

*На правах рукописи*

**Лебедева Елена Владимировна**

**АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ  
С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА:  
ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ,  
ТЕРАПИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ**

Специальности:  
14.01.06—«Психиатрия»  
14.01.05—«Кардиология»

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Томск—2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт психического здоровья (НИИ психического здоровья Томского НИМЦ) и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии.

Научные консультанты:

**Счастный Евгений Дмитриевич**, д-р мед. наук, проф., заведующий отделением аффективных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ;

**Репин Алексей Николаевич**, д-р мед. наук, проф., заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Официальные оппоненты:

**Краснов Валерий Николаевич**, д-р мед. наук, проф., руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Собенников Василий Самуилович**, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Попонина Татьяна Михайловна**, д-р мед. наук, проф. кафедры кардиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущее учреждение:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится \_\_\_\_ декабря 2021 г. в 10.00 час. на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 002.279.05 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт психического здоровья, по адресу: 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4) и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (<http://tnimc.ru/>).

Автореферат разослан \_\_\_\_ ноября 2021 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций  
Д002.279.05, к.м.н.

О. Э. Перчаткина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Вопросы коморбидности (Винокуров Е. В. и др., 2017; Оганов Р. Г., 2017, 2019; Гуткевич Е. В., 2018; Васильева С. Н. и др., 2020; Савилов Е. Д. и др., 2016; Vaccarino V. et al., 2018, 2019; Walker E. R., Druss B. G., 2018) психических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний являются приоритетными и сохраняют свою актуальность в связи их с высокой частотой, социальной значимостью, данных эпидемиологических (Акимова Е. В. и др., 2021), клинико-биологических исследований (Данишевский К. Д., 2015; Погосова Н. В., 2018; Иноземцева А. А. и др., 2020), выявивших эту взаимосвязь (Белокрылова М. Ф., 2020).

14,3% всех смертей в мире связаны с психическими расстройствами, что составляет примерно 8 миллионов смертей в год (Correll C. U. et al., 2015; De Hert M. et al., 2018). Психические заболевания (Краснов В. Н., 2001, 2011, 2012; Смулевич А. Б., 2001; Misiak B. et al., 2017) являются основной причиной глобального бремени болезнью (Goldstein B. et al., 2015; Benziger C. P. et al., 2016; Amare A. T. et al., 2017). Так, от депрессии во всем мире (Stapelberg N. J. et al., 2012; Whooley M. A., Wong J. M., 2013, WHO, 2017) страдают более 300 миллионов людей всех возрастов.

Основной причиной заболеваемости и смертности почти во всех регионах мира (Барабаш О. Л., 2020; Shepard D. et al., 2015; Benziger C. P. et al., 2016; Foley J. R., Plein S., 2017; WHO, 2017) являются сердечно-сосудистые заболевания. Смертность у людей с психическими расстройствами и коморбидной ИБС обусловлена комплексом факторов (Wu Q., Kling J. M., 2016; van Hecke O. et al., 2017; Murphy B. et al., 2020): биологических, поведенческих, социально-психологических (Craske M. G. et al., 2017), в том числе – образ жизни, качество медицинской помощи и/или отсутствие доступа к ней (De Hert M. et al., 2017). Некоторые из указанных факторов могут быть общими как для психических, так и сердечно-сосудистых, и метаболических заболеваний (Adibfar A. et al., 2016). Аффективные расстройства и ИБС, в ряде случаев могут иметь общую этиологию (Vucciarelli V. et al., 2020). Однако лежащие в основе патофизиологические аспекты взаимосвязи аффективных расстройств и ишемической болезни сердца сложны и до конца не выяснены (Гарганеева Н. П. и др., 2015; Wu Q., Kling J. M., 2016; Vaccarino V. et al., 2018).

В медицинской практике активно внедряются высокотехнологичные обследования (Попонина Т. М. и др., 2018; Вершута В. А. и др., 2019; Сыркин А. Л. и др., 2019; Павлюкова Е. Н., Кужель Д. А.,

2021) и вмешательства на коронарных артериях, что в последние десятилетия позволило снизить уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (Округин С. А., Репин А. Н., 2020). Однако восстановление и социальная адаптация (Попонина Т. М. и др., 2015) пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) часто остаются неудовлетворительными (Гафаров В. В. и др., 2020; Сумин А. Н. и др., 2020; Акимова Е. В. и др., 2021) из-за несформированности системы реабилитации, а также из-за влияния на развитие ИБС различных психических расстройств, в том числе и аффективных.

Исследование многофакторных заболеваний (Счастный Е. Д., 2018; Трубачева И. А., 2018; Гарганеева Н. П. и др., 2020) и их коморбидности стало рассматриваться с позиции биопсихосоциальной модели (Незнованов Н. Г. и др., 2020; Engel G. L., 1980), что позволяет изучать самые разные механизмы, определяющие высокий риск развития аффективных расстройств и ИБС (De Hert M. et al., 2017, 2018). Аффективные расстройства и ИБС (Бойцов Н. В. и др., 2018) являются хроническими прогрессирующими заболеваниями (Курбатова О. А., 2015), приводящими к снижению качества жизни, утрате трудоспособности, инвалидизации (Терещенко С. Н. и др., 2020) и смертности (Гафаров В. В. и др. 2020; Округин С. А. и др., 2020; Smolderen K. G. et al., 2017). Будучи часто спровоцированы стрессом, они сами в последующем становятся источником стресса (Emdin C. A. et al., 2016) для пациентов, их родных и бремени для медицинской и социальной служб.

С 1937 года, когда впервые В. Maltzberg обнаружил повышенную смертность от ИБС у пациентов с меланхолией, проведено множество исследований и получены значимые результаты в понимании этиологии и патогенеза коморбидности (Foley J. R. et al., 2017) аффективных расстройств и ИБС, однако еще остается множество нерешенных проблем. Так следует отметить недостаточное количество работ, посвященных клиническим особенностям (Васюк Ю. А. и др., 2021), клинической динамике аффективных расстройств (Собенников В. С. и др., 2015, 2016) при хронической ИБС, влиянию антидепрессивной терапии на летальность данной группы пациентов. До сих пор не решены вопросы в отношении эффективности разных групп антидепрессантов при аффективных расстройствах и ИБС, их безопасности, целесообразности назначения (Шмуклер А. Б., 2019).

Спорными остаются вопросы по возможному влиянию антидепрессивной терапии на качество жизни пациентов (Мосолов С. Н., 2012; Суровцева А. К. и др., 2014) на смертность от общих причин

и сердечно-сосудистую смертность. К числу нерешенных проблем относится оптимизация реабилитационных программ (Katon W. J. et al., 2010), психотерапевтических подходов в группе пациентов с коморбидными заболеваниями.

Усилия ученых и специалистов практического здравоохранения в отношении пациентов с аффективными расстройствами и ИБС должны быть направлены на снижение избыточного бремени заболеваемости (Погосова Н. В., 2017) и смертности (Barnett L. A. et al., 2017) на увеличение продолжительности жизни и повышение качества жизни пациентов (De Hert M. et al., 2018; Piepoli M. F. et al., 2016).

Таким образом, актуальность настоящего исследования определяется необходимостью уточнения клинических особенностей аффективных расстройств у больных хронической ИБС, их динамики при естественном течении и терапии, эффективности и безопасности современных антидепрессантов (Мосолов С. Н. и др., 2014; Yu Z. H. et al., 2016), влияния антидепрессивной терапии на течение хронической ИБС (летальность) и эффективность реабилитационных программ.

#### **Степень разработанности темы исследования**

В литературе имеются данные о депрессивных расстройствах при ИБС в амбулаторной и стационарной соматической практике, о сердечно-сосудистых заболеваниях у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР), биполярным аффективным расстройством (БАР) и других тяжелых психических расстройствах в психиатрических стационарах (Correll C. U. et al., 2015; De Hert M. et al., 2018). Однако практически отсутствуют исследования, посвященные изучению именно аффективных расстройств при хронической ИБС. Обычно они реализованы как поперечные исследования, а лонгитюдных исследований мало (Винокуров Е. В., Собенников В. С., 2017; Сыркин А. Л. и др., 2019; Акимова Е. В. и др., 2021; Lamers F., et al., 2016), особенно в России. Отсутствуют данные о возникновении и развитии аффективных расстройств у больных ИБС. Множество работ в этом направлении посвящены патофизиологическим механизмам и эпидемиологическим исследованиям (De Hert M. et al., 2017; 2018). Несмотря на успехи в разработке и использовании современных антидепрессантов (Попнина Т. М. и др., 2020) и психосоциальных реабилитационных программ, терапия аффективных расстройств и ИБС носит преимущественно биологическую направленность (Аронов Д. М., 2014; Солодухин А. В. и др., 2020). В клинической практике часто используются трициклические антидепрессанты (ТЦА), обладающие макси-

мальным среди антидепрессантов кардиотоксическим эффектом. Отсутствуют данные об оптимальной антидепрессивной терапии, способах выбора антидепрессанта и времени их назначения в условиях кардиологического стационара при использовании высокотехнологичных вмешательств на коронарных артериях. Крайне недостаточно исследований, посвященных работе с пациентами в кардиологическом стационаре в условиях коллаборативной помощи и разработке программ реабилитации в зависимости от метода терапии ИБС.

**Цель исследования.** Изучение клинико-динамических, катамнестических, клинико-биологических и социально-психологических закономерностей формирования аффективных расстройств у больных с хронической ишемической болезнью сердца с разработкой научно-обоснованных реабилитационных подходов и персонализированной тактики ведения пациентов на этапе кардиологического стационара с последующим амбулаторным наблюдением.

#### **Задачи исследования**

1. Исследовать структуру и распространенность аффективных расстройств (и коморбидных с ними других психических расстройств), а также изучить клинико-психопатологические, клинико-динамические, половые особенности аффективных расстройств у пациентов с хронической ИБС, проходящих лечение в условиях кардиологического стационара.

2. Проанализировать закономерности коморбидных взаимоотношений аффективных расстройств и ИБС и изучить особенности психосоциального функционирования данных групп пациентов.

3. Исследовать динамику аффективных расстройств и биохимических показателей (сыворотки крови) при аффективной патологии у пациентов хронической ИБС в ходе комплексной реабилитации на фоне лечения антидепрессантами и нормотимиками и при естественном течении аффективных расстройств в этой группе пациентов для разработки комплексных подходов к построению дифференцированных стратегий у пациентов с хронической ИБС в зависимости от метода терапии ИБС.

4. Определить влияние аффективных расстройств на ближайший и отдаленный прогноз больных хронической ИБС, а также факторы и механизмы, влияющие на выживание в данной группе пациентов.

**Научная новизна исследования.** В исследовании представлена частота встречаемости аффективных расстройств и их структура у пациентов с хронической ИБС, находящихся на плановом лечении в условиях специализированного кардиологического стационара.

нара, с верификацией аффективных расстройств путем клинко-динамической оценки с проспективным катамнестическим наблюдением в течение 7 лет. Описана динамика аффективных расстройств у больных ИБС, заключающаяся в установлении половой и возрастной предрасположенности к ее возникновению, динамических показателях. Впервые описаны следующие клинические особенности аффективных расстройств при хронической ИБС: атипичная спецификация депрессии; скрытый способ суицидального поведения; полиморбидность с другими психическими и поведенческими нарушениями. Впервые в группе пациентов с хронической ИБС проведено изучение особенностей социального функционирования в зависимости от наличия аффективных расстройств и выявлено более выраженное снижение адаптационных возможностей у пациентов с коморбидными аффективными расстройствами. Впервые разработаны алгоритм подбора антидепрессивной терапии, психотерапевтические подходы и реабилитационная тактика для пациентов в зависимости от метода терапии ИБС. Впервые в ходе 7-летнего проспективного наблюдения установлены закономерности выживания пациентов с ИБС в зависимости от наличия аффективных расстройств, антидепрессивной терапии или естественного течения аффективных расстройств.

**Теоретическая значимость и практическая значимость.** В результате выполненного исследования получены данные о факторах, повышающих вероятность развития аффективных расстройств у лиц, страдающих хронической ИБС: женский пол, наличие стрессового события, одиночество, отягощенность семейного анамнеза психическими расстройствами, потеря ребенка, более тяжелый ФК СН, низкой переносимости физической нагрузки, перенесенный инфаркт миокарда

Обнаруженные особенности аффективных расстройств при ИБС демонстрируют более высокую частоту расстройств настроения в этой группе пациентов. Описанный механизм коморбидности с учетом атипичной депрессивной симптоматики, возникающей задолго до развития коронарной патологии, и лечение данных аффективных расстройств может быть одним из способов профилактики кардиометаболических нарушений и самой ИБС. Полученные новые данные в дальнейшем могут служить теоретической базой для разработки принципиально новых методов прогноза риска развития аффективных расстройств при ИБС.

