

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 616.895.4

В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка

## ДЕПРЕССИЯ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины

Ключевые слова: депрессивные, невротические, соматоформные расстройства, резистентность.

К началу XXI века депрессивные, тревожные и ассоциированные с ними расстройства заняли одно из первых мест в структуре психической заболеваемости. По данным ВОЗ на 2000 г. [60] они составили около 40 % от общего количества зарегистрированных в мире психических расстройств. Отмечено, что до 20-25 % женщин и 7-12 % мужчин хотя бы один раз в жизни перенесли депрессивный эпизод, а 3-4% всего населения планеты страдает рецидивирующей депрессией [11,94,61]. Согласно исследованиям Rendon M., 1996 [88], депрессивные расстройства наблюдаются у 34% стационарных психиатрических больных и у 65% больных, находящихся на диспансерном наблюдении. В ряде эпидемиологических исследований последних лет было установлено, что в популяции панические расстройства формируются у 9-10% населения [55,23]; генерализованное тревожное расстройство у - 5,5% [38]; социальная фобия у - 3% [80]. В то же время обсессивно-компульсивным расстройством страдает 2-5,5% популяции, а субклинические проявления встречаются у 19% населения планеты [71,15,38,49]. Соматоформные расстройства, по различным данным, возникают у 0,2-2% [91] - 4% [73] населения и занимают до 25 % от всей терапевтической патологии [39].

На протяжении XX века был зарегистрирован экстенсивный рост депрессивных расстройств во всех развитых странах мира. Если в начале века они встречались в популяции с частотой в 0,2% [32], то к середине 50-х гг. этот показатель возрос до 4,3-5,7%, к середине 60-х гг. он увеличился до 11,2-14%, а в 90-е гг. депрессия встречалась уже у 15-20% населения [30,32]. При этом количество депрессивных больных, получавших стационарное лечение, увеличилось с 8% в 1914г. [33] до 34% в 1996 г. [88]. Подобный рост заболеваемости невозможно объяснить одним лишь улучшением диагностики депрессий. По-видимому, эта динамика отражает глобальный процесс общей трансформации психической патологии.

Как известно, депрессивная, тревожная, обсессивно-компульсивная, ипохондрическая, соматоформная симптоматика по своей психопатологической структуре относится к различным регистрам психической патологии. Однако, как показывает ежедневная клиническая практика, эти психопатологические феномены зачастую сосуществуют. В традиционной отечественной психиатрии для объяснения родства «депрессии», «фобии», целесообразности их рассмотрения в рамках единой нозологической единицы был применен синдромологический принцип. Еще Кан-

нах Ю.В. [17] в 1914 описал гипотимическую, апатическую, астеническую, ипохондрическую, психопатическую и дипсоманическую циклотимию. Рыбаков Ф.Е. (1914) [33] дополнил данную классификацию тревожным, обсессивным и дромоманическим типами депрессии. В классификации Авербуха Е.С. (1962) [1] были описаны меланхолический, тревожно-депрессивный, астено-депрессивный, депрессивно-деперсонализационный, обсессивно-депрессивный, депрессивно-ипохондрический варианты депрессии. По Мосолову С.Н. (1995) [27] возможны следующие типы депрессивного синдрома: гипотимный, астенический, апатический, тревожный, маскированные депрессии (с сомато-вегетативной, алгической и инсомнической картиной) и депрессии с гетерономной симптоматикой (обсессивной, ипохондрической, бредовой). Тиганов А.С. (1997) [42] кроме перечисленных, выделил еще дисфорический тип депрессии.

Как следует из приведенных классификаций депрессий, практически все типы депрессивных синдромов были описаны еще в начале XX века. Мы не нашли убедительных сведений о характере распространенности того или иного депрессивного синдрома в начале столетия, кроме данных Рыбакова Ф.Е. (1914), который оценивал частоту классической меланхолической депрессии в 21% [33]. В настоящее время, по различным данным [46,42,25], меланхолическая депрессия встречается у 10,3-18,4% больных, тревожная - у 13,3-21,1%, анестетическая - у 11,9%, адинамическая - у 5,5-26,3%, дисфорическая - у 7,7-10,2%, ипохондрическая - у 27,3%, бредовая - у 22,7% и обсессивная - у 4,7% больных. Но, с другой стороны, Тиганов А.С. [42] оценивает частоту всех гетерономных депрессий (ипохондрических, обсессивных, бредовых) в 19,7%. Из приведенных данных напрашивается вывод о том, что удельный вес практических всех депрессивных синдромов (кроме обсессивного) примерно одинаков.

В англо-американской психиатрии, традиционно стоящей на кластерном принципе, сформулирована концепция «расстройств депрессивного спектра» [70]. Согласно данной теории между типичной униполярной депрессией и тревогой находится целый континуум переходных форм. В этот континуум входят панические атаки, фобии, обсессивно-компульсивные, импульсивные (трихотиломания, клептомания и другие расстройства самоконтроля) расстройства, нервная анорексия и булимия, ипохондрические, соматоформные расстройства, дистимия, наркомания, а также тики и синдром дефицита внимания у детей.

