



Библиотека
врача-специалиста

Психиатрия

Г.Э. Мазо, Н.Г. Незнанов

Депрессивное расстройство



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

2019

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
1. Введение	6
2. Эпидемиология	8
3. Патофизиологические механизмы формирования депрессии	10
3.1. Моноаминовая гипотеза патогенеза депрессии	10
3.2. Роль стресса в патогенезе депрессии	12
3.3. Роль эндокринных нарушений в патофизиологии депрессии	13
3.4. Роль иммунной системы в патофизиологии депрессии	16
4. Диагностика депрессивного расстройства	19
4.1. Дифференциальный диагноз при депрессивном расстройстве	23
4.2. Дифференциальный диагноз с биполярной депрессией	24
4.3. Дифференциальный диагноз с шизофренией	26
4.4. Дифференциальный диагноз с лекарственно-индуцированной (фармакогенной) депрессией	26
4.5. Дифференциальный диагноз с соматическими заболеваниями	27
5. Диагностические подтипы депрессии	29
5.1. Меланхолическая депрессия	29
5.2. Психотическая депрессия	34
5.3. Атипичная депрессия	35
5.4. Рекуррентное кратковременное депрессивное расстройство	37
6. Применение психометрических шкал для скрининга депрессии	39
7. Терапия депрессивного расстройства	44
7.1. Методология разработки рекомендаций по терапии депрессивного расстройства	48
7.2. Основные принципы терапии рекуррентного депрессивного расстройства	50
7.3. Купирующая терапия эпизода рекуррентной депрессии без психотических симптомов	52
7.4. Купирующая терапия эпизода депрессии с психотическими симптомами при рекуррентном депрессивном расстройстве	74
7.5. Противорецидивная терапия рекуррентного депрессивного расстройства	78
7.6. Терапия рекуррентного кратковременного депрессивного расстройства	80

8. Депрессивные состояния, связанные с репродуктивным циклом у женщин	81
8.1. Психические расстройства у женщин, связанные с менструальным циклом	81
8.2. Депрессивные расстройства перинатального периода	88
8.3. Депрессия у женщин в период перименопаузального перехода	101
Список рекомендуемой литературы.	106

1. Введение

Рекуррентное депрессивное расстройство — психическое заболевание, относящееся к аффективным расстройствам, имеющее хроническое рецидивирующее течение. Дебют заболевания происходит в молодом возрасте — чаще после 25 лет; имеется тенденция к рецидивированию. У ряда пациентов регистрируются длительные (иногда в течение многих лет) периоды ремиссии, а в определенных случаях формируются затяжные фазы, и заболевание приобретает хронический характер. Депрессия связана с длительными периодами снижения, а иногда и потерей работоспособности, влияет на социальное функционирование, существенно ограничивает повседневную активность пациентов, а зачастую и членов их семей. Это заболевание приносит высокий экономический ущерб как семьям пациентов, так и обществу в целом. Общие экономические затраты (прямые и непрямые) сопоставимы с затратами на сердечно-сосудистые заболевания и диабет, являющиеся приоритетными направлениями по социальной значимости и объему финансовой поддержки.

Депрессия — заболевание, которое плохо диагностируется. Частично это определяется нежеланием пациентов и их родственников обращаться к врачу-психиатру, что связано со стигматизацией. Кроме того, в структуру депрессии входит большое количество симптомов соматического регистра, пациенты связывают их с развитием соматического неблагополучия и обращаются к соответствующим специалистам. До половины пациентов с депрессией обращаются за помощью к врачам первичного медицинского звена.