Выявление закономерностей формирования аффективных расстройств, основанное на потенциальной обратимости депрессии, позволяет оптимизировать психофармакотерапию. Отработаны и

предложены подходы, позволяющие влиять не только на депрессивную симптоматику, но и на улучшение самооценки социального функционирования и выживаемость пациентов при коморбидных аффективных расстройствах с помощью алгоритма персонализированного подбора современных антидепрессантов с минимальным влиянием на сердечно-сосудистую систему, с учетом профиля эффекта, взаимодействий и «условной выгоды побочных эффектов». Предложенные программы по алгоритмам взаимодействия и образования специалистов при организации работы в междисциплинарной команде позволяют оптимально разрабатывать и реализовывать разные реабилитационные стратегии у пациентов с аффективными расстройствами в зависимости от метода терапии ИБС.

Использование полученных данных позволит персонализировать подходы к лечению и повысить не только эффективность антидепрессивной терапии, но и ее безопасность. Применение современной терапевтической тактики в практическом здравоохранении будет способствовать улучшению качества оказания специализированной психиатрической помощи и снижению расходов на дополнительную диагностику и лечение нарушений, связанных с осложнениями антидепрессивной терапии.

**Методология и методы исследования.** Базовыми концепциями исследования были: модель стресс-диатез (Ingram R. E., Luxton D. D., 2005; Ormel J. et al., 2013), биопсихосоциальная модель (Незванов Н. Г. и др., 2020; Engel G. L., 1980), терапия аффективных расстройств (Мосолов С. Н. и др., 2016; Kupfer D. J. J., 1991), вопросы коморбидности (Корнетов Н. А., 2011; 2015; Краснов В. Н., 2012; Счастный Е. Д., 2020), особые паттерны течения аффективных расстройств (Симуткин Г. Г., 2010).

Для реализации цели и задач на базе клиники НИИ кардиологии (главный врач – к.м.н. Е. В. Ефимова) в отделении реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (науч. руководитель отделения – д.м.н., проф. А. Н. Репин, зав. отделением – к.м.н. В. А. Перчаткин, с 2018 года – в отделении общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, зав. отделением – О. М. Новикова) сплошным методом был осуществлен скрининг пациентов шкалами самооценки для выявления депрессии, тревоги и риска биполярности, а также для оценки социальной адаптации. В условиях информированного согласия пациенты с симптомами депрессии и тревоги (по данным самооценки) были осмотрены психиатром для верификации диагноза. Для диагностики аффективных расстройств использовались критерии МКБ-10.

В период с 2008 по 2015 гг. участие в скрининге приняли 972 пациента с хронической ИБС, госпитализированных в ОРБ. Они были разделены на три группы: основная (262 пациента с аффективными расстройствами), сравнения (290 человек без аффективных расстройств) и с другими психическими расстройствами и критериями невключения (419 человек). Пациенты основной и группы сравнения в последующем наблюдались до 2019 года. Пациенты с критериями невключения учитывались для изучения распространенности аффективных расстройств и отдаленного прогноза ИБС. Аффективные расстройства (в основной группе пациентов) оценивались по тяжести, течению, наличию атипичной спецификации, моно- или биполярности, наличию психофармакотерапии и ее эффективности, а также по основным клинико-динамическим и клинико-психометрическим характеристикам в сравнении с группой естественного течения аффективных расстройств.

Основными специальными методами исследования были следующие: клинико-психопатологический, психодиагностический (с использованием набора специальных клинических шкал и опросников), клинико-динамический, клинико-катамнестический, функционально-диагностический, биохимический, статистический. Полученные на основании эмпирических методов (наблюдение, описание, измерение, сравнение) данные были формализованы в знаковой форме. Для анализа использовался пакет стандартных международных прикладных программ Statistica for Windows (V. 8.0).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Аффективные расстройства широко распространены в группе лиц с хронической ИБС, госпитализированных в кардиологический стационар, при их типичной коморбидности с тревожными расстройствами/тревожным компонентом в структуре аффективного расстройства и клиническими особенностями коморбидности (первичность предъявления пациентами соматических жалоб, атипичный характер депрессии, скрытый способ суицидального поведения).

2. Аффективные расстройства в большинстве случаев предшествуют развитию хронической ИБС, ассоциируясь с постинфарктным кардиосклерозом у более молодых пациентов и сердечной недостаточностью в старшем возрасте. При коморбидности аффективных расстройств и хронической ИБС отмечается нарушение биохимических показателей, кортизола, коррелирующие с типом течения расстройства настроения.

3. При составлении реабилитационных программ для пациентов в условиях кардиологического стационара необходимо учитывать

метод терапии ИБС при назначении антидепрессантов. СИОЗС, агомелатин, тразодон предпочтительны при терапии аффективных расстройств у больных с хронической ИБС. Длительный прием антидепрессантов снижает летальность у больных хронической ИБС.

4. Половозрастные, биологические и психосоциальные факторы являются предикторами формирования аффективных расстройств, прогноза и эффективности терапии депрессивных расстройств у больных с хронической ИБС.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Достоверность результатов исследования основана на достаточном объеме выборок пациентов, изучении репрезентативного клинического материала, осуществленного лично автором. Возможность адекватного решения задач обеспечена разнообразием специальных методов исследования. Используемая методология соответствовала цели, задачам и определила доказательность и воспроизводимость полученных результатов и выводов.

Основные положения диссертации были представлены на конгрессе кардиологов 2020 «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения», Казань, 29 сентября – 1 октября 2020 г.; I Международном конгрессе «Генетика и сердце», Москва, 24-25.01.2020 г.; всероссийской конференции Реабилитация в кардиологии. XIII Российская научная конференция с международным участием. Нижний Новгород; V-й Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Стресс, депрессия и суицидальное поведение: страдать или управлять?» г. Томск, 12-13 марта 2019 г.; Российском национальном конгрессе кардиологов, г. Екатеринбург, 24-26 сентября 2019 г.; всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (г. Томск, 25-27 апреля 2018 г.); научно-практической конференции: Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества, г. Москва, 29 октября 2018 г.; XII Всероссийской конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», г. Москва, 20-21 апреля 2017 г.; Российском национальном конгрессе кардиологов, г. Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017 г.; Российском национальном конгрессе кардиологов «Российское кардиологическое общество в Год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России», г. Москва, 22-25 сентября 2015 г.; XI научно-практической конференции (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (г. Москва, 23-24 апреля 2015 г.); VI Съезде кардиологов Сибирского федерального округа с международным участи-

ем «Трансляционная кардиология – путь к прогрессу!», 24-26 июня 2015 г.; II Российско-китайской научно-практической конференции «Актуальные вопросы биопсихосоциальной реабилитации пациентов с аффективными расстройствами (г. Томск, 7 октября 2015 г.); IV съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике», г. Кемерово, 21-23 сентября 2011 г.; объединенном съезде кардиологов и кардиохирургов Сибирского Федерального округа с международным участием в г. Томске 28-30 мая 2009 г.; V Байкальской конференции «Психосоматические расстройства в клинической практике» (г. Иркутск, 1-2 октября 2009 г.).

**Личный вклад соискателя.** Лично автором разработан план и дизайн исследования, проанализированы литературные источники, проведен клинический осмотр пациентов, заполнены клинические шкалы, собраны анамнестические сведения, назначена психофармакотерапия, заполнена база данных, выполнена статистическая обработка результатов исследования. Общеклиническое лабораторное и инструментальное обследование, лечение ИБС проводилось врачами-кардиологами/хирургами и научными сотрудниками отделения реабилитации больных ССЗ НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Соискатель участвовал также в отборе пациентов в исследование, определении метода терапии ИБС. Автор лично осуществил анализ результатов, обобщил и опубликовал данные, в виде статей, тезисов, методических рекомендаций, монографии и текста диссертации.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационное исследование, посвященное изучению проблемы распространенности, клинических особенностей и динамики аффективных расстройств у пациентов хронической ИБС на фоне психофармакотерапии и без нее, соответствует шифру специальности 14.01.06–«Психиатрия» и областям исследования пп: 1 – «Общие патогенетические основы психической патологии», 4 – «Клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных»; а также шифру специальности 14.01.05–«Кардиология» и следующим позициям паспорта специальности: 3 – Заболевания коронарных артерий сердца, 13 – Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией, 14 – Медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертационного исследования опубликовано 63 работы, в том числе 52 из них – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, включая издания, индексируемые в базах цитирования Scopus и Web of Science, получено 2 патента, изданы 1 монография, 2 пособия для врачей.

**Внедрение результатов исследования.** Разработанные в исследовании методические подходы включены в программу обучения ординаторов и аспирантов НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, НИИ кардиологии Томского НИМЦ и в учебные программы студентов, интернов, клинических ординаторов и врачей-психиатров кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Результаты исследования внедрены в лечебно-реабилитационный процесс отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация работа изложена на 331 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, выводов, списка сокращений, списка использованной литературы, приложений. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 47 таблицами. Список литературы содержит 260 источников, из них 118 отечественных и 142 зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал и методы исследования.** В клиническое когортное лонгитюдное открытое сравнительное исследование включались пациенты (n=972) с хронической ИБС, проживавшие в Томске и Томской области и госпитализированные в плановом порядке в отделение реабилитации больных (ОРБ) сердечно-сосудистыми заболеваниями НИИ кардиологии Томского НИМЦ, прошедшие стандартное общеклиническое обследование. Протокол диссертационной работы был одобрен Локальным этическим комитетом НИИПЗ СО РАМН (№ от 30 от 25.01.2010, Дело №30/1.2010). Исследование выполнялось в соответствии с этическими стандартами, установленными Хельсинской декларацией ВМА 1964 г. (включая последние поправки). Все участники исследования были проинформированы о характере, целях, возможных осложнениях ис-

следования и подписали информированное согласие. Исследование реализовано в соответствии с основным планом НИИПЗ СО РАМН (раздел комплексной научно-исследовательской темы НИР): «Биологические и клиничко-социальные механизмы развития эндогенных психических заболеваний» (N 01200954084), далее в рамках государственного задания (бюджетное финансирование в рамках комплексной темы НИР АААА-А19-119020690013-2 «Комплексное исследование клиничко-психопатологических закономерностей и патобиологических механизмов формирования и прогрессивности социально значимых психических и поведенческих расстройств с разработкой инновационных методов ранней диагностики, персонализированных стратегий терапии и профилактики»; Протокол № 115 от 26.11.2018 г. Дело № 115/1.2018).

В ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН в рамках государственного задания раздел комплексной научно-исследовательской темы НИР «Новые высокотехнологичные способы диагностики, лечения и профилактики атеросклероза, коронарной и сердечной недостаточности» (2013-2020 гг.).

Исследование выполнено на основании договоров о научно-практическом сотрудничестве между НИИ психического здоровья СО РАМН (с 2016 года – Томского НИМЦ), директор – акад. РАМН В. Я. Семке (с 2013 акад. РАН Н. А. Бохан) и НИИ кардиологии (директор – акад. РАМН Р. С. Карпов, с 2015 года – акад. РАН С. В. Попов), начиная с 25.12.2007 г. на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт психического здоровья» (главный врач – Заслуженный врач РФ, д.м.н. В. Ф. Лебедева, зав. отделением аффективных состояний – д.м.н., проф. Е. Д. Счастный) Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

#### *Объект исследования и характеристика обследованных лиц*

В скрининге шкалами самооценки для выявления депрессии, тревоги и определения риска БАР приняли участие 972 пациента с подтвержденной хронической ишемической болезнью сердца, проживавшие в Томске и Томской области. При положительном результате скрининга на наличие депрессии и тревоги пациенты в условиях информированного согласия были осмотрены психиатром. У 262 из них психиатром верифицированы аффективные расстройства, что позволило включить их в основную группу исследования. В группу сравнения вошли пациенты с хронической ИБС и отрицательным результатом (по данным скрининга)/без аффективных и других психических расстройств (n=291). Остальные па-

пациенты с хронической ИБС (n=419) отвечали критериям не включения. На рисунке 1 приведен дизайн исследования. Пациенты основной группы в последующем были разделены в зависимости от наличия фармакотерапии на две группы (получали антидепрессивную терапию (n=130) и с естественным течением (n=132) аффективных расстройств).