При этом, относительным критерием разграничения тревожных и депрессивных расстройств является фактор реактивности – аутохтонности. В теоретическом же плане концепция расстройств депрессивного спектра объясняется принципом «коморбидности» и подтверждается биохимическими, генетическими исследованиями, а также положительным терапевтическим эффектом при применении тимоаналептических средств. Под коморбидностью понимается возникновение однотипных стержневых симптомов, обладающих определенным стереотипом развития, в рамках различных диагностических конвекциональных классов. Именно классов, а не синдромов [54]. Существование таких стержневых симптомов, например «депрессии» и «тревоги», может быть объяснено их внутренним сродством, взаимной предрасположенностью или искусственной дихотомией единого сложного синдрома. Следовательно, проблема коморбидности в рамках синдромально-нозологического направления в психиатрии лишена смысла, а само понимание синдрома в «нозологической» и «кластерной» психиатрии не совпадает.

McElroy S. [82], со ссылкой на Hamilton M., отмечает, что тревожная и депрессивная симптоматика существует у 83-96 % больных. При проведении многочисленных исследований было установлено, что 30-56% больных большим депрессивным расстройством удовлетворяли критериям генерализованного тревожного расстройства [66,90]; 40-87% - панического расстройства [66,74,80]; 32-42% - критериям специфических фобий [90]. По данным Ветроградской О.П. [8] у 67,7% больных развитию панических атак предшествовала депрессивная симптоматика, а у 34,3% депрессия развилась в последующем. У 35-80% больных, отвечающих критериям большого депрессивного расстройства, была также выявлена обсессивно-компульсивная симптоматика [87,90,82]. При этом у 55,6% больных, страдающих обсессивно-компульсивным расстройством, манифестации обсессий предшествовала депрессивная симптоматика [8]. В то же время, около 30-60 % больных с большим депрессивным расстройством отвечают критериям соматоформных расстройств: соматизированным, ипохондрическим, болевым, вегетативным [62,78,70]. По данным McElroy S. [82] у 20 % больных с импульсивными расстройствами и у 50-75% с нервной анорексией или булимией наблюдается отчетливая депрессивная симптоматика. В 25-50 % случаев депрессивная фаза развивается на фоне дистимии (т.н.«двойная депрессия») [73]. В 20-55% случаев депрессивный эпизод начинается с расстройств адаптации [40,97].

Несмотря на высокую эффективность антидепрессантов, в среднем 30-60% больных с патологией, относящейся к расстройствам депрессивного спектра, оказываются резистентны к проводимой тимоаналептической терапии [81,84]. Согласно общепринятым критериям [27,49], депрессия считается резистентной, если в течение двух последовательных курсов (по 3-4 недели) адекватной монотерапии фармакологическими различными препаратами, отмечается отсутствие или недостаточность клинического эффекта (редукция симптоматики по шкале Гамильтона или Монгомери составляет менее 50 %). Оценка эффективности антидепрессивной терапии [29] предполагает следующие критерии: уменьшение степени выраженности

депрессивной симптоматики по шкале Монгомери на 50% соответствует достаточному эффекту, на 21-40% - умеренному эффекту и менее 21% - незначительному эффекту. Адекватной дозой антидепрессанта считается доза эквивалентная 200 мг имипрамина [57] или 200-300 мг amitриптилина [27,59].

Следует различать абсолютную (истинную, первичную, генетическую) резистентность, возникающую ко всем фармакологическим и немедикаментозным средствам, и псевдорезистентность (вторичную, приобретенную), формирующуюся только к определенным препаратам и их сочетаниям, а также резистентность, связанную с какими-либо побочными эффектами. Thase M.E., Rush A.J. (1997) [93] выделяет пять стадий резистентности. Первая стадия – неэффективно адекватное лечение одним антидепрессантом любой фармакологической группы (эффект отсутствует у 35-40% больных [49]). Вторая стадия – неэффективно адекватное лечение двумя антидепрессантами различных фармакологических групп (эффект отсутствует в 35-50% случаев [89,59]). Третья стадия – неэффективно адекватное лечение антидепрессантом в комбинации с литием или другим нормотимиком (эффект отсутствует в 52-72% [83]). Четвертая стадия – неэффективно адекватное лечение гетероциклическим антидепрессантом и тимоаналептиком обратимым ингибитором MAO или литием и ИМАО (эффект отсутствует в 40% случаев [77]). Согласно Яничак Ф. [49] с обратимыми ИМАО нельзя сочетать дезипрамин, нефазадон, ремерон, венлафаксин и СИОЗС. Пятая стадия – отсутствие эффекта при проведении курса ЭСТ (эффективность – 50-84% [51,86]), что фактически является критерием отграничения истинной и псевдорезистентности.

