

*Л. В. Рахман***КОНЦЕПТУАЛЬНІ ЧИННИКИ РОЗВИТКУ ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ  
ТЕРАПЕВТИЧНО РЕЗИСТЕНТНИХ ДЕПРЕСІЙ***Л. В. Рахман***Концептуальные факторы развития и принципы лечения терапевтически резистентных депрессий***L. V. Rakhman***Conceptual forming factors and principles of therapy of treatment resistant depressions**

У цьому дослідженні на ґрунті біопсихосоціального підходу до вивчення розвитку терапевтично резистентних депресій (ТРД) було проаналізовано групи предриспонуєчих, патоформуєчих та патопластичних чинників, які мають значення в виникненні резистентних до проведеного лікування депресивних розладів. Предриспонуєчими чинниками є вік до 40 років, проживання в містах, вища освіта та фактор незайнятості. Патоформуєчими чинниками є рекурентність депресивних станів, важкі форми депресивних проявів, наявність апатичних та obsесивних включень в структуру депресивного синдрому. Нейродинамічна складова представлена проявами нейрокогнітивного дефіциту у вигляді порушень виконавчих функцій, уваги, пам'яті, швидкості перебігу психомоторних процесів та оптико-просторових здібностей. Нейрохімічні чинники свідчать про порушення рівноваги антиоксидантної та прооксидантної систем в бік підвищення останньої, що призводить до підвищення чутливості тканин організму до пероксидації з наступними порушеннями внутрішньоклітинних та позаклітинних протекторних факторів. Маркерами таких порушень є значні зміни транслокації моновалентних іонів, зокрема іонів Na. Імунний статус пацієнтів із ТРД характеризується дизрегуляцією системи клітинного та гуморального імунітету з виникненням дефіциту імунної активності.

Стратегія комплексної медичної допомоги пацієнтам із ТРД виходила із визначення поліфакторіальної концепції їх розвитку, базувалася на біопсихосоціальній моделі з поєднанням медичних та соціально-психологічних заходів. Запропонована комплексна терапія (антидепресант, атипичний нейролептик, когнітивно-поведінкова терапія та психоосвіта) під час лікування ТРД сприяла стійкій редукції психопатологічної симптоматики, істотно зменшувала вираженість нейрокогнітивного дефіциту, відчутно покращувала якість життя пацієнтів, що було доведено та обґрунтовано в ході проведеного дослідження.

**Ключові слова:** терапевтично резистентні депресії, чинники розвитку, психопатологічна характеристика, когнітивні порушення, фармакотерапія, когнітивно-поведінкова терапія, психоосвіта

В данном исследовании на основе биопсихосоциального подхода к изучению развития терапевтически резистентных депрессий (ТРД) были проанализированы группы предриспонирующих, патоформирующих и патопластических факторов, имеющих значение в возникновении резистентных к проводимому лечению депрессивных расстройств. Предриспонирующими факторами являются возраст больных до 40 лет, проживание в городах, высшее образование и фактор незанятости. Патоформирующими факторами являются рекуррентность депрессивных состояний, тяжелые формы депрессивных проявлений, наличие апатических и obsесивных включений в структуру депрессивного синдрома. Нейродинамическая составляющая представлена явлениями нейрокогнитивного дефицита в виде нарушений исполнительных функций, внимания, памяти, скорости течения психомоторных процессов и оптико-пространственных способностей. Нейрохимические факторы свидетельствуют о нарушении равновесия антиоксидантной и прооксидантной систем в сторону повышения последней, что приводит к повышению чувствительности тканей организма к пероксидации с последующими нарушениями внутриклеточных и внеклеточных протекторных факторов. Маркерами таких нарушений являются значительные изменения транслокации моновалентных ионов, в частности ионов Na. Иммунный статус пациентов с ТРД характеризуется дизрегуляцией системы клеточного и гуморального иммунитета с возникновением дефицита иммунной активности.

Стратегия комплексной медицинской помощи пациентам с ТРД исходила из определения полифакторальной концепции их развития, базировалась на биопсихосоциальной модели с сочетанием медицинских и социально-психологических мероприятий. Предложенная комплексная терапия (антидепрессант, атипичный нейролептик, когнитивно-поведенческая терапия и психообразование) при лечении ТРД способствовала устойчивой редукции психопатологической симптоматики, существенно уменьшала выраженность нейрокогнитивного дефицита, ощутило улучшала качество жизни пациентов, что было доказано и обосновано в ходе проведенного исследования.

**Ключевые слова:** терапевтически резистентные депрессии, факторы развития, психопатологическая характеристика, когнитивные нарушения, фармакотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, психообразование

In this study, based on the biopsychosocial approach in the development of treatment resistant depression (TRD) were analyzed groups of predisposition, patoforming, patoplasticity factors that are important in the process of development of TRD. Predisposition factors are age before 40, living in urban areas, higher education and unemployment status. Patoforming factors are recurrence depression, severe depressive symptoms, apathy and obsesive components in the structure of depressive symptoms. Neurodynamic component was represented by neurocognitive deficiency as executive dysfunction, problems with attention, memory, psychomotor speed of flow processes and opto-spatial abilities. Neurochemical factors indicate an imbalance of prooxidant and antioxidant systems upward last one, which leads to increased to sensitivity of neuronal tissues from peroxidation that following disturbances of intracellular and extracellular factors tread. Markers such violations are significant changes in translocation of monovalent ions, in particular ions Na. The immune status of patients with TRD is characterized by deregulation of cellular and humoral systems, immune activity deficiency.

