів адекватної терапії загальною тривалістю не менше 10 – 12 тижнів [47], після двох послідовних курсів лікування двома різними антидепресантами, з тривалістю кожного курсу лікування протягом одного місяця [48]. Р. Я. Вовін і співав-

тори [8, 9] пропонують вважати депресію терапевтично резистентною, якщо вона, незважаючи на достатньо активну, адекватну терапію антидепресантами чи їх поєднанням з нейролептиками, триває довше, ніж один рік. Як бачимо, немає єдиної думки щодо стандартної терапевтичної схеми, неефективність якої визначала б резистентність. Багато дослідників взагалі не описують конкретної схеми, обмежуючись термінами “адекватне” чи “достатньо активне” лікування [8, 9, 78] або вказують на терапію лише в загальних рисах. У цьому плані найбільш повним і чітким можна вважати визначення терапевтичної резистентності депресій, наведене С. Н. Мосоловим: депресія вважається резистентною, якщо протягом двох послідовних курсів адекватної монотерапії різними за хімічною будовою та біохімічною дією антидепресантами (6 – 8 тижнів) не спостерігається достатнього клінічного ефекту. Уточнюється, що недостатньою є така реакція на терапію, яка призводить до редукції депресивної симптоматики менше, ніж на 50 % за шкалою Гамільтона; тривалість лікування кожним антидепресантом повинна становити не менше 3 – 4 тижнів; адекватність призначення антидепресантів передбачає врахування їх спектру дії, використання відповідних доз препарату з нарощуванням при неефективності за 2 тижні до максимальних або з переходом до парентерального введення [33].

Дослідники виділяють різні типи терапевтичної резистентності: первинну (обумовлену генетично) і вторинну (обумовлену вживанням алкокоголю чи медикаментів, які змінюють активність ферментних систем [92] або пов’язану з феноменом адаптації до тривалої психофармакотерапії [27]). Інші автори виділяють абсолютну та відносну резистентність, залежно від того, наскільки змінюється стан хворого в процесі лікування [2, 8, 9, 48, 64, 73]. До випадків відносної резистентності зачисляють і стани, що визначаються наявністю резидуальних симптомів [8]. За класифікацією В. В. Громової [11] існує три види терапевтичної резистентності: 1) справжня (нечутливість до адекватної тимоаналептичної терапії), 2) відносна (синоніми – інтолерантність або “від’ємна” резистентність [27]), як наслідок непереносимості достатніх доз препарату або нечутливості до певної групи антидепресантів і 3) несправжня (псевдорезистентність, обумовлена неадекватним лікуванням). Псевдорезистентність описується і багатьма іншими авторами [1, 2, 8, 9, 14, 27, 33, 47, 79, 90, 93], а деякі з них взагалі вважають неадекватне ліку-

вання головною причиною нечутливості до лікування. Зокрема, Ю. Л. Нуллер, І. Н. Михаленко вважають, що абсолютно резистентних депресій не існує взагалі, а всі терапевтичні невдачі слід пов’язувати лише з неправильною тактикою лікування [35]. Неадекватна терапія не лише затягує перебіг депресії, але і знижує ефективність лікувальної стратегії в цілому [8, 14, 32, 40, 59, 96]. Найтиповішими помилками у лікуванні депресій вважаються: несвоєчасний початок лікування антидепресантами (через довгий час після маніфестації депресії) [14, 33, 48, 95], лікування недостатніми дозами тимоаналептиків та повільні темпи нарощування доз [1, 2, 14, 33], необґрунтована передчасна заміна препарату та передчасне припинення тимоаналептичної терапії [1, 2, 33, 38, 47], використання препаратів невідповідного спектру дії, надмірне використання у лікуванні депресії нейролептиків [1, 2, 14, 37, 48]. Деякі дослідники висловлюють думку про те, що неадекватному лікуванню часто сприяє атипова клініка деяких депресій, які внаслідок цього невчасно розпізнаються і лікуються, а також легковажне ставлення до лікування самих пацієнтів, які часто прагнуть обмежити тривалість лікування і припиняють прийом медикаментів при перших ознаках покращення (включно з дисимуляцією) [8, 14]. На проблему комплаєнсу як фактора неадекватного лікування вказують і інші автори [27, 103].

Справжню резистентність поділяють за ступенями важкості, залежно від того, наскільки активний терапевтичний вплив “витримує” депресія: 1) резистентність до одного препарату, або до групи близьких за хімічною структурою і механізмом дії препаратів, 2) до двох і більше антидепресантів різної структури і механізму дії, 3) до специфічних засобів, що підвищують активність антидепресантів (літій, карбамазепін, трийодтиронін, попередники нейромедіаторів), 4) до поєднання двох антидепресантів (політимоаналепсії), 5) до поєднання антидепресанта з немедикаментозними методами терапії (плазмаферез, лазерофототерапія, депривація сну та ін.) 6) до ЕКТ, 7) до всіх видів терапії [23, 27, 33]. Р.Я. Вовін та співавтори [8, 9] виділяють 3 умовних функціональних рівня істинної резистентності при депресіях. 1) Перший визначається індивідуальним характером фармакокінетики і пов’язаний з концентрацією психотропних речовин в біологічних рідинах. 2) Другий рівень пов’язаний з сутністю самого патологічного процесу, а саме з формою перебігу і клінічною картиною. 3) Терапевтична резистентність третьо-

го рівня пов'язана з високоорганізованими формами психічної діяльності і полягає у фіксації психопатологічних проявів, спричиненій несприятливими впливами оточуючого середовища, психотравмуючими обставинами, наявністю невирішених конфліктів, скрутною соціально-побутовою ситуацією. Тобто, фактично, йдеться про фіксацію психопатологічних проявів, обумовлену особистісними та конституційними механізмами.