Депрессивное расстройство имеет эпизодическое течение, и у части пациентов удается достичь стойкой ремиссии и выздоровления. Однако у достаточно большой части больных заболевание принимает хронически рецидиви-

рующее течение. Длительные исследования показывают, что в течение пяти- и десятилетнего наблюдения соответственно 7 и 10% пациентов имеют депрессивные проявления той или иной степени выраженности. В группе пациентов, достигших ремиссии при лечении первого депрессивного эпизода, в 75% случаев наблюдаются рецидивы. Между депрессивными эпизодами у 20–35% больных сохраняются резидуальные (остаточные) симптомы, которые определяют нарушения социальной и профессиональной адаптации. У 20% заболевание принимает непрерывный характер.

Одной из особенностей депрессивного расстройства является высокая коморбидность с другими психическими расстройствами. Депрессия имеет высокие коморбидные связи с большим спектром тревожных расстройств, таких как генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство и др. Депрессивное расстройство часто сопутствует расстройствам пищевого поведения и аддикциям, как химическим, так и поведенческим.

Депрессивное расстройство связано с высоким риском суицида. Данные Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют, что 2/3 совершивших суицидальную попытку имели депрессивные проявления; 21% пациентов, страдающих депрессивным расстройством, совершают суицидальные попытки, значительная часть которых завершается смертью.

2. Эпидемиология

В среднем распространенность депрессии в общей популяции — 5%, среди пациентов, которые обращаются за медицинской помощью по различным причинам к врачам общей практики, 10% имеют депрессивное расстройство¹. Среди пациентов, имеющих серьезную соматическую патологию, такую как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, распространенность депрессивного расстройства существенно выше и достигает 20%, хотя далеко не во всех случаях выставляют формальный диагноз. Существующие данные свидетельствуют об имеющихся географических или этнических различиях в заболеваемости депрессией, но нельзя исключить, что это обусловлено использованием различных инструментов для скрининга.

Депрессия чаще регистрируется у женщин, отношение женщин и мужчин, страдающих депрессивным расстройством, составляет 2:1. Многие исследователи не исключают, что столь значимое преобладание депрессии в женской популяции определяется более внимательным отношением женщин к своему здоровью, более частым посещением врачей. Имеет основание точка зрения, что пики заболеваемости депрессией связаны с определенными возрастными периодами, сопряженными с репродуктивной функцией, — беременность, послеродовой и перименопаузальный периоды. Это ставит вопрос о роли половых стероидов в формировании депрессивной симптоматики. Существует и иная точка зрения, предполагающая существование у мужчин в клинической картине депрессии специфических клинических особенностей и высокую

¹ World Health Organization. The World Health Report 2001. — Mental Health: New understanding. Geneva, WHO, 2001.

представленность аддиктивной патологии, что определяет низкое обращение к специалистам и ошибки в диагностике.

Считают, что только 1/3 пациентов с депрессивным расстройством имеют адекватный диагноз и получают необходимую терапию. Это, как правило, пациенты, состояние которых определяется типичными депрессивными проявлениями, существенно влияет на ежедневное функционирование, что и обращает на себя внимание близких пациента и врачей общей практики.

3. Патопфизиологические механизмы формирования депрессии

Депрессия относится к мультифакторным заболеваниям с полигенным наследованием, что предполагает задействованность множественных биологических механизмов в ее формировании.

3.1. МОНОАМИНОВАЯ ГИПОТЕЗА ПАТОГЕНЕЗА ДЕПРЕССИИ

В течение более 50 лет доминирующей гипотезой в патопфизиологии депрессии является моноаминовая, рассматривающая эту патологию как функциональный дефицит таких нейромедиаторов, как серотонин, норадреналин и дофамин. Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) блокируют метаболические пути разрушения нейромедиаторов (норадреналина, серотонина, дофамина), а трициклические антидепрессанты (ТЦА), так же, как и препараты селективного действия, — их обратный захват пресинаптической мембраной. Итогом в обоих случаях является повышение уровня свободных нейромедиаторов в синаптической щели, вследствие чего продолжительность и интенсивность их возбуждающего воздействия на постсинаптическую мембрану повышается. Потенцирование серотонинергических структур мозга связывается с основным тимоаналептическим действием антидепрессантов, а норадренергических — с общим активирующим действием, в том числе на психомоторную сферу. Норадреналину припи-