Проблема резистентных к терапии состояний тесно связана с фундаментальными характеристиками болезненного процесса – с фактором течения и формированием негативной (дефицитарной) симптоматики. За период с 1945 по 2000 год количество затяжных депрессий продолжительностью до двух лет увеличилось с 20 до 45 % случаев [79,60]. А по данным Akiskal H. (цит. по Вовину Р.Я., 1989) [11] неблагоприятное течение депрессивного синдрома возросло в период с 1912 по 1975 годы с 5 до 15-28% от всех случаев. В 10-18% случаев, не смотря на адекватную терапию, депрессии приобретают хроническое течение, продолжительностью более двух лет [54,68,52]. У 45% больных формируются лишь непродолжительные (до 6 месяцев) ремиссии [72,92]. При этом, у 70-85 % больных, перенесших депрессивный эпизод, в последующем развиваются рецидивы [54], на первом году ремиссии у 21 % больных, на втором году – у 32 % и на третьем году ремиссии - у 35% больных [85]. С 1961 по 1971 гг. повторные, в течение одного года, поступления в стационар депрессивных больных возросло с 6 до 29 процентов [41]. По данным Нуллера Ю.Л. [28] хроническое течение свойственно обсессивным и ипохондрическим депрессиям, среди которых оно встречается у 71% больных. Затяжным течением отличаются также тревожные (у 17% больных) и адинамические (у 34% больных) депрессии [45]. Обсессивно-компульсивные расстройства в 41-55 % случаев также обладают хроническим течением [38]. Хроническое течение характерно для панических и фобических расстройств - у 70% и у 77,3% больных

соответственно [23]. При этом, у 18,3% больных динамика фобического синдрома носит прогрессивный характер [34]. Отдельное упоминание заслуживает вопрос о спонтанной длительности депрессивной фазы. Рыбаков Ф.Е. (1914) [33] считает, что средняя продолжительность депрессивной фазы составляет 6-9 месяцев. В то же время он описывает случаи как с более длительными - затяжными (до 2-5 лет), так и транзиторными (около 1 недели) фазами. По данным Kupfer D.J., Frank E. на 1992 г. [76] предположительная спонтанная длительность депрессивной фазы также составляет 4-9 месяцев.

При рассмотрении проблемы негативных расстройств, формирующихся у больных с депрессивной патологией, следует различать сохраняющиеся аутохтонные колебания аффекта, изменения личности и собственно негативные симптомы. В 30-е гг. XX ст. «выздоровление» больных страдающих МДП наступало в 70-80% случаев [7,12,48]. В настоящее время полные ремиссии при депрессивных расстройствах формируются лишь у 36-41% больных [46,35]. По различным данным [5,10,35,56,27,83,63,40] у 20-47% больных униполярной депрессией в ремиссиях сохраняются стертые аутохтонные депрессивные фазы. У 45-65% больных в ремиссиях формируются невротические черты, соматизация по типу соринг-эффекта и депрессивное развитие личности в виде своеобразного «стиля жизни». В ремиссиях у 65-71% больных депрессивными расстройствами наблюдается негативная симптоматика в виде снижения активности по астеническому или адинамическому типу [35,16] на фоне неспецифической редукции энергетического потенциала Huber'a G. [37] и «вигильности сознания» Еу'а А. (снижение уровня синтетического мышления, нарушение концентрации внимания) [43]. Смулевич А.Б. (2001) [39], со ссылкой на Watson D., описывает так называемую «негативную аффектацию» - анестезию, «депрессивную девитализацию», ангедонию и адинамию. Кроме того, Бирюкович П.В. [6] к негативным симптомам эндогенной депрессии отнес разнообразные расстройства, связанные со снижением тонуса вегетативной системы, которые возникают на этапе ремиссии у 29% больных.

Необходимо особо подчеркнуть, что «резистентность» и «затяжное течение» это не тождественные, а различные взаимоперекрывающиеся биологические процессы. Если первое понятие относится к реактивности организма, то второе - отражает тип течения самого болезненного процесса. Как следует из анализа литературных данных, говорить об однозначном и достоверном снижении резистентности депрессий к тимоаналептической терапии, несмотря на новые эффективные фармакологические средства, затруднительно. В 30-е гг. XX ст. неудовлетворительный эффект от проводимой терапии (ЭСТ, рентгенотерапия, амиталовый сон, сульфазин, опиаты, барбитал и пр.) составлял 20-30% [7,12,48]. С появлением первых трициклических антидепрессантов к 60-ым гг. резистентные к тимоаналептической терапии депрессии составляли те же 20-30% [1,41,46,36]. А к концу 90-х гг. этот показатель, по различным данным [52,59,95,72,53], составил даже 25-35%. Причем, у 10-18% больных резистентность обнаруживалась ко всем видам терапии [54,68,52,49], у остальных же пациентов резистентность преодолевалась применением

более адекватных методов терапии.

Что касается так называемой гетерономной симптоматики, то, согласно эпидемиологическим исследованиям, неудовлетворительный терапевтический эффект при дистимиях и «двойных депрессиях» составляет 40-70% [77,91]; при тревожных расстройствах - 40% [53,55], при фобиях - 50% [49], при обсессивно-компульсивном расстройстве у 50-60% пациентов [23,71]. В отечественной психиатрии изучение резистентности проводилось в зависимости от клинико-психопатологической структуры депрессивного синдрома. В авторитетных исследованиях [11,4,42] было доказано, что высокой резистентностью обладают гетерономные депрессивные синдромы: анестетический, депрессивно-фобический и сенесто-ипохондрический - в 50-70% случаев. Доля же резистентных случаев при тоскливых, тревожных, адинамических, соматизированных и дисфорических вариантах депрессивного синдрома составляет 20-40% [27,42,26]. Однако, по данным Nirpius H. (1970) [67], гетерономные симптомы с одинаковой частотой наблюдаются как у резистентных к терапии больных, так и у нон-респондеров.