The strategy of comprehensive medical care for patients with TRD has polyfactorial etiology in the concept of development, based on a biopsychosocial model with a combination of medical, social and psychological measures. The complex treatment (antidepressant, atypical neuroleptic, cognitive behavioral therapy and psychoeducation) in the treatment of TRD contributed to a sustainable reduction of psychopathological symptoms, significantly decreasing of severity of neurocognitive deficit, significantly improved the quality of life of patients has been proven and substantiated in the course of the study.

**Keywords:** treatment-resistant depression, forming factors, psychopathological characteristics, cognitive disorders, pharmacotherapy, cognitive behavioral therapy, psychoeducation

Актуальність проблеми депресивних розладів в структурі загальної захворюваності є поза сумнівів. Майже кожному фахівцю медичної галузі доводиться працювати з депресивним пацієнтом. На сьогоднішній день, незважаючи на досягнення сучасної медицини, проблема депресії, питання її розвитку, вдосконалення надання необхідного обсягу медичної допомоги, психосоціальна реабілітація пацієнтів залишаються пріоритетними завданнями психіатрії. Значну питому вагу цих завдань складає вивчення резистентних до проведеної терапії депресій, які, за даними багатьох дослідників, становлять від 30 до 60 % від усіх депресивних розладів [1]. Відповідно до консенсусної концепції, дефініція терапевтично резистентних депресій (ТРД) полягає в тому, що депресивний стан розцінюють як резистентний у разі, коли при лікуванні впродовж двох послідовних курсів (по 3—4 тижні) адекватної монотерапії фармакологічно різними препаратами відмічається відсутність або недостатність клінічної ефективності (редукція симптоматики за шкалою Гамільтона становить менше ніж 50 %) [2, 3]. Погляд на вирішення проблеми резистентності депресивних розладів до лікування лежить, в основному, в площині розуміння біологічних та психосоціальних механізмів формування та перебігу даної нозології. Дослідження особливостей видозміни клініко-динамічних параметрів сучасних ТРД, визначення серед них найбільш стабільних, патогномонічних проявів дозволяє встановити закономірності їх патогенезу на різних рівнях, що, в свою чергу, дозволить вирішувати актуальні завдання лікування таких розладів [4, 5].

Дані багатьох наукових джерел свідчать про те, що ТРД властива атиповість та поліморфізм клінічної картини, структурна складність депресивної симптоматики, наявність гетерогенних включень, стертість, монотонність і ригідність, які підсилюються при повторних епізодах, соматизація психопатологічних проявів [6, 7]. Сучасна концепція надання психіатричної допомоги пацієнтам із ТРД полягає не лише в досягненні ефективності проведеної терапії, а і в її результативності. Результативність лікування є доволі широким поняттям та включає в себе власне ефективність — ступінь і швидкість редукції депресивної симптоматики, частоту загострень; переносимість — характеристика побічних дій, безпеки та зручності прийому лікування; функціонування — рівень виконання щоденної активності та якості життя та прийнятність — ставлення хворого до методу лікування, умов лікування та до всіх учасників терапевтичного процесу (комплаєнс) [8]. Базові принципи лікування ТРД полягають у своєчасності, етапності, комплексності, послідовності та відносній агресивності терапевтичної тактики (щонайменше середньотерапевтичні дози медикаментів, раннє використання стратегій потенціювання схеми лікування і комбінування препаратів, обов'язкове підключення немедикаментозних методів (психотерапія, електроконвульсивна терапія) [5, 9]. Водночас вирішення завдання подолання резистентності депресивних розладів неможливе без використання ресурсу соціальної взаємодії. Відомим є той факт, що найближче оточення хворих на психічні розлади зазнає значного впливу несприятливих чинників, серед яких виокремлюють стигматизацію, порушення сімейних взаємин, емоційне навантаження і стреси, пов'язані з поведінкою хворого, обмеження в соціальному функціонуванні, матеріальні труднощі [10, 11]. Отже, виходячи із аналізу літературних даних, розвиток резистентності депресивних розладів є складним та багатофакторним процесом із залученням усіх сфер життєдіяльності пацієнтів.

Метою нашого дослідження було вивчення загальних закономірностей патогенетичних механізмів ТРД з ідентифікацією їх патопластичних мішеней, встановленням клініко-психопатологічних корелятивів, а також розроблення моделі терапевтичного впливу з оціненням ефективності запропонованих методів лікування пацієнтів, які страждають на ТРД.

Вивчення соціодемографічних, клініко-нозологічних, клініко-психопатологічних, клініко-феноменологічних, клініко-динамічних характеристик ТРД проводили на принципах належної клінічної практики з врахуванням усіх етичних вимог щодо проведення клінічних досліджень шляхом залучення до основної групи 187 хворих із ТРД, які проходили стаціонарне лікування на базі 10, 16, 20 відділень Комунального закладу «Львівська обласна клінічна психіатрична лікарня» та амбулаторне лікування на базі кафедри психіатрії, психології та сексології Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького. Контрольну групу склали 30 пацієнтів із депресивними розладами, які демонстрували позитивну динаміку в ході лікування (не резистентні депресії — НРД). В ході виконання цієї роботи нами використувалися такі методи: клініко-психопатологічний, патопсихологічний, психометричний, статистичний.

