

Міністерство охорони здоров'я України
Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології
Національної академії медичних наук України»

ГРИНЬ КАТЕРИНА ВІКТОРІВНА

УДК 616.89–008.454–071–08:577.31

КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ПАТОМОРФОЗ ТА
ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСИВНИХ СТАНІВ
З УРАХУВАННЯМ БІОЛОГІЧНИХ РИТМІВ

14.01.16 – психіатрія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2014

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава).

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
Скрипніков Андрій Миколайович,
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»
МОЗ України (м. Полтава),
завідувач кафедри психіатрії, наркології
та медичної психології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Луценко Олександр Григорович,
Харківська медична академія
післядипломної освіти МОЗ України (м. Харків),
професор кафедри сексології та медичної психології;

доктор медичних наук, професор
Чабан Олег Созонтович,
Український НДІ соціальної і судової психіатрії
та наркології МОЗ України (м. Київ),
завідувач відділу психосоматичної медицини
та психотерапії.

Захист відбудеться «15» січня 2014 р. о 10-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.566.01 при ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (61068, м. Харків, вул. акад. Павлова, 46).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (61068, м. Харків, вул. акад. Павлова, 46).

Автореферат розісланий «09» грудня 2013 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук, ст.н.сп.

Л.І. Дяченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Депресії є одним з найбільш поширених захворювань у всьому світі (Н.О. Марута, 2010; D. Lambert, 2009). Вивчення клініки депресивних станів залишається й до сьогодні одним із головних напрямків психіатричних досліджень. Це пов'язано не лише із введенням у клінічну практику нових антидепресантів, але й зі значною поширеністю депресії в загальній популяції (В.І. Пришляк, 2006; Б.В. Михайлов, 2008; С. Barbui, 2009).

Актуальність проблеми депресій обумовлена їх поширеністю, суттєвим впливом на якість життя та соціальне функціонування людини практично у всіх сферах: трудовій, сімейній, у сфері соціальних (міжособистісних) контактів (О.Г. Луценко, 2007; Е.О. Кучер, 2009; П.В. Волошин та ін., 2010; І.Л. Степанов, 2011; О.С. Чабан, 2011; K. Rost et al., 2007; S.I. Saarni et al., 2007). Депресія належить до захворювань, що супроводжуються вираженими медико-соціальними наслідками, серед яких: інвалідність, суїциди та економічні збитки (Н.О. Марута, 2008; В.С. Підкоритов, 2008; А.М. Бачериков, 2010; С. Mattisson, 2007).

У спеціалізованій літературі з психіатрії на сьогодні немає єдиної думки щодо особливостей перебігу, класифікації та лікування депресивних розладів. Вчені підкреслюють значне зростання кількості структурно змінених форм депресій, серед яких особливе місце посідають атипові симптоми, у тому числі параноїдні. Пояснення цьому знаходять у більш широкому застосуванні антипсихотичних препаратів, зміні соціально-середовищних умов, дії геліогеофізичних факторів. У той же час більшість дослідників вказує на те, що причини патоморфозу психічних захворювань на теперішній час не можуть вважатися остаточно визначеними. При вивченні клінічних проявів рекурентного депресивного розладу виявлено тенденцію до помітного збільшення адинамічного, тривожного та депресивно-параноїдного синдромів. Збільшується частота більш легких редукованих форм депресії. Інтранозоморфоз депресивних станів у психічно хворих відбувається на тлі більш інтенсивного застосування як антидепресантів, так і антипсихотичних препаратів. Отримані дані підтверджують уявлення, що склалися у психіатричній літературі, щодо медикаментозного патоморфозу психічних захворювань, про те, що фармакогенні фактори сприяють трансформації синдромів депресивних станів (А.М. Скрипніков, 2003; Т.І. Дика, 2011; О.П. Вертоградова, 2012).

Чисельні схеми і стандарти лікування депресивних розладів підтверджують той факт, що всі пацієнти з депресивними розладами повинні отримувати терапію. Незалежно від рівня суїцидального ризику, лікування повинно розпочатись якомога раніше (М.В. Злоказова, 2010; J.C. Fournier et al. 2010). Тому сьогодні продовжується пошук нових антидепресантів, застосування яких дозволить збільшити ефективність терапії депресивних розладів та попередити розвиток побічних ефектів (А.Б. Смулевич, 2010; О.С. Чабан, 2013; С. de Vodinat et al., 2010).

Дані про високу поширеність циркадіанних дисфункцій при депресії, а також про виражене поліпшення стану деяких депресивних хворих у відповідь на терапію, що передбачає маніпуляції з циркадіанними ритмами і циклом сон-неспанья,

дозволяють припустити, що циркадіанна система людини може бути важливим ключем для розробки нових фармакологічних підходів до лікування депресії (O. Van Reeth, 2006; E. Frank, 2009; P. Boyce, 2010).

Лише вибірккові праці стосуються епідеміологічних досліджень депресивної патології (Г.Т. Сонник, 1988; О.Л. Гончарук, 2001; Ж.І. Білостоцька, 2007). Однак, робіт, присвячених епідеміологічним дослідженням рекурентних депресивних розладів, які б не тільки враховували стан біологічної ритміки, а й поглиблено вивчали патоморфоз депресій в хронобіологічному аспекті в доступній нам літературі ми не знайшли.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є самостійною науково-дослідницькою роботою, «Клініко-психопатологічна характеристика, патоморфоз та лікування депресивних станів з урахуванням біологічних ритмів» номер Державної реєстрації 0110U003031.

Мета і задачі дослідження.

Розробити комплексну систему діагностики, лікування та профілактики рекурентних депресивних розладів на підставі вивчення їх клініко-психопатологічних, біоритмологічних особливостей та патоморфозу.

Для досягнення означеної мети було сформульовано наступні задачі:

1. Дослідити епідеміологічні показники захворюваності на рекурентну депресію та вплив на неї геліогеофізичних факторів і циркануальних ритмів у популяції стаціонарних хворих Полтавської області.

2. Дослідити особливості патоморфозу рекурентних депресивних розладів серед населення Полтавської області за останні 50 років.

3. Дослідити клініко-психопатологічні особливості стаціонарних пацієнтів, що страждають на рекурентний депресивний розлад.

4. Дослідити біоритмологічні особливості пацієнтів з рекурентними депресіями та встановити зв'язок циркадіанних ритмів та клініко-психопатологічної картини хворих на рекурентний депресивний розлад.

5. Розробити комплексну систему діагностики, терапії та профілактики рекурентних депресивних розладів з урахуванням патоморфозу та стану біологічних ритмів організму.

Об'єкт дослідження – рекурентні депресивні розлади в популяції стаціонарних хворих Полтавської області.

Предмет дослідження – епідеміологічні, клініко-психопатологічні, хронобіологічні особливості та патоморфоз рекурентних депресивних розладів.

Методи дослідження: клініко-епідеміологічний, клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, біоритмологічний, статистичний.

Епідеміологічне дослідження проводили з метою вивчення та аналізу ряду соціально-демографічних показників щодо захворюваності на рекурентні депресивні розлади в Полтавській області за статистичними та архівними даними. При цьому визначали сезонну залежність депресій та вплив на їх виникнення геліогеофізичних факторів.

З метою дослідження патоморфозу рекурентних депресивних розладів та їх зв'язку з циркануальними біологічними ритмами вивчався загальний рівень

захворюваності на рекурентну депресію, періоди підвищення захворюваності на дану нозологію, аналізувалися фармакотерапевтичні фактори за досліджуваний проміжок часу.

Клініко-анамнестичний метод використовувався для оцінки даних анамнезу життя, хвороби, особливостей розвитку, рівня міжособистісної комунікації, освіти, трудової діяльності, сімейної сфери хворих на рекурентні депресивні розлади.

Клініко-психопатологічний метод ґрунтувався на загальноприйнятих підходах до психіатричного обстеження пацієнтів шляхом клінічного інтерв'ю та спостереження з використанням спеціально розробленої анкети. За допомогою останньої проводили кількісну та якісну оцінку скарг та психопатологічних симптомів. Діагноз встановлювався згідно класифікації МКХ-10 з виділенням провідного психопатологічного синдрому.