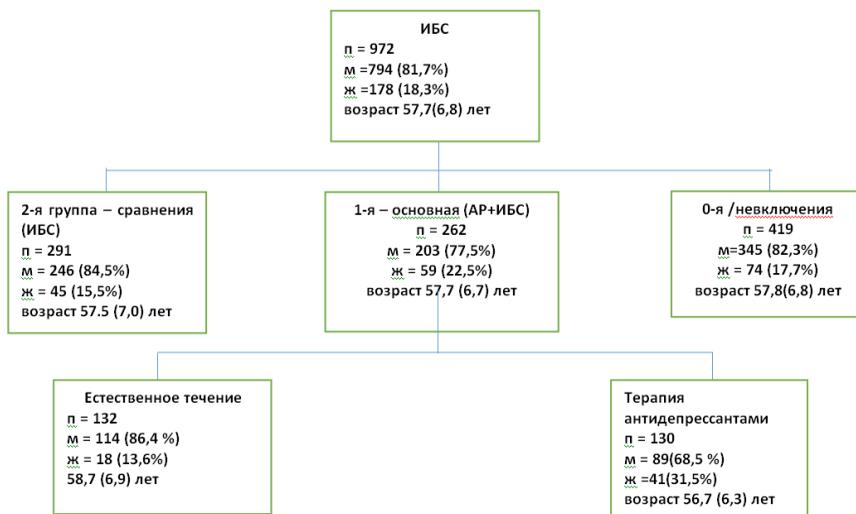


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

**Критерии включения в основную группу исследования:** выявленные аффективные расстройства (рубрика F3); ИБС (стабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность), диагностированная в соответствии с критериями МКБ-10; возраст 35-70 лет; способность пациента читать и писать на уровне, достаточном для выполнения оценочных процедур, связанных с проведением исследования, согласие на исследование. **Критериями включения в группу сравнения** были подтвержденная ИБС (стабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность), диагностированная в соответствии с критериями МКБ-10 в возрасте 35-70 лет. **Критериям не включения** отвечали 419 пациентов: с острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией; пароксизмальными нарушениями ритма; хронической почечной и/или печеночной недостаточностью и другими тяжелыми соматическими заболеваниями, осложненными органной недостаточностью; заболеваниями щитовидной железы, а также с умеренной и тяже-

лой деменцией (0-19 баллов по мини-исследованию когнитивного состояния (MMSE); другими тяжелыми органическими заболеваниями головного мозга с выраженными когнитивными нарушениями (энцефалиты, менингиты, последствия ЧМТ и др.); другими психическими заболеваниями (шизофрения, алкогольная зависимость в период употребления, невротические и связанные со стрессом расстройства и т.д.). Пациенты с критериями невключения учитывались при расчёте встречаемости аффективных расстройств и выживаемости среди пациентов с хронической ИБС, проживающих в Томске и Томской области и обратившихся за стационарной кардиологической помощью в плановом порядке.

Группы статистически значимо ( $p < 0,05$ ) различались по возрасту, хотя эта разница не имела клинического значения (в основной группе – 57,7 (6,7); в группе сравнения – 57,5 (7,0); в группе невключения – 57,8 (6,8). В группах преобладали мужчины, однако в группе с аффективными расстройствами количество женщин увеличивалось в сравнении с группой без аффективных расстройств и различие носило статистически значимый характер ( $p = 0,04$ ). В группе лиц с хронической ИБС и коморбидными аффективными расстройствами соотношение мужчин и женщин 3,4:1, а в группе без них 5,5:1. Мужчины в обеих группах статистически значимо младше женщин по возрасту ( $p < 0,05$ ): в первой группе: 57,3 (6,5) vs 59,3 (7,1) лет, во второй группе 56,9±6,9 vs 60,7 (6,4) лет, также без клинически значимых различий.

Статистически значимых различий (критерий Манна-Уитни) в группах не выявлено по следующим показателям: продолжительности коронарного стажа ( $p = 0,5$ ), давности перенесенного инфаркта ( $p = 0,7$ ), по фракции выброса левого желудочка ( $p = 0,7$ ). Пациенты основной группы (с аффективными расстройствами) имели более тяжелый функциональный класс стенокардии напряжения ( $p = 0,03$ ). Также выявлены статистически значимые различия по факту перенесенного инфаркта ( $p = 0,01$ ), в основной группе (61,8%) в сравнении с нулевой группой (39,1%), однако лишь с тенденцией к статистической значимости различий по его частоте с группой сравнения (54,3%,  $p = 0,07$ ). Еще группы различались по количеству перенесенных инфарктов ( $p = 0,03$ ). Функциональный класс хронической сердечной недостаточности статистически значимо был более высоким в группе невключения (2 (2-3) vs 2 (1-3) в других группах).

Все обследованные пациенты страдали хронической ИБС, продолжительность которой составила 5 (1,5-9) лет. 49,8% пациентов перенесли инфаркт миокарда. Давность перенесенного инфаркта оказалась 24 (6-74) месяцев.

При выявлении у пациентов синдрома стабильной стенокардии напряжения для оценки его выраженности в зависимости от переносимой физической нагрузки определяли функциональный класс (в соответствии с канадской классификацией стенокардии). При проведении опроса кардиологами у 4,2% пациентов стенокардия напряжения отсутствовала. ФК I выявлен в 11% случаев, ФК II – в 42,9%, ФК III – в 31% случаев, ФК IV фиксирован у 10,9% пациентов. Медианный показатель функционального класса стенокардии напряжения в общей группе больных хронической ИБС оказался 2 (2-3).

По функциональному классу хронической сердечной недостаточности пациенты распределились следующим образом. I ФК ХСН выявлен у 23,7% больных хронической ИБС, II ФК ХСН – у 43,8%, III ФК ХСН – у 27,1%, IV ФК – у 1,3% пациентов. У 4,1% больных ХСН не выявлялась. Медианный показатель ФК ХСН в общей группе пациентов с хронической ИБС составил 2 (1-3).

Также следует отметить, что в 13,4% случаев в общей группе больных диагностировано нарушение толерантности к глюкозе и в 14,6% – сахарный диабет.

Поскольку пациенты страдали хронической ИБС, 20,0% из них уже переносили коронарное шунтирование, 36,9% – БАП со стентированием, 1,9% – другое оперативное лечение (протезирование клапанов, имплантация кардиостимулятора). 41,2% не подвергались реваскуляризации.

Из медикаментозных средств 99,7% пациентов принимали антиагреганты, 29% – антикоагулянты, 79,6% – бета-блокаторы, 64,1% – ингибиторы АПФ, 49,1% – статины, 14,5% – блокаторы рецепторов ангиотензина, 26,3% – диуретики, 30,5% – метаболические препараты, 13,6% – нитраты. Кроме того, пациенты использовали следующие основные препараты для лечения сопутствующих заболеваний: сахароснижающие – 15,1%, ингибиторы протонной помпы (омепразол/ранитидин) – 17,3%, НПВС – 7,8%.

Все пациенты с хронической ИБС, госпитализированные в отделение ОРБ, получали общепринятое стандартное обследование и лечение хронической ИБС.

#### *Методы исследования:*

Клинико-психопатологический, психодиагностический (с использованием набора клинических шкал и опросников), клинико-динамический, клинико-катамнестический, функционально-диагностический, биохимический, статистический.

Для сплошного скрининга использовали шкалу депрессии Бека (BDI, 1961). При суммарном количестве баллов выше 6 состояние

пациента оценивалось как клинически значимое нарушение и ему предлагалась консультация психиатра.

Для оценки выраженности тревоги применяли шкалу тревоги Шихана (ShARS, 1983).

Для оценки риска биполярности была выбрана шкала диагностики расстройств биполярного спектра (BSDS, 2005).

Для изучения социального функционирования использовали шкалу самооценки социальной адаптации (SASS, 1997).

Наряду с клинико-психопатологическим методом для унифицированного измерения симптомов и последующей их сравнительной оценки использовали психометрические инструменты.

Для оценки тяжести депрессии, динамики психического состояния и оценки эффективности терапии использовали шкалу депрессии Гамильтона, версия для сезонных аффективных расстройств (SIGH-SAD, 1992).

Атипичную депрессивную симптоматику оценивали клинически и также с помощью шкалы SIGH-SAD, позволяющей измерять типичные и атипичные депрессивные симптомы (социальный отход, увеличение веса, усиление аппетита, увеличение в собственно питании (еде), тяга к углеводам, гиперсомния, утомляемость, инверсия ритма настроения).

Для оценки степени тяжести и динамики психического состояния применяли шкалу общего клинического впечатления (CGI), имеющую три субшкалы: тяжести – CGI-S, динамики – CGI-I и показателя эффективности, характеризующего наличие побочных эффектов, безопасность и переносимость психофармакотерапии.

Также для оценки переносимости и учета побочных эффектов использовали шкалу оценки побочных явлений (UKU, 1987). Наряду с психометрической оценкой анализ безопасности включал учет случаев нежелательных явлений и тяжелых случаев нежелательных явлений (смерть пациента, клиническая смерть, ОНМК, ухудшение течения ИБС (повторный инфаркт миокарда, увеличение функционального класса ИБС, нарушения ритма, желудочно-кишечные и другие кровотечения, серотониновый синдром, тяжелые аллергические реакции, беременность); неправильных результатов лабораторных тестов; учет сопутствующей терапии.

К респондерам пациентов относили в случае улучшения через 4 недели более, на чем 50% по субшкале CGI-I, к частичным респондерам – при 30–50% улучшении, к нонреспондерам – менее 30%.

Для оценки когнитивных нарушений при их клиническом обнаружении использовали шкалы Хачинского и MMSE.

Для оценки тяжести тревоги и ее динамики использовали шкалу тревоги Гамильтона (HARS, 1959).

При выявлении у пациентов синдрома стабильной стенокардии напряжения для оценки его выраженности в зависимости от переносимой физической нагрузки (велозергомертрия, тест шестиминутной ходьбы) определяли функциональный класс (в соответствии с канадской классификацией стенокардии), а также функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Статистические методы. Методами систематизации данных были организация в базу и обработка данных на персональном компьютере IBM-PC с использованием пакета стандартных международных прикладных программ Statistica for Windows (V. 8.0), а также

онлайн-калькулятор <https://medstatistic.ru/calculators/calcodds.html>. Для каждой выборки данные представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $Sp(CO)$ ) при нормальном распределении признака, при его отсутствии – в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей  $Me (Q_1-Q_3)$ . Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ , использовали Т-критерий для зависимых и независимых групп при параметрических данных; альтернативно Т-критерию, при отсутствии нормального распределения признаков – критерий Манна-Уитни (Краскела-Уоллеса (для более двух независимых выборок), и критерий Вилкоксона, хи-квадрат Фишера – для оценки частот. Для расчета отношения шансов использовали онлайн-калькулятор – <https://medstatistic.ru/calculators/calcodds.html>.

Для расчета объема выборки использовался специализированный программный комплекс IBM SPSS Sample power. Согласно проведенному анализу, для мощности 90% на уровне альфа-ошибки 5% минимальный размер выборки составлял 213 человек.

Для выявления взаимосвязи признаков использовался корреляционный анализ – непараметрический критерий Спирмена ( $r_s$ ), параметрический критерий Пирсона для количественных показателей. Критический уровень достоверности отсутствия значимых различий принимали  $p = 0,05$ .

Для оценки частоты выживания (Румянцев П. О. и др., 2009) использован метод таблиц дожития, метод Каплана-Мейера, позволяющие изучать неполные и цензурированные данные. Сравнение кривых выживания проводили с помощью лог-рангового критерия (Кокса-Мантеля). Для проведения анализа выполнялись необходимые условия: диагностические, терапевтические, процедуры дальнейшего наблюдения оставались неизменными в ходе исследования, риск последствий не менялся на протяжении времени,

смерти и события происходили равномерно на протяжении дальнейшего наблюдения. Время выживания начинали отсчитывать с момента поступления в ОРБ. После выписки пациенты наблюдались междисциплинарной командой в течение 7 лет (с 2008 по 2018 гг.).

### **Основные результаты исследования**

Аффективные расстройства у пациентов с хронической ИБС.

**Структура и распространенность.** Аффективные расстройства, встречались с частотой 27% среди, среди них дистимия, циклотимия – 42%; однократный депрессивный эпизод – 26,7%; РДР – 25,6%, БАР – 6%.