Для лечения резистентных психозов, в том числе и депрессивных, с начала XX века применялись разнообразные методы биологической терапии: ЭСТ, сульфазинотерапия (Schroeder-Knud, 1924); рентгенотерапия (Ратнер Я.А., 1924). С 1956 г. (Эй А., Дешан А., Бернар Е.) в психиатрии с той же целью применяется краниocereбральная гипотермия, с 1948 г. разгрузочно-диетическая терапия (Николаев Ю.С.), а с 1977 г. (Wagemaker) методы экстракорпоральной детоксикации - гемодиализ и плазмаферез. Кроме того, в настоящее время для преодоления резистентных к тимоаналептической терапии депрессивных состояний используются различные методы биологической терапии: ЭСТ, частичная депривация сна, гипобарическая оксигенация, люкс-терапия, микроволновая резонансная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция левой префронтальной зоны коры, латеральная терапия, парная микрополяризация, внутрисосудистое лазерное облучение крови, иглорефлексотерапия [3,4,9,10,20,21,44,64]. При этом, доказанным эффектом в отношении резистентных депрессий обладают электросудорожная терапия - в 50-65% случаев [50,69] и плазмаферез - в 65% случаев резистентных депрессий [24,31].

С точки зрения общей патологии [14] резистентность - это фундаментальная биологическая характеристика живого организма. Резистентность является частным случаем реактивности организма и понимается как степень устойчивости организма к тому или иному патогенному (условнопатогенному) фактору. Иными словами, если реактивность - это совокупность всех возможных, присущих организму способов реагирования на изменения условий внешней или внутренней среды, то резистентность - это индивидуальный выбор того или иного пути адаптивных реакций, конкретный защитно-приспособительный ответ организма. Резистентность является не абсолютной, а относительно целесообразной, будучи адаптивной на суборганизменном уровне, для организма в целом она может приводить к неблагоприятным последствиям. Например, резистентность к антидепрессанту, как к условнопатогенному фактору, носит

адаптивный характер по «невыгодному» для больного человека защитно-компенсаторному типу. Резистентность - генетически детерминированный процесс, сохраняющийся иммунологической и нейрональной и разворачивающийся на суборганизменном, организменном, популяционном (групповом) и видовом уровнях. С резистентностью тесно связано понятие толерантности, т.е. индукции ферментов и снижение плотности рецепторов, возникающие в ответ на введение лекарственных веществ. Толерантность может быть генетически детерминированной и приобретенной. Приобретенная толерантность наиболее изучена у опиатов, но возможна и при приеме других лекарственных веществ [18,22]. Так как резистентность бывает групповая и популяционная, то вполне возможна групповая толерантность к лекарственным веществам. Например, чем объяснить, такой известный из повседневной практики факт как значительное снижения эффективности антипсихотического действия ряда нейролептиков, в частности, аминазина, наблюдающееся даже у первичных больных на протяжении последнего десятилетия.

Рассматривая проблему резистентных к терапии депрессий, следует признать, что это чрезвычайно сложное явление, связанное, по меньшей мере, с четырьмя группами различных факторов.

I. Резистентность, связанная с процессом терапевтического вмешательства.

1. Абсолютная, генетически детерминированная резистентность ко всем медикаментозным и немедикаментозным методам терапии. Встречается у 10-18 % больных [27,49,52].

2. Генетически детерминированная толерантность к определенным антидепрессантам, вследствие индивидуальных особенностей метаболизма. Встречается у 15-17 % больных [59,72,95].

3. Конкурентное взаимодействие антидепрессантов с другими веществами, снижающее терапевтический эффект: кортикостероиды, антагонисты Ca<sup>+</sup> каналов, барбитураты, нестероидные анальгетики, препараты наперстянки [19,27].

4. Неадекватное назначение антидепрессантов, несоблюдение пациентами режима терапии. По данным на 1996 г. встречается не менее чем у 50 % больных [49].

II. Резистентность, связанная с патофизиологическими факторами.

5. Наличие сосудистых, эндокринных, других интеркуррентных заболеваний, психогенных расстройств, органического церебрального фона и инволюционного периода. [11,13,19,27,67].

6. Нециклоидная конституция: шизоидные, истерические, сензитивные, ипохондрические, ананкастные, паранойяльные черты личности и гетерогенная наследственная отягощенность [11,19,27,67], что, по видимому, и составляет так называемый дефект темперамента [96] при «периодических дегенеративных психозах» старых авторов.

7. Наличие неблагоприятной социальной ситуации [11,19,27].

III. Резистентность, связанная с самим болезненным процессом.

8. Формирование негативной симптоматики: неспецифическое снижение энергетического потенциала [37], негативная аффектация [39], резидуальные

астенические состояния [16], нажитая реактивная лабильность [46], психопатоподобные или депрессивные изменения личности [37,46].