Експериментально-психологічний метод використовувався для визначення ступеню тяжкості депресивного епізоду за допомогою шкали Гамільтона HAMD-21 (1960), для визначення ступеню вираженості тривоги за допомогою шкали тривоги Гамільтона HARS (1959), для оцінки вираженості афективного епізоду та ефективності терапії застосовували шкали глобального клінічного враження CGI-S та CGI-I (2007).

Біоритмологічний метод полягав у визначенні індивідуального циркадіанного хронотипу шляхом дослідження вегетативного гомеостазу (динаміка температури тіла, частоти пульсу, систолічного та діастолічного артеріального тиску протягом 6-ти діб через кожні 3 години) та використання модифікованої для середньої смуги країн СНД анкети Естберга (С.І. Степанова, 1986).

Отримані результати було оброблено статистичним методом. Метод полягав у проведенні порівняльного дослідження за t - критерієм Ст'юдента та критерієм χ^2 Пірсона. При аналізі малих підгруп використовували біноміальний критерій m . Статистичну обробку результатів було здійснено на персональній ЕОМ за допомогою програми Excel пакету Microsoft Office 2007.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше представлено сучасне наукове обґрунтування та практичне вирішення однієї з найактуальніших задач сьогоденної психіатрії – дослідження депресивних розладів по одному з регіонів України – Полтавській області, що дозволило визначити їх епідеміологічні, клініко-психопатологічні, біоритмологічні особливості та патоморфоз, на підставі аналізу яких розроблено та впроваджено в практичну діяльність комплексну систему діагностики, терапії та профілактики рекурентних депресивних розладів з урахуванням патоморфозу та стану біологічних ритмів організму.

Вперше встановлено, що епідеміологічні показники захворюваності на рекурентний депресивний розлад протягом 53-річного періоду (1957-2010 рр.) по Полтавській області під впливом геліогеофізичних факторів і циркануальних ритмів зазнають певної трансформації: відбувся статевий, віковий та соціальний перерозподіл рекурентної депресії.

Вперше проведено епідеміологічне дослідження клінічних, соціально-демографічних та біоритмологічних особливостей рекурентних депресій по Полтавському регіону за 53 роки (1957-2010 рр.), що дозволило визначити наступні

варіанти патоморфозу рекурентних депресивних розладів: медикаментозний, що проявляється зміною синдромальної структури рекурентних депресій; популяційний, який в свою чергу має три підтипи (статевий, що полягає у суттєвому зменшенні кількості хворих жіночої статі при збереженні їх домінування, віковий, при якому відбулося збільшення частоти захворюваності на рекурентну депресію серед молодших вікових груп та соціальний – зростання частоти захворюваності в сільській місцевості) та біоритмологічний, який полягає у зменшенні вираженості піків захворюваності восени внаслідок змін комплексу геліогеокоосмічних флуктуацій і, як наслідок, трансформації циркануально залежних механізмів ендогенного афективного реагування, а також тенденції до формування затяжних варіантів перебігу депресивних розладів.

Вперше вивчено клініко-психопатологічні та біоритмологічні особливості пацієнтів з рекурентними депресіями та встановлено зв'язок циркадіанних ритмів, ступеню тяжкості депресивного епізоду та клініко-психопатологічної картини хворих на рекурентний депресивний розлад.

Вперше розроблено комплексну систему діагностики, терапії та профілактики рекурентних депресивних розладів з урахуванням патоморфозу та стану біологічних ритмів організму.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені діагностичні, прогностичні, лікувальні та профілактичні методи щодо пацієнтів з рекурентним депресивним розладом мають використовуватись в роботі лікувально-діагностичних, профілактичних та враховуватись в діяльності соціо-реабілітаційних закладів психіатричного профілю.

Розроблений комплекс заходів дозволяє розширити межі стаціонарної та амбулаторно-реабілітаційної допомоги пацієнтам, які страждають на рекурентний депресивний розлад, що сприятиме більш швидкому та ефективному поверненню їх до суспільного життя, зменшенню кількості рецидивів та збільшенню тривалості ремісій.

Визначені в дослідженні додаткові біоритмологічні критерії діагностики та прогнозування депресивних розладів дозволяють проводити вчасну психопрофілактику означених порушень та оптимізують здійснення реабілітаційних та соціо-реадаптаційних заходів щодо вказаного контингенту пацієнтів.

Результати дослідження впроваджено в практичну роботу відділень Полтавської обласної клінічної психіатричної лікарні ім. О.Ф. Мальцева, в навчальний процес на кафедрі психіатрії, наркології та медичної психології ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», в практичну роботу Кременчуцького обласного психоневрологічного диспансеру, Харківського обласного психоневрологічного диспансеру, Сумського обласного клінічного психоневрологічного диспансеру, КУ «Обласна психіатрична лікарня» м. Запоріжжя, Комунального закладу «Дніпропетровська обласна клінічна психіатрична лікарня», Вінницької обласної психіатричної лікарні № 2, Кіровоградської обласної психіатричної лікарні, Миколаївської обласної психіатричної лікарні № 2, Тернопільської обласної комунальної клінічної

психоневрологічної лікарні, Івано-Франківської обласної психоневрологічної лікарні № 3, Черкаської обласної психіатричної лікарні № 1.

Особистий внесок аспіранта. Дисертаційне дослідження виконано автором на базі загальнопсихіатричних відділень Полтавської обласної клінічної психіатричної лікарні ім. О.Ф. Мальцева, а також кафедри психіатрії, наркології та медичної психології ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія». В роботі використано та проаналізовано статистичні дані Полтавської обласної клінічної психіатричної лікарні ім. О.Ф. Мальцева. Автором особисто виконано планування, всі дослідження та їх наукову інтерпретацію. Зокрема, проведено огляд та аналіз літературних джерел, відбір методів дослідження, проведено клініко-епідеміологічне вивчення рекурентних депресивних розладів серед населення Полтавської області, комплексне клініко-анамнестичне, клініко-психопатологічне, експериментально-психологічне та біоритмологічне обстеження запланованої вибірки пацієнтів, причому обстеженим було надано відповідну хронодіагностичну та лікувально-реабілітаційну допомогу. Безпосередньо автором здійснено науковий аналіз та математичну обробку отриманих результатів, оформлено текстовий та ілюстративний матеріал. На підставі здобутих результатів особисто визначено діагностичні критерії рекурентних депресивних розладів, а також розроблено принципи лікувально-реабілітаційних та профілактичних заходів щодо даного контингенту хворих на засадах хрономедицини.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові результати й висновки дисертації було представлено на науковому симпозіумі та пленумі науково-практичного товариства з міжнародною участю «Індикатори якості надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги» (23-25 вересня 2010 року, м. Чернівці), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука-2011» (29-30 листопада 2011 року, м. Полтава), науково-практичній конференції «Інноваційні технології в стоматології та клінічній медицині», присвяченій 90-річчю ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (6-7 жовтня 2011 року, м. Полтава), IV Національному Конгресі неврологів, психіатрів та наркологів України «Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодні й майбутнє» (3-5 жовтня 2012 року, м. Харків), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 50-річчю кафедри психотерапії ХМАПО «Сучасні методи діагностики, лікування і реабілітації психічних і соматичних розладів психогенного походження» (XV Платонівські читання) (10-12 жовтня 2012 року, м. Харків), засіданнях Полтавського науково-практичного товариства психіатрів та наркологів (м. Полтава, 2011-2012 рр.), клінічних конференціях Полтавської обласної клінічної психіатричної лікарні ім. О. Ф. Мальцева (м. Полтава, 2009-2012 рр.).

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 11 друкованих праць, з яких 6 – статті у фахових медичних виданнях (одноосібні), в тому числі 1 стаття у міжнародному спеціалізованому фаховому виданні (Білорусь), 5 – в матеріалах наукових конференцій (4 одноосібні та 1 у співавторстві).