Клиническая картина аффективных расстройств была полиморфной. Так, при анализе синдромальной структуры аффективных расстройств в 92% выявлено характерное наличие второго значимого компонента (чаще тревожного – 57,3%) в картине депрессивного синдрома. И только у 8,0% пациентов психическое состояние диагностировано как «чистая» депрессия.

**Клинические особенности аффективных расстройств у пациентов с хронической ИБС** включали следующее: акцент на соматических жалобах, атипичная спецификация депрессии, моделирование ситуации невозможности оказания помощи при увеличении физической нагрузки в качестве способа суицида.

*Половые различия.* Пациенты предъявляли жалобы на разного типа боли (в области сердца, головы, суставов), слабость и дефицит энергии, диссомнию. Женщины оценивали кардиальные боли как более интенсивные, по сравнению с мужчинами (2 (1-3) 2(1-2),  $p=0,04$ ), без различий по частоте возникновения (79,6% у мужчин и 83% у женщин,  $p=0,3$ ). За основной жалобой на боль за грудиной были заметны и аффективные жалобы тоже. Например, пациенты с депрессией сообщали, что «порой испытывали такую боль в сердце, что жить не хотелось». В данном случае отражена не только выраженность боли, но и эмоциональные переживания в связи с ней.

Ангинозный приступ часто сопровождался ощущением нехватки воздуха, дискомфорта в грудной клетке, слабостью, сердцебиением, потливостью. У пациентов с хронической ИБС женского пола основные тревожные симптомы (сердцебиение, боль в сердце, страх смерти, страх сойти с ума, повышенная чувствительность к неожиданным звукам, нарушение засыпания и ночные пробуждения, депрессия без повода, навязчивые мысли) были более выражены, чем у пациентов мужского пола ( $p<0,05$ ). Также у женщин чаще, чем у мужчин выявлялись сердцебиение и страх смерти

( $p < 0,05$ ). Клинический уровень депрессии по BDI обнаруживался у женщин чаще, чем у мужчин, (42,7% против 26,6%,  $p < 0,05$ ,  $OR = 2,06$ , 95% ДИ: 1,5-2,9). Шансы выявления депрессии по шкале BDI (более 6 баллов) у пациентов с хронической ИБС женского пола в 2 раза выше, чем у пациентов мужского пола ( $OR = 2,06$ , 95% ДИ: 1,5-2,9).

*Жалобы*, отражающие психологические компоненты аффективных расстройств, предъявлялись больными минимально, обнаруживались при анализе опросников самооценки и при активном клиническом расспросе. Уменьшение работоспособности, энергетика, усталость и снижение гедонизма встречались более чем у 80% пациентов с аффективными расстройствами и хронической ИБС, независимо от пола. Так, они отмечали резкую слабость, отсутствие сил, быструю утомляемость («нежелание вставать по утрам», «ощущение разбитости», «после умывания кажется, что истратил суточный запас сил», «поел и устал»). Поздним утром они испытывали нежелание вставать, днем часто укладывались в постель, «дремали» в повседневной одежде или не снимали ночное белье. Во время пребывания в стационаре, они лежали в постели большую часть дня, периодически засыпали. Пациенты сообщали о «свинцовой тяжести» в конечностях, теле. Этот симптом, названный M.R. Liebowitz и др. (цит. по Łojko D. et al., 2017) «свинцовым параличом», определялся как летаргия, анергия или утомляемость, был добавлен к описанию атипичной депрессии конечностей (Łojko D. et al., 2017). Однако, эти ощущения могли быть связаны с симптоматикой сердечной или сосудистой недостаточности, когда имеет место пастозность или отеки нижних.

Среди различий в самооценке симптомов депрессии между мужчинами и женщинами ( $p < 0,05$ ) следует указать на более выраженную тяжесть и частоту сниженного настроения у женщин, а также более негативную по степени и частоте оценку прошлого, чувство вины и недовольство своей внешностью.

Уменьшение интереса к другим людям выявлено у более половины пациентов (и мужчин, и женщин,  $p > 0,05$ ). А у мужчин чаще, чем у женщин, отмечалась чувствительность к критике и социальному отвержению, с убеждением, что окружающие «редко ищут» общения с ними ( $p = 0,003$ ).

*Атипичная депрессия.* У 42% пациентов с хронической ИБС и аффективными расстройствами (в рамках единственного депрессивного эпизода, РДР, БАР и дистимии) были обнаружены симптомы атипичной депрессии (реактивность настроения в виде некоторого улучшения настроения в ответ на фактические

или потенциальные позитивные события и два или более из следующих симптомов: повышение аппетита, значительная прибавка в весе, гиперсомния, «свинцовый паралич» и длительный паттерн межличностного отторжения, приводящий к значительным социальным или профессиональным нарушениям). Различий по частоте атипичной депрессии в зависимости от пола не выявлено.

Пациенты с атипичной и неатипичной депрессией различались по медианному баллу по атипичной субшкале SIGH-SAD (8 (6-10) против 4 (3-6), соответственно,  $p < 0,05$ ). У пациентов с атипичной депрессией в 43,2% (48/111) обнаружена дистимия, в 22,5% (25/111) ДЭ, в 27% (30/111) РДР, в 7,2% (8/111) – БАР.

Литературные данные указывают на наличие общих симптомов при атипичной депрессии и сезонном аффективном расстройстве (Симуткин Г. Г., 2010; Łojko D. et al., 2017), в связи с чем были проанализированы графики поступления пациентов с хронической ИБС в кардиологический стационар для планового лечения (рис. 2). Хотя лишь единичные пациенты с аффективными расстройствами и атипичной спецификацией отмечали сезонное ухудшение настроения, энергии и удовольствия, было выявлено, что с декабря по апрель предпочитали обращаться пациенты с атипичной депрессией, со снижением обращаемости в кардиологический стационар в летне-осеннее время (левый график). У пациентов с неатипичной депрессией подобной закономерности обращаемости за кардиологической помощью не выявлено.

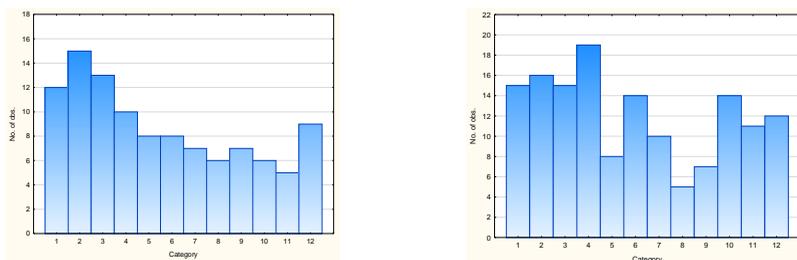


Рисунок 2 – Графики поступления в НИИ кардиологии пациентов с атипичной и неатипичной депрессией.

На рисунке 3 отражен график обращаемости пациентов с хронической ИБС без аффективных расстройств: сезонная обращаемость пациентов за плановой кардиологической помощью также отсутствует.

При сравнительном исследовании биохимических показателей крови пациентов с атипичной и неатипичной депрессией обнару-

жено, что значения триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, индекса атерогенности, общего белка, мочевой кислоты значительно различаются, также как и ИМТ ( $p=0,00$ ).

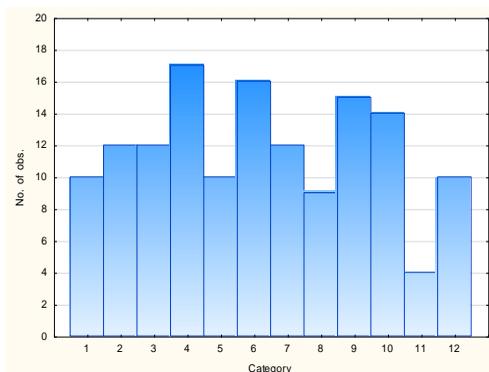


Рисунок 3 – График поступления пациентов без аффективных расстройств.

Таким образом, в кардиологическом стационаре пациенты с хронической ИБС и атипичной депрессией имели более выраженные нарушения биохимических показателей крови и отдельные компоненты метаболического синдрома, чем пациенты с неатипичной депрессией (табл. 1).

Таблица 1 – Некоторые биохимические показатели в зависимости от наличия атипичной спецификации депрессии

Показатели \ Тип АР	Атипичная депрессия	Неатипичная	p
ИМТ	30,2 (27,7-33,5)	27,2 (25,3-30,1)	**
ОХ	5,4 (4,8-6,0)	5,3 (4,7-6,6)	-
ТГ	1,85 (1,35-2,7)	1,51 (1,24-1,95)	**
ЛПНП	3,62 (3,39-5,2)	3,52 (2,65-4,33)	*
ЛПВП	1,26 (0,94-1,36)	1,14 (1,01-1,51)	*
ИА	4,7 (4,3-4,8)	3,9 (2,5-4,6)	**
Общий белок	74 (70-77)	70,5 (69-75,5)	*
Мочевая кислота	359 (327-427)	286 (246-362)	**
Глюкоза	5,7 (5,3-6)	5,6 (5,2-6,1)	-

Примечание. \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,001$  (критерий Манна-Уитни).

Также было обнаружено, что пациенты с атипичной депрессивной симптоматикой проявляли в последующем неатипичную депрессию и наоборот, однако обычно эта смена не сопровождалась значимым снижением веса, т.е. пациенты сохраняли избыточную

массу тела. Таким образом, атипичная депрессия может быть значимым связующим патогенетическим звеном между аффективными расстройствами и ИБС, фенотипически проявляющимся задолго до развития ИБС. Механизм может реализовываться через нарушение циркадианных ритмов, начиная с детско-подросткового возраста на протяжении жизни на фоне стрессовых провокаций, временного гиперкортицизма, приводящего к нарушению обменов, атерогенезу. Поведенческие особенности при атипичной депрессии (низкая двигательная активность, повышение аппетита, потребление углеводистой и высококалорийной пищи, курение, злоупотребление алкоголем) могут усиливать нарушения. Это может приводить к более тяжелому и прогрессирующему развитию ИБС.

Еще одной особенностью пациентов с аффективными расстройствами при хронической ИБС был выбор *способа суицида*. Это *моделирование пациентом ситуации гарантированного неполучения помощи*: уехать из дома без антиангинальных средств и увеличить физическую нагрузку («оставлю дома нитроглицерин и буду долго идти/бежать, пока не умру от инфаркта», «один поеду на рыбалку/охоту без лекарств»). В любом случае, установленной причиной смерти будет не суицид, а ИБС (как социально приемлемый способ ухода из жизни). Суицидальное поведение в виде создания ситуации невозможности оказания помощи при увеличении физической нагрузки соответствует описанному Ю. Е. Разводовским и др. (2016) «переводу социально значимых причин в латентную форму», осуществляемому самим пациентом, а в последующем, и соответствующими органами, и приводящему к увеличению доли смертности от повреждений с неопределенными намерениями, как наиболее известному способу искажения статистики самоубийств. Среди других предпочтительных способов ухода из жизни пациенты размышляли о приеме больших доз назначенных лекарств, о падении под движущийся транспорт или с высоты.

У больных хронической ИБС и коморбидными аффективными расстройствами шансы обнаружения суицидального поведения по соответствующему пункту BDI почти в 2 раза выше, чем без расстройств настроения ( $p=0,001$ ,  $OR=1,9$  95% ДИ: 1,3–3,0).

**Закономерности формирования аффективных расстройств, коморбидных хронической ИБС.** *Процессе исследования выявлены следующие закономерности формирования аффективных расстройств при хронической ИБС с учетом возрастных и половых различий: биологическая предрасположенность, подверженность стрессу, патопластичность, динамичность, полиморбидность, резистентность к терапии, исходы.*

*Пациентам с хронической ИБС и выявленными аффективными расстройствами характерна полиморбидность с тревожными расстройствами (47,3%), с психическими и поведенческими нарушениями вследствие употребления алкоголя (22,1%), никотина (28,6%), а также с сахарным диабетом (31,6%). Кроме того, в 32,3% случаев выявлялись когнитивные расстройства.*

Клинически значимая тревога (более 30 баллов) по шкале ShARS встречалась у 43% больных ИБС общей группы. Симптомы генерализованной тревоги у больных хронической ИБС в кардиологическом стационаре (по ShARS) обнаружены с частотой 73% у лиц с аффективными расстройствами и 42% – без них. Проявления паники отметили 42% пациентов с аффективными расстройствами и 16% – без аффективных расстройств. Распространенность страха смерти составила 42% случаев в группе с аффективными расстройствами и в 22% – в группе без них, страх сойти с ума у лиц с аффективными расстройствами – 23% и 7% – без расстройств настроения. Обсессивные симптомы зафиксировали 49,2% пациентов с хронической ИБС и аффективными расстройствами, а компульсивные – 40,1%. У пациентов с аффективными расстройствами и хронической ИБС коррелировали страх смерти и суицидальные мысли ( $r_s=0,15$ ), а суицидальные мысли ( $r_s=0,18$ ) – со страхом сойти с ума, страх сойти с ума – со страхом смерти ( $r_s=0,47$ ), образуя когнитивный, «замкнутый» на фабуле смерти, круг.