9. Затяжной или хронический тип течения депрессивного синдрома с циркулярностью в ремиссиях и медленно нарастающей прогрессивностью с формированием «депрессивного стиля жизни» [35].

10. Устойчивость гетерономных симптомов: обсессивного, ипохондрического, деперсонализационного. При этом остается непонятным генез, например, затяжной обсессии: она обладает устойчивостью как симптом, как регистр психической патологии, или как компенсаторный механизм?

IV. Резистентность, связанная с популяционными закономерностями.

11. Связанная с глобальной фазностью психической патологии.

Известно, что по мере развития цивилизации, происходит медленное, но постоянное изменение не только клинической картины конкретного заболевания (патоморфоз), но и самой структуры заболеваемости. Это и эпидемии сифилиса и проказы в европейских странах в XIII и в XIV-XV вв., и появление СПИДА в XX веке. Это и почти что полное исчезновение прогрессивного паралича к 60-м гг. XX столетия и резкий рост неврозов с начала прошлого века. В 1988 г. (Hare E.) [65] была сформулирована гипотеза «новизны» шизофрении. Автор, на основе анализа большого количества документальных источников, пришел к выводу, что психическая патология, которую можно было бы квалифицировать как «везаническую» (шизофреническую), в ведущих европейских странах, резко возросла с начала XIX столетия.

Проведенный нами анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что с конца 50-х гг. XX века среди населения экономически развитых стран резко возросла заболеваемость депрессивными расстройствами. При этом с одной стороны, по сравнению с началом века новые синдромальные формы депрессии не возникли, различные депрессивные синдромы в популяции встречаются с примерно равной частотой, определенных данных о возрастании удельного веса какого-либо депрессивного синдрома нет. С другой стороны, течение депрессивного синдрома приобрело тенденцию к хронификации, без изменения спонтанной длительности фаз, но с формированием непродолжительных, низкого качества ремиссий и медленно нарастающей прогрессивностью по типу астено-депрессивного развития. Кроме того, по сравнению с допсихофармакологической эрой, применение антидепрессантов не вызвало существенных изменений в долгосрочном прогнозе депрессий. В то же время антидепрессивная терапия способствует более быстрой редукции наиболее «опасных» и ярких симптомов, что согласуется с данными Ciompi L., 1980 [58] по отношению к шизофрении. Количество же резистентных к терапии депрессий существенно не изменилось и составляет от 20 до 30 % от всех депрессивных состояний, что свидетельствует о необходимости поиска новых биологических методов их лечения.

12. Резистентность, связанная с культуральными факторами.

Резкий рост депрессивной патологии, возникший с конца 50-х гг. XX совпал с трансформацией «запад-

ного общества» из индустриальной в постмодернистскую культуру. Данное совпадение нам представляется не случайным. Ведь эпоха постмодерна характеризуется разрушением традиционного стиля жизни. Происходит постепенное вытеснение человека из реального общения в виртуальные миры, что, по-видимому, способствует формированию у него дерессивного мировоззрения.

В заключение мы хотим отметить, что понимание бредового и депрессивного расстройств в качестве болезней цивилизации не лишено основания. Если шизофрения распространилась в период индустриального общества, то депрессия является болезнью постмодернистской цивилизации. И если динамика шизофрении характеризуется тенденцией к приобре-

тению приступообразного течения с трансформацией клинического содержания от бреда одержимости к бреду особого значения и воздействия [47], то трансформация депрессивных расстройств происходит в сторону их хронификации и изменения болезненной симптоматики от идей самообвинения к депрессивному стилю жизни.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности поиска новых и модернизации известных методов биологической терапии депрессивных расстройств. Предложенную же схему резистентности необходимо учитывать при разработке более эффективных моделей медико-социальной реабилитации психически больных, повышения качества их жизни и уровня реинтеграции в обществе.

*В.С. Підкоритов, Ю.Ю. Чайка*

## ДЕПРЕСИЯ ТА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ

Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України

У статті, на підставі літературних джерел, проаналізовані деякі епідеміологічні показники розладів депресивного спектру: розповсюдженість, синдромальна структура, тип перебігу, ефективність терапії. Порівняні показники на початок, середину та кінець ХХ ст. Запропонована класифікація факторів які підвищують резистентність депресії до терапії. (Журнал психіатрії та медичної психології. - 2002. - № 1 (9). - С. 118-124)

*V.S. Podkoritov, U.U. Chayka*

## DEPRESSION AND RESISTANCE

Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of AMS of Ukraine

In the article some epidemiological characteristics of depressive disorders' spectrum based on the literary data are analysed: prevalence, syndromal frame, type of current, efficiency of therapy. It were compared the data on a beginning, middle and end of the XX century. The classification of the factors influencing on resistance of depressions to therapy is offered. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. - 2002. - № 1 (9). - P. 118-124)