Структура й обсяг дисертації. Робота викладена на 146 сторінках машинописного тексту (116 сторінок – основний текст). Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів та методів дослідження,

результатів власних досліджень, викладених у 3-х розділах, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 239 праць, з яких 138 – вітчизняних авторів, 101 – іноземних. Дисертація ілюстрована 12 таблицями та 4 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

В основу дисертаційної роботи покладено результати досліджень, проведених в період з 2009 по 2012 рр. на базі Полтавської обласної клінічної психіатричної лікарні ім. О. Ф. Мальцева.

Відповідно до задач та характеру дослідження методом аналітичної епідеміології вивчено архівні матеріали Полтавської обласної клінічної психіатричної лікарні ім. О. Ф. Мальцева за період 1957-2010 рр. – 4824 випадки госпіталізацій пацієнтів, які страждали на рекурентний депресивний розлад, тобто за п'ять 11-річних сонячних циклів. При цьому враховувались номенклатурно-діагностичні розбіжності у визначенні означеної патології в періоди змін класифікацій психічних розладів. Аналізувалися випадки госпіталізації пацієнтів з уніполярним перебігом маніакально-депресивного психозу, інволюційною меланхолією та безпосередньо рекурентним депресивним розладом (після 1999 року). Після отримання інформованої згоди було обстежено 130 хворих на рекурентний депресивний розлад, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в Полтавській обласній клінічній психіатричній лікарні ім. О. Ф. Мальцева за період з 2009 по 2011 рр. та 60 психічно здорових осіб порівняльної групи, репрезентативних за віком та статтю (в рамках біоритмологічного дослідження).

Як показали результати проведеного епідеміологічного дослідження, ряд клініко-епідеміологічних показників зазнав певних змін, а інші залишаються відносно стабільними в часі. Зокрема, вивчення захворюваності на рекурентний депресивний розлад показало, що загальний рівень захворюваності на дану патологію протягом останніх 53 років залишається відносно стабільним. Хвилі найбільшої захворюваності на рекурентну депресію за 53-річний період (1957-2010 рр.) чітко корелювали з піками сонячної активності в рамках 11-річного сонячного циклу.

Аналіз епідеміологічних характеристик показав, що в період 1957-2010 рр. загальне співвідношення серед стаціонарних пацієнтів Полтавської області між хворими жіночої та чоловічої статі на рекурентний депресивний розлад складало відповідно 3,85:1. У різні періоди часу дане співвідношення змінювалося: у 1957-1986 рр. середнє співвідношення складало 10,5:1; в 1991 році було мінімальним – 1,89:1; в 1998 році – 3,86:1; в 2005 р. – 4,87:1; в 2010 р. – 5,03:1.

При дослідженні порівняльного вікового розподілу захворюваності на рекурентну депресію за періоди 1957-1986 рр. та 1986-2010 рр. виявлено, що до 1986 року випадків захворюваності на рекурентну депресію у осіб до 30 років не спостерігалось, в той час як в період 1986-2010 рр. їх кількість складала 9,18%.

Удвічі меншою була захворюваність серед осіб 31-40 років до 1986 року (2,17% проти 4,42%). Найбільш високою захворюваність на рекурентну депресію в обох часових проміжках, що аналізувалися, була у віковій групі 51-60 років (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл захворюваності на рекурентну депресію в загальній популяції за віковими групами в періоди 1957-1986 рр. та 1986-2010 рр. (%)

Річні періоди	Вікова група						Усього
	до 30	31-40	41-50	51-60	61-70	71 і вище	
1957-1986	–	2,17	12,63	58,24	19,13	7,83	100,0
1986-2010	9,18	4,42	15,31	33,67	25,51	11,91	100,0

Таким чином, після 1986 року відбувся перерозподіл захворюваності на рекурентний депресивний розлад в бік більш молодих осіб при відповідному, але незначному збільшенні захворюваності у старших вікових групах.

Порівнюючи співвідношення мешканців міст та сільського населення стосовно захворюваності на рекурентний депресивний розлад по регіону за два вищезначені періоди, ми виявили зростання випадків означеної афективної патології в сільській місцевості за період 1986-2010 рр. в 3,5 рази (у 80-і роки співвідношення між пацієнтами з міста та села складало 1:1,4, в 2010 році – 1:4,9; $p < 0,01$).

Вивчення сезонної залежності рекурентної депресії в загальній популяції по Полтавському регіону показало, що в період з 1957 по 1986 рр. спостерігався чіткий зв'язок рекурентних депресій з певними періодами (сезонами) року: найбільша частота госпіталізацій припадала на весняні та осінні місяці (28,61% та 27,51% відповідно; $p > 0,01$). В період з 1986 по 2010 рр. такий зв'язок втратився, і частота загострень означеної патології набула практично рівномірного характеру (табл. 2).

Таблиця 2

Сезонність клінічних проявів рекурентного депресивного розладу в загальній популяції в періоди 1957-1986 рр. та 1986-2010 рр. (%)

Річні періоди	Пора року			
	зимові місяці	весняні місяці	літні місяці	осінні місяці
1957-1986	17,42	28,61	18,46	27,51
1986-2010	23,91	27,05	24,81	21,88

Таким чином, колорічна амплітуда динаміки рекурентного депресивного розладу за останні 53 роки (1957-2010 рр.) залишається стало пов'язана з циркануальними ритмами, причому акрофаза протягом останніх десятиріч практично не змінилася.

Базуючись на наявному архівному матеріалі, ми вивчали клініко-синдромальну структуру депресивного епізоду в діагностичних межах рекурентної депресії в межах двох часових проміжків: 1957-1986 рр. та 1986-2010 рр. Домінуючим синдромальним варіантом депресивного епізоду в обох часових проміжках був тривожно-депресивний. Апат-адинамічний варіант депресивного епізоду збільшився в 1,5 рази в період 1986-2010 рр. ($p < 0,05$). Тужлива синдромальна картина депресії зменшилася в 1,47 разів ($p < 0,05$), сенесто-іпохондричний варіант

депресії зменшився в період 1986-2010 рр. в 2,86 разів ($p < 0,05$), депресивно-параноїдний синдромальний варіант зменшився у 1,8 рази ($p < 0,05$), а астено-анергічний, депресивно-істеричний та сомато-вегетативний клінічні варіанти депресивного синдрому в період 1957-1986 рр. не зустрічалися взагалі, в той час як в проміжку 1986-2010 рр. вони мали незначний відсоток випадків ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3

Клініко-синдромальна структура рекурентного депресивного розладу в загальній популяції в періоди 1957-1986 рр. та 1986-2010 рр. (%)

Синдромальний варіант депресивного епізоду	Часові проміжки (1957-2010 рр.)	
	1957-1986	1986-2010
Тривожно-депресивний	30,40	38,74
Апато-адинамічний	19,42	29,15
Тужливий	9,23	6,27
Астено-анергічний	–	4,56
Сенесто-іпохондричний	20,42	7,14
Депресивно-параноїдний	20,50	11,34
Депресивно-істеричний	–	1,86
Сомато-вегетативний	–	0,94
Усього	100,00	100,00

На підставі проведеного епідеміологічного дослідження захворюваності на рекурентну депресію за піввіковий проміжок часу по одному з регіонів України, були визначені провідні клініко-епідеміологічні відмінності рекурентних депресивних розладів в динаміці, тобто встановлено найбільш типові зміни їх патоморфозу за останні 53 роки.

По-перше, патоморфоз синдромальної структури рекурентних депресій полягає у суттєвому зменшенні тужливого, сенесто-іпохондричного та депресивно-параноїдного варіантів депресії протягом останніх десятиліть. Означене може, за нашою точкою зору, свідчити про зміни терапевтичних стратегій лікування згаданих синдромів, зокрема, використання антипсихотичних засобів у лікуванні депресій, що має місце в останні роки, тобто означені зміни цілком підлягають дефініції медикаментозного патоморфозу. Про це ж може свідчити й зростання в останні десятиліття апато-адинамічного варіанту депресивного синдрому на тлі значного переважання в психофармакологічному арсеналі препаратів групи СІЗС, використання яких у лікуванні згаданого варіанту депресії не є патогенетично обґрунтованим. Стабільність частоти тривожно-депресивного варіанту депресій за 53 роки також може свідчити про медикаментозну природу цієї сталості патоморфозу: лікування депресій з вираженим тривожним компонентом і створення антидепресантів з «подвійним» вектором дії й до сьогодні залишається одним з пріоритетних завдань сучасної психофармакотерапії.