сываются также функции нейромедиатора, поддерживающего уровень бодрствования организма и принимающего участие в формировании когнитивных адаптационных реакций, а серотонину — контроль над импульсивными влечениями, тревогой, половым поведением, агрессивностью, аппетитом, засыпанием, регуляцией циклов сна, чувствительностью к боли и рядом других реакций. Помимо этого, в патогенезе депрессии участвует дофаминергическая система, которая влияет на моторную сферу, формирование поведенческих реакций, эмоции, половительное подкрепление и эндокринные функции.

Развитие моноаминовой гипотезы тесно связано с изучением механизма действия первых препаратов с тимоаналептическим эффектом — ТЦА и ингибиторов МАО (ИМАО), и именно на ее основе были разработаны большинство современных препаратов, используемых при лечении депрессии. Но многолетнее исследование такого подхода к изучению патофизиологии депрессии поставило ряд вопросов, которые не могли быть объяснены на основании положений моноаминовой гипотезы.

- Блокада обратного захвата нейромедиаторов происходит в течение нескольких часов после приема препарата, при этом клинический ответ развивается не ранее чем через 2–3 нед.
- Препараты, усиливающие серотониновую и норадреналиновую трансмиссию (кокаин, амфетамины), не работают как антидепрессанты, а препараты, имеющие серотонин-негативное действие (тианептин), обладают тимоаналептической активностью.
- Основываясь на моноаминовой гипотезе, не представляется возможным объяснить механизм действия одного из наиболее эффективных методов терапии депрессии — электросудорожной терапии (ЭСТ).
- Антидепрессанты значительно различаются по силе блокирующего действия на обратный захват различных моноаминов, однако селективность действия в отношении определенного нейротрансммиттера не связана прямо с силой антидепрессивного действия препарата.
- Адекватный терапевтический ответ (то есть полная ремиссия) обнаруживается лишь у 30% пациентов, получавших лечение одним антидепрессантом, даже когда препарат применяется в достаточно высоких дозировках на протяжении 6 нед.

Все это приводит к мысли, что нарушения в моноаминовой трансмиссии — это внешние проявления, и заставляет предполагать

участие в формировании депрессии более глубоких патофизиологических механизмов. В настоящее время, несмотря на большой исследовательский интерес к этому вопросу, отсутствует единая теория патогенеза депрессии, которая могла бы объяснить клиническое разнообразие патологической структуры депрессивных состояний, закономерности течения заболевания, высокую коморбидность с разнообразными соматическими нарушениями и, соответственно, определить поиск направления по разработке новых терапевтических подходов.

3.2. РОЛЬ СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕПРЕССИИ

Большинство современных теорий патогенеза депрессии базируются на патофизиологической роли стресса в развитии этого заболевания. В 70–80% случаев началу первого депрессивного эпизода предшествуют стрессовые жизненные события, причем в качестве стрессогенных рассматриваются не только психологические, но и физиологические проблемы. Так, ассоциированные с депрессией стрессорные воздействия включают преодоление значительных проблем со здоровьем, таких как инфаркт миокарда, переход в менопаузу, рождение ребенка и уход за близким человеком с тяжелым заболеванием.

Анализ связи стрессовых событий и депрессии привел к разработке киндлинг-гипотезы (Post R.M., Rubinow D.R., Ballenger J.C., 1986), согласно которой стрессу отводится триггерная роль в развитии депрессии. Развитие первого депрессивного эпизода может быть спровоцировано стрессовыми воздействиями. В дальнейшем, в связи с киндлинг-эффектом, развитие следующих аффективных фаз все больше автоматизируется за счет включения нейробиологических механизмов, вследствие чего уменьшается триггерная роль стресса, а фазы развиваются спонтанно. В исследовании, в которое было включено 2395 женщин, страдающих депрессивным расстройством, было показано, что роль стресса как триггера депрессии с увеличением количества депрессивных эпизодов уменьшается. Но риск развития следующего эпизода существенно увеличивается с каждым перенесенным эпизодом (Monroe S.M., Harkness K.L., 2005). Это свидетельствует о включении нейробиологических механизмов, запуск которых, возможно, был спровоцирован предшествующими стрессами.