Подібну, але більш повну, класифікацію факторів резистентності депресій пропонують В. С. Підкоритов, Ю. Ю. Чайка [38], які виділяють 4 групи таких факторів:

1. Резистентність, пов'язана з процесом лікування (як наслідок генетично детермінованої толерантності до певних антидепресантів, недостатньої концентрації препарату в плазмі крові, „конкуренції” з іншими медикаментами).

2. Резистентність, пов'язана з патопластичними факторами (інтеркурентними захворюваннями, несприятливими психогенними факторами, інволюційним періодом, наявністю органічного церебрального фону, гетерогенною спадковою обтяженістю і нециклоїдною конституцією).

3. Резистентність, пов'язана з перебігом самого патологічного процесу (обумовлена формуванням „негативної” симптоматики, змін особистості, хронічним перебігом, резистентністю гетерономних синдромів: obsesивного, іпохондричного, деперсоналізаційного).

4. Резистентність, пов'язана з популяційними закономірностями: глобальною фазністю в перебігу психічної патології, культуральними факторами.

Як бачимо, терапевтична резистентність є одним із важливих критеріїв хроніфікованих депресій – фактором, який підтримує тривале існування депресивної симптоматики в умовах широкого використання тимоаналептичної терапії. Разом із тим, виводити хроніфікацію депресій лише з їх терапевтичної резистентності неможливо. Це підтверджується тим, що, поперше, терапевтична резистентність не завжди виявляється при хронічному перебігу депресій, а по-друге, хроніфіковані депресії були описані ще у дофармакотерапевтичну еру, коли адекватного в сучасному розумінні лікування депресій взагалі не існувало. В цьому контексті варто згадати припущення N. Petrilowitsch (1971), який вважає, що „зростаюча ефективність сучасних психотропних препаратів більше відбивається на інтенсивності проявів, ніж на тривалості психічних розладів” (цитовано за А. Л. Пчеліною

[42]). Таким чином, адекватність і успішність терапії є далеко не єдиними факторами, які сприяють затягуванню і хроніфікації депресій.

II. Передумови хроніфікації депресій.

Дослідниками описується ціла група факторів, які, імовірно, спричиняють зміну перебігу депресій в бік їх хроніфікації. Крім неадекватності лікування і розвитку терапевтичної резистентності до них відносять вік початку розладу, наявність коморбідних психічних розладів, соматичну, органічну обтяженість, специфіку спадковості та преморбідної особистості.

1. Вік маніфестації

Хоча деякі автори вказують на схильність до хронічного перебігу депресій, які маніфестували в дитячому та підлітковому віці [20, 41, 47], все ж, більшість дослідників вказують на зростання частоти таких депресій в інволюційному та похилому віці [4, 6, 45, 54, 66, 72, 98]. За спостереженнями різних авторів хронічні депресії найчастіше зустрічаються у віці 50 – 59 років [45], 45 – 55 років [20], понад 55 років [54]. Згідно даних Overall (1974), схильність до хронічного перебігу і терапевтичної резистентності у жінок частіше спостерігається в молодому віці, а в чоловіків – у похилому. Разом з тим, К. Nahunek (1973) вважає, що вік взагалі не впливає на тривалість перебігу депресій (цитовано за Р. Я. Вовнім, І. О. Аксеновою [8]). Висловлюється і думка про те, що затяжні депресії можуть розвиватися у будь-якому віці [20].

Як бачимо, попри виявлення певних тенденцій, дані про вплив вікового фактора на хроніфікацію депресій залишаються досить суперечливими. Р. Я. Вовін та співавтори вважають, що вік хворих впливає на хроніфікацію головним чином в контексті пов'язаних із ним біосоціальних змін. Несприятливому перебігу пізніх депресій сприяють зниження активності, соціальна ізоляція, психічні зміни, характерні для старечого віку (посилення тривожності, надумливості, загострення преморбідних рис особистості, психастенічних проявів) [9]. Тобто, припускається, що дія вікового фактора є не прямою, а опосередкованою через особистісні механізми (патопластичною за К. Birnbaum [65]).

2. Коморбідні розлади

Другою великою групою факторів, що пов'язуються із затягуванням депресивних фаз вважається наявність у таких хворих різноманітних коморбідних депресій розладів, як психічних, так і соматичних, ендокринних та неврологічних.