По-друге, патоморфоз статевого перерозподілу захворюваності на рекурентний депресивний розлад полягає у суттєвому зменшенні кількості хворих жіночої статі при збереженні їх домінування. Якщо в період 1957-1986 рр. співвідношення жінок та чоловіків, хворих на рекурентну депресію, складало 10,5 : 1, то у 2010 році воно

було 5,03 : 1 ($p < 0,01$). Означена тенденція відповідає визначенню статевому варіанту популяційного патоморфозу. За нашою точкою зору, це додатково підтверджує припущення про висування на перший план, починаючи з кінця 80-х років ХХ ст., та провідну роль соціогенних чинників афективної психічної патології, до яких психоемоційні адаптивні фенотипічні механізми чоловіків є більш уразливими.

По-третє, протягом піввікового періоду часу виявляється статистично достовірний перерозподіл хворих на рекурентну депресію в бік більш молодих осіб при відповідному, але незначному збільшенні захворюваності у старших вікових групах. Така ознака є чітким проявом вікового варіанту популяційного патоморфозу. Означений феномен, з нашої точки зору, можна пояснити двома основними причинами. По-перше, зростання кількості випадків захворюваності на рекурентну депресію у молодих осіб відбиває їх підвищену психоконституційну вразливість до дії різних патогенних чинників в умовах наявного феномену акселерації з усіма його позитивними та негативними наслідками, а також певні соціально-культуральні зміни існування, до яких організм молодої людини виявляється недостатньо пристосованим. З іншого боку, має місце соціально-демографічний зсув населення в бік переважання в загальній популяції осіб старших вікових груп.

В четверте, зростання кількості пацієнтів, що страждають на рекурентний депресивний розлад, серед сільського населення в регіоні є проявом соціального варіанту популяційного патоморфозу. Його причинами, як нам здається, є переважання селян в загальній популяції мешканців Полтавської області, а також недостатню охопленість їх якісною медичною допомогою.

Аналізуючи отримані нами дані щодо геліогеофізичної залежності проявів рекурентної депресії, можна стверджувати, що суттєвих змін патоморфозу у цьому аспекті не відбулося: хвилі найбільшої захворюваності на рекурентну депресію за піввіковий період достовірно корелюють з піками сонячної активності в рамках 11-річного сонячного циклу. З іншого боку, при дослідженні циркануальної динаміки депресивної патології за 53 роки по регіону, було виявлено сталу залежність захворюваності на рекурентну депресію у весняні місяці при одночасному зменшенні вираженості піків захворюваності восени. Така зміна патоморфозу відповідає критеріям біоритмологічного патоморфозу. Ми вважаємо, що його причинами можуть бути якісні зміни самого комплексу геліогеокоосмічних флуктуацій і, як наслідок, трансформація циркануально залежних механізмів ендогенного афективного реагування. Не можна також ігнорувати тенденцію до формування затяжних варіантів перебігу депресивних розладів, що певним чином нівелюють чіткість сезонної картини даної патології.

При обстеженні 130 хворих на рекурентний депресивний розлад спадкова обтяженість на психічні розлади була виявлена у 51 (39,23%) пацієнта і була представлена випадками депресії у 27 (52,94%) пацієнтів, алкогольної залежності – у 11 (21,56%), шизофренії – у 8 (15,68%), розладу особистості – у 5 (9,82%) хворих. Спадкова обтяженість простежувалася у 39 (76,47%) випадках по материнській лінії, по лінії батька – у 7 (13,72%) випадках. У 5 (9,81%) хворих двоє батьків мали психічні розлади. При аналізі сімейного статусу пацієнтів визначено, що меншість

обстежених пацієнтів були самотніми – 5 (3,84%) осіб, розлучених – 19 (14,61%), вдів та вдівців – 46 (35,38%), 61 особа (46,17%) серед обстежених мала сім'ю.

Всіх обстежених пацієнтів було розподілено на три клініко-діагностичні групи за критерієм ступеню вираженості депресивного епізоду. До I клінічної групи увійшло 40 (30,76%) обстежених з легким ступенем тяжкості депресивного епізоду до II групи – 50 (38,48%) пацієнтів, що страждали на депресію середнього ступеню вираженості, до III клінічної групи увійшло 40 (30,76%) обстежених з тяжким депресивним епізодом.

Результати дослідження синдромальної структури депресивного епізоду показали, що найчастіше у пацієнтів спостерігався тривожно-депресивний симптомокомплекс – 49 (37,69%) спостережень ($p < 0,01$), який домінував у II та III групах та займав друге місце у I групі обстежених. Другим за частотою симптомокомплексом у пацієнтів усіх клінічних груп був апато-адинамічний, що спостерігався в 37 (28,46%) спостереженнях ($p < 0,01$), причому найбільша його частота мала місце в I клінічній групі. Інші варіанти депресивного симптомокомплексу зустрічалися значно рідше: астено-анергічний – 15 (11,53%) випадків, депресивно-параноїдний – 13 (10,00%), тужливий – 9 (6,92%), сенесто-іпохондричний – 8 (6,15%), депресивно-істеричний – 2 (1,53%) та сомато-вегетативний – 1 (0,76%) спостережень.

Аналіз отриманих результатів в залежності від клінічної групи показав, що в I клінічній групі варіабельність синдромальної структури депресії була найменшою. Означене свідчить про досить звужений діапазон клінічних проявів легких депресивних епізодів. Найширша синдромальна варіабельність зустрічалася серед пацієнтів II групи, яка була найчисельнішою по кількості хворих, тобто депресії помірного ступеню вираженості виявляли найбільший клінічний поліморфізм. Тяжкі депресивні епізоди (III клінічна група) мають дещо вужчу, порівняно з помірними, клініко-синдромальну структуру, однак більше половини випадків (62,50%) в даній групі ($p < 0,05$) склали тривожно-депресивний та депресивно-параноїдний синдроми.

Вивчення циркадіанних ритмів хворих на рекурентний депресивний розлад показало наступне: серед обстежених пацієнтів осіб ранкового типу було 75 (57,69% проти 50,00% в загальній популяції), вечірнього – 19 осіб (14,62% проти 15,00% в загальній популяції) та індивідуального типу – 36 осіб (27,69% проти 35,00% в загальній популяції). Розподіл індивідуальних хронотипів серед пацієнтів чоловічої та жіночої статі практично не відрізнявся від загального. Обстежені I клінічної групи за розподілом індивідуального хронотипу суттєво відрізнялися від загальної популяції внаслідок збільшення питомої ваги осіб ранкового типу (75,00% проти 50,00%; $p < 0,05$). Серед пацієнтів II та III клінічних груп розподіл індивідуальних хронотипів відповідав загальнопопуляційному без статистично значущих відхилень.

При вивченні біоритмологічного статусу обстежених пацієнтів було встановлено, що співпадання суб'єктивної оцінки власного хронотипу та об'єктивних показників циркадіанних ритмів пацієнтів спостерігалось не завжди. Найбільше розходження у визначенні власного біоритмологічного статусу спостерігалось серед обстежених I групи вечірнього типу, тоді як найменше – серед

осіб ранкового, однак без статистичної достовірності ($p > 0,05$). У обстежених II групи розходження оцінок найчастіше спостерігались у осіб ранкового типу ($p < 0,01$), значно рідше – у осіб індиверентного та вечірнього типів. В III клінічній групі достовірно частіше особи ранкового типу невірно визначали свій хронотип, тоді як серед осіб вечірнього типу таке неспівпадання було виражено найменше ($p < 0,01$).

При вивченні об'єктивних біоритмологічних показників у обстежених пацієнтів було виявлено явища внутрішнього десинхронозу, який полягав у зсувах акрофаз (75,00%) чи батіфаз (70,00%) одного з показників вегетативних функцій відносно іншого, інверсії ритму (40,00%), а також у сполученні згаданих порушень (72,50%). Найбільш високі показники отримано у обстежених II та III клінічних груп.