3.3. РОЛЬ ЭНДОКРИННЫХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДЕПРЕССИИ

В последние десятилетия все большее внимание уделяется изучению состояния нейроэндокринной системы, распределению гормонов в головном мозге и их модулирующему влиянию на аффективный статус и поведение человека. Этому вопросу посвящено значительное количество экспериментальных и клинических работ. В концепции данной гипотезы обсуждаются выделение специфических биологических маркеров, исходя из предположений о существовании нейроэндокринных дисфункций при эндогенной депрессии, и разработка методов оптимизации терапевтических подходов. В этих работах предполагается, что гормональные изменения в организме тесно связаны с процессами, лежащими в основе депрессивного расстройства, и при дальнейшем изучении возможно также выяснение механизмов, определяющих развитие этого заболевания.

Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии

Современными данными подтверждается, что наиболее устойчивые эндокринные нарушения при депрессивных расстройствах, в том числе и при резистентных состояниях, обнаружены в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО). Возрастает количество полученной в преклинических и клинических исследованиях информации, свидетельствующей о близкой связи между аномалией функционирования ГГНО и изменениями в определенных областях головного мозга, с последующим нарушением функции центральных нейротрансмиттеров, играющих решающую роль в развитии аффективных расстройств.

На протяжении многих лет в качестве базового нарушения при депрессии рассматривалась гиперкортизолемиа. Этому способствовали данные не только о повышении уровня кортизола у пациентов с депрессией и отсутствии реакции на дексаметазоновый тест, но и об увеличении надпочечников и уменьшении количества рецепторов кортизола в гиппокампе. Кортизол увеличивает скорость поступления глюкозы в клетки, в том числе и в клетки головного мозга. Вместе с тем из-за гиперкортизолемиа увеличивается внеклеточное содержание возбуждающих аминокислот, угнетается утилизация глюкозы в мозге, особенно в гиппокампе. Длительно существующая гиперкортизолемиа, в свою

очередь, вызывает снижение функционирования серотонинергической системы, уменьшение количества серотониновых 5HT₁-рецепторов. Особенно действие повышенного уровня глюкокортикоидов касается гиппокампа, где в нормальных условиях находится большое количество 5HT₁-рецепторов. В условиях хронической гиперкортизолемии происходит снижение активности дофамин-β-гидроксилазы (ДБГ), конвертирующей дофамин в норадреналин.

Другая точка зрения — развитие депрессии связывают не столько с гиперкортизолемией как ведущим фактором, сколько с гиперсекрецией нейропептида кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ). КРФ способен вызвать множество поведенческих и физиологических реакций, характеризующих стресс и депрессию у животных; предполагается, что указанный нейрогормон может играть существенную центральную роль в патогенезе этих состояний. Достаточно большое количество фактов подтверждают, что в патофизиологию большой депрессии вовлекается дисрегуляция гипоталамических или экстрагипоталамических КРФ-содержащих нейронов.