2.1 Органічна патологія головного мозку

Наявність органічного ураження головного

мозку, на думку деяких дослідників, спричиняє несприятливі зміни у структурі та перебігу афективного розладу, перешкоджає закономірному завершенню фази, зменшує чутливість хвороби до тимоаналептичної терапії та призводить до стійких астено-абулічних станів [8, 9, 38, 77, 78, 90]. Органічний фактор вважається відповідальним і за вже згадану хроніфікацію та терапевтичну резистентність депресій похилого віку [90]. Серед органічної патології мозку у хворих на затяжні депресії виявляли судинні захворювання мозку, паркінсонізм, розсіяний склероз, епілепсію, початкові стадії ослабоумлюючих процесів старечого віку [9, 33, 47]. Припускається також, що в деяких випадках причиною затяжного перебігу є прихована психоорганічна недостатність, що не виявляється ні клінічно, ні за допомогою спеціальних тестів [64]. Тенденцію до хронічного перебігу мають також депресії у осіб з розумовою відсталістю, для яких депресія стає “способом існування” [102]. Разом з тим, наводяться результати спеціальних досліджень М. Engelmeier (1964), який не виявляв затяжного перебігу депресій у хворих з органічною патологією мозку і досягав у них гарного терапевтичного ефекту (цитовано за Р. Я. Вовіним та співавторами [9]).

Отже, наявність органічних уражень головного мозку, так званий “органічний ґрунт” (“Hintergrund” за К. Schneider [53]), визнається більшістю дослідників безперечною передумовою несприятливих тенденцій в перебігу депресивних розладів. Зрозуміло, що депресії на фоні неврологічної патології потребують модифікації лікувальних підходів з урахуванням можливих побічних ефектів, використання ноотропних, вазоактивних препаратів, засобів симптоматичної терапії, тощо [33, 38, 47, 48]. Разом з тим, з клініки добре відомо, що у багатьох хворих з хроніфікованими і резистентними депресіями не виявляється органічної обтяженості, тоді як багато органічних депресій добре піддаються адекватному комбінованому лікуванню [9, 33, 48]. Таким чином, органічний фактор не може бути достатнім поясненням хроніфікації депресій. Крім того, є припущення, що депресії на фоні органічних уражень мозку затягуються через те, що терапія адекватними дозами антидепресантів у цієї групи пацієнтів часто є неможливою через значні побічні ефекти та відмову хворих від лікування [34].

2.2 Соматичні захворювання

Коморбідні з депресією соматичні захворювання також розглядаються як передумова хроніфі-

кації емоційного розладу. За спостереженнями Р. Я. Вовіна, І. О. Аксенової у 36,2 % хворих на затяжні депресії спостерігалась соматична обтяженість (найчастіше серцево-судинні захворювання), що певною мірою перешкоджало використанню активної терапії [8]. Вважається, що багато соматичних захворювань, чинячи токсичний та виснажуючий вплив на нервову систему, утворюють спільні з депресією симптоми [19, 33, 47, 77, 83]. Депресивні прояви є характерними для клінічної картини ендокринних розладів (гіпотиреоз, синдром Кушинга, цукровий діабет), анемії, авітамінозів, онкологічних, серцево-судинних, інфекційних захворювань, гепатитів, ниркової недостатності [33]. Тривалі соматичні захворювання, перенесені в преморбідному періоді (ревматизм, сепсис, захворювання нирок, печінки, ендокринних залоз та ін.), також змінюють клінічну картину депресій і сприяють їх затягуванню [19]. Крім того, важкі і тривалі захворювання внутрішніх органів, особливо онкологічні захворювання, інфаркт, операції, травми можуть бути психічною травмою, яка провокує депресивну реакцію [47, 83], тобто має місце нозогенний ефект [22, 50].

Оскільки пацієнти із супутньою патологією, як правило, крім антидепресантів отримують і препарати для лікування цих інтеркурентних захворювань, то в контексті коморбідності слід згадати і такий фактор, як здатність деяких медикаментів індукувати депресію. Ґрунтовний перелік таких препаратів наводить А. Б. Смулевич: симпатолітики, стимулятори центральних α_2 -адренорецепторів, β -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, серцеві глікозиди, гормони (АКТГ, глюкокортикоїди, стероїди, оральні контрацептиви з естрогеном та прогестероном), гіполіпідемічні засоби, хімотерапевтичні препарати, інтерферони, блокатори гістамінових H_2 -рецепторів, деякі антибіотики та протиаритмічні препарати [47]. С. Н. Мосолов додає до цього списку нестероїдні протизапальні та барбітурати [33], Г. Я. Авруцкий – нейролептики [2]. Разом з тим, відмічається, що дані про депресогенність багатьох з перелічених препаратів є суперечливими [47].

Очевидно, що несприятливий вплив соматичного фактора на загальну реактивність організму та пов'язана із соматичним станом неможливість активної терапії більшою мірою відповідальні за терапевтичну резистентність і лише опосередковано – за хроніфікацію. Таким чином, соматичний фактор може бути причетним до хроніфікації радше не сам по собі, а у складі

комплексу несприятливих життєвих обставин, які ведуть до фіксації депресивних переживань, тобто його патогенний вплив також значною мірою реалізується через особистісні механізми, серед яких у літературі побіжно згадується лише нозогенія.