В той же час, показники порушень циркадіанного ритму в усіх трьох групах обстежених пацієнтів достовірно відрізнялись від обстежених порівняльної ($p < 0,01$), де прояви внутрішнього десинхронозу було виявлено у 5 (16,16%) осіб, причому всі вони належали до вечірнього типу. Розлади циркадіанного ритму у них були представлені зсувом акрофази та батіфази.

Порівняльний аналіз вегетативних функцій у пацієнтів трьох клінічних груп в залежності від індивідуального хронотипу за рядом показників показав, що у осіб ранкового та вечірнього хронотипів мало місце достовірне переважання всіх пульсових параметрів. В той же час, у представників вечірнього типу достовірно вищими виявились деякі параметри діастолічного артеріального циклу (ДАТ). За іншими параметрами ДАТ, всіма параметрами показників систолічного артеріального циклу (САТ) та температури достовірних відмінностей між особами ранкового та вечірнього типів виявлено не було.

Достовірні відмінності за деякими параметрами вегетативних функцій було також встановлено між представниками індиверентного та вечірнього типів. Так, у осіб індиверентного типу вищими виявились показники пульсу. В той же час, у осіб вечірнього типу достовірно вищими були деякі параметри ДАТ. За іншими параметрами вегетативних функцій достовірних відмінностей між даними підгрупами обстежених, а також представниками ранкового та індиверентного типів встановлено не було.

Крім того, було проведено порівняльний аналіз параметрів вегетативних функцій у осіб ранкового, індиверентного та вечірнього типу в залежності від клінічної групи. При цьому виявилось, що між обстеженими всіх означених хронотипів I клінічної групи достовірних відмінностей знайдено не було. У обстежених II та III клінічних груп ранкового типу показники максимальної температури були достовірно вищими, ніж у пацієнтів першої групи. Також достовірно вищими були у них й пульсові показники. За показниками САТ достовірних відмінностей між особами ранкового типу по трьом клінічним групам встановлено не було, однак в першій групі спостерігалась тенденція до більш низьких показників. За параметрами ДАТ, достовірні відмінності було встановлено тільки по амплітуді, розмаху та коефіцієнту.

Пацієнти індиверентного типу I групи достовірно відрізнялись від обстежених свого хронотипу в другій та третій групах тільки за пульсовими параметрами. Слід,

однак, відзначити наявність тенденції до підвищення показників температури та САТ у осіб індиферентного типу II та III групи порівняно з пацієнтами першої ($p > 0,05$).

Аналіз розподілу обстежених пацієнтів кожного циркадіанного хронотипу в залежності від синдромальної структури депресивного епізоду показав, що в першій клінічній групі особи ранкового типу практично в половині випадків (46,67%) виявляли тривожно-депресивну симптоматику, тоді як інші синдромальні варіанти депресивного епізоду (апато-адинамічний, тужливий та астено-анергічний) зустрічалися порівняно рідше ($p > 0,05$). У осіб індиферентного типу в даній клінічній групі в більшості випадків (57,14%) мала місце апато-адинамічна синдромальна картина епізоду ($p < 0,05$). Представники вечірнього хронотипу в цій групі в усіх випадках виявляли астено-анергічний синдромальний варіант депресії.

Серед пацієнтів II клінічної групи особи ранкового циркадіанного хронотипу у 80,00% випадків виявляли тривожно-депресивну синдромальну картину афективного епізоду, в той час як апато-адинамічний та сенесто-іпохондричний варіанти зустрічалися статистично достовірно рідше ($p < 0,01$), а інші синдромальні варіанти депресії не спостерігалися взагалі. Представники індиферентного типу в означеній групі в 75,00% спостережень виявляли апато-адинамічну та у 25,00% – астено-анергічну симптоматику ($p < 0,05$). Особи вечірнього типу в даній групі розподілилися практично рівномірно за різними синдромальними варіантами депресії за виключенням тривожно-депресивного, апато-адинамічного та сенесто-іпохондричного синдромів, які у них не спостерігалися.

У III клінічній групі, як і у двох попередніх, у осіб ранкового хронотипу спостерігалася тривожно-депресивна структура депресії (75,00%), тоді як інші клінічні варіанти депресивного епізоду розподілилися майже рівномірно (1-2 випадки), за виключенням тужливого, депресивно-параноїдного та сомато-вегетативного варіантів, що не зустрічалися взагалі ($p < 0,01$). Аналогічно I та II клінічними групам у третій представники індиферентного хронотипу виявляли апато-адинамічну симптоматику (53,85%; $p > 0,05$). Усі особи вечірнього типу циркадіанності, так же, як і третина пацієнтів даного хронотипу II групи, в клінічній картині виявляли депресивно-параноїдну симптоматику ($p < 0,01$).

Таким чином, проведене біоритмологічне обстеження показало, що в усіх пацієнтів з депресивним епізодом в рамках рекурентної депресії, на відміну від порівняльної групи, мали місце порушення циркадіанного ритму зовнішньої та внутрішньої природи, найбільш виражені у обстежених II та III клінічних груп, причому у представників ранкового типу неузгодженість циркадіанної ритміки була найвищою, а у осіб вечірнього типу – найнижчою. Обстежені, що належали до індиферентного типу займали проміжне положення, наближаючись за своїми характеристиками до осіб ранкового типу. Особи ранкового циркадіанного хронотипу схильні до тривожно-депресивного типу афективного реагування, особливо при помірній та тяжкій депресії. Представники індиферентного хронотипу порівняно часто виявляють апато-адинамічну структуру депресивного епізоду, а у осіб вечірнього типу циркадіанного ритму достовірно частіше спостерігається психотичний (депресивно-параноїдний) варіант депресивного епізоду.

При розробці системи діагностичних, лікувально-реабілітаційних та профілактичних заходів щодо пацієнтів з рекурентним депресивним розладом з урахуванням біологічних ритмів та сезонності, ми виходили з концепції хронодіагностики, хронотерапії та хронопрофілактики, спираючись на сучасні досягнення психофармакотерапії з дотриманням принципів індивідуальності, комплексності, спадковості та етапності.

Теоретичним підґрунтям запропонованої комплексної системи діагностики, терапії та профілактики рекурентних депресій стало наступне концептуально-гіпотетичне положення: виявлені в процесі дослідження закономірності зв'язку клінічних особливостей депресивного епізоду з геліогеофізичними факторами та індивідуальними хронотипами обстежених мають зумовлювати диференційований терапевтичний ефект лікувально-реабілітаційних програм, що враховують стан циркадіанних ритмів пацієнтів та вплив на них геліогеофізичних факторів.

Виходячи з вищенаведеного положення, діагностичні, лікувально-реабілітаційні та профілактичні заходи будувались на засадах диференційованого біоритмологічного підходу. Комплексна система діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів здійснювалась в умовах загальнопсихіатричних відділень психіатричного стаціонару.

На початковому етапі здійснювались діагностичні та хронодіагностичні заходи, які були підґрунтям для системи подальших диференційованих медикаментозних лікувальних та профілактичних стратегій. Основними задачами хронодіагностики були визначення індивідуального циркадіанного хронотипу пацієнта (біоритмологічного статусу), а також рівня та типу десинхронозу циркадіанних ритмів. Комплексна біоритмологічна діагностика дозволяла визначити індивідуальні оптимуми вегетативних функцій хворих та хронотипологічні особливості перебігу депресивного епізоду. Встановлений індивідуальний біоритмологічний статус враховувався під час вибору способу призначення медикаментозної терапії в залежності від акрофази фізіологічного (вегетативного) параметру. Отже, пацієнтам ранкового хронотипу призначення основних медикаментозних засобів проводилось з розподілом основного дозування на ранкові години. У представників індиферентного типу медикаментозна терапія призначалась в ранкові та денні години. Особам вечірнього типу циркадіанного ритму призначення основних доз препаратів припадало на денні та вечірні години.

Комплексна оцінка ефективності лікувально-реабілітаційних та профілактичних заходів здійснювалась шляхом клініко-психопатологічного спостереження в умовах стаціонару за редукцією афективної симптоматики; повторними психодіагностичними обстеженнями з використанням шкал HAMD-21, NARS та CGI-I, а також катамнестичним спостереженням протягом 1-2 років щодо рецидиву рекурентної депресії.