При осмотре психиатром у 47,3% случаев у пациентов с хронической ИБС и аффективными расстройствами выявлено тревожное расстройство, обычно устанавливался диагноз: другие смешанные тревожные расстройство (F41.3).

*22,1% пациентов ранее злоупотребляли алкоголем и сообщили о формировании запойных форм опьянения в возрасте 36 (30-40). 40,4% пациентов не употребляли алкоголь. Медианный стаж воздержания от употребления алкоголя оказался более 3 (0,5-12) лет. У 24,4% было сложно исключить злоупотребление алкоголем.*

*28,6% регулярно использовали никотин с медианным стажем курения 30 (25-40) лет. 24,8% пациентов отказались от курения 4 (0,5-15) лет назад. 19% употребляли никотин периодически. 27,5% не курили никогда.*

В связи с тем, что атеросклероз системно поражает сосуды, в том числе сосуды головного мозга, клинически были оценены когнитивные функции у пациентов с аффективными расстройствами, коморбидными хронической ИБС. *Частота когнитивных нарушений* в зависимости от степени их выраженности оказалась следу-

ющей: 19,5% обнаружены легкие когнитивные расстройства, в 13%— умеренные, 0,8% – тяжелые когнитивные нарушения. У большинства пациентов с аффективными расстройствами при хронической ИБС (66,7%) когнитивные функции были сохранены.

*Клинико-биологические закономерности.* Длительность аффективного расстройства (исключая дистимию) составила 7 (1-16) лет. Медианный возраст манифестации аффективных расстройств – 48 (40-55) лет. Однако этот показатель различался в зависимости от нозологии расстройств настроения (табл. 2).

Аффективные расстройства не различались по средней продолжительности депрессивного эпизода ( $p > 0,05$ ). Выявлены статистически значимые различия между продолжительностью РДР и БАР ( $p = 0,001$ ). Наиболее ранний возраст к началу аффективного расстройства отмечался в случае БАР, а наиболее поздний возраст – в случае единственного депрессивного эпизода. Это отражало закономерность о большей вовлеченности патологических механизмов, ответственных за развитие данного расстройства при более раннем возрасте к началу заболевания.

Текущий депрессивный эпизод с соматическими симптомами реже ( $p = 0,02$ ) обнаруживался у пациентов с хронической ИБС мужского пола, чем женского (28,6% против 50,8%, соответственно), что статистически значимо и отражает меньшую вовлеченность в патологический процесс у мужчин.

Таблица 2 – Характеристика аффективных расстройств у пациентов с хронической ИБС

Возраст начала аффективного расстройства	БАР	РДР	ДЭ	Дистимия	p
Медианное количество лет на момент манифестации	37,5 (26-48)	44 (33-48)	55 (51-58)	51 (45-52)	*
Длительность аффективного расстройства в годах	15 (10-22)	12 (3-22,5)	0,8 (0,45-1)	10 (5-10)	**
Продолжительность депрессивного эпизода, в месяцах	2 (1-12)	6 (3-12)	6 (3-12)	-	

Примечание. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$  уровень достоверности по отношению к БАР, (медианный тест).

У 45,9% больных аффективное расстройство предшествовало развитию ИБС и начиналось в возрасте 48 (40-55) лет.

Пациенты с аффективными расстройствами в сравнении с лицами без расстройств настроения отличались большим количе-

ством инфарктов ( $p=0,03$ ). Более тяжелое течение аффективных расстройств (БАР, РДР) выявило корреляционную связь с перенесенным инфарктом миокарда ( $r_s=0,2$ ). Аффективное расстройство ассоциировалось с перенесенным инфарктом миокарда у более молодых пациентов ( $r_s=-0,21$ ) и сердечной недостаточностью – в старшем возрасте ( $r_s=0,11$ ). А при атипичной депрессии, в сравнении с неатипичной, обнаружены более выраженные нарушения в сыворотке крови (триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности, индекса атерогенности, общего белка, мочевой кислоты), а также ИМТ ( $p=0,00$ ).

У пациентов с аффективными расстройствами при хронической ИБС был более тяжелый ФК стенокардии напряжения ( $p=0,03$ ): шансы выявления аффективных расстройств среди пациентов с клинически значимыми ФКСН (II-IV) у пациентов с хронической ИБС в 2 раза выше, чем у пациентов с клинически незначимым функциональным классом (I) или при отсутствии стенокардии (OR=2,04, 95% ДИ: 1,3-3,3). У пациентов с аффективными расстройствами и хронической ИБС толерантность к физической нагрузке по результатам ВЭМ была значимо ниже (30 (25-50), против (50 (25-75) без расстройств настроения,  $p=0,002$ ), и по данным ТШХ (350 (250-410) против 400 (300-500), соответственно,  $p=0,009$ ). Пациенты с аффективными расстройствами и ИБС ( $p=0,00$ ) реже, чем лица без расстройств настроения, переносили реваскуляризацию миокарда. Это могло быть связано как с отказом пациентов, так и более высокой, с тенденцией к статистической значимости ( $p=0,053$ ), распространенностью сахарного диабета и нарушения толерантности к глюкозе среди пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения (31,6%, против 26,4%), что является ограничением к проведению реваскуляризации миокарда.

*Резистентность к терапии.* Для лечения аффективных расстройств использованы современные антидепрессанты с низким риском сердечно-сосудистых эффектов, в случаях диагностированного БАР – нормотимические препараты (соли вальпроевой кислоты, карбамазепин), а также атипичные (преимущественно) антипсихотические препараты. Продолжительность терапии зависела от уровня расстройства настроения и составляла от 6 (при первичных депрессивных эпизодах) до 12 месяцев и более (при хронических аффективных расстройствах).

130 пациентов (49,6%) получали антидепрессанты с момента госпитализации. В 19,8% случаев терапия не назначалась. Отказались от антидепрессивной терапии 30,2% пациентов, из-за побоч-

ных эффектов – 0,4%. Психотерапия не назначалась в случае противопоказаний, несовместимости с соматотропной терапией, вынужденной полипрагмазией (прием более 11 лекарственных средств) или неопределенности дальнейшей терапии ИБС (КШ).

60,8% пациентов принимали СИОЗС, 19,2% – агомелатин, 14,6% - тразодон, другие препараты – 5,4%. Из 130 пациентов, принимавших антидепрессанты после выписки из ОРБ, через шесть месяцев продолжали прием 32,3%, к году – 30,8%, к 3-м годам – 13,1%, к пяти годам наблюдения – 7%.

Общая длительность приема антидепрессантов в течение первого года терапии составила 6 (3-9) месяцев. У нонреспондеров 1 (1-3) месяцев. В 4,6% случаях из-за неэффективности терапии пациенты согласились на смену антидепрессанта.

Из побочных эффектов, не нарушающих повседневное функционирование, следует отметить: тошноту – 7,7%, сонливость – 8,5%, они были слабо выражены и прекращались на второй неделе лечения. Половые дисфункции выявлены у 3,8% больных.

У 9 пациентов (7%) из-за побочных эффектов (гипотония, сердцебиение, аритмия, боль в сердце, сыпь) антидепрессанты были отменены и заменены на препараты из другой группы (связь с приемом антидепрессанта неоднозначна, возможна).

У одного пациента (0,7%) возникли развернутые судорожные припадки, что стало причиной отмены антидепрессанта. Усиления суицидального поведения на фоне терапии не отмечалось.

В 2 случаях (1,5%) на фоне антидепрессивного лечения возникла инверсия фазы (гипоманиакальное, смешанное состояние). Антидепрессанты также были отменены, в дальнейшем пациенты принимали нормотимическую терапию.

Далее анализировали две группы пациентов: 1-я (принимали антидепрессанты – 49,6%, n=130), 2-я группа (без антидепрессивной терапии - 50,4%, n=132). По длительности коронарного стажа ФК СН, ФК ХСН, коронарному стажу, частоте и количеству ПИКС, ТШХ, ВЭМ, частоте НТГ и СД, частоте ТИА/ОНМК, пациенты этих двух групп достоверно не различались. Статистически значимые различия между группами получены по полу, возрасту, ФВ ЛЖ и давности инфаркта миокарда. Так, в группе получавших антидепрессанты количество мужчин было меньше (68,5% vs 86,4%), пациенты были на 2 года младше (56,7 (6,3) vs 58,7 (6,9) лет), и имели несколько большую фракцию выброса левого желудочка (64 (56-68) vs 60 (56-65)), и более длительный период времени после

перенесенного инфаркта (36 (9-108) vs 20(6-53) месяцев), чем в группе без терапии.

Группы не различались статистически значимо по методу терапии ИБС (реваскуляризация или консервативная терапия).

Эффективность антидепрессивной терапии (по шкале CGI-I) была определена респондированием и составила 46%, незначительное улучшение отмечено у 41,5% пациентов, у 12% - динамики не было. Эффективность терапии оказалась связана с тяжестью психического состояния ( $r_s=0,26$ ) и использованием СИОЗС ( $r_s=0,3$ ). Недостаточная эффективность антидепрессантов – с «двойной» депрессией и тяжестью состояния, более старшим возрастом без перенесенных инфарктов и женским полом, высоким уровнем общего холестерина и высоким ФК СН, низкими ИМТ и общим белком. При назначении антидепрессантов с учетом профиля эффекта, взаимодействий и побочных эффектов как «условно выгодных», отмечалась хорошая переносимость.

*Влияние стресса и социальная адаптация.* При анализе вклада внешних факторов в развитие аффективного расстройства у больных хронической ИБС выявлено, что 35,9% пациентов связывали развитие расстройств настроения с ухудшением здоровья. У 18,1% больных аффективные расстройства возникли аутохтонно. Аффективное расстройство у 42,4% пациентов было ассоциировано с психосоциальными стрессорами, преимущественно утратами (18,5% женщин и 6,7% мужчин,  $p=0,02$ ). Женщины чаще, чем мужчины, были одиноки (53,7% против 17,1%, соответственно,  $p=0,03$ ): разведены (20,4% против 9,3%,  $p<0,05$ ) или вдовствовали (27,8 против 7,2%,  $p<0,05$ ).

Суммарный средний балл по шкале BDI ( $r_s=0,5$ ) показал умеренную положительную связь с аналогичным показателем по шкале ShARS, отрицательной связью с общим баллом по шкале SASS ( $r_s=-0,3$ ). Так, при повышении уровня депрессии по шкале BDI увеличивался уровень тревоги по шкале ShARS, и уменьшался – по шкале социальной адаптации (SASS). У пациентов хронической ИБС в зависимости от наличия аффективного расстройства статистически значимо различалась частота нарушений в разных сферах социальной адаптации (по шкале SASS) ( $p<0,001$ ), таких как: занятость, удовольствие от деятельности и проведения свободного времени, распоряжение доходами, социальная поддержка, способность управлять своей жизнью, удовлетворенность отношениями (в семье и социуме). Уровень вовлеченности в общественную жизнь был низким в обеих группах без статистически значимых различий (70% vs 64%,  $p>0,05$ ). Мужчины статистически значимо

чаще (37%), чем женщины (17%) более ограниченно общались с окружающими ( $p=0,003$ ). Социальная адаптация пациентов была затруднена у 56,9%, не зависимо от пола ( $p=0,5$ ).