2.3 Коморбідні психічні розлади

Ще одним важливим фактором хроніфікації вважається наявність у депресивних хворих супутньої психічної патології. Причинами патогенного впливу на перебіг депресії коморбідних психічних розладів вважається те, що вони вимагають особливого терапевтичного підходу, а також те, що такі розлади часто і самі є схильними до хронічного перебігу та терапевтичної резистентності. Серед них найчастіше називають обсесивно-компульсивні, тривожні, панічні розлади, розлади особистості, тривалу реакцію горя, розлади адаптації, соціальну фобію, шизофренію та шизоафективні психози, початкові прояви старечих деменцій, алкоголізм, токсикота наркоманії [33, 59, 60, 88]. А. Б. Смулевич наголошує, що фактором хроніфікації депресій є їх коморбідність саме з неафективними психічними розладами (симптомокомплекси іпохондричного, деперсоналізаційного, тривожно-фобічного, обсесивно-компульсивного кола, розлади потягів з формуванням залежності від психоактивних речовин, малопрогредієнтна шизофренія), а серед розладів особистості виділяє саме гетерономні конституційним аномаліям афективного кола (межовий, шизоїдний, шизотипальний розлади особистості) [47]. Виходячи з цього, можна припустити, що хроніфіковані депресії частіше розвиваються в осіб, конституція яких не є “циклоїдною”, характерною для депресій з класичним перебігом. Це підтверджується і результатами дослідження спадковості та особистісної структури хворих [75, 99, 104, 105].

3. Конституційно-особистісні фактори

3.1 Спадковість

Описані в літературі результати дослідження спадковості хворих на затяжні депресії головним чином зводяться до констатації її гетерогенності стосовно афективних розладів. Вважається, що серед родичів хворих на затяжні депресії частіше зустрічаються такі психічні розлади як шизофренія, маячні психози, психопатії, органічні захворювання головного мозку, алкоголізм [8, 42, 43, 67, 100, 105]. Разом з тим, Р. Я. Вовін., І. О. Аксенова у власному дослідженні в групах хворих з затяжним і дискретним перебігом депресій не виявляли суттєвої відмінності у частоті гетерогенної спадковості, натомість,

всередині групи затяжних депресивних хворих гетерогенна спадковість виявлялася частіше за гомогенну, тоді як в контрольній групі ці показники достовірно не відрізнялися [8]. На думку Е. Я. Штернберга, в спадковості хронічних депресивних хворих переважають емоційно-лабільні психопатії [54], А. А. Пуховский вважає, що для хронічних депресій характерне поєднання гіперстенічно-гіпертимних та тривожно-надумливих рис характеру як в спадковості, так і в преморбіді [41].

3.3.2 Особистісна структура

Дослідження преморбідної структури особистості хворих на хроніфіковані депресії також здебільшого виявляють гетерогенну стосовно хвороби нециклоїдну конституцію пацієнтів [8, 9, 15, 105]. Але і тут висновки далеко не однозначні. Так, для прикладу, в преморбідному періоді цих хворих виявляються такі риси, як ригідність, скрупульозність, тривожність, сенситивність, схильність до формування обсесій [15, 18], інтравертованість [42, 54], гіпопаранояльність, іпохондричність [8, 54], істеричні, епілептоїдні риси, прояви тривожної надумливості [8, 9, 15, 100, 105], невротичні, шизоїдні, соціопатичні риси [33, 56, 57], поєднання гіперстенічно-гіпертимних та тривожно-надумливих [41], шизоїдних та істеричних, психастенічних і гіпертимних [42] рис характеру. Як бачимо, спектр виявлених особистісних рис і структур є надто широкий, аби визначити хоча б якісь закономірності, окрім вже названої “гетерогенності”. Р. Я. Вовін, І. О. Аксенова у власному дослідженні спостерігали кореляцію затяжного перебігу депресії лише з істеричними рисами особистості і вважають їх відповідальними за формування конфліктних ситуацій, що затягують перебіг депресій [8, 9]. З іншого боку, відомо, що істеро-депресії можуть набувати як гострого, так і хронічного перебігу [16, 25]. С. Н. Мосолов пов’язує зі специфікою особистості хворих такий, сприяючий затягуванню депресій, фактор, як недотримання режиму терапії (небажання отримувати допомогу, страх побічних ефектів та залежності від препаратів, відмова від лікування) [33]. Тобто, йдеться про те, що не самі риси характеру чи особистісні структури грають роль у хроніфікації, а те, наскільки пацієнт з тими чи іншими рисами характеру здатний справлятися з конфліктними ситуаціями та кооперувати в процесі лікування. Висловлюється і думка про те, що особливості преморбідного характеру не впливають на затягування перебігу депресій та їх резистентність до терапії [67].

Отже, дані про значення особистісної структури пацієнтів для хроніфікації депресій також є досить суперечливими. Разом з тим, описані в літературі результати досліджень психічної коморбідності, спадковості, особистісної структури хворих на хроніфіковані депресії мають спільною рисою виявлення гетерогенних щодо депресії “нециклоїдних” рис. Очевидно, що в основі згаданої гетерогенності лежить конституційно-особистісний фактор, описаний Е. Кречмером (1921) [87].

3.3 Психотравмуючі обставини

Вважається, що під впливом повторних стресів первинно зворотні афективні фази можуть набувати ознак депресивного розвитку [47, 53, 80]. Серед таких психогенних впливів називають проблемні відносини з мікросоціальним оточенням, повсякденні соціально-побутові, професійні конфлікти, зміну звичних умов середовища [9, 14]. Реактивна спровокованість також традиційно вважається причетною до хроніфікації депресій [21, 41, 42, 68, 92, 102]. При співставленні клінічної картини та перебігу автохтонних та психогенно спровокованих фаз у того самого хворого виявляється чітка тенденція до хроніфікації саме у другому випадку. Головним фактором, що гальмує закономірне завершення фази є при цьому невирішені психогенні ситуації, які мають для пацієнта індивідуальне патогенне значення, пов’язане з його

структурою особистості та індивідуальною життєвою історією [9, 10], що “виводить” проблему до тієї ж особистісно-конституційної площини. Отже, психотравмуючі ситуації та невирішені життєві проблеми грають роль у хроніфікації депресій накладаючись на певні властивості особистості, та індивідуальні способи реагування на них таких хворих.