Клініко-психопатологічна діагностика на синдромальному рівні визначала вибір провідного медикаментозного засобу з тенденцією до монотерапії.

З метою дослідження впливу єдиного на сьогодні антидепресанту з циркадіанним механізмом дії – агомелатину – на редукцію депресивної симптоматики у обстежених пацієнтів, в кожній з трьох клінічних груп було

виділено окрему підгрупу, що складала 50% пацієнтів кожної групи. Таким чином, серед обстежених основних клінічних груп 20 осіб у I-й, 25 – у II-й та 20 – у III-й отримували в якості антидепресивної монотерапії агомелатін в дозуванні від 25 до 50 мг на добу, в залежності від тяжкості депресивного епізоду. В даних підгрупах також враховувався основний принцип хронотерапії, тобто призначення основної дози антидепресанту припадало на період найбільшої фізіологічної активності організму. Незважаючи на рекомендації щодо застосування агомелатину у вечірній час, ми призначали цей препарат серед пацієнтів ранкового хронотипу у ранкові години. Інші 50% пацієнтів кожної з груп отримували антидепресивну терапію, яка була підібрана за синдромальним принципом.

Динаміка редукції депресивної симптоматики в двох підгрупах I клінічної групи мала споріднений характер з тенденцією до більш прискореного антидепресивного ефекту у пацієнтів, що отримували агомелатін ($p > 0,05$). Крім того, найбільш низькі показники за шкалою CGI-I на 6-му тижні терапії мали місце у представників вечірнього циркадіанного хронотипу, які приймали агомелатін (1,03; $p < 0,05$).

У II клінічній групі також спостерігалася споріднена динаміка усунення депресивної симптоматики в обох клінічних підгрупах. В той же час, тенденція до більш швидкого формування ремісії була більше виражена у пацієнтів I підгрупи, але, як і в першій клінічній групі, без статистичної достовірності ($p > 0,05$). Знову, як і в попередній клінічній групі, особи вечірнього типу циркадіанності, які приймали агомелатін, виявили найкращі показники за шкалою CGI-I наприкінці лікування (1,12; $p < 0,05$). З іншого боку, представники ранкового циркадіанного хронотипу II-ї клінічної підгрупи виявили найнижчі показники за означеною шкалою.

У хворих на рекурентний депресивний розлад III-ї клінічної групи динаміка редукції афективної симптоматики суттєво не відрізнялася від двох попередніх груп, тобто більш швидке становлення ремісії мало місце у пацієнтів, що отримували агомелатін, причому у осіб вечірнього хронотипу ця динаміка була статистично достовірно найкращою (1,87; $p < 0,05$ за шкалою CGI-I).

Катамнестичне спостереження щодо рецидиву депресії у пацієнтів трьох клінічних груп показало, що в I групі рецидив протягом 1-2 років після лікування виник у 4 (10,00%) осіб, в II – у 6 (12,00%) і в III групі – у 7 (17,50%) пацієнтів, тобто в усіх групах був невисоким.

Таким чином, запропонована в нашому дослідженні система діагностики, терапії та профілактики рекурентних депресивних розладів з урахуванням індивідуального біоритмологічного статусу та сезонності потребує комплексного застосування медикаментозної терапії відповідно до стану циркадіанних ритмів пацієнтів та геліогеофізичних факторів. Як показали результати проведеного дослідження, її ефективність виявилась найбільш високою у пацієнтів вечірнього циркадіанного хронотипу, які отримували антидепресант з циркадіанним механізмом дії. В той же час, загальна ефективність лікування рекурентного депресивного розладу на засадах хронотерапії була достатньо високою в усіх клінічних групах і підгрупах. Той факт, що агомелатін, єдиний на сьогодні антидепресант, що впливає на механізми циркадіанного десинхронозу, показав

найвищу ефективність у пацієнтів вечірнього циркадіанного хронотипу, дозволяє вважати таких пацієнтів популяційною когортою для призначення саме цього препарату, як антидепресанту вибору. Крім того, ми вважаємо, що застосування принципів хронодіагностики, хронотерапії та хронопрофілактики в курації хворих на рекурентний депресивний розлад з відповідним підбором конкретного антидепресанту в залежності від хронотипу та синдромальної структури епізоду, дозволить суттєво підвищити ефективність існуючих на сьогодні терапевтичних стратегій.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено сучасне наукове обґрунтування та практичне вирішення однієї з найактуальніших задач сьогоденної психіатрії – дослідження депресивних розладів по одному з регіонів України – Полтавській області, що дозволило визначити їх епідеміологічні, клініко-психопатологічні, біоритмологічні особливості та патоморфоз, на підставі аналізу яких розроблено та впроваджено в практичну діяльність комплексну систему діагностики, терапії та профілактики рекурентних депресивних розладів з урахуванням патоморфозу та стану біологічних ритмів організму.

1. Встановлено, що епідеміологічні показники захворюваності на рекурентний депресивний розлад протягом 53-річного періоду (1957-2010 рр.) по Полтавській області зазнають певної трансформації: відбувся статевий перерозподіл рекурентної депресії (у 1957 – 1986 рр. середнє співвідношення жінок та чоловіків складало 10,5: 1, в 1991 р. – 1,89 : 1, в 1998 р. – 3,86 : 1; в 2005 р. – 4,87 : 1; в 2010 р. – 5,03:1); відбувається перерозподіл захворюваності в бік більш молодих осіб (до 1986 року випадків захворюваності на рекурентну депресію у осіб до 30 років не спостерігалось, в період 1986-2010 рр. їх кількість складала 9,18%; $p < 0,01$, удвічі меншою була захворюваність серед осіб 31-40 років до 1986 року – 2,17% проти 4,42%; $p < 0,01$); в 3,5 рази вищий рівень захворюваності в сільській місцевості (у 80-і роки співвідношення між пацієнтами з міста та села складало 1 : 1,4, в 2010 році – 1:4,9; $p < 0,01$). В той же час, загальний рівень захворюваності на рекурентну депресію протягом останніх 53 років залишається відносно стабільним, що відбиває притаманні означеній психічній патології ендогенно-аутохтонні механізми ініціації та загострення.

2. На динаміку захворюваності на рекурентний депресивний розлад впливають геліогеофізичні фактори, що проявляється максимальною частотою даної патології в роки найбільшої сонячної активності; хвилі найбільшої захворюваності на рекурентну депресію за період в 53 роки (1959-1961; 1967-1969; 1976-1978; 1988-1991; 1996-1998 та 2005-2008 рр.) чітко корелюють з піками сонячної активності в рамках 11-річного сонячного циклу. Рівень захворюваності на рекурентну депресію більш тісно пов'язаний з циркануальною (кологічною) ритмікою, що обумовлює виражені її максимуми у весняно-літній період року (квітень-червень).

Виявлено, що протягом останніх десятиліть відмічається тенденція до втрати зв'язку частоти загострень в осінній період року, що свідчить як про зміни патоморфозу в картині перебігу рекурентного депресивного розладу, так і про якісні трансформації геліогеофізичних факторів в регіоні.

3. Проведене епідеміологічне дослідження клінічних, соціально-демографічних та біоритмологічних особливостей рекурентних депресій по регіону за 53 роки дозволило визначити наступні варіанти їх патоморфозу:

- медикаментозний, що проявляється зміною синдромальної структури рекурентних депресій з суттєвим зменшенням тужливого (6,27% проти 9,23%; $p < 0,05$), сенесто-іпохондричного (7,14% проти 20,42%; $p < 0,01$) та депресивно-параноїдного (11,34% проти 20,50%; $p < 0,01$) синдромів при одночасному зростанні апато-адинамічного (19,42% проти 29,15%; $p < 0,01$) та стабільному рівні тривожно-депресивного (30,40% та 38,74% відповідно $p < 0,05$) внаслідок зміни терапевтичних стратегій лікування згаданих синдромів;

- популяційний, що має три варіанти: статевий (суттєве зменшення кількості хворих жіночої статі при збереженні їх домінування, $p < 0,01$), віковий (збільшення частоти захворюваності на рекурентну депресію серед молодших вікових груп, $p < 0,01$) та соціальний (зростання частоти захворюваності в сільській місцевості);

- біоритмологічний, який полягає у зменшенні вираженості піків захворюваності восени внаслідок змін комплексу геліогеокозмічних флуктуацій і, як наслідок, трансформації циркануально залежних механізмів ендogenous афективного реагування, а також тенденції до формування затяжних варіантів перебігу депресивних розладів.