Третье предположение — нарушение обратной связи между центральными и периферическими гормонами ГГНО. Обратная связь гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы опосредуется двумя типами рецепторов: минералокортикоидными (МКР) и глюкокортикоидными (ГКР). Оба типа принадлежат к большому семейству стероидных рецепторов. МКР представлены в гиппокампе и в меньшей степени в префронтальной коре, миндалине и паравентрикулярных ядрах, тогда как ГКР могут встречаться по всему мозгу с высоким содержанием в гиппокампе и паравентрикулярных ядрах. Эндогенные глюкокортикоиды имеют больший аффинитет к МКР, которые поддерживают обратную связь. ГКР имеют малый аффинитет к эндогенным глюкокортикоидам, но больший аффинитет к дексаметазону. В нормальных условиях МКР всегда задействованы в большей степени по сравнению с ГКР. Таким образом, базальная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы контролируется МКР. При увеличении уровня кортизола, например в условиях стресса, ГКР оказываются задействованными все в большей степени, что является сигналом для редукации активности ГГНО. Активация МКР при низких концентрациях кортизола и повышение активности ГКР при высоких его концентрациях позволяют мозгу должным образом реагировать на изменение уровня кортизола в организме. Таким образом, одна из функций ГКР — это ингибирование сигнала, то есть именно эти рецеп-

торы способствуют окончанию реакции на стресс и снижению гиперфункции ГГНО. И хотя до сих пор гиперкортизолемию и повышение уровня КРФ рассматривают как существенные нейробиологические нарушения при депрессии, в то же время все чаще и увереннее звучит утверждение, что резистентность ГКР — базисное нейроэндокринное нарушение при депрессии.

Функционирование гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при депрессии

Тиреоидные гормоны (ТГ) оказывают значительное влияние на процессы созревания головного мозга, нейропластичность и состояние нейромедиаторных систем. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при дисфункциях щитовидной железы возникает практически всегда, клинически проявляясь расстройствами настроения и когнитивными нарушениями.

В настоящее время изменения в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (ГГТО) при депрессии объясняют с помощью гипотезы мозгового гипотиреоза. Согласно данной гипотезе, при депрессии формируется состояние локального гипотиреоза головного мозга с нормальными концентрациями тиреоидных гормонов в периферической крови. Данное состояние, как полагают, может быть обусловлено ингибированием 5-деиодиназы второго типа, осуществляющей обеспечение образования 80% всего трийодтиронина (T_3) в ЦНС, и ослаблением транспорта тироксина (T_4) через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Таким образом, предполагаемое снижение активности 5-деиодиназы второго типа при депрессии приводит к уменьшению образования T_3 , который обладает мощным антидепрессивным действием. Возникает так называемая эутиреоидная тироксинемия. Данная гипотеза подтверждается сведениями о повышении уровня T_4 при одновременном снижении уровня T_3 в спинальной жидкости при депрессии.

Функционирование гипоталамо-гипофизарно-половой оси при депрессии

Достаточно значимое влияние на развитие аффективных расстройств оказывают гормоны гипоталамо-гипофизарно-половой оси (ГГПО). Большинство исследований по изучению этой проблемы базируются на выявлении высокой подверженности к развитию депрессии у женщин и ее связи с функционированием репродуктивной системы. Наиболее неблагоприятный период времени для манифестации расстройств депрессивного характера приходится на детородный возраст,

когда уровень стероидных и пептидных гормонов в организме может претерпевать сильные колебания. Факт, что риск развития аффективных расстройств является самым высоким в период родов и в климактерическом периоде, когда происходят наиболее драматические колебания гормонального фона, указывает на участие половых стероидов в этиологии депрессии у женщин.

Более того, постоянные колебания концентраций эстрогена и прогестерона за весь период репродуктивного цикла оказывают непосредственное влияние на состояние моноаминовых систем. Серотонинергическая система находится в близких реципрокных отношениях с системой половых гормонов. Эстрогены оказывают влияние на суточные колебания концентрации серотонина в гипоталамусе, в то же время прогестерон усиливает уровень обмена серотонина.

Изучение соотношения уровня тестостерона с развитием депрессивных расстройств у мужчин дало противоречивые результаты. Вероятно, речь идет о сложном взаимодействии генетических, средовых, а также личностных факторов. Остается неясным, может ли гипогонадизм у мужчин быть причиной развития депрессивных расстройств при повышенной восприимчивости к стрессу.

3.4. РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДЕПРЕССИИ

Цитокиновая гипотеза — основное направление в изучении связи депрессии и иммунных нарушений. Цитокины — это пептиды, которые вносят свой вклад в «химический сигнальный язык», посредством которого происходит регуляция развития, репарации тканей, гемопоэза, воспаления, специфического и неспецифического иммунного ответов. Высокоактивные цитокиновые полипептиды, такие как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли α (ФНО α), обладают плеiotропной активностью, обилием функциональных возможностей, фактически действуя внутри комплексной общей сети, где один цитокин может влиять на продукцию и реактивность других цитокинов. Многие цитокины также участвуют в регуляции развития, миграции, клеточной пролиферации, секреции гормонов и обратной связи между нервными клетками и тканями. Именно поэтому продукция цитокинов в иммунной системе (особенно во время инфекции) оказывает влияние на нервную систему, и наоборот.

Первые сообщения об иммунных аномалиях у лиц с депрессией появились около 30 лет назад, но полученные результаты были противоречивы. Имеются данные, указывающие как на снижение иммунной функции у лиц с депрессией, так и на иммунную активацию. В течение последних десятилетий активно изучается роль различных иммунных факторов в патофизиологии депрессии.

Именно иммунные нарушения на данном этапе предполагают рассматривать как осевые патофизиологические механизмы при депрессии. Этому способствуют следующие факты.

- В первую очередь — данные о развитии цитокиновой активации непосредственно в мозге. Существуют экспериментальные доказательства того, что цитокины могут попадать в мозг разными способами: 1) через ГЭБ; 2) посредством активации эндотелиальных клеток, которые располагаются в церебральной васкулатуре и продуцируют медиаторы воспаления, проходящие сквозь барьер; 3) с помощью цитокиновых рецепторов, связанных с вагусным нервом и сигнализирующих о воспалительных изменениях в мозге через ядра солитарного тракта и гипоталамус. В мозге провоспалительные цитокины активируются как нейрональными, так и другими клетками (например, клетками микроглии, астроцитов и олигодендроглии) через каскад нуклеарного κB -фактора, сходно с воспалительным ответом на периферии.
- Провоспалительные цитокины могут объяснить роль стрессов (как психологических, так и физиологических) в патофизиологии депрессии. Повышенная уязвимость депрессивных больных к психосоциальным стрессам — это, возможно, ключевой фактор, ведущий к активации иммунной и эндокринной осей при депрессии.
- Была обнаружена связь провоспалительных цитокинов с нарушениями в серотониновой трансмиссии, которые всегда рассматривались как важный аспект в этиологии депрессии. Известно, что некоторые инфекции могут индуцировать депрессию вследствие снижения уровня триптофана — предшественника серотонина. Вирусные инфекции способствуют тому, что интерлейкин-2, интерфероны γ и α индуцируют активацию индоламин-2,3-диоксигеназы, которая разрушает триптофан. Низкий уровень триптофана ассоциируется с депрессией, так как это может в последующем ограничивать синтез серотонина.
- Была описана связь провоспалительных цитокинов с нарушениями в ГН-системе. В результате иммунной стимуляции активи-

руются КРФ-содержащие нейроны паравентрикулярных ядер гипоталамуса с последующей секрецией аденокортикотропного гормона. ФНО α и ИЛ-6 также способны активировать ГГНО, но в меньшей степени. Однако активация оси выявляется лишь у 50–70% пациентов.

- Получены данные о связи иммунных процессов с нейродегенеративными изменениями, характерными для депрессии. Последствия влияния воспаления на структуру и функцию гиппокампа и префронтальной коры — ключевые направления в изучении патологических нарушений при депрессии. Существует мнение, что длительная редукция в нейрогенезе, следующая за сильным или хроническим стрессом, может отражать повреждение гиппокампальной пластичности и способствует когнитивным симптомам депрессии.