Клініко-психопатологічний метод ґрунтувався на принципах проведення психіатричного обстеження пацієнтів. В ході дослідження було здійснено вивчення психічного стану хворих шляхом оцінення скарг пацієнтів, їх анамнестичних даних, виокремлення симптомів, синдромів, їх психопатологічної інтерпретації і співвідношення з класифікаційними характеристиками МКХ-10. За допомогою шкали Гамільтона-21 пункт (HAM-D21) [12] було проведено оцінення ТРД за ступенем важкості та показників в процесі лікування. З метою стандартизованої оцінки клінічних проявів депресивного розладу використовували опитувальник депресії Бека у його модифікації BDI-II (APA, 1996) [13]. Для оцінення когнітивної функції пацієнтів використовували шкалу MMSE — Mini-Mental State Examination (коротка шкала оцінки психічного статусу). Результат отримували шляхом підсумовування балів (максимальна кількість — 30). Про відсутність порушень когнітивних функцій свідчив результат 28—30 балів, когнітивні порушення мали місце при сумі 24—27 балів [14]. Як інструмент для дослідження об'єктивних показників когнітивних функцій нами використана Монреальська когнітивна шкала, так званий MoCA-тест (Nasreddin Z., 1996), яка дозволяє оцінити різні когнітивні сфери: увагу і концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, конструктивно-зорові навички, абстрактне мислення, рахування і орієнтацію [15]. В процесі психологічного обстеження також використовували Тест на зорово-моторну координацію (Trail making test, TMT) (Reitan R. M., Wolfson D., 1993). Частина «А» оцінює моторну координацію, частина «В» — увагу, робочу пам'ять і виконавчу функцію. Результат визначається часом, витраченим на виконання завдань обох частин («А» і «В»), але не більше ніж 4 хвилини. За допомогою тесту швидкості мовних відповідей (Verbal fluency test, VFT) (Lezak M. D., 1995) вивчали вербальну асоціативну продуктивність (літерна частина) та лексичні системи (категоріальна частина), запас семантичної пам'яті, виконавчі функції. Для оцінки інтенсивності та вибірковості уваги і дослідження виконавчих функцій використовували тест Струпа (Stroop color word interference test) (Stroop J. R., 1935) [16]. Інтегральну оцінку стану пацієнта визначали шляхом вивчення показників якості його життя за методикою J. E. Mezzich et al., 1999 [17].

Для оцінення та порівняння терапевтичного ефекту застосували шкалу загального клінічного враження (CGI) [18].

З метою вивчення біохімічних корелятивів ТРД до двох вищезазначених груп обстежених (пацієнти з ТРД, пацієнти з НРД) було залучено групу здорових осіб (контрольна група 2) в кількості 30 осіб.

Показники вільнорадикальних процесів у досліджуваних групах визначали в крові, взятої натще з ліктьової вени. Як антикоагулянт використовували розчин гепарину. Рівень вільнорадикальних процесів в плазмі крові оцінювали за допомогою методу хемілюмінесценції, як індуктор використовували форболміростатацетат. Інтенсивність перекисного окислення ліпідів плазми крові визначали за рівнем генерованого малонового діальдегіду [19]. Здатність крові до дисмутації супероксидного аніон-радикала (сумарна супероксиддисмутаза активність) оцінювали за ступенем гальмування реакції окислення кверцетину та виражали в умовних одиницях на 1 мл крові [20]. Про активність каталази еритроцитів свідчило зменшення перекису водню за 1 хвилину (в міжнародних одиницях на 1 мг гемоглобіну). Відновлений та окислений глутатіон в екстракті еритроцитів визначали за методом В. Чернишова [21]. Розрахунок рівня глутатіону здійснювали з використанням мікромолярного коефіцієнта глутатіону (0,88) і виражали в мкМ на 1 мл еритроцитарної суміші.

Для вимірювання реакційної швидкості Na/Li-протитранспорту гепаринізовану кров центрифугували (600 об; 5 хв), плазму і шар лейкоцитів відкидали. Ізольовані еритроцити 5 разів промивали 110 ммоль/л MgCl<sub>2</sub> (рН 7,4; осмоляльність 295 ± 5 мОсмоль/л). Співвідношення клітини : промивний розчин становило 1 : 4. Промиті клітини суспензували в розчині такого складу (ммоль/л): MgCl<sub>2</sub> — 75; сахароза — 85; трис-НСІ буфер (рН 7,4) — 10; глюкоза — 10. Реакційну швидкість Na/Li-протитранспорту визначали за різницею концент-

рацій іонів Na<sup>+</sup> в нульовий та завершальний періоди інкубації, що її здійснювали при додаванні в інкубаційне середовище двох транспортних інгібіторів — овабаїну та фуросеміду за наявності та відсутності LiCl (10 ммоль/л). Вимірювання концентрації іонів Na<sup>+</sup> проводили методом полуменевої фотометрії [22, 23].

Імунологічний статус категорії осіб, які пройшли біохімічне обстеження, оцінювали за параметрами визначення співвідношень субпопуляцій лімфоцитів, за показниками концентрації імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Кількісне визначення субпопуляцій лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+) проводили з використанням моноклональних антитіл у реакції непрямой імунофлюоресценції з антитілами, міченими флюоресцеїн ізотіоціанатом фірми «Сорбент» (Москва) [24]. Визначення концентрації імуноглобулінів класу G (IgG), M (IgM) та A (IgA) проводили методом простої радіальної імунодифузії, запропонованим Г. Манчіні 1963 року. Цей метод передбачає використання моноспецифічних антисироваток та еталона з відомим вмістом антигену [24]. Концентрацію ЦІК визначали за методикою Ю. А. Гриневич, А. Н. Алферова, 1981 р. [25]. Згідно з цим методом, до 0,5 мл 0,1 М боратного буферу з рН 8,4 додають 200 мкл сироватки крові та перемішують. 4 мл отриманої суміші додають до 4 мл 7 % розчину поліетиленгліколю, приготовленого на 0,1 М боратному буфері. Пробу інкубують 18—20 год при температурі 40° С. Після інкубації суміш центрифугують при 2000 об/хв протягом 10 хв. Надосадову рідину видаляють, а отриманий осад тричі відмивають 7 % розчином поліетиленгліколю на 0,1 М боратному буфері і розчиняють в 5 мл 0,1 нормального розчину їдкою натру. Концентрацію ЦІК визначають спектрофотометрично при довжині хвилі 280 нм і виражають в одиницях оптичної густини.