*Биологическая уязвимость* оценивалась опосредованно через отягощенность семейного анамнеза психическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. У 34% пациентов анамнез семьи отягощен психическими расстройствами (чаще алкогольной зависимостью (23%), депрессией (6,3%), несчастными случаями и др.): у 34% мужчин и 32,2% женщин без статистически значимых различий в зависимости от пола. У 68% семейный анамнез отягощен сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Клинико-динамические особенности определялись *патопластичностью* (проявившейся в 23,3% случаев, а именно: у 13,4% пациентов аффективное расстройство приобрело регрессиентное течение, у 9,9% – прогрессиентное течение) и *исходами*. В течение 7 лет наиболее трансформируемым диагнозом стал депрессивный эпизод (70%), в отличие от дистимии (7,3%). Риск биполярности, измеренный с помощью шкалы BSDS (суммарный медианный балл), различался у пациентов с хронической ИБС в основной группе и группе сравнения: 7 (9-14) против 3 (0-6,5), соответственно ( $p=0,001$ ). Частота выявления вероятности БАП (низкой, средней и высокой) по данным самооценки статистически значимо различалась ( $p=0,001$ ): в основной группе составила 43,1%, в группе сравнения – 20,3%. После осмотра психиатром 6,1% пациентам был установлен диагноз: биполярное аффективное расстройство. Число случаев БАП в течение 7-ми лет наблюдения удвоилось: в 6% случаях аффективное расстройство приобрело биполярность или проявилось у пациентов в группе сравнения.

Из исходов ИБС оценена 7-летняя выживаемость. Время выживания начинали отсчитывать с момента поступления больного в ОРБ. Фиксировались случаи смерти от общих причин как «полные данные». Цензурированными данными считались случаи для лиц, оставшихся живыми или потерянными для наблюдения. Цензурированные данные в течение 7 лет составили 88,7% ( $n=862$ ): живы 806 (82,9%), потеряны для наблюдения 56 (5,7%), а полные данные 11,3% ( $n=110$ , умерли).

В группе больных ИБС с аффективными расстройствами умерли 36 пациентов (13,7%, полные данные), живы 226 больных (82,1%), потеряны для наблюдения 11(4,2%) (цензурированные данные 86,3%,  $n=237$ ).

В течение семи лет среди 2-й группы пациентов с хронической ИБС умерли 24 (8,3%) (полные данные), 250 (85,9%) – оставались

живыми, при этом 17 – потерянными для наблюдения (5,8%, N= 17), таким образом, 91,7%, n=267 – цензурированные данные.

Выживаемость статистически значимо различалась в группах больных хронической ИБС, в зависимости от наличия аффективных расстройств ( $p=0,04$ ) и составила 86,3% в группе с аффективными расстройствами и ИБС и 91,8% в группе ИБС без расстройств настроения, а летальность составила 13,7% ( $n=36$ ) и 8,3% ( $n=24$ ) соответственно. Ниже представлены кривые Каплана-Мейера в исследуемых группах в зависимости от наличия аффективных расстройств (рис. 4).

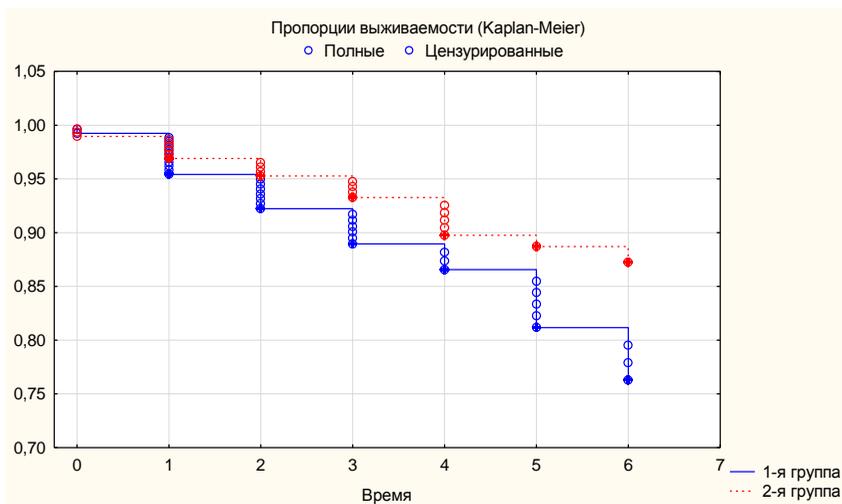


Рисунок 4 – Кривая выживаемости в группах больных хронической ИБС с коморбидными аффективными расстройствами и без них.

Риск смерти был повышен в период до 2-х лет, т.е. в течение депрессивного эпизода.

Основное бремя летальных исходов принадлежало пациентам с коморбидными хронической ИБС аффективными расстройствами (БАР, ДЭ и РДР) (рис. 5).

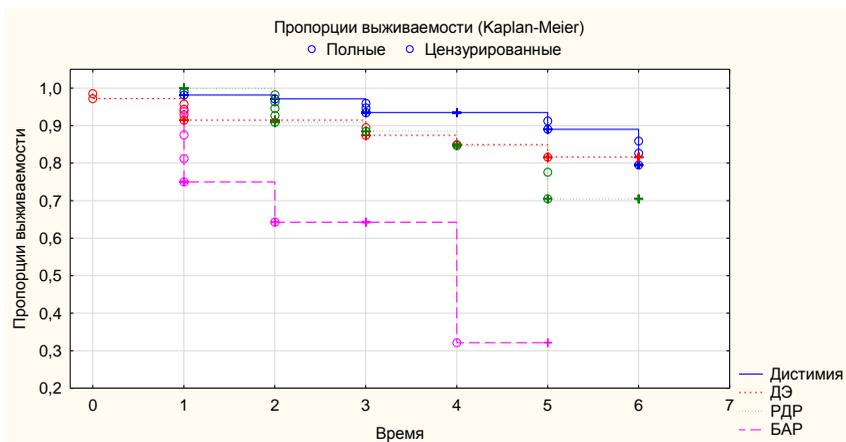


Рисунок 5 – Кривая выживаемости в группах больных хронической ИБС с дистимией, первичным депрессивным эпизодом, РДР, БАР.

Выживаемость статистически значимо ( $p=0,0003$ ) различалась в зависимости от нозологии аффективного расстройства. Минимальный риск смерти у больных хронической ИБС с дистимией, максимальный – при коморбидном БАР (37,5%). В нашем исследовании пациенты с БАР имели летальность, более чем в 2 раза превышающую этот показатель у пациентов без аффективных расстройств, что соотносится с данными M.D. Hert et al. (2018).

Частота случаев смерти была повышена у пациентов с двойной депрессией 23,1% (6/26).

Статистически значимых различий частоты случаев смерти в зависимости от течения аффективного расстройства (хроническая, острая), тяжести депрессии, атипичной спецификации не выявлено ( $p>0,05$ ).

В группе без терапии выживаемость составила 81,25% (91/112). А в группе получавших терапию – 90,8% (118/130,  $p=0,006$ ). Учитывая статистически значимые различия ( $p=0,006$ ) показателей частоты случаев смерти в группе пациентов на психофармакотерапии средствами с низким риском кардиотоксических эффектов и при естественном течении аффективных расстройств, оптимальная антидепрессивная терапия может увеличивать выживаемость пациентов с хронической ИБС (рис. 6).

Полученные данные свидетельствуют о том, что распознавание и лечение депрессии у пациентов с хронической ИБС улучшает прогноз.

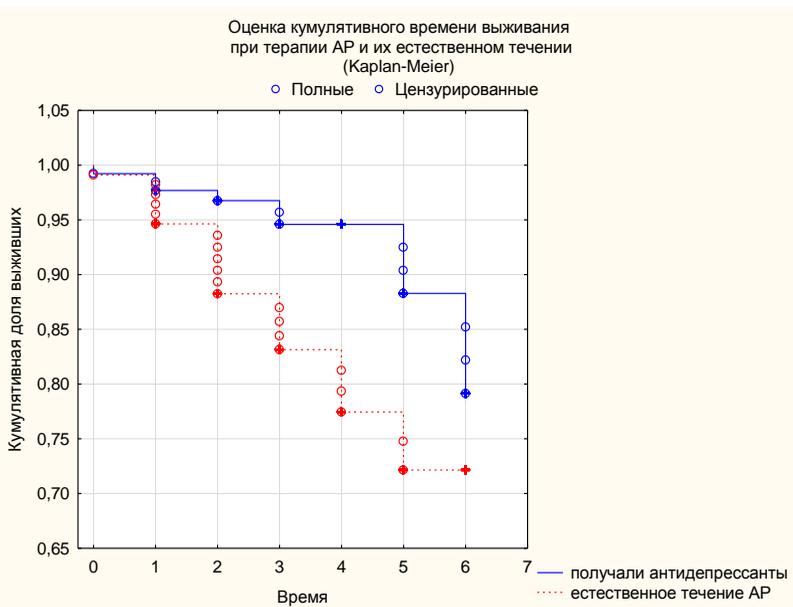


Рисунок 6 – Кривые выживаемости Каплана-Майера в группах пациентов с хронической ИБС и аффективными расстройствами в зависимости от наличия антидепрессивной терапии.

**Программы реабилитации.** С учетом выявленных особенностей и закономерностей разработана комплексная реабилитационная программа (содержащая общие для всех пациентов с аффективными расстройствами и хронической ИБС мероприятия) и дифференцированная программа реабилитации (отражающая персонализированные подходы в зависимости от метода терапии ИБС).

Комплексная реабилитационная программа содержит следующие разделы: скрининг; психо-/кардиообразование; психологическая поддержка и навыки управления стрессом; навыки, связанные со здоровым образом жизни; работа с семьей; психосоциальная реабилитация (в т.ч. в условиях территориальных центров социальной поддержки). Дифференцированная программа отражает отдельные лекарственные и психотерапевтические особенности реабилитации пациентов в зависимости от метода терапии ИБС.

В условиях кардиологического стационара антидепрессивная терапия пациентам с выявленными аффективными расстройствами назначалась с учетом планируемого метода лечения ИБС: при консервативном лечении ИБС – терапия депрессивных рас-

стройств, препятствующих включению в программы кардиореабилитации или как вариант паллиативной помощи уже в кардиологическом стационаре; при КШ – психологическая подготовка к вмешательству, лечение выявленных аффективных расстройств до операции (в случае экстренного оперативного вмешательства психотерапия предпочтительна после операции), до КШ необходимо исследование когнитивных функций и анализ факторов риска периоперационных осложнений для выбора оптимального способа нейропротекции или возможности проведения баллонной ангиопластики со стентированием, а затем, в амбулаторных условиях – психосоциальная реабилитация; при баллонной ангиопластике со стентированием – информирование и обучение, антидепрессивная терапия в кардиологическом отделении на этапе обследования.

## Выводы

1. Аффективные расстройства у пациентов с хронической ИБС, госпитализированных в кардиологический стационар в плановом порядке, встречались с частотой 27% среди, среди них в 42% случаев – дистимия, циклотимия; однократный ДЭ (26,7%); РДР (25,6%) и БАР – 6%. Им характерна полиморбидность с тревожными расстройствами (47,3%), с поведенческими и психическими нарушениями вследствие употребления алкоголя (22,1%), никотина (28,6%), с сахарным диабетом (31,6%). Клинико-психопатологические особенности аффективных расстройств у пациентов с хронической ИБС включали: высокий удельный вес (42%) атипичной депрессии, являющейся связующим звеном между аффективными расстройствами и ИБС; первичность предъявления соматических жалоб; полиморфность; суицидальное поведение в виде создания ситуации невозможности оказания помощи при увеличении физической нагрузки. У пациентов с атипичной депрессией в 43,2% (48/111) обнаружена дистимия, в 22,5% (25/111) – ДЭ, в 27% (30/111) – РДР, в 7,2% (8/111) – БАР. При атипичной депрессии медианный балл по атипичной субшкале SIGHSAD (8 (6-10) против 4 (3-6) при неатипичной,  $p < 0,05$ ). Пациенты с атипичной депрессией имели более выраженные нарушения биохимических показателей крови (ТГ, ЛПНП, ЛПВП, ИА, общего белка, мочевого кислоты), и ИМТ, в сравнении с лицами с неатипичной депрессией ( $p = 0,00$ ). Шансы обнаружения суицидального поведения по соответствующему пункту BDI при аффективных расстройствах почти в 2 раза выше, чем без них ( $p = 0,001$ , ОР=1,9 95% ДИ: 1,3–3,0). Клинико-динамические особенности определялись пато-

пластичностью: в 23,3% аффективные расстройства претерпели развитие, в течение 7 лет наиболее трансформируемым диагнозом стал ДЭ (70%), в отличие от пациентов с дистимией (7,3%).

