

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. В.М. БЕХТЕРЕВА**

На правах рукописи

КРИЖАНОВСКИЙ
Александр Сергеевич

**НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С РЕЗИСТЕНТНОЙ К ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИЕЙ**

Специальность 14.01.06 – психиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Мазо Галина Элевна

Санкт - Петербург

2017

Оглавление

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
Современные представления о терапевтически резистентной депрессии.....	9
Нарушение регуляции на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси	12
Нарушение регуляции на уровне гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси	17
Нарушение регуляции на уровне гипоталамо-гипофизарно-половой оси.....	19
Нарушение регуляции на уровне других гормонов	21
Роль нейротрофического фактора мозга в развитии депрессии	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	25
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
Группы сравнения для оценки терапевтической резистентности	32
Оценка влияния клинических факторов на формирование ТРД	32
Динамические изменения показателей психометрических шкал в процессе лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести и с отсутствием терапевтической резистентности.....	40
Сравнение гормональных показателей в группах с ТРД и с отсутствием терапевтической резистентности на разных этапах исследования	49
Сравнение гормональных показателей в динамике лечебного процесса внутри групп пациентов с ТРД и с отсутствием терапевтической резистентности	65
Оценка взаимного влияния гормональных показателей в процессе лечения в группах с ТРД и с отсутствием терапевтической резистентности	81
Группы сравнения для оценки психопатологической структуры ТРД.....	103
Оценка степени тяжести терапевтической резистентности при депрессиях различной психопатологической структуры	105
Оценка влияния клинических факторов на формирование ТРД различной психопатологической структуры	106
Динамические изменения показателей психометрических шкал в процессе лечения у пациентов с ТРД различной психопатологической структуры.....	109

Сравнение гормональных показателей в группах с ТРД различной психопатологической структуры на разных этапах исследования.....	116
Сравнение гормональных показателей в процессе лечения внутри групп пациентов с различной психопатологической структурой ТРД.....	118
Оценка взаимного влияния гормональных показателей в процессе лечения в группах с ТРД различной психопатологической структуры.....	120
Анализ изменений нейротрофического фактора мозга при формировании терапевтической резистентности	123
Модель прогноза формирования терапевтической резистентности.....	130
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	134
ВЫВОДЫ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

BDNF – Brain-derived neurotrophic factor (нейротрофический фактор мозга)

CGI-S – Clinical Global Impression – Severity scale (шкала общего клинического впечатления)

DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders 4th Edition (руководство по диагностике и статистике психических расстройств)

HDRS – The Hamilton Depression Rating Scale (шкала депрессии Гамильтона)

MADRS – The Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (шкала депрессии Монтгомери-Асберга)

UKU – The UKU side effect rating scale (шкала оценки побочного действия)

АКТГ – Адrenокортикотропный гормон

ГГН – Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая

ГПП – Гипоталамо-гипофизарно-половая

ГГТ – Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная

ГкР – Глюкокортикоидные рецепторы

ГЭБ – Гемато-энцефалический барьер

ДГЭА-С – Дегидроэпиандростерон(сульфат)

ИФА – Иммуноферментный анализ

КРФ – Кортикотропин-рилизинг фактор

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МкР – Минералокортикоидные рецепторы

СТГ – Соматотропный гормон

Т3 св. – Трийодтиронин (свободная фракция)

Т4 св. – Тетрайодтиронин, тироксин (свободная фракция)

ТРФ – Тиреотропин-рилизинг фактор

ТРД – Терапевтически резистентная депрессия

ТР – Терапевтическая резистентность

ТТГ – Тиреотропный гормон

ЦНС – Центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Проблема терапевтической резистентности (ТР) при депрессивном расстройстве является одной из самых трудно решаемых задач в современной психиатрии. Если на ранних этапах при обсуждении этой проблемы предполагалось, что у 40% больных не удастся достичь ремиссии при проведении адекватного лечения, то недавно проведенное исследование STAR*D, показало, что 60% пациентов не достигают полной редукции депрессивной симптоматики в ходе лечения (Fava M., 2003). Отсутствие адекватного ответа на терапию ухудшает течение заболевания, ведет к деморализации пациентов, увеличивает риск суицида, ухудшает качество жизни и социальное функционирование.

Длительное изучение феномена ТР базировалось на ключевом представлении – терапевтически резистентная депрессия (ТРД) рассматривается как отсутствие терапевтического эффекта (достижение ремиссии) при использовании адекватного курса тимоаналептической терапии (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002). Использование этого подхода дало возможность разработки алгоритмов терапии данного заболевания, но оказалось менее информативным в выделении специфических биологических механизмов, участвующих в формировании недостаточного ответа на различные терапевтические вмешательства. Поиски предикторов формирования ТР, базирующихся только на клинических показателях, скептически оцениваются многими авторами (Uhr M., 2008; Juruena M.F. et al., 2009; Kendler K.S., 2009).

Изучение на протяжении последних десятилетий патофизиологических механизмов формирования позволило рассматривать это заболевание с позиций нейродегенерации и нейропротекции (Shah P.J. et al., 2002; Blugeot A. et al., 2011), что определяет вовлеченность нейро-иммунно-эндокринных процессов. Такой подход дал более четкое понимание о существовании отдельных субфенотипов депрессии, различающихся не только по клинической картине, но и по биологическим механизмам, задействованных в их формировании (Parker G., 2007; Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., 2012).

По данным современной литературы определенные изменения, обуславливающие развитие ТР могут происходить в организме на уровне:

1. Стойких нарушений нейромедиаторной передачи (Human S.E. et al., 1996; Козловский В.Л., 2009).
2. Анатомио-физиологических изменений в заинтересованных структурах головного мозга (Shah P.J. et al., 2002; Raz N. et al., 2007; Scharinger C. et al., 2011);
3. Генетически детерминированных факторов (Falkenberg V.R. et al., 2011; Porcelli S. et al., 2011a, b, c);

4. Иммуно-нейроэндокринных нарушений (Bahls S.V. et al., 2004; Goodman S.H., 2007; McKay M.S., Zakzanis K.K., 2010; Anacker C. et al., 2011; Porcelli S. et al., 2011a).

До настоящего времени надежных биологических маркеров ТР выделено не было. Предположительно это может быть связано с гетерогенностью состояний, рассматриваемых в рамках одной нозологической формы. Депрессивные состояния отличаются по клиническим проявлениям и характеру течения, что в свою очередь дает основания предполагать наличие у них различного биологического профиля (Незнанов Н.Г. и др., 2013). Выделение гомогенных групп может помочь в выявлении свойственных им биологических маркеров. Исследования, проводимые в этом направлении, могут приблизить к пониманию биологической сущности данного клинического феномена, а также помочь более дифференцированно подходить к определению стратегий лечения и формированию адекватных терапевтических ожиданий.

Во многих тематических публикациях сообщается о связи аффективных расстройств с доминирующими нарушениями функционирования в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) (Sapolsky R.M. et al., 1986), гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) (Joffe R. T. et al., 1992), гипоталамо-гипофизарно-половой (ГПП) (Steiner M. et al., 2003) гормональных осях и секреции ряда других гормонов. Также в контексте изучения анатомо-физиологических особенностей головного мозга при различных психических заболеваниях, живейший интерес представляют биологические факторы, предположительно влияющие на их формирование. Учитывая появление нейротрофиновой гипотезы формирования ТРД (Sillaber et al., 2008; Dunham et al., 2009; Fernandes et al., 2011) повышенное внимание было уделено одному из представителей семейства нейротрофинов – нейротрофическому фактору мозга (BDNF), который предположительно влияет на дифференциацию, выживаемость нейронов, структурное развитие центральной нервной системы (ЦНС), модифицирует синаптические связи. Литературные данные о дизрегуляции на биологическом уровне, как вероятном факторе ТР, определяют актуальность работы, формируют ее цели и задачи.

Цель исследования – выявление факторов, влияющих на формирование терапевтической резистентности у пациентов с депрессивным расстройством.

Задачи исследования:

1. Установить влияние на формирование ТРД гендерных, возрастных факторов и характеристик течения болезненного процесса.
2. Определить уровень терапевтической резистентности при депрессиях различной психопатологической структуры.

3. Выделить информативные гормональные показатели, влияющие на формирование терапевтической резистентности

4. Оценить динамические изменения гормональных показателей и их взаимное влияние в процессе лечения.

5. Оценить показатели нейротрофического фактора мозга (BDNF) и его роль на формирование терапевтической резистентности.

6. Разработать модель прогноза формирования терапевтической резистентности на основании клинических и нейроэндокринных показателей.

Научная новизна исследования. В рамках исследования впервые феномен ТР был изучен с позиции дизрегуляции на биологическом уровне. Впервые проведена комплексная оценка демографических, клинических, нейроэндокринных показателей и оценена их роль в формировании ТР при депрессивном расстройстве. Было проведено сравнительное изучение изменений в различных гормональных осях у пациентов с разной реакцией на проводимую терапию. Также был осуществлен всесторонний анализ гормональных показателей, их взаимного влияния друг на друга на уровне различных нейроэндокринных осей. Впервые был проведен анализ изменений нейротрофического фактора мозга и оценена динамика в зависимости от наличия или отсутствия ТР. Впервые на основании клинических и лабораторных показателей построены модели прогноза формирования ТР.

Теоретическая и практическая значимость. В рамках проведенной работы было установлено, что степень тяжести ТР, на основании методик, преимущественно оценивающих интенсивность лечебного воздействия, не отражает клинической и биологической сущности феномена ТРД. Полученные в исследовании данные расширяют представление о характере нейроэндокринных изменений, как о факторе формирования ТР при депрессии. Были получены результаты, указывающие на влияние клинических характеристик депрессии, в том числе психопатологической структуры актуального депрессивного эпизода на особенности в функционировании определенных гормональных систем. Представляется, что на основании оценки нейроэндокринного статуса и индивидуальных клинических характеристик заболевания с помощью разработанной математической модели прогноза формирования ТР могут быть разработаны новые подходы к оптимизации лечения этой группы пациентов. Данные, полученные при использовании модели, могут быть полезны для дальнейшего изучения патофизиологических процессов, лежащих в основе феномена ТРД.

Положения, выносимые на защиту:

1. Оценка степени тяжести терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве на основании используемых в современной психиатрии методик (Maudsley Staging Model, Fekadu A. et al., 2009) не отражает биологической сущности феномена ТРД.

2. Формирование терапевтической резистентности у пациентов с депрессивным расстройством представляет собой сложный процесс взаимодействия клинических и биологических факторов.

3. У пациентов с ТРД имеется специфический профиль нейроэндокринных нарушений, проявляющийся в дисрегуляции взаимодействия на уровне различных эндокринных осей.

4. Формирование терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве имеет половую специфичность с преимущественным вовлечением разных нейроэндокринных механизмов у мужчин и женщин.

Апробация работы. По теме диссертации опубликовано 5 статей в специализированных научных изданиях, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских диссертаций. Также были изданы 3 публикации в сборниках тезисов научно-практических конференций (Общероссийской конференции с международным участием «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии», Самара, 2013 год; XVI Съезда Психиатров России, Казань, 2015 год; Научно-практической конференции с международным участием «Наука и практика Российской психотерапии и психиатрии: Достижения и перспективы развития», Санкт–Петербург, 2015 год). Результаты диссертационного исследования были доложены на