4. Клініко-психопатологічне дослідження показало, що серед пацієнтів з рекурентним депресивним розладом найчастіше спостерігалися тривожно-депресивний (37,69%; $p < 0,01$) та апато-адинамічний (28,46%; $p < 0,01$) синдроми. Інші варіанти депресивного симптомокомплексу зустрічалися статистично достовірно рідше ($p < 0,01$). Легкі депресивні епізоди характеризуються досить звуженим діапазоном клінічних проявів, в той час як найбільший клінічний поліморфізм спостерігається при депресіях помірного ступеню вираженості. Важкі депресивні епізоди мають дещо вужчу, порівняно з помірними, клініко-синдромальну структуру, більше половини випадків в даній групі (62,50%, $p < 0,05$) складають тривожно-депресивний та депресивно-параноїдний синдроми.

5. В усіх хворих на рекурентний депресивний розлад, незалежно від клініко-психопатологічної картини, мають місце прояви зовнішнього та внутрішнього десинхронозу циркадіанної ритміки. Найбільш виражені вони у обстежених з помірними та важкими депресивними епізодами: зовнішній десинхроноз – 84,00% і 75,00% ($p < 0,01$) відповідно; зсув акрофази – 80,00% і 75,00% ($p < 0,01$) відповідно; зсув батіфази – 74,00% і 70,00% ($p < 0,01$) відповідно; інверсія ритму – 64,00% і 40,00% ($p < 0,01$) відповідно; сполучені порушення – 78,00% і 72,50% ($p < 0,01$) відповідно. У представників ранкового біоритмологічного типу неузгодженість циркадіанних ритмів виявилась найвищою, а у представників вечірнього – найнижчою. Особи індиферентного типу займають проміжне положення, наближаючись за своїми показниками до ранкового типу.

6. Застосування розробленої нами комплексної системи лікувально-профілактичних заходів щодо рекурентних депресивних розладів з урахуванням їх патоморфозу на засадах хрономедицини, довело її достатню ефективність, причому найбільш високою вона була у пацієнтів вечірнього циркадіанного хронотипу, які отримували антидепресант з циркадіанним механізмом дії ($p < 0,05$), що дозволяє вважати таких пацієнтів популяційною когортою для призначення цього препарату, як антидепресанту вибору.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Застосування принципів хронодіагностики, хронотерапії та хронопрофілактики в курації хворих на рекурентний депресивний розлад у практичній діяльності лікарів-психіатрів як в умовах стаціонару, так і в амбулаторній практиці, з відповідним підбором конкретного антидепресанту в залежності від хронотипу та синдромальної структури епізоду, дозволить суттєво підвищити ефективність існуючих на сьогодні терапевтичних стратегій.

2. Доцільно визначати індивідуальний біоритмологічний тип пацієнтів з рекурентними депресивними розладами, ступінь десинхронозу та враховувати ці дані при призначенні терапії.

3. Пацієнтів з вечірнім типом циркадіанності, при призначенні антидепресивної терапії, можна вважати популяційною когортою для призначення препарату, що впливає на механізми циркадіанного десинхронозу (агомелатину), як антидепресанту вибору.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гринь Е.В. Принципы терапии рекуррентных депрессивных расстройств с учетом состояния биологических ритмов организма / Е.В. Гринь // Международный научно-практический журнал «Психиатрия, психотерапия и клиническая психология» (Беларусь). – 2012. – № 4 (10). – С. 88–95.

2. Гринь К.В. Патоморфоз рекурентных депрессивных расстройств та його зв'язок з циркануальними біологічними ритмами / К.В. Гринь // Український вісник психоневрології. – 2012. – Том 20, вип. 4 (73). – С. 32–35.

3. Гринь К.В. Клінічне значення співвідношення між індивідуальним біоритмологічним статусом пацієнта та синдромальним варіантом перебігу рекурентного депресивного розладу / К.В. Гринь // Архів психіатрії. – 2012. – Том 19, № 4 (71). – С. 9–11.

4. Гринь К.В. Залежність синдромальної варіабельності рекурентних депресивних розладів від глибини депресивного епізоду / К.В. Гринь // Актуальні

проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Том 12, вип. 1 – 2 (37–38). – С. 88–90.

5. Гринь К.В. Сучасні уявлення про роль біологічних ритмів у патогенезі депресивних розладів / К.В. Гринь // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Том 11, вип. 1 (33). – С. 398–402.

6. Гринь К.В. Клінічні та біоритмологічні особливості депресивних розладів у чоловіків та жінок / К.В. Гринь // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Том 10, вип. 3 (31). – С. 146–149.

7. Гринь К.В. Наявність хронобіологічних порушень та їх залежність від глибини депресивного епізоду у пацієнтів з рекурентними депресивними розладами / К.В. Гринь // Тези IV-го Національного Конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України «Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодні й майбутнє», 3-5 жовтня 2012 р., Харків. – Український вісник психоневрології. – Том 20, вип. 3 (72), 2012. – С. 172.

8. Гринь К.В. Динаміка депресивної та тривожної симптоматики у пацієнтів з депресивними розладами при лікуванні препаратом мелітор / К.В. Гринь // Тези наукового симпозиуму та пленуму науково-практичного товариства з міжнародною участю «Індикатори якості надання неврологічної, психіатричної та наркологічної допомоги», 23-25 вересня 2010 р., м. Чернівці. – Український вісник психоневрології. – 2010. – Том 18, випуск 3 (64). – С. 119.

9. Гринь К.В. Синдромальна структура депресії у пацієнтів з різною тяжкістю депресивного епізоду / К.В. Гринь // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю курорту «Березівські мінеральні води» та 50-річчю кафедри психотерапії ХМАПО «Сучасні методи діагностики, лікування і реабілітації психічних і соматичних розладів психогенного походження» (XV Платонівські читання), 10-12 жовтня 2012 р., Харків. – Додаток до журналу «Медичні дослідження». – Том 2. – С. 74–75.

10. Гринь К.В. Клініко-синдромальні особливості рекурентних депресивних розладів, залежно від статі пацієнтів / К.В. Гринь // Матеріали науково-практичної конференції «Інноваційні технології в стоматології та клінічній медицині», 6-7 жовтня 2011 р., м. Полтава. – Проблеми екології та медицини. – 2011. – Том 15, № 1-4 (додаток 1). – С. 70.

11. Гринь К.В. Порушення циркадіанних ритмів при депресивних розладах / А.М. Скрипніков, К.В. Гринь // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука – 2011», 29-30 лист. 2011 р., Полтава. – С. 35. Внесок дисертанта: збір первинного матеріалу, участь в аналізі результатів, підготовка роботи до друку.

АНОТАЦІЯ

К.В. Гринь. Клініко-психопатологічна характеристика, патоморфоз та лікування депресивних станів з урахуванням біологічних ритмів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.16 – психіатрія. – ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України". – Харків, 2013.

В дисертаційній роботі проведено епідеміологічне дослідження захворюваності на рекурентний депресивний розлад серед стаціонарних пацієнтів Полтавської області за період 1957-2010 рр. Досліджено особливості впливу циркануальної ритміки та геліогеофізичних факторів на частоту виникнення та загострень рекурентних депресивних розладів, вивчено особливості патоморфозу рекурентних депресивних розладів серед стаціонарних пацієнтів Полтавської області.

На підставі комплексного дослідження 130 хворих з рекурентним депресивним розладом, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Полтавській обласній клінічній психіатричній лікарні ім. О. Ф. Мальцева за період з 2009 по 2011рр., визначено клініко-психопатологічні, патопсихологічні та біоритмологічні особливості даних хворих. Встановлено наявність десинхронізації вегетативних функцій у обстежених, питому вагу певних циркадіанних типів в залежності від клініко-синдромального варіанту перебігу депресивного розладу.