Аналізуючи всю сукупність передумов, що вважаються відповідальними за хроніфікацію депресій, слід констатувати їх суперечливість і можна прийти до висновку, що майже всі вони діють у безпосередньому зв’язку з конституційно-особистісними механізмами. Тобто ці передумови значною мірою співпадають з поняттями “підґрунтя” і “фону” за К. Шнайдером [53]. Дослідженню ж особистісного фактора хроніфікації депресій, тим не менше, приділяється надто мало уваги. Наведені ж результати вивчення особистісної структури пацієнтів є доволі суперечливими і, фактично, зводяться до припущення ряду авторів про гетерогенну, “нециклоїдну” особистісну структуру хворих на хронічні депресії, переважання тих чи інших рис особистості, значення для затягування депресій повторних психотравмуючих обставин і нозогенних реакцій. Варто звернути увагу й на те, що самостійних досліджень особистісного фактора хроніфікації депресій існує дуже мало, тому саме цей аспект заслуговує подальшого вивчення.

В. И. Пришляк, А.О. Фильц

ПРОБЛЕММА ХРОНИФИЦИРОВАННЫХ ДЕПРЕССИЙ В ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ. ЧАСТЬ 1

Львовский государственный медицинский университет

В первой части статьи рассматривается феномен возрастания частоты хронических депрессий в общей популяции в контексте современного патоморфоза депрессивных расстройств. На основании анализа литературы выделены главные проблемные вопросы в изучении хронических депрессий. В частности, изучен вопрос о критериях хронического течения депрессий, проанализированы факторы и предпосылки, обуславливающие хронификацию депрессий (возраст манифестации, сопутствующие психические и соматические расстройства, личностные и конституционные факторы). Выдвигается предположение, что описанные факторы влияют на течение депрессии посредством недостаточно изученных личностных и психологических механизмов. (Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2006. — № 1 (16). — С. 132-141).

THE PROBLEM OF CHRONIC DEPRESSIONS IN PSYCHIATRICAL INVESTIGATIONS. PART I

State medical university by D.Galitsky. Lviv

In the first part of article we submitted for consideration the increasing of frequency of chronic depressions in general population in the context of modern pathomorphosis of depressive disorders. We pointed out the most problematic questions in studying of the chronic depressions based on the literature's analysis. We paid special attention to the problem of criteria of the chronic depressions and analyzed factors and pre-conditions, that lead to the chronification of depression (age of manifestation, comorbid psychical and somatic disorders, factors of constitution and personality). We make an assumption that described factors influence over the course of depression indirectly through personal psychological mechanisms, which are not enough studied. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2006. — № 1 (16). — P. 132-141).