Узагальнені дані щодо соціодемографічного та епідеміологічного аспектів патогенезу ТРД подано в таблиці 1.

Таблиця 1. Соціодемографічні та епідеміологічні характеристики пацієнтів

Показник		Основна група, n = 187		Контрольна група, n = 30	
		абс.	%	абс.	%
Вік, роки	до 20	24	12,8	2	6,7
	21—30	42	22,5	7	23,3
	31—40	50	26,8	5	16,6
	41—50	40	21,4	8	26,7
	51—60	18	9,6	6	20,0
	більше ніж 60	13	6,9	2	6,7
Стать	чоловіки	66	35,3	11	36,7
	жінки	121	64,7	19	63,3
Місце проживання	місто	103	55,1	18	60,0
	село	84	44,9	12	40,0
Соціальний статус	фахівець керівник	4	2,1	—	—
	фахівець-виконувач розумової праці	28	15,0	4	13,3
	фахівець-виконувач фізичної праці	19	10,2	5	16,7
	некваліфікований робітник	7	3,7	1	3,3
	тимчасово не працює	27	14,4	1	3,3
	довгостроково не працює	42	22,5	8	26,7
	пенсіонер	19	10,2	6	20,0
інвалід	41	21,9	5	16,7	
Освіта	незакінчена середня	22	11,8	3	10,0
	середня	70	37,4	13	43,3
	вища	95	50,8	14	46,7
Сімейний стан	одружений(а)	77	41,2	12	40,0
	розлучений(а)	89	47,6	14	46,7
	в шлюбі не перебували	21	11,2	4	13,3
Спадкова обтяженість за психічними захворюваннями	немає інформації	58	31,0	12	40,0
	відсутня	48	25,7	11	36,7
	спадковість за психічними розладами	81	43,3	7	23,3

За отриманими в ході дослідження даними, серед пацієнтів із ТРД переважають особи до 40 років (62,1 %), тоді як серед хворих на не резистентні депресії таких осіб 46,6 %. Найбільша частка хворих, що страждають на ТРД, мають вік 31—40 років, тоді як в контрольній групі більше пацієнтів у віковому діапазоні 41—50 років. Більше ніж 10 % пацієнтів із ТРД є молодшими за 20 років, тоді як в групі пацієнтів з не резистентними депресивними формами цей показник становить 6,7 %. За гендерною ознакою суттєвої різниці між пацієнтами основної та контрольної груп не виявлено. Чинник урбанізації впливає на поширеність депресивних станів, що чітко проглядається під час дослідження пацієнтів контрольної групи (60 % проти 40 %). Для пацієнтів основної групи вплив цього чинника дещо менший (55,1 % проти 44,9 %), що пов'язане із загальною економічною ситуацією та меншою доступністю для жителів сільської місцевості психіатричної допомоги, адже кваліфіковані спеціалісти зосереджені в переважній більшості в містах. За соціальною зайнятістю у групі пацієнтів із ТРД переважають особи, які виконують розумову працю

(15 %), в порівнянні із контрольною групою, де цей показник становить 13,3 %, також велика частка не працюючих осіб (36,9 %) серед пацієнтів із ТРД, в контрольній групі — 30 %. Звертає на себе увагу високий показник інвалідності в групі хворих із ТРД, що становить 21,9 % проти 16,7 % в контрольній групі. За освітнім рівнем в обох групах переважають пацієнти із вищою освітою, істотної різниці між ними немає. Розвиток депресивних розладів спостерігається в основному в розлучених осіб, істотної різниці між групами немає (47,6 % в основній групі та 46,7 % в контрольній).

В ході вивчення predisponуючих чинників біологічної природи (спадкова обтяженість психічними захворюваннями) встановлено, що в анамнезі пацієнтів із ТРД достовірно частіше виявляється спадкова обтяженість за психічними захворюваннями, причому в пацієнтів основної групи цей показник становить 43,3 %, що є на 20 % більше, ніж в контрольній групі (23,3 %).

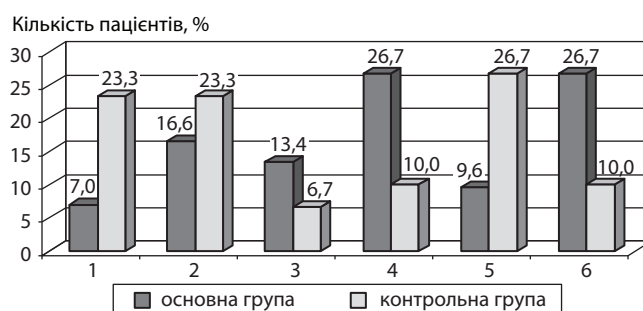
Клініко-епідеміологічні характеристики обстежуваних пацієнтів наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Клініко-епідеміологічні характеристики обстежених груп пацієнтів