Половые различия определялись несколькими параметрами. Шансы выявления депрессии по шкале BDI (более 6 баллов) у пациентов с хронической ИБС женского пола в 2 раза выше, чем у пациентов мужского пола ( $OR=2,06$ , 95% ДИ: 1,5-2,9) и частотой 42,7% против 26,6%,  $p<0,05$ . Шансы выявления тревоги по шкале ShARS (более 30 баллов) у пациентов с хронической ИБС женского пола в 2,6 раза выше, чем у пациентов мужского пола  $OR=2,6$ , 95% ДИ: 1,8-3,6). Женщины оценивали настроение, чувство вины, кардиальные боли как более выраженные (2 (1-3) 2 (1-2), по сравнению с мужчинами ( $p<0,05$ ). Женщины чаще мужчин (60% против 38%,  $p<0,008$ ) негативно оценивали свое прошлое, испытывали недовольство своей внешностью (57,4% против 38,7%,  $p=0,02$ ), отличались потерей детей (18,5% женщин против 6,7%,  $p<0,05$ ), проживанием в одиночестве (53,7% против 17,1%,  $p<0,05$ ); были разведены (20,4% против 9,3%,  $p<0,05$ ) или имели статус вдовы (27,8 против 7,2%). 2. У 45,9% больных аффективное расстройство предшествовало развитию ИБС и начиналось в возрасте 48 (40-55) лет. Наиболее ранний возраст к началу аффективного расстройства (37,5 лет) - в случае БАР, а наиболее поздний - в случае единственного депрессивного эпизода. Возраст начала РДР – БАР различен (критерий Манна-Уитни,  $p=0,001$ ).

2. Аффективное расстройство ассоциировалось с перенесенным инфарктом миокарда у более молодых пациентов и сердечной недостаточностью – в старшем возрасте. У пациентов с аффективными расстройствами при хронической ИБС был более тяжелый ФК стенокардии напряжения ( $p=0,03$ ): шансы выявления аффективных расстройств среди пациентов с клинически значимыми ФКШН (II-IV) у пациентов с хронической ИБС в 2 раза выше, чем у пациентов с клинически незначимым функциональным классом (I) или при отсутствии стенокардии ( $OR=2,04$ , 95% ДИ: 1,3-3,3). Они отличались большим количеством инфарктов ( $p=0,03$ ). Наличие аффективного расстройства (БАР, РДР) коррелировало с ПИКС ( $r_s=0,2$ ). У пациентов с аффективными расстройствами и хронической ИБС толерантность к физической нагрузке по результатам ВЭМ была значимо ниже (30 (25-50), против (50 (25-75) без расстройств настроения,  $p=0,002$ ), и по данным ТШХ (350 (250-410) против 400 (300-500), соответственно,  $p=0,009$ ). Пациенты с аффективными расстройствами и ИБС ( $p=0,00$ ) реже переносили реваскуляризацию миокарда.

3. У пациентов хронической ИБС в зависимости от наличия аффективного расстройства различалась социальная адаптация в основных сферах жизни ( $p < 0,001$ ): занятость, удовольствие от деятельности и проведение свободного времени, распоряжение доходами, ощущение социальной поддержки, способность управлять своей жизнью, отношения (в семье и социуме). Аффективное расстройство в 42,4% случаев связано с психосоциальными стрессорами, преимущественно утратами. Уровень вовлеченности в общественную жизнь был низким в обеих группах (70% vs 64%,  $p > 0,05$ ). Социальная адаптация пациентов была затруднена у пациентов с аффективными расстройствами, не зависимо от пола ( $p = 0,5$ ). Мужчины чаще (37%) чем женщины (17%) более ограничено общались с окружающими ( $p = 0,003$ ).

4. Эффективность антидепрессивной терапии (по шкале CGI-I) составила 46% и оказалась связана с тяжестью психического состояния ( $r_s = 0,26$ ) и использованием СИОЗС ( $r_s = 0,3$ ). Незначительное улучшение отмечено у 41,5% пациентов, у 12% – динамики не было. Недостаточная эффективность антидепрессантов коррелировала с «двойной» депрессией и тяжестью состояния, более старшим возрастом без ПИКС и женским полом, высоким уровнем общего холестерина и высоким ФК СН, низкими ИМТ и общим белком. При назначении антидепрессантов с учетом профиля эффекта, взаимодействий и побочных эффектов как «условно выгодных», отмечалась хорошая переносимость.

5. При оценке влияния аффективных расстройств на прогноз ИБС обнаружено, что 7-летняя выживаемость была ниже при наличии коморбидных ИБС аффективных расстройств (86,3% в группе с аффективными расстройствами) в сравнении с пациентами без них 91,8% – без них,  $p = 0,04$ ). Отдаленная летальность в течение 7 лет ( $p = 0,0003$ ) различалась в зависимости от нозологии аффективных расстройств (у больных с БАП – 37,5%, с дистимией – 10,1%). Частота случаев смерти в группе больных, получавших терапию современными антидепрессантами, была ниже, чем при естественном течении депрессии ( $p = 0,006$ ), что говорит о возможности оптимальной антидепрессивной терапии увеличивать выживаемость пациентов с хронической ИБС.

## Практические рекомендации

1. Включить в набор скрининговых опросников инструменты для выявления БАП (BSDS, MDQ), поскольку пациенты с данным расстройством наиболее подвержены риску развития и неблагоприятного течения ИБС, для выявления расстройств настроения и последующей психофармакотерапии.

2. При выборе современных антидепрессантов с минимальным влиянием на сердечно-сосудистую систему (предпочтительны СИОЗС, агомелатин) необходимо учитывать профиль их клинического эффекта, взаимодействия и «условную выгодность побочных эффектов», что позволяет влиять на депрессивную симптоматику, на улучшение самооценки качества жизни и выживаемость пациентов при аффективных расстройствах, коморбидных хронической ИБС.

3. В программах реабилитации пациентов с аффективными расстройствами и хронической ИБС необходимо учитывать метод терапии ИБС при назначении антидепрессантов. При планирующейся БАП со стентированием или консервативной терапии ИБС антидепрессанты можно назначать в условиях кардиологического отделения, также как и в случае отложенного на один месяц и более коронарного шунтирования (чтобы проявился антидепрессивный эффект). В случае более короткого срока до КШ вопрос о назначении антидепрессивного лечения следует решать после операции (во избежание полипрагмазии, лекарственных взаимодействий, снижения риска периоперационных осложнений). Также до КШ предпочтительно изучать необходимость нейропротекции при наличии когнитивных нарушений или других рисках осложнений со стороны ЦНС (психики) в периоперационном периоде.

4. Использовать при организации коллаборативной помощи пациентам с коморбидными психическими и соматическими заболеваниями разработанные программы по алгоритмам взаимодействия и образования специалистов в междисциплинарной команде.

## Список основных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Атипичная депрессия у больных хронической ишемической болезнью сердца / **Е.В. Лебедева**, Е.Д. Счастный, Г.Г. Симуткин, Т.Г. Нонка, С.Н. Васильева, А.Н. Репин // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 2. – С. 48–58. DOI:10.31684.25418475\_2021\_2\_47.
2. Гендерные различия самооценки социального функционирования пациентов с хронической ИБС и аффективными расстройствами / **Е.В. Лебедева**, Е.Д. Счастный, Т.Г. Нонка, А.Н. Репин // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2021. – Том 20 (1): 3–5. – С.75-83.
3. Нонка, Т.Г. Особенности variability ритма сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с депрессивными расстройствами. Влияние агонелатина на variability ритма сердца. / Т.Г. Нонка, **Е.В. Лебедева**, А.Н. Репин // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2021. – № 1. – Т. 10. – С. 40-49.
4. Современная психокardiология / **Е.В. Лебедева**, Т.Г. Нонка, А.Н. Репин, Е.В. Шишневa, Е.Д. Счастный, Г.Г. Симуткин, Л.А. Левчук // под ред. Н.А. Бохана, Р.С. Карпова. – Томск: ООО Интегральный переплет, 2019. – 160 с.
5. Репин, А.Н. Диагностика и коррекция тревожно-депрессивных расстройств у больных кардиологического отделения: опыт работы междисциплинарной команды / А.Н. Репин, **Е.В. Лебедева** // Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества: Материалы научно-практической конференции (Москва, 29.10.2018) / под ред. Г.П. Костюка – Москва, 2019. – С. 343-353.
6. Динамика когнитивной дисфункции и биохимического маркера повреждения ЦНС S100 $\beta$  при коронарном шунтировании / **Е.В. Лебедева**, А.С. Горохов, Е.Д. Счастный, А.Н. Репин, Г.Г. Симуткин, Е.В. Шишневa, В.А. Перчаткин, А.К. Суrowцева, Ш. Винтер, Р.С. Карпов, Н.А. Бохан // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2018. – Т. 17(4). – С. 72-84.
7. Клиническая характеристика аффективных расстройств и эффективность антидепрессивной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца / **Е.В. Лебедева**, Е.Д. Счастный, Г.Г. Симуткин, А.Н. Репин, Т.Г. Нонка // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2018. – Т. 17(4). – С. 85-93.
8. Атипичная депрессия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца / **Е.В. Лебедева**, Е.Д. Счастный, Г.Г. Симуткин, А.Н. Репин, Т.Г. Нонка // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии: сборник тезисов XVIII Отчетной научной сессии НИИ психического здоровья / под ред. Н.А. Бохана. – Томск: Изд-во Томск. гос. ун-та систем упр. и радиоэлектроники. – 2018. – Вып. 19. – С. 37-39.
9. Клинико-динамические и биологические аспекты полиморфизма и эффективности терапии расстройств настроения / Е.Д. Счастный, Г.Г. Симуткин, **Е.В. Лебедева**, А.Л. Яковлева, И.С. Лосенков, А.Н. Репин, Т.Г. Нонка // **Сибирский медицинский журнал**. – 2018. – №3 (33). – С. 86-92.
10. Влияние аффективных расстройств с различным риском суицидального поведения на выживание больных, получающих консервативную

терапию хронической ИБС и проживающих в Томске и Томской области // **Е.В. Лебедева**, Е.Д. Счастный, Г.Г. Симуткин, Т.Н. Сергиенко, Т.Г. Нонка, А.Н. Репин, М.М. Аксенов, О.Э. Перчаткина, Л.Д. Рахмазова // Суицидология. – 2017. - № 3 (28). – Т. 8. – С.84–94.

11. Психотерапевтические аспекты работы в практике врача-кардиолога при подготовке пациентов с ИБС к аортокоронарному шунтированию / **Е.В. Лебедева**, Т.Н. Сергиенко, Т.Г. Нонка, Е.Д. Счастный, Г.Г. Симуткин, Е.В. Шишневая, А.С. Горохов, А.К. Суровцева, В.А. Перчаткин, А.Н. Репин // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии**. – 2017. – № 2 (95). – С. 81-90.

12. Patients with mood disorders and chronic coronary artery disease receiving conservative therapy have a higher risk of death during affective episode / **E.V. Lebedeva**, E.D. Schastnyy, G.G. Simutkin, T.N. Sergienko, T.G. Nonka, A.N. Repin // Abstracts of the 25<sup>th</sup> European Congress of Psychiatry. 1-4 April, Florence, Italy. European Psychiatry. – 2017. Vol. 41. – S. 476.

13. Клинико-биологические факторы полиморфизма и эффективности терапии аффективных расстройств / Е.Д. Счастный, Г.Г. Симуткин, **Е.В. Лебедева**, А.Л. Яковлева, И.С. Лосенков, Л.А. Левчук, Т.Н. Сергиенко, Э.Ф. Муслимова, А.Н. Репин, Т.Г. Нонка, С.А. Иванова // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии**. – 2016. –№ 4 (93). – С. 26-32.

14. Прогнозирование эффективности терапии депрессивного эпизода на основе нейрогормональных показателей: Медицинская технология // Л.А. Левчук, Н.М. Вялова, С.А. Иванова, Г.Г. Симуткин, **Е.В. Лебедева**, Н.А. Бохан / – Томск: «Иван Федоров», – 2015. – 20 с.

15. Прогноз риска формирования аффективных расстройств биполярного спектра у пациентов с депрессивными расстройствами: Медицинская технология / Г.Г. Симуткин, Е.Д. Счастный, **Е.В. Лебедева**, В.А. Семке, С.Н. Васильева, А.Л. Яковлева. – Томск: «Иван Федоров», 2015. – 33 с.

16. Динамика содержания кортизола и серотонина в процессе фармакотерапии аффективных расстройств / Л.А. Левчук, Н.М. Вялова, Г.Г. Симуткин, **Е.В. Лебедева**, С.А. Иванова, Н.А. Бохан // Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы: Тезисы XVI Съезда психиатров России и Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Казань, 29.09.2015) / под ред. Н.Г. Незнанова – Казань, 2015. – С. 113.