Література

1. Авруцкий Г. Я., Мосолов С. Н., Шаров А. И. Сравнительная эффективность тимоаналептической терапии депрессивных и депрессивно-бредовых состояний при фазнопротекающих психозах // Социальная и клиническая психиатрия. - 1991. - №1. - С. 84 - 91.
2. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психически больных. - М.: Медицина, 1988. - 528 с.
3. Авруцкий Г. Я., Райский В. А. Соматические маски депрессий // Терапевтический архив. - 1988. - №10. - С. 48 - 51.
4. Ангст Й., Бааструп Х., Гроф Р. О течении аффективных психозов // Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. - М.: Базель, 1970. - С. 17 - 27.
5. Бондарь В. В. Клинические особенности и типологическое деление резистентных к терапии эндогенных депрессий // Журн. невропатол. и психиатр. - 1992. - Т.92, №1. - С. 84 - 88.
6. Буйков В. А., Колмогорова В. В., Атаманов А. А. Характеристика рефрактерных депрессивных состояний в позднем возрасте и методы терапии // Актуальные вопросы терапии психических заболеваний. - Челябинск, 2000. - С. 32 - 38.
7. Вертоградова О. П. Общие принципы терапии и прогноза депрессий // Психопатологические и патогенетические аспекты прогноза и терапии депрессий. - М., 1985. - С. 5 - 10.
8. Вовин Р. Я., Аксенова И. О. Затяжные депрессивные состояния. - Л.: Медицина, 1982. - 191 с.
9. Вовин Р. Я., Аксенова И. О., Кюне Г. Е. Проблема хронизации психозов и преодоление терапевтической резистентности (на модели депрессивных состояний) // Фармакотерапевтические основы реабилитации психически больных. - М.: Медицина, 1989. - С. 151 - 182.
10. Воробьев М. И., Винникова И. М., Смирнова О. Ю. Ранняя диагностика и прогноз депрессий. - М., 1990. - 19 с.
11. Громова В. В. К вопросу о резистентности к антидепрессантам // Вопросы психофармакологии. - М., 1976. - С. 95 - 105.
12. Дикая Т. И. Длительные многолетние депрессивные состояния в форме хронических депрессий: клинико-психопатологические и динамические аспекты // Научно-практический журнал «Психиатрия». - 2004. - №5. - С. 26 - 34.
13. Дикая Т. И. К вопросу о длительных многолетних депрессиях: клинико-психопатологические особенности и дифференциация затяжных депрессий // Научно-практический журнал «Психиатрия». - 2004. - №4. - С. 48 - 54.
14. Дмитриева Т. Б., Харитоновна Н. К. О факторах, обуславливающих затяжное течение психогенных депрессий // Профилактика общественно опасных действий психически больных. - М., 1986. - С. 68 - 75.
15. Днепровская С. В. Групповая психотерапия больных затяжными депрессиями // Восстановительная терапия психически больных. - Л., 1977. - С. 80 - 89.
16. Дубницкая Э. Б. Малопрогрессирующая шизофрения с преобладанием истерических расстройств: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1979.
17. Дубницкая Э. Б. Психосоматические соотношения при депрессиях у больных с соматическими заболеваниями // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2000. - Т. 2, №2. - С. 14 - 19.
18. Ефименко В. Л. Депрессии в пожилом возрасте. - Л.: Медицина, 1975. - 184 с.
19. Жислин С. Г. Роль возрастного и соматогенного фактора в возникновении некоторых форм психозов. - М., 1956. - 226 с.
20. Затяжные депрессии при эндогенных психозах / Шаманина В. М., Ромель Т. Э., Концевой В. А., Акопова И. Л. // Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. - М.: Базель, 1970. - С. 59 - 73.
21. Зорин В. Ю. Формирующиеся в условиях стрессогенной ситуации затяжные депрессивные состояния // Журн. невропатол. и психиатр. - 1996. - №6. - С. 23 - 27.
22. К проблеме нозогений / Смулевич А. Б., Фильц А. О., Гусейнов И. Г., Дроздов Д. В. // Ипохондрия и соматоформные расстройства (под ред. А. Б. Смулевича). - М., Изд. АМН СССР, 1992. - С. 111 - 124.
23. Кильгольд П. Лечение резистентных депрессий путем внутривенного введения антидепрессантов // Журн. невропатол. и психиатр. - 1990. - Т.90, №4. - С. 53 - 56.
24. Комплексна терапія затяжних депресивних розладів із застосуванням препарату фінлепсин / Сувало Б. П., Гульній Б. М., Гуль А. Л., Вітик Л. М. // Архів психіатрії. - 2004. - Т. 10, №1 (31). - С. 27 - 28.
25. Корнетов Н. А. Психогенные депрессии (клиника, патогенез). - Томск: Изд-во Томского ун-та, 1993. - 238 с.
26. Краснов В. Депрессия как общемедицинская проблема // Наше здоровье. - 2000. - Т. 8, №2. - С. 19 - 23.
27. Кутько И. И., Мишиев В. Д., Згурская К. Т. Резистентные состояния при психофармакотерапии аффективных расстройств: предпосылки формирования, классификация, терапия // Архів психіатрії. - 2004. - Т. 10, №1 (31). - С. 196 - 199.
28. Марута Н. А. Современные депрессивные расстройства (клинико-психопатологические особенности, диагностика, терапия) // Укр. вісн. Психоневрології. - 2001. - Т. 9, №29. - С. 79 - 82.
29. Механизм возникновения терапевтической резистентности при затяжных депрессивных состояниях / Сонник Г. Т., Шульга А. И., Ивашенко Г. Е., Ковачев В. И. // Журн. невропатол. и психиатр. - 1990. - Т.90, №10. - С. 71 - 73.
30. Михайлов Б. В. Депрессии как междисциплинарная проблема современной психиатрии // Архів психіатрії. - 2004. - Т. 10, №1 (31). - С. 182 - 187.
31. Михаленко И. Н., Нуллер Ю. Л. Некоторые особенности клиники и лечения неблагоприятно текущих аффективных психозов // Вопросы клинической и организационной психоневрологии. - Томск, 1968. - С. 71 - 73.
32. Мороз С. М. Некоторые закономерности формирования резистентности депрессий // Архів психіатрії. - 2004. - Т. 10, №1 (36). - С. 105 - 108.
33. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. - СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. - 568 с.
34. Напресно О. К., Процик В. О. Особливості клініки та фармакотерапії депресій з урахуванням сучасних патофізіологічних факторів // Архів психіатрії. - 2004. - Т. 10, №1 (31). - С. 9 - 10.
35. Нуллер Ю. Л., Михаленко И. Н. Аффективные психозы. - Л.: Медицина, 1988. - 264 с.
36. Петраков Б. Д., Цыганков Б. Д. Эпидемиология психических расстройств. - М., 1996. - 133 с.
37. Пишо П. Эпидемиология депрессий // Журн. невропатол. и психиатр. - 1990. - Т.90, №12. - С. 82 - 84.
38. Подкорытов В. С., Чайка Ю. Ю. Депрессии. Современная терапия: руководство для врачей. - Харьков: Торнадо, 2003. - 352 с.
39. Подкорытов В. С., Чайка Ю. Ю. Резистентность депрессивных расстройств // Архів психіатрії. - 2004. - Т. 10, - №1 (36). - С. 138 - 141.
40. Принципы и практика психофармакотерапии / Яничак Ф. Дж., Дэвис Д. М., Прескорн Ш. Х., Айд Ф. Дж.: Пер. с англ. - К.: Ника-Центр, 1999. - 694 с.
41. Пуховский А. А. О некоторых клинико-психопатологических аспектах хронических депрессий // Журн. невропатол. и психиатр. - 1993. - Т.93, №2. - С. 68 - 73.
42. Пчелина А. Л. Вопросы клиники депрессивных и депрессивно-параноидных состояний // Журн. невропатол. и психиатр. - 1980. - №9. - С. 1371 - 1376.
43. Пчелина А. Л. Психопатология затяжных эндогенных депрессий // Журн. невропатол. и психиатр. - 1979. - №12. - С. 1708 - 1712.
44. Ротштейн В. Г. Эпидемиология депрессий // Депрессии и коморбидные расстройства. - М.: РАМН НЦПЗ, 1997. - С. 138 - 164.
45. Рохлина М. Л. Некоторые особенности течения и клиники

маниакально-депрессивного психоза в позднем возрасте // Журн. невропатол. и психиатр. – 1965. – Т. 65, №4. – С. 567-574.