### Література

1. Авербух Е.С. Депрессивные состояния. – Л., 1962. – 193 с.
2. Авруцкий Г.Я., Прохорова И.С., Райский А. Роль соматических факторов в клинике и терапии так называемых маскированных депрессий. // Журн. невропатолог. и психиатр. – 1987. - № 4. – С. 29-38.
3. Авруцкий Г.Я., Недува А.Л. Лечение психически больных. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
4. 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.
5. Аксенова И.О., Зубков Е.В., Кюне Г.Е. О некоторых подходах у дифференцированной терапии в ремиссиях после перенесенного затяжного депрессивного состояния. // Профилактическая и противорецидивная терапия психических заболеваний. – Л., 1986. – С. 75-81.
6. Бирюкович П.В., Синицкий В.Н., Ушеренко Л.С. Циркулярная депрессия. – К.: Наукова думка, 1979. – 324 с.
7. Быховская М.В. Влияние сульфазинового лечения на различные формы душевных заболеваний и на основы психопатологического синдрома // Труды 1-й московской психиатрической больницы. – М. – 1939. – Вып. 2. – С. 268-286.
8. Ветроградова О.П. Тревожно-фобические расстройства и депрессия. // Тревога и обсессии. – М., РАМН НЦПЗ, 1998. – С. 113-131.
9. Вовин Р.Я., Фактурович А.Я. Депривация сна как метод лечения эндогенных депрессий // Журн. невропатол. и психиатр. – 1985, № 3. – С. 140-159.
10. Вовин Р.Я. Клинические эффекты при психофармакологическом лечении // Фармакотерапевтические основы реабилитации психически больных. – М.: Медицина, 1989. – С. 10-34.
11. Вовин Р.Я., Аксенова Л.И., Кюне Г.Е. Проблема хронизации психозов и преодоление терапевтической резистентности (на модели депрессивных состояний) // Фармакотерапевтические основы реабилитации психически больных. – М.: Медицина, 1989. – С. 151-181.
12. Гальбо Э.З., Чернина М.П. Рентгенотерапия депрессивных состояний маниакально-депрессивного психоза // Труды 1-го Украинского съезда невропатологов и психиатров. – Харьков. – 1935. – С. 414-424.
13. Жислин С.Г. Очерки клинической медицины. – М.: Медицина, 1965. – 320 с.
14. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – С. 47-83.
15. Зохар Дж. Новые направления исследования обсессивно-компульсивного расстройства: практические клинические приложения. // Тревога и обсессии. – М., РАМН НЦПЗ, 1998. – С. 33-53.
16. Иванов М.В., Рыбак Ю.Е., Штемберг К.С. Проблема дефектных состояний в клинике аффективных психозов. // Шизофренический дефект. – СПб., 1991. – С. 30-49.
17. Каннабих Ю.В. Циклотимия, ее симптоматология и течение. – М., 1914. – 419 с.
18. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х тт. – Т.1: Пер. с англ. – М.-СПб.: Бином, 1998. – С. 12-100.
19. Крыжановский А.В. Циклотимические депрессии. – К., 1995. – 271 с.
20. Кутько И.И., Стефановский В.А., Букреев В.И. с соавт. Депрессивные расстройства. – К.: Здоровье, 1992. – 130 с.
21. Кутько И.И., Царицкий В.И., Бачериков А.Н., Павленко В.В. Нетрадиционные методы лечения эндогенных психозов. – К.: Здоровье, 1992. – 138 с.
22. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: в 2-х тт. – Т.1: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1991. – С. 11-264.