Показник		Основна група, n = 187		Контрольна група, n = 30	
		абс.	%	абс.	%
Нозологічна приналежність	Біполярний афективний розлад, депресивний епізод (F31)	46	24,6	11	36,7
	Депресивний епізод (F32)	41	21,9	5	16,7
	Рекурентний депресивний розлад (F33)	92	49,2	13	43,3
	Дистимія (F34)	8	4,3	1	3,3
Ступінь вираженості депресивних проявів	легкий	7	3,7	6	20,0
	помірний	69	36,9	13	43,3
	важкий	111	59,4	11	36,7
Вік маніфестації захворювання, роки	менш ніж 20	28	15,0	2	6,7
	20—29	63	33,7	5	16,7
	30—39	56	29,9	4	13,3
	40—49	14	7,5	12	40,0
	50—59	12	6,4	4	13,3
	більш ніж 60	14	7,5	3	10,0
Середній вік пацієнтів, роки		28 ± 4		46 ± 8	
Середня тривалість хвороби, роки		11 ± 2		14 ± 2	
Середня кількість епізодів хвороби		16 ± 3		9 ± 2	

Нозологічний зріз засвідчив, що в майже половині випадків у хворих на ТРД діагностовано рекурентний депресивний розлад (49,2 %), що є зрівняним із контрольною групою, в якій цей показник становить 43,3 %. За ступенем вираженості в пацієнтів основної групи встановлено достовірно переважання важкого прояву депресивної симптоматики (59,4 %), коли в групі пацієнтів із не резистентними депресіями важкі форми спостерігалися в 36,7 % випадків, натомість переважали в контрольній групі випадки із помірним ступенем вираженості депресивної симптоматики (43,3 %).

Надалі нами проведено зіставлення клініко-психопатологічних особливостей депресивного синдрому в пацієнтів досліджуваних груп (рис.).



Умовні позначення: 1 — тривожний (ажитований), 2 — тужливий (меланхолічний), 3 — сенесто-іпохондричний, 4 — апато-адинамічний, 5 — астено-анергічний, 6 — обсессивно-депресивний  
Характер депресивного синдрому в обстежених пацієнтів

За даними проведеного аналізу нами було встановлено, що у пацієнтів основної групи (резистентні депресії) клінічна картина депресивного синдрому характеризується в основному апато-динамічною (50 хворих) та обесивно-депресивною (50 хворих) симптоматикою, в сумі це складає 53,4 %. У пацієнтів контрольної групи депресивна симптоматика виражена більше астено-анергічними (8 хворих), тривожними (ажитованими) (7 хворих) та тужливими (меланхолічними) (7 хворих) проявами, що в сукупності становить 73,3 %.

Вираженість депресивних симптомів, згідно з результатами оцінювання депресивної симптоматики за шкалою Гамільтона-21 пункт, та достовірність відмінностей подано в таблиці 3. Достовірними вважали дані при значенні  $p < 0,05$ .

Таблиця 3. Середнє значення депресивних симптомів (в балах) за оцінкою за шкалою Гамільтона-21 пункт

Симптоми	Основна група $n = 187$	Контрольна група $n = 30$	Достовірність, $p$
Депресивний настрій	3,24	3,06	$p > 0,05$
Почуття вини	2,56	1,79	$p > 0,05$
Суїцидальні наміри	1,71	1,47	$p < 0,05$
Рання інсомнія	1,88	1,42	$p < 0,05$
Середня інсомнія	1,82	0,61	$p < 0,05$
Пізня інсомнія	0,13	0,25	$p > 0,05$
Працездатність і активність	3,17	2,74	$p > 0,05$
Загальмованість	2,53	1,81	$p < 0,05$
Ажитация	1,07	3,16	$p > 0,05$
Психічна тривога	1,69	2,42	$p < 0,05$
Соматична тривога	1,23	1,02	$p > 0,05$
Шлунково-кишкові симптоми	0,17	0,44	$p > 0,05$
Загальносоматичні симптоми	0,55	0,24	$p < 0,05$
Генітальні симптоми	0,13	0,15	$p > 0,05$
Іпохондрія	2,28	1,83	$p < 0,05$
Втрата маси тіла А	1,70	1,45	$p > 0,05$
Втрата маси тіла Б	0,14	0,19	$p > 0,05$
Критичність	0,26	0,64	$p > 0,05$
Добові коливання А	1,35	1,47	$p > 0,05$
Добові коливання Б	0,14	1,21	$p > 0,05$
Деперсоналізація і дереалізація	0,16	0,04	$p < 0,05$
Параноїдні симптоми	0,11	0,07	$p > 0,05$
Обесивні і компульсивні симптоми	1,49	0,08	$p < 0,05$
Загальний середній бал	30,18	19,45	

Проаналізувавши отримані результати, робимо висновок, що об'єктивно достовірною є різниця між пацієнтами обох груп за показниками суїцидальності (на 14,0 % середній показник більший в основній групі), розладів сну (окрім пізньої інсомнії) — на 45,1 % більша інтенсивність у пацієнтів із ТРД, загальмованості (на 28,5 % значення показника вище при ТРД), за інтенсивністю загальносоматичних симптомів (на 56,3 % показники вищі у хворих основної групи), іпохондричних переживань (на 19,7 % в середньому вище в основній групі), симптомів дереалізації та деперсоналізації (на 75,0 % середні показники вищі в групі хворих із ТРД), обесивними та компульсивними розладами (на 94,6 % інтенсивність вища у хворих основної групи). Натомість інтенсивність психічної тривоги достовірно вища у пацієнтів контрольної групи (в середньому на 30,2 %).

Дослідження об'єктивних показників когнітивних функцій у пацієнтів із ТРД та НРД проілюстровано в таблиці 4.