46. Синицкий В. Н. Депрессивные состояния. – К., 1986. – 273 с.

47. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 429 с.

48. Темков И., Киров К. Клиническая психофармакотерапия. – М.: Медицина, 1971. – 356 с.

49. Тенденції патоморфозу афективних психозів / Скрипніков А. М., Сонник Г. Т., Ісаков Р. І., Казаков О. А. // Архів психіатрії. – 2004. – Т. 10, №1 (31). – С. 160 - 161.

50. Фильц О. О., Лобас Ю. М. Проблема нозогенії: аналіз концепції та нові аспекти // Acta Medica Leopoliensia. – 2002. – V. 8, № 3. – С. 92 – 97.

51. Чуркин А. А., Мартюшов А. Н. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. – М.: Триада-Х, 2000. – 232 с.

52. Шаманина В. М. К типологии депрессий при эндогенных психозах // Журн. невропатол. и психиатр. – 1965. – Т. 65, №3. – С. 389 - 397.

53. Шнайдер К. Клиническая психопатология. Пер. с нем. – К.: Сфера, 1999. – 236 с.

54. Штернберг Э. Я. Геронтологическая психиатрия. – М.: Медицина, 1977. – 216 с.

55. Akiskal H. S. A proposed clinical approach to chronic and "resistant" depressions. Evaluation and treatment // J. Clin. Psychiat. – 1985. – V. 46. – P. 32 – 36.

56. Akiskal H. S., Dong King, Rosenthal T. L. Chronic Depressions // J. Affect. Dis. – 1981. – №3. – P. 183 – 192.

57. Akiskal H. S., Hirschfeld R. M. A., Yerevanian B. I. The relationship of personality to affective disorders: A critical review // Arch. Gen. Psychiat. – 1983. – V. 40. – P. 801 - 810.

58. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed. 4 (DSM-IV). – Washington DC: APA Press, 1994.

59. Andrews G. et al. Why does the burden of disease persist? Relating the burden of anxiety and depression to effectiveness of treatment // Bull. WHO. – 2000. – V. 78, №4. – P. 446 – 454.

60. Angst J. Comorbidity of mood disorders: a longitudinal perspective study // Br. J. Psychiatry. – 1996. – V. 30. – P. 31 – 37.

61. Antidepressant specificity in atypical depression / Liebowitz M. R., Quitkin F. M., Steward J. W. et al. // Arch. gen. Psychiat. – 1988. – V. 45. – P. 129 – 137.

62. Asnis G. M., McGinn L. K., Sanderson W. C. Atypical depression: clinical aspects and noradrenergic function // Am. J. Psychiatry. – 1995. – V. 152. – P. 31 – 36.

63. Atypical depression among psychiatric inpatients: clinical features and personality traits / Derecho C. N., Wetzler S., McGinn L. K., Sanderson W. C., Asnis G. M. // J. Affect. Disord. – 1996. – V. 39. – P. 55 – 59.

64. Berner P., Kryspin-Exner K., Poldinger W. Therapy possibilities for therapy-resistant depression // Pharmakopsychiat. Neuro-Psychopharmacol.(Stuttg.). – 1974. – P. 189 – 193.

65. Birnbaum K. Der Aufbau der Psychose // Allg. Z. f. P. – 1919. – Bd. 75.

66. Bonner D., Howard R. Clinical characteristics of resistant depression in the elderly // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 1995. – V. 10. – P. 1023 – 1027.

67. Bratfos O., Haug J. The course of manic-depressive psychosis // Acta Psychiat. Scand. – 1968. – V. 44, №1. – P. 89 – 111.

68. Clayton, P. J., Halicas, J. A., Maurice, W. L. The depression of widowhood // Br. J. Psychiatry. – 1972. – V. 120. – P. 71.

69. Coryell W., Endicott J., Keller M. B. Predictors of relapse into major depressive disorder in a nonclinical population // Am. J. Psychiatry. – 1991. – V. 148. – P. 1353 - 1358.

70. Course and treatment of atypical depression / Nierenberg A. A., Alpert J. E., Pava J., Rosenbaum J. F., Fava M. // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – V. 59, suppl. 18. – P. 5 – 9.

71. Diagnostic and management guidelines for mental disorders in primary care: ISD – 10, chapter V, primary care version. – Hogrefe and Huber Publisher, 1996.

72. Does growing old increase the risk for depression? / Roberts R. E., Kaplan G. A., Shema S. J., Strawbridge W. J. // Am. J. Psychiatry. – 1997. – V. 154. – P. 1575 – 1579.

73. Fawcett J., Kravitz H. M. Treatment refractory depression // Common treatment problems in depression (A. F. Schatzberg, editor). – Washington, D. C., 1985. – P. 2 – 27.