17. Когнитивно-бихевиористская терапия в комплексной реабилитации пациентов с депрессивными расстройствами: Медицинская технология / А.К. Суровцева, Н.С. Смирнова, Е.Д. Счастный, Г.Г. Симуткин, **Е.В. Лебедева**, В.А. Семке // Томск: «Иван Федоров», 2015. – 29 с.

18. Суровцева, А.К. Агрессивные и враждебные тенденции у больных депрессивными расстройствами / А.К. Суровцева, **Е.В. Лебедева** // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии: Сборник тезисов XVII научной отчетной сессии НИИ психического здоровья (Томск, 6 октября 2015 г.) и II Российско-китайской научно-практической конференции «Актуальные вопросы биопсихосоциальной реабилитации пациентов с аффективными расстройствами» (Томск, 7 октября 2015 г.) / под ред. Н.А. Бохана. – Томск, 2015. – С. 204-207.

19. Serum levels of neurosteroids in patients with affective disorders / L.A. Levchuk, N.M. Vyalova, S.A. Ivanova, G.G. Simutkin, **E.V. Lebedeva**, N.A. Bokhan // **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**. – 2015. – Т. 158. – № 5. – С. 638-640.

20. Клинико-биологические, социально-психологические и онтогенетические факторы полиморфизма и эффективности терапии аффективных расстройств (Итоги комплексной темы НИР НИИ психического здоровья, 2013-2015 гг.) / Е.Д. Счастный, С.А. Иванова, Г.Г. Симуткин, **Е.В. Лебедева**, А.Л. Яковлева, И.С. Лосенков, Л.А. Левчук, Э.Ф. Муслимова, Т.Т. Сергиенко // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии**. – 2015. № 3 (88). – С. 25-32.

21. Пат. № 2530635. Способ прогнозирования эффективности терапии депрессивного эпизода / Левчук Л.А., Иванова С.А., Симуткин Г.Г., **Лебедева Е.В.**, Вялова Н.М., Лосенков И.С., Бохан Н.А.; заявитель и патентообладатель: НИИ психического здоровья (RU). – №2013146458; заявл. 17.10.2013; опубл. 10.10.2014. Бюл. № 28.

22. Прогностические критерии развития послеоперационного делирия у кардиохирургических пациентов / Е.В. Шишнева, Ю.К. Подоксенов, В.М. Шипулин, **Е.В. Лебедева** // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия**. – 2014. – №2. – Т. 7. – С.69-73.

23. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика / Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова, О.Л. Барбараш, А.А. Далецкий, В.Б. Красицкий, **Е.В. Лебедева**, Н.П. Лямина, А.Н. Репин, А.В. Свет, Г.А. Чумакова // Российские клинические рекомендации. – **CardioСоматика**. – 2014. – Прилож. 1. – 42 с.

24. Особенности тревожно-депрессивных расстройств и суицидального поведения у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической ишемической болезнью сердца / **Е.В. Лебедева**, Г.Г. Симуткин, Е.Д. Счастный А.Н. , Репин, Т.Н. Сергиенко // **Суицидология**. – 2014. – Т. 5. – № 2(15). – С. 69-76.

25. Биологические и клинико-социальные механизмы развития аффективных расстройств (итоги комплексной темы НИР ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2009-2012 гг.) / Е.Д. Счастный, А.В. Семке, Л.Д. Рахмазова, Г.Г. Симуткин, **Е.В. Лебедева**, Т.И. Невидимова, А.И. Розин, К.Г. Чернышева, А.М. Шепенев, Н.И. Шахурова // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии**. – 2013. – № 5. – Т. 80. – С. 18-27.

26. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2с (htr2c) с депрессивными расстройствами / Л.А. Левчук, И.С. Лосенков, Н.М. Вялова, М.В. Шмиголь, **Е.В. Лебедева**, Г.Г. Симуткин, С.А. Иванова // **Фундаментальные исследования**. – 2013. – №1. – Ч. 2. – С. 299-303.

27. Гормональные и генетические факторы в развитии аффективных расстройств и коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний / Л.А. Левчук, **Е.В. Лебедева**, Г.Г. Симуткин, Т.Н. Сергиенко, С.А. Иванова // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2013. – № 3. – С. 77-78.

28. Развитие тревожно-депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда / А.Н. Репин, Т.Н. Сергиенко, **Е.В. Лебедева**, Т.Г. Нонка / Кардиосоматика: Материалы X научно-практической конференции «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Москва, 21-22 марта 2013 г.). – Москва, 2013. – С.82—83.

29. Шишневa, Е.В. Послеоперационный делирий у кардиохирургических пациентов: частота и предикторы развития / Е.В. Шишневa, **Е.В. Лебедева** // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний: Тезисы V региональной научно-практической конференции «Клинические и биологические аспекты психокardiологии» (Кемерово, 7 ноября 2013 г.) – Кемерово, 2013. – С. 82-83.

30. Интраоперационное гипоксическое прекодиционирование как метод нейропротекции при операциях на внутренних сонных артериях / А.С. Горохов, В.М. Шипулин, Ю.К. Подоксенов, Б.Н. Козлов, М.С. Кузнецов, Е.В. Шишневa, Д.С. Панфиов, М.П. Плотников, **Е.В. Лебедева** // **Ангиология и сосудистая хирургия**. – 2012. – №4. – Т. 18. – С.100-105.

31. Количественный анализ изображений МРТ головного мозга у пациентов с депрессивными нарушениями после перенесенного острого инфаркта миокарда / Т.А. Шелковникова, Т.Г. Нонка, **Е.В. Лебедева**, А.Н. Репин, В.Ю. Усов // **Сибирский медицинский журнал**. – 2012. – Т. 27. – № 1. – С. 94-99.

32. Феномен коморбидности депрессии и коронарной болезни в свете современных достижений генетики (обзор литературы) / **Е.В. Лебедева**, Е.В. Гуткевич, С.А. Иванова, Е.Д. Счастнй, Г.Г. Симуткин, В.Я. Семке, Т.Н. Сергиенко, М.В. Шмиголь, Л.А. Рядовая, А.Н. Репин // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии**. – 2012. – №6 (75). – С. 41-47.

33. Исследование полиморфизма гена мозгового нейротрофического фактора у лиц с депрессивными и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями / М.В. Шмиголь, Л.А. Левчук, **Е.В. Лебедева**, Г.Г. Симуткин, Т.Н. Сергиенко, С.А. Иванова // **Фундаментальные исследования**. – 2012. – №5. – Ч. 2. – С. 388-392.

34. Клинико-патогенетические, социально-эпидемиологические факторы онтогенеза аффективных расстройств (аспекты ранней диагностики и превенции) / Е.Д. Счастнй, Г.Г. Симуткин, Т.И. Невидимова, **Е.В. Лебедева**, Н.М. Попова, Н.И. Шахурова, А.И. Розин // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии**. – 2011. – № 4(67). – С. 23-33.

35. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных с перенесенным инфарктом миокарда и депрессивными расстройствами / Т.Г. Нонка, А.Н. Репин, Т.Н. Сергиенко, **Е.В. Лебедева** // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии**. – 2011. – № 5 (68). – С. 68-71.

36. Влияние депрессивных расстройств на показатели вариабельности ритма сердца у больных с перенесенным инфарктом миокарда / Т.Г. Нонка, А.Н. Репин, Т.Н. Сергиенко, **Е.В. Лебедева** // **Сибирский медицинский журнал**. – 2011. – № 1. – Т. 26. – С. 69-72.

37. Оптимизация защиты головного мозга путем применения методики гипоксического прекондиционирования и анестезии ксеноном у кардиохирургических пациентов / Е.В. Шишневa, Ю.К. Подоксенов, Т.В. Емельянова, В.М. Шипулин, **Е.В. Лебедева** // **Патология кровообращения и кардиохирургия**. – 2010. – № 3. – С. 40-45.

38. Клиническое течение заболевания у пациентов с ИБС в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами на фоне длительной терапии антидепрессантами / А.Н. Репин, **Е.В. Лебедева**, Т.Н. Сергиенко, Е.Д. Счастнй, Г.Г. Симуткин // **Сибирский медицинский журнал**. – 2010. – Т. 25. – № 2-2. – С. 20-25.

39. Изменения структур головного мозга у больных с депрессивными расстройствами и ишемической болезнью сердца / А.Н. Репин, Т.Г. Нонка, Т.Н. Сергиенко, **Е.В. Лебедева** // **Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований**. – 2010. – № 5. – С. 119-122.

40. Морфологические изменения головного мозга у больных с перенесенным инфарктом миокарда и депрессивными расстройствами / Т.Г. Нонка, В.Ю. Усов, А.Н. Репин, Т.Н. Сергиенко, **Е.В. Лебедева** // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии**. – 2010. – № 2 (59). – С. 67-69.

41. Некоторые особенности течения ИБС у пациентов с расстройствами тревожно-депрессивного спектра / **Е.В. Лебедева**, Т.Н. Сергиенко, А.И. Розин, Т.Г. Нонка // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии**. – 2010. – № 2 (59). – С. 78-82.

42. Помощь пациентам с депрессивными расстройствами и ИБС: роль среднего медицинского персонала / **Е.В. Лебедева**, Г.Г. Симуткин, Т.А. Шелковникова, В.А. Тырышкина // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии**. – 2010. – №4 (61). – С. 55-60.

43. Сергиенко, Т.Н. Некоторые особенности течения ИБС у женщин, перенесших инвазивные вмешательства / Т.Н. Сергиенко, **Е.В. Лебедева**, А.Н. Репин // **Сибирский медицинский журнал**. – 2010. – Вып. 1. – №3. – Т. 25. – С. 23-26.

44. Комплексная реабилитация пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами / А.Н. Репин, **Е.В. Лебедева**, Т.Н. Сергиенко, Р.С. Карпов // **Кардиосоматика**. – 2010. – Т. 1. – №1. – С.51-56.

45. Эффективность биопсихосоциальной реабилитации пациентов с тревожно-депрессивными, коморбидными с ишемической болезнью сердца: подходы и проблемы / **Е.В. Лебедева**, А.И. Розин, Е.Д. Счастнй, Т.Н. Сергиенко, М.В. Скоробогатько, Т.Н. Цицура, А.Н. Репин, В.А. Перчаткин, И.Л. Телкова, Н.П. Гарганеева // **Сибирский вестник психиатрии и наркологии**. – 2009. – № 3 (54). – С. 48-50.

46. **Лебедева, Е.В.** Флувоксамин в терапии депрессивных расстройств у пациентов с хронической ИБС в условиях кардиологического отделения / **Е.В. Лебедева**, Т.Н. Сергиенко, А.Н. Репин // **Сибирский медицинский журнал**. – 2009. – Т. 24. – №4-2. – С. 18-20.

## Список условных обозначений, символов, сокращений

- БАР – Биполярное аффективное расстройство  
БДР – Большое депрессивное расстройство  
ВНС – Вегетативная нервная система  
ГГНО – Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось  
ДЭ – Депрессивный эпизод  
ИБС – Ишемическая болезнь сердца  
ИМ – Инфаркт миокарда  
КПТ – Когнитивно-поведенческая терапия  
КШ – Коронарное шунтирование  
МЛТ – Межличностная терапия  
ОКС – Острый коронарный синдром  
ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения  
ОРБ – Отделение реабилитации больных  
ПИКС – Постинфарктный кардиосклероз  
РДР – Рекуррентное депрессивное расстройство  
СИОЗС – Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина  
ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания  
ТИА – Транзиторная ишемическая атака  
ТПР – Тяжелые психические расстройства  
ФР – Факторы риска  
ХСН – Хроническая сердечная недостаточность  
Beck Depression Inventory (BDI) –  
Шкала самооценки депрессии Бека  
BDNF – Нейротрофический мозговой фактор  
Clinical Global Impression Scale (CGI) –  
Шкала глобального клинического впечатления  
The Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) –  
Шкала тревоги Гамильтона  
Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS) –  
Шкала самооценки социальной адаптации  
Scale Anxiety Sheehan (ShARS) –  
Шкала самооценки тревоги Шихана  
SIGH-SAD (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale Seasonal Affective Disorder Version) –  
Шкала депрессии Гамильтона (версия для сезонных аффективных расстройств)  
Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) –  
Шкала оценка побочных эффектов