Таблиця 4. Показники когнітивного функціонування у хворих на терапевтично резистентні депресії

Метод нейропсихологічного дослідження	Показники ( $M \pm m$ )	
	Основна група	Контрольна група
MMSE	25,2 ± 1,7	27,2 ± 2,6
MoCA-тест	21 ± 2,4*	24,1 ± 4,5*
TMT частина «А»	41,7 ± 0,8	36,2 ± 4,7
частина «В»	92,5 ± 10,3	81,3 ± 8,6*
VFT, літерна частина	12,4 ± 1,7*	23,7 ± 4,2*
категоріальна частина	14,1 ± 3,1*	22,7 ± 2,5*
Тест Струпа, частина 1	64,7 ± 8,2*	48,1 ± 6,6*
частина 2	142,2 ± 10,8	169,4 ± 8,2

Примітка: \* —  $p \leq 0,05$

Отримані показники нейрокогнітивного функціонування у обстеженій категорії хворих дозволяють діагностувати стан нейрокогнітивного дефіциту при депресії з переважанням помірної недостатності при резистентних формах депресивних розладів. У хворих основної групи виявлено порушення виконавчих функцій, уваги, пам'яті, швидкості перебігу психомоторних процесів та оптико-просторових здібностей, інтенсивність яких була вищою в порівнянні із контрольною групою.

Вивчення нейрохімічних та нейроімунологічних аспектів при ТРД проілюстровано в таблицях 5—7.

Таблиця 5. Показники оксидативного стресу у хворих на терапевтично резистентні депресії

Показники	Контрольна група 1 (здорові) $n = 30$	Контрольна група 2 (НРД) $n = 30$	Основна група (ТРД) $n = 30$
Хемілюмінесценція спонтанна ( $n = 42 \pm 2$ )	41,4 ± 0,7	45,7 ± 0,8*	49,4 ± 0,9*
Хемілюмінесценція індукована ( $n = 145 \pm 10$ )	144,3 ± 8,2	144,8 ± 2,1	148 ± 2,1* **
Малоновий діальдегід ( $n = 3,9 \pm 0,6$ )	3,8 ± 0,2	4,6 ± 0,1	6,1 ± 0,2* **
Глутатіон окислений ( $n = 0,2 \pm 0,5$ )	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,7 ± 0,2*
Глутатіон відновлений ( $n = 2,1 \pm 3,3$ )	1,9 ± 0,1	2,2 ± 0,2*	2,9 ± 0,2* **
Каталаза ( $n = 4,2 \pm 0,3$ )	4,4 ± 0,1	3,9 ± 0,1*	3,7 ± 0,2*
Сумарна супероксиддисмутазна активність ( $n = 25000 \pm 5000$ )	18924,1 ± 344,9	16808,1 ± 456,8*	8420 ± 502,4* **

Примітка: \* —  $p < 0,05$  показники в порівнянні з контрольною групою 1; \*\* —  $p < 0,05$  показники в порівнянні з контрольною групою 2

Під час дослідження показників вільнорадикальних процесів встановлено, що в усіх обстежених хворих основної групи та контрольної групи 2 спостерігається порушення рівноваги антиоксидантної та прооксидантної систем в бік підвищення останньої. Рівень малонового діальдегіду (кінцевого продукту перекисного окислення ліпідів) у пацієнтів із ТРД перевищував норму в 1,6 рази та був більшим в 1,3 рази в порівнянні з показниками хворих із НРД (контрольна група 2). Інтенсивність хемільюмінесценції, яка характеризує вільнорадикальні процеси в крові, в осіб основної групи була значно підвищеною. Поряд з цим в усіх хворих з ТРД встановлено зниження активності ферментів антиоксидантного захисту — супероксиддисмутази та каталази. Співвідношення рівня відновленого глутатіону до окисленого також було зниженим в порівнянні з таким показником у осіб контрольної групи 1 та контрольної групи 2, що свідчить про глибоке порушення в глутатіоновій системі та є маркером підвищення чутливості тканин організму до пероксидації з такими порушеннями внутрішньоклітинних та позаклітинних протекторних чинників, серед яких важливу роль відіграє іонний транспорт. Одним із критеріїв мембранних порушень в клітинах розглядається швидкість Na/Li-протитранспорту, цей показник вивчався нами, отримані результати подано в таблиці 6.

**Таблиця 6. Реакційна швидкість Na/Li-протитранспорту (ммоль Na<sup>+</sup> × 1 л клітинної суспензії<sup>-1</sup> × 1 год<sup>-1</sup>) в еритроцитах осіб контрольних груп та у пацієнток з ТРД**

	Контрольна група 1 (здорові)	Контрольна група 2	Основна група
<i>M ± m</i>	0,24 ± 0,01	0,39 ± 0,01*	0,86 ± 0,02* **
Відсоток відхилення порівняно з контрольною групою 1	—	162,5 %	358 %
Відсоток відхилення порівняно з контрольною групою 2	—	—	221 %

*Примітка:* \* —  $p < 0,05$  порівняно з величинами в осіб контрольної групи 1; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з величинами в осіб контрольної групи 2

Результати вимірювання реакційної швидкості Na/Li-протитранспорту засвідчили, що значні зміни трансляції моновалентних іонів проявляються в усіх обстежених хворих основної групи та вірогідно відрізняються від показників осіб контрольної групи 1 та контрольної групи 2, що свідчить про порушення механізмів активного транспорту іонів Na в позаклітинне середовище. Даний процес є маркером порушення цілісності клітин з наступним їх пошкодженням.