23. МакГлинн Т.Дж., Метклаф Г.Л. Диагностика и лечение тревожных расстройств: Пер. с англ. М., 1989. – 91 с.
24. Малинин Д.И., Неудва А.А., Куркази Э.Э. с соавт. Плазмаферез как средство преодоления резистентности к психотропным средствам у больных с обсессивно-компульсивными расстройствами // Тревога и обсессии. – М., РАМН НЦПЗ, 1998. – С. 229-232.
25. Марута Н.О., Мишиев В.Д. Сучасні форми депресивних розладів // Архів психіатрії. – 2001. - № 4(27). –С. 76-80.
26. Мишиев В.Д. Дифференциальная психофармакотерапия депрессивных состояний различной этиологии. // Журн. психиатр. и мед. психологии. – 1998. - № 1 (4). – С. 78-87.
27. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. –СПб: Медицинское информационное агенство, 1995. – 568 с.
28. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. – Л.: Медицина, 1988. – 264 с.
29. Пантелева Г.П., Абрамова Л.И. Ингибиторы обратного захвата серотонина в лечении типов эндогенных депрессий. // Журн. неврол. и психиатр. – 2000. – Т.100. - № 3. – С. 36-41.
30. Петраков Б.Д., Цыганков Б.Д. Эпидемиология психических расстройств. – М., 1996. – 133 с.
31. Пішель В.Я. Деякі механізми терапевтичної дії плазмаферезу при ендогенних психозах // Архів психіатрії. – 2001. - № 1-2 (24-25). –С. 89-91.
32. Ротштейн В.Г. с соавт. Эпидемиология депрессий // Депрессии и коморбидные расстройства. –М.: РАМН НЦПЗ, 1997. – С. 138-164.
33. Рыбаков Ф.Е. Циклофрения // Труды психиатрической клиники Императорского Московского университета. – М., 1914. - № 2. – С.1-182.
34. Сергеев И.И., Шмилович А.А., Бородин Л.Г. Условия манифестации, клинико-динамические закономерности. феноменология фобических расстройств. // Тревога и обсессии. – М., РАМН НЦПЗ, 1998. – С. 78-96.
35. Сеницкий В.Н. Депрессивные состояния. – К.: Наукова думка, 1986. – 272 с.
36. Смуглевич А.Б., Воробьев В.Ю., Завидовская Г.И. Вопросы дифференциальной терапии фазно протекающих депрессий. // Журн. невропатолог. и психиатр. – 1974. - № 6. – С. 912-918.
37. Смуглевич А.Б., Воробьев В.Ю. Психопатология шизофренического дефекта. //Журн. невропат. и психиатр. – 1988. –Т.88. - № 9. – С. 100-105.
38. Смуглевич А.Б., Ротштейн В.Г., Козырев В.Н., с соавт. Эпидемиологическая характеристика больных с тревожно-фобическими расстройствами. // Тревога и обсессии. – М., РАМН НЦПЗ, 1998. – С. 54-66.
39. Смуглевич А.Б. Депрессии в общей медицине. – М., 2001. – 252 с.
40. Собенников В.С. Соматоформные, депрессивные и тревожные расстройства. Сообщение 3. // Российский психиатрический журнал. – 2001. - № 2. – С. 23-27.
41. Темков И., Киров К. Клиническая психофармакология: Пер. с болг. – М.: Медицина, 1971. – 354 с.
42. Тиганов А.С., Эндогенные депрессии: вопросы классификации и систематики // Депрессии и коморбидные расстройства. – М.: РАМН НЦПЗ, 1997. – С. 12-26.
43. Целибева Б.А. Психические нарушения при соматических заболеваниях. –М.: Медицина, 1972. – 278 с.
44. Чуприков А.П., Линева А.Н., Марценковский И.А. Латеральная терапия. – К.: Здоров'я, 1994. – 176 с.
45. Шаманина В.М., Ромель Т.Э., Концевой В.А., Аюпова И.Л. Затяжные депрессии при эндогенных психозах. // Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. – М., 1970. – С. 59-74.
46. Штернберг Э.Я., Рохлина М.Л. О некоторых клинических особенностях депрессий позднего возраста. // Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. – М., 1970. – С.41-52.
47. Юрьева Л.Н. История. Культура. Психические и поведенческие расстройства. – К.: Сфера, 2002. – 314 с.
48. Ягодка П.Н., Ильинская А.А. О лечении душевных заболеваний прерывистым сном посредством амитал-натрия // Труды 1-й московской психиатрической больницы. – М. – 1939. – Вып. 2. – С. 85-126.
49. Яничак Ф.Дж., Дэвис Д.М., Айд Ф.Дж. Принципы и практика психофармакотерапии: Пер. с англ. – К.: Ника-Центр, 1999. –694 с.
50. Adler G., Achenbach C. Verbal perseveration after right-unilateral ECT. // Eur. Psychiatry. – 2001. – N 16. – P. 75-78.
51. Almeida de L.A. et al. Electroconvulsoterapia. Estudio retrospectiva de 50 casos no HC-UNICAMP. // J. Bras. Psiquit. – 1999. – Vol. 48, N 11. – P. 493 – 498.
52. Altamura A.C., Percudani M. The use of antidepressants for long-term treatment of recurrent depression. // J. clin. Psychiat. – 1993. – Vol. 54, N 8. – P. 29-38.
53. 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. – Vol.78/ - N 4. – P.446-454.
54. Angst J. et al. Recurrent brief depression. A new subtype of affective disorder // J. affect. Disord. – 1990. – N 19. – P. 87-98.
55. Angst J., Wicki W. The epidemiology of frequent and less frequent panic attacks // Psychopharmacology of panic. – N.Y., 1993. – 24 p.
56. Black D.W. et al. The importance of axis II in a patients with major depression // J. Affect. Dis. – 1988. – Vol. 14, N 2. – P. 15-32.
57. Bollini P. et al. Effectiveness of antidepressants. // Brit. J. Psychiatry. – 1999, 174, 297-303.
58. Ciompi L. The natural history of schizophrenia in the long run // Brit. J. Psychiatry. – 1980. – N 136. – P. 413-420.
59. Cowen P.J. Pharmacological management of treatment-resistant depression. // Advances in Psychiatric Treatment. – 1998. – Vol. 4. – P. 320-327.
60. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders // Bull. WHO. – 2000. – Vol. 78. – N 4. – P. 413 – 426.
61. Depression guideline panel. Depression in primary care. Diagnosis and detection. Clinical practice guideline. – Rockville, US Dpt. of Health Care. – 1993. – Vol. 1. – 125 p.
62. Dworkin S.F. et al. Multiple pains and psychiatric disturbance // Arch. gen. Psychiatry/ - 1990. – Vol.47. – P. 239-244.
63. Goel N. et al. Summer mood in winter depressives. Validation of a structured interview. // Depress. and Anxiety. – 1999. – Vol. 9, N 2. – P. 83-91.
64. Grisar N. Transcranial Magnetic Stimulation in mania. A controlled study. // Am. J. Psychiatry. – 1998. – N 155. – P. 1608-1610.
65. Hare E. Schizophrenia as a recent disease // Brit. J. Psychiatry, 1988. – Vol.153. –P. 521-531.
66. Hecht H. et al. Anxiety and depression in a community sample // J. affect. Disorder. – 1990. – Vol. 18. – P. 1387-1394.
67. Hippus H. Синдромальная структура курабельных и резистентных к терапии депрессий. // Депрессии. Вопросы клиники, психопатологии, терапии. – М., 1970. – С. 129-136.
68. Helmchen H. Therapy resistance in depression. // Problems of psychiatry in general practice. – 1991. – P. 97-106.
69. Harald A. et al. Continuation Pharmacotherapy in the Prevention of Relapse Following Electroconvulsive Therapy. // JAMA. – 2001. – N 285. – P. 1299-1307.
70. Hudson J., Pope Y. Affective spectrum disorder. // Amer. J. sychiat. – 1994. – Vol. 147, N 5. – P. 552-564.
71. Katz R.J. et al. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder // Biol. Psychiatry. – 1990. – Vol.28. – P. 401-414.
72. Keller M.B. Course outcome and impact on the community // Acta psychiat. scand. – 1994. – Vol. 89. – P. 24-34.
73. 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. – Vol.342. – N 20. – P. 1462 – 1470.
74. Klein D.E. The diagnosis and drug treatment of psychiatric disorder. – Baltimore, 1969. – P. 23-42.
75. Klein D.F. The treatment of atypical depression. // Europ. Psychiatry. – 1993. – Vol. 8, N 5. – P. 251-255.
76. Kupfer D.J., Frank E. The minimum length of treatment for recovery // Perspectives in psychiatry. – 1992. – Vol. 3. – P. 135-139.
77. Lapiere Y.D. Pharmacological therapy of dysthymia // Acta. psychiatry. scand. – 1994. – Vol. 89. – P. 42-48.
78. Lecrubier Y. Depression in medical practice // WPA Bull. on depression. – 1993. – Vol.1. – P. 1-2.
79. Levin S. The management of resistant depression. // Acta. psychiatry belg. – 1986. – Vol. 86, N 2. – P. 141-151.
80. Lydiard R.B. Comorbidity of panic disorder, social phobia and major depression // Controversies and convention in panic disorder / AEP symp, 1994. – P. 12-14.
81. Maria A. Inadequacy of Antidepressant treatment of patients with major depression who are at risk for suicidal behavior. // Am. J. Psychiatry. – 1999. – N 156. – P. 190-194.
82. McElroy S. Comorbidity of depression / New direction of drug therapy of mental disorders. – Indianapolis, 1994. – P. 56-89.
83. Mukhtar A., Moriss R. Assessment and Management of Rapid-Cycling Bipolar Affective Disorder. // Advances in Psychiatric Treatment. – 1997. – Vol.3, N 6. – P. 367-373.
84. Nierenberg A.A. Treatment-resistant depression in the age of serotonin // Psychiatry Ann. – 1994. – Vol. 24, N 5. – P. 217-219.
85. Post R.M. et al. Modeling of affective illness // Depression as a lifetime disorder. – Lundbeck, 1994. – P. 29-51.
86. Prudic J. et al. Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. // Psychiatry Research. – 1990. – Vol. 31. – P. 287-296.
87. Rasmussen S.A., Tsuang M.T. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. // J. clin. Psychiatry. – 1984. – Vol.45. – P. 450-457.
88. Rendon M. et al. APA Annal. Meeting. – 1994. – N 4. – P. 21-31.
89. Rothschild A.J. et al. Efficacy of the combination therapy in the treatment of psychotic depression. // J. Clin. Psychiatry. – 1993. – Vol. 54. – P. 338-342.
90. Rouillon F., Chignon J.M. Psychiatric comorbidity of anxiety disorders in the year 2000. – Proceedings of the meeting held in Paris 9.06.1992. – P. 26-34.
91. Shader R.I. Manual of psychiatric therapeutic. – Washington, 1994. – P. 110-117.
92. Simon G.E. Long-term prognosis of depression in primary

care. // Bull. WHO. – 2000. – Vol. 78. – N 4.- P. 439-445.

93. Thase M.E., Rush A.J. When at first you don't succeed, sequential strategies for antidepressants non-responders. // J. Clin. Psychiatry. – 1997. – Vol.58. – P. 23-29.

94. Ustun T., Sartorius N. Mental illness in general health practice //An international study. – 1995. – N 4. – P. 219-231.

95. Way K., Young Ch. H. et al. Antidepressant utilization patterns

in a National Managed Care Organization // Drug Benefit Trends. – 1999. – Vol.11, N 9. – P. 6- 11.

96. Weitbrecht H.J. Депрессивные и маниакальные депрессивные психозы / Клиническая психиатрия: Пер. с нем. – М.: Медицина, 1967. – С.59-101.

97. Zisook S. Efficacy of bupropion // J. clin. Psychiatry. – 1991. – Vol. 11, N 1. –P. 20-29.

Поступила в редакцию 29.03.2002г.