74. Ginestet D. Limites d'efficacité et de tolérance des médicaments antidépresseurs // Encephale. – 1975. – №1. – P. 203 – 210.

75. Goodwin F. K., Jamison K. R. Manic-depressive illness. –

New York, Oxford. – 1990. – 938 p.

76. Guscott R., Grof P. The clinical meaning of refractory depression: A review for the clinician // Am. J. Psychiatry. – 1991. – V. 148. – P. 695 – 704.

77. Hall R. C. W., Gardne E. R., Stickney S. K. Physical illness manifesting as psychiatric disease // Arch. Gen. Psychiat. – 1980. – V. 37. – P. 989 – 995.

78. Helmchen H. Symptomatology of therapy-resistant depressions // Pharmakopsychiat. Neuro-Psychopharmacol. – 1974. – №7. – P. 156 - 159.

79. Helmchen H. Therapy resistance in depression // Problems of psychiatry in general practice (M. Gastpar, P. Kielholz, editors). – 1991. – P. 97 – 106.

80. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie, 9 Aufl. Springer. – Berlin – Heidelberg – New York, 1975. – 738 S.

81. Katz M. M. On the classification of depression: Normal, clinical and ethnocultural variations // Depression in the 1970's (R. Fieve, editor). – New York. – 1970. – P. 31.

82. Keller M. B. 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. – V. 342, №20. – P. 1462 – 1470.

83. Keshavan M. S. Jatrogenic depression // Depression and physical illness. – 1997. – P. 537 – 550.

84. Kielholz P. Diagnostik und Therapie der depressiven Zustandsbilder // Schweiz. med. Wschr. – 1957. – Bd. 87. – S. 87 – 107.

85. Kielholz P. Masked Depression. – Huber. – Berne, Stuttgart, Vienna, 1973.

86. Klein D. F. The treatment of atypical depression // Europ. Psychiatry. – 1993. – V. 8, №5. – P. 251 – 255.

87. Kretschmer E. Körperbau und Charakter. – Berlin, 1921.

88. Laage T. A. Recognizing the Drug-Resistant Patient in Anxiety and Depression // Medical Clinics of North America. – 1988. – V. 72, №4. – P. 897 – 909.

89. Lehmann H. E. Depression. Somatic treatment methods, complications, failures // Depression. Clinical, biological and physiological perspectives (Usdin G., editor). – N.Y., 1977. – P. 235 – 270.

90. Lehmann H. E. Therapy-resistant depressions. A clinical classification // Pharmakopsychiat. Neuro-Psychopharmacol.(Stuttg.). – 1974. – Jg. 7, H.3. – S. 165 – 163.

91. Levine S. The management of resistant depression // Acta psychiat. belg. – 1986. – V. 86, №2. – P. 141 – 151.

92. Liebowitz M. R., Klein D. F. Hysteroid dysphoria // Psychiat. Clin. N. Amer. – 1979. – №2. – P. 555 – 575.

93. Moller H. J., Kissling W., Baumann W. Non-response to antidepressants: Risk factors and therapeutic possibilities // Pharmakopsychiat. – 1988. – V. 21, №6. – P. 285 – 287.

94. Olie J. - P. Chronicisation des depressions et depressions résistantes // Epsilon, Dacour. – 1987. – №7. – P. 28 – 35.

95. Petrilowitsch N. Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie. – 2Aufl. – Basel, 1968. – 132 S.

96. Pichot P. Therapy resistant depressions. Methodological problems // Pharmakopsychiat. Neuro-Psychopharmacol.(Stuttg.). – 1974. – Jg. 7, H.2. – S. 80 – 84.

97. Recovery after five years of unremitted major depressive disorder / Mueller T. I., Keller M. B., Leon A. C., Solomon D. A., Shea M. T., Coryell W., Endicott J. // Arch. Gen. Psychiatry. – 1996. – V. 3. – P. 794 – 799.

98. Roose S. P. The effectiveness of antidepressants in the treatment of late-life depression // CNS disorders in primary care. – 1997. – V. 1, №3. – P. 2 – 4.

99. Rosenthal T. L., Akiskal H. S., Scott-Strauss A., Rosenthal R. H., David M. Familial and developmental factors in characterological depressions. J. Affect. Disord. 1981; 3: 183-192.

100. Walcher W. Influence possibilities on therapy-resistant late depression // Pharmakopsychiat. Neuro-Psychopharmacol.(Stuttg.). – 1974. – Jg. 7, H.4. – S. 207 - 210.

101. Weissman M. Acute and chronic depressions and depressive personality // Clinical depressions: diagnostic and therapeutic challenges (J. Frank, editor). – Baltimore, 1980.

102. Weitbrecht H. J. Die chronische Depression // Wien. Zschr. Nervenheilk. – 1967. – Bd. 24, №4. – S. 265 – 272.

103. Winokur G. New Results in Depression Research. – Berlin, 1986. – P. 238.

104. Winokur G. Unipolar depression // The Medical Basis of Psychiatry, 2nd ed. (G. Winokur, editor). – Philadelphia, W. B. Saunders, 1994. – P. 69 – 86.

105. Woodruff R. A., Goodwin D. W., Guze S. B. Psychiatric diagnosis. – London: Oxford University Press, 1974.

Поступила в редакцию 16.11.2006