Застосування розробленої нами комплексної системи лікувально-профілактичних заходів щодо рекурентних депресивних розладів з урахуванням їх патоморфозу на засадах хрономедицини, довело її достатню ефективність, причому найбільш високою вона була у пацієнтів вечірнього циркадіанного хронотипу, які отримували антидепресант з циркадіанним механізмом дії (агомелатін), що дозволяє вважати таких пацієнтів популяційною когортою для призначення цього препарату, як антидепресанту вибору.

Ключові слова: рекурентний депресивний розлад, геліогеофізичні фактори, біологічні ритми, десинхроноз, агомелатін.

АННОТАЦІЯ

Е.В. Гринь. Клинико-психопатологическая характеристика, патоморфоз и лечение депрессивных состояний с учетом биологических ритмов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – психиатрия. – ГУ "Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины". – Харьков, 2013.

В диссертационной работе проведено эпидемиологическое исследование госпитализаций больных с рекуррентным депрессивным расстройством в Полтавской области за период 1957-2010 гг. Изучены особенности влияния циркануальной ритмики и гелиогеофизических факторов на частоту развития и обострений данной аффективной патологии, изучены особенности патоморфоза рекуррентных депрессивных расстройств среди стационарных пациентов Полтавской области.

Некоторые эпидемиологические показатели заболеваемости рекуррентным депрессивным расстройством на протяжении 53-летнего периода (1957-2010 гг.) по

Полтавской области претерпевают определенные изменения: произошло перераспределение по половому признаку заболеваемости рекуррентной депрессией с уменьшением количества больных женского пола; по возрастной градации в пользу более молодых лиц; в 3,5 раза возрос уровень заболеваемости рекуррентным депрессивным расстройством в сельской местности.

На динамику заболеваемости рекуррентным депрессивным расстройством существенно влияют гелиогеофизические факторы, что проявляется максимальной частотой данной патологии в годы наибольшей солнечной активности. Уровень заболеваемости рекуррентной депрессией более тесно связан с цирканнуальной (окологодовой) ритмикой, что обуславливает выраженные её максимумы в весенне-летний период года (апрель-июнь). С другой стороны, в течение последних десятилетий отмечается тенденция к потере связи частоты обострений в осенний период года, что может свидетельствовать как о изменениях патоморфоза в картине течения рекуррентного депрессивного расстройства, так и о качественных трансформациях гелиогеофизических факторов в регионе.

Проведенное эпидемиологическое исследование клинических, социально-демографических и биоритмологических особенностей рекуррентных депрессий по региону за 53 года позволило определить следующие варианты их патоморфоза: медикаментозный, который проявляется изменением синдромальной структуры рекуррентных депрессий с существенным уменьшением меланхолического ($p < 0,05$), сенесто-ипохондрического ($p < 0,01$) и депрессивно-параноидного ($p < 0,01$); популяционный, который имеет три варианта – половой (существенное уменьшение количества больных женского пола при сохранении их доминирования ($p < 0,01$), возрастной (увеличение частоты заболеваемости рекуррентной депрессией среди молодых возрастных групп ($p < 0,01$) и социальный (возросла частота заболеваемости в сельской местности); биоритмологический, который состоит в уменьшении пиков заболеваемости в осенний период, а также формировании затяжных вариантов течения рекуррентного депрессивного расстройства.

На основе комплексного обследования 130 пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством, которые находились на стационарном лечении в Полтавской областной клинической психиатрической больнице им. А.Ф. Мальцева за период с 2009 по 2011гг., определены клинико-психопатологические, патопсихологические и биоритмологические особенности данных пациентов, которые были разделены на три клинико-диагностических группы по критерию степени тяжести депрессивного эпизода. При этом разделении руководствовались как клинической оценкой текущего депрессивного эпизода по критериям МКБ-10, так и результатом первичного обследования пациентов по шкале HAMD-21. В I клиническую группу вошло 40 (30,76%) обследованных с легкой степенью тяжести депрессивного эпизода, во II группу – 50 (38,48%) пациентов с депрессией средней степени выраженности, в III клиническую группу вошло 40 (30,76%) обследованных с тяжелым депрессивным эпизодом. Группу сравнения (в рамках биоритмологического исследования) составили 60 психически здоровых лиц, репрезентативных по возрасту и полу пациентам исследуемых групп.

Выявлено, что легкие депрессивные эпизоды характеризуются достаточно суженным диапазоном клинических проявлений, в то время как наибольший клинический полиморфизм наблюдается при депрессиях умеренной степени выраженности. Тяжелые депрессивные эпизоды имеют несколько меньшую, по сравнению с умеренными, клинико-синдромальную структуру, однако более ½ случаев в данной группе ($p < 0,05$) составили тревожно-депрессивный и депрессивно-параноидный синдромы.

У всех больных с рекуррентным депрессивным расстройством, независимо от клинико-психопатологической картины, имеют место проявления внешнего и внутреннего десинхроноза циркадианной ритмики. Наиболее выражены они у обследованных с умеренными и тяжелыми депрессивными эпизодами: внешний десинхроноз – 84,00% и 75,00% ($p < 0,01$) соответственно; смещение акрофазы – 80,00% и 75,00% ($p < 0,01$) соответственно; смещение батифазы – 74,00% и 70,00% ($p < 0,01$) соответственно; инверсия ритма – 64,00% и 40,00% ($p < 0,01$) соответственно; соединены нарушения – 78,00% и 72,50% ($p < 0,01$) соответственно. У представителей утреннего биоритмологического типа несогласованность циркадианных ритмов оказалась высокой, а у представителей вечернего – низкой. Лица индифферентного типа занимают промежуточное положение, приближаясь по своим показателям к лицам утреннего типа.

Применение разработанной нами комплексной системы лечебно-профилактических мероприятий относительно рекуррентных депрессивных расстройств с учетом их патоморфоза на основе хрономедицины, доказало её достаточную эффективность, причем наиболее высокой она была у пациентов вечерним циркадианным хронотипом, получавших антидепрессант с циркадианным механизмом действия (агомелатин) ($p < 0,05$), что позволяет считать таких пациентов популяционной когортой для назначения именно этого препарата, как антидепрессанта выбора.

Ключевые слова: рекуррентное депрессивное расстройство, гелиогеофизические факторы, биологические ритмы, десинхроноз, агомелатин.

ANNOTATION

K.V. Grin. Clinical psychopathology characteristic pathomorphosis and treatment of depressive disorders considering biological rhythms. – Manuscript.

Dissertation for the candidate of medical science degree in specialty 14.01.16 – psychiatry. – PI "Institute of Neurology, Psychiatry and Narkology of National Ukrainian Science Academy". – Kharkiv, 2013.

The dissertation conducted epidemiological research on the incidence of recurrent depressive disorder in Poltava region for the period 1957-2010's peculiarities influence of circannual rhythms and heliogeophysical factors on the incidence of relapse and recurrence of depressive disorders studied specific pathomorphosis recurrent depressive disorders among the population of Poltava region.

On the basis of complex study of 130 patients with recurrent depressive disorder who were hospitalized in the Poltava Regional Clinical Psychiatric Hospital for the period 2009-2011 years, investigated the clinic-psychopathological, pathopsychological and biorhythmological features of these patients. The presence of desynchronization of physiological functions in patients, densities of biorhythmological types on the clinical syndromic variants of depressive disorder.

Applications developed by us a comprehensive system of health care measures for recurrent depressive disorders with their pathomorphosis based on chronomedicine, it proved sufficient efficiency, and the highest it has been in the evening circadian biorhythmological types, patients treated with antidepressant circadian's mechanism of action (Agomelatine), allowing consider these patients population cohort for the purpose of this drug as an antidepressant of choice.

Key words: recurrent depressive disorder, heliogeophysical factors, biological rhythms, desynchronosis, agomelatine.

Формат 60*84/16. Ум. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим. Зам. № 671.

Підписано до друку 25.11.2013 р.
Папір офсетний. Друк трафаретний.

Виготовлювач: ТОВ “Фірма “Техсервіс”.
Адреса: 36011, м. Полтава, вул. В. Міщенко, 2.
Тел.: (0532) 56-36-71.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
серія ДК № 4421 від 16.10.2012 р.