**Таблиця 8. Основні клініко-динамічні параметри ТРД в процесі лікування (бали)**

Показники	До лікування	Після лікування	
		1 підгрупа	2 підгрупа
НАМД-21	30,18 ± 3,72	26,48 ± 2,57*	22,71 ± 3,12* **
Шкала Бека	43,11 ± 3,91	34,51 ± 3,25*	27,16 ± 2,64* **
CGI	4,18 ± 0,04	3,74 ± 0,07*	3,01 ± 0,02*
MoCA	21 ± 2,43	26,63 ± 1,48	27,82 ± 1,16* **
Якість життя:			
Фізичне благополуччя	4,12 ± 1,65	5,92 ± 1,47	7,26 ± 1,69*
Психологічне/ емоційне благополуччя	3,38 ± 0,23	4,72 ± 1,24	6,80 ± 1,21* **
Самообслуговування та незалежність у діях	6,73 ± 1,74	7,21 ± 1,58*	8,44 ± 1,73*
Працездатність	5,27 ± 1,04	6,12 ± 1,18	7,45 ± 1,49* **

**Таблиця 7. Стан імунної системи при терапевтично резистентних депресіях**

Показники	Контрольна група 1	Контрольна група 2	Основна група
CD3, %	74,27 ± 2,26	61,60 ± 4,12	53,17 ± 3,61*, **
CD4, %	47,14 ± 2,74	38,62 ± 3,86*	32,29 ± 3,14*, **
CD8, %	26,71 ± 3,12	27,43 ± 2,47	29,14 ± 2,75**
CD4/CD8	1,49 ± 0,06	1,42 ± 0,05	1,18 ± 0,05*
IgA, г/л	3,16 ± 0,14	2,72 ± 0,06*	1,53 ± 0,18**
IgM, г/л	2,43 ± 0,17	1,81 ± 0,12	1,64 ± 0,11*
IgG, г/л	12,65 ± 2,03	11,28 ± 1,45*	10,69 ± 2,37*
ЦІК, відн. од.	51,84 ± 2,07	76,11 ± 2,18*	118,27 ± 3,16*, **

*Примітка:* \* —  $p < 0,05$  порівняно з величинами в осіб контрольної групи 1; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з величинами в осіб контрольної групи 2

Отримані результати дослідження відображають суттєву дисрегуляцію системи клітинного та гуморального імунітету з виникненням дефіциту імунної активності, який є достовірно більшим у пацієнтів із ТРД.

Проведений аналіз клініко-епідеміологічних, клініко-феноменологічних, клініко-психопатологічних, нейропсихологічних та нейрохімічних особливостей у пацієнтів, які страждають на ТРД та НРД, доводить наявність достовірних якісних відмінностей в обстежених цих груп.

Стратегія комплексної медичної допомоги пацієнтам із ТРД виходила із визначення поліфакторіальної концепції їх розвитку, базувалася на біопсихосоціальної моделі з поєднанням медичних та соціально-психологічних заходів. В ході нашого дослідження пацієнти із ТРД шляхом рандомізації були поділені на 2 підгрупи, які були зіставні за соціально-демографічними та клініко-психопатологічними параметрами. Хворі першої підгрупи в кількості 94 особи отримували медикаментозну терапію (антидепресанти з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (пароксетин в середній добовій дозі 40 мг або циталопрам в середній добовій дозі 60 мг) з потенціуванням схеми терапії шляхом призначення кветіапіну в середній добовій дозі 300 мг). В другій підгрупі (93 хворих) була призначена аналогічна медикаментозна схема з застосуванням когнітивно-поведінкової терапії та психоосвітнього підходу (на основі психоосвітньої програми, розробленої колективом відділу неврозів та пограничних станів ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» сумісно з кафедрою психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного медичного університету) [26, 27]. Динаміка симптоматики у пацієнтів обох підгруп наведено в таблиці 8.

Показники	До лікування	Після лікування	
		1 підгрупа	2 підгрупа
Міжособистісна взаємодія	3,82 ± 0,18	5,29 ± 1,72*	7,53 ± 1,64** **
Соціоемоційна підтримка	5,51 ± 1,82	6,14 ± 1,97	6,89 ± 1,28** **
Суспільна службова підтримка	4,87 ± 0,36	6,47 ± 1,49	7,02 ± 1,46*
Самореалізація	5,72 ± 1,26	5,91 ± 1,04	7,27 ± 1,57** **
Духовна реалізація	5,26 ± 1,43	6,83 ± 1,63*	7,14 ± 1,36*
Загальна оцінка якості життя	4,83 ± 0,29	6,37 ± 1,77	7,21 ± 1,85** **

Примітка: \* —  $p < 0,05$  в порівнянні із показниками до лікування; \*\* —  $p < 0,05$  в порівнянні з хворими 1 підгрупи

Результати дослідження засвідчили, що застосування комплексної терапії (антидепресант, атипичний нейролептик, когнітивно-поведінкова терапія та психоосвіта) при лікуванні терапевтично резистентних депресій дозволяє істотно підвищити ефективність лікування, зменшити вираженість нейрокогнітивного дефіциту, покращити якість життя пацієнтів. Застосування такої інтеграційної моделі лікувального впливу привело до стійкої позитивної динаміки психопатологічної симптоматики у пацієнтів, які страждають на ТРД (покращання 24,8—37,0 % від вихідного рівня до лікування). Когнітивне функціонування в пацієнтів покращилося в середньому на 32,55 % (на відміну від хворих, які отримували лише фармакотерапію — на 26,8 %). Показник загальної оцінки якості життя в динаміці покращився на 49,3 % у пацієнтів підгрупи із комплексною терапією, тоді як в першій підгрупі динаміка становила 31,9 %.

Отже, розроблена програма комплексного алгоритму надання допомоги пацієнтам, які страждають на ТРД, засвідчила свою ефективність, що було доведено та обґрунтовано в ході проведеного дослідження.

#### Список літератури

- Al-Harbi K. S. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions [Text] / K. S. Al-Harbi // Patient Prefer Adherence. — 2012. — Vol. 6. — P. 369—388.
- Fava M. Diagnosis and definition of Treatment — Resistant Depression [Text] / M. Fava // Biol Psychiat. — 2003. — Vol. 53. — P. 649—659.
- Souery D. Treatment-resistant depression/ D. Souery, G. I. Papakostas, M. H. Trivedi// J Clin Psychiatry. — 2006. — Vol. 67 (suppl. 6). — P. 16—22.
- Марута Н. А. Восстановление социального функционирования — основная цель терапии депрессии / Н. А. Марута // Нейро News. — 2013. — № 8 (53). — С. 16—20.
- Кожина А. М. Современные подходы к терапии депрессивных расстройств / А. М. Кожина, Л. М. Гайчук // Український вісник психоневрології. — 2010. — Т. 18, вип. 3(64). — С. 129.
- Быков Ю. В. Резистентные к терапии депрессии / Ю. В. Быков. — Ставрополь, 2009. — 77 с.
- Дикая Т. И. Клинико-психопатологические особенности и динамические аспекты затяжных и хронических эндогенных депрессий / Т. И. Дикая // Вестник Российской АМН. — 2011. — № 4. — С. 19—25.
- Fava C. A. The concept of recovery in major depression / C. A. Fava, C. Ruini, C. Belaise // Psychol Med. — 2007. — Vol. 48. — P. 103—111.
- Підкоритов В. С. Сучасні підходи до лікування «фармако-резистентних» депресій / В. С. Підкоритов // Український вісник психоневрології. — 2010. — Т. 18, вип. 2(63). — С. 55—57.
- Barnett P. A. Psychosocial functioning and depression: Distinguishing among antecedents, concomitants, and consequences./ P. A. Barnett, I. H. Gotlib // Psychological Bulletin. — 1988. — Vol. 104(1). — P. 97—126.
- Living with a depressed person / [J. C. Coyne, R. C. Kessler, M. Tal et al.] // Journal of Consulting and Clinical Psychology. — 1987. — Vol. 55(3). — P. 347—352.
- Hamilton M. A rating scale for depression / M. Hamilton // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. — 1960. — Vol. 23. — P. 56—62.
- Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health / [C. Cusin, H. Yang, A. Yeung, M. Fava] // Current Clinical Psychiatry. — 2010. — P. 7—35.
- Folstein M. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical / M. Folstein, S. Folstein, P. R. McHugh // J. Psychiatr. Res. — 1975. — Vol. 12. — P. 189—198.
- Dierckx E. The montreal cognitive assessment instrument: influence of depressive symptoms./ E. Dierckx // Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association. — 2014. — Vol. 10.4. — P. 437—438.
- Цыганков Б. Д. Методологические подходы к оценке когнитивной симптоматики в процессе психофармакотерапии / Б. Д. Цыганков, А. Н. Ханнанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2010. — № 10 — С. 66—71.
- Критерий качества жизни в психиатрической практике / Н. А. Марута, Т. В. Паныч, И. А. Явдак [и др.]. — Харьков : РИФ Арсис, ЛТД, 2004. — 239 с.
- Beneke M. Clinical Global Impressions (ECDEU): some critical comments / M. Beneke // Pharmacopsychiatry. — 1992. — № 25. — P. 171—176.
- Гаврилов В. Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой/ В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилов, Л. М. Мажуль // Вопр. мед. химии. — 1987. — Т. 33 — № 1. — С. 118—122.
- Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Там же. — 1990. — Т. 36. — № 2. — С. 88—91.
- Метод определения активности каталазы / [М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев] // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16—19.
- Шкаволяк А. В. Дослідження Na-транспортуючих систем в діагностиці іонних мембранопатій / А. В. Шкаволяк, Н. М. Гринчишин // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2000. — № 4. — С. 63—66.
- Мороз О. М. Про доцільність дослідження властивостей еритроцитних йон-транспортуючих систем у психіатрії/ О. М. Мороз, І. Й. Влох // Матеріали VIII Конгресу світової федерації українських лікарських товариств. — Львів; Трускавець, 2000. — С. 285.
- Лаповець Л. Є. Посібник з лабораторної імунології / Л. Є. Лаповець, Б. Д. Луцик. — Львів, 2002. — 173 с.
- Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. И. Алфёров // Лабораторное дело. — 1981. — № 8. — С. 493—495.
- Тренінг суспільних навиків у реабілітації пацієнтів із психічними розладами / за ред. Й. Медер. — Львів : Палітра друку, 2000. — 161 с.
- Марута Н. А. Роль психообразования в комплексном лечении больных с рекуррентным депрессивным расстройством / Н. А. Марута, А. М. Кожина, С. П. Колядко // Український вісник психоневрології. — 2015. — Т. 23, вип. 4(85). — С. 53—57.

Надійшла до редакції 28.01.2016 р.

**РАХМАН Людмила Володимирівна**, кандидат медичних наук, доцент кафедри психіатрії, психології та сексології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів; e-mail: rakhman@polynet.lviv.ua

**RAKHMAN Lyudmyla**, MD, PhD, Associate Professor of Department of Psychiatry, Psychology and Sexology of Danylo Halatsky's Lviv National Medical University, Lviv; e-mail: rakhman@polynet.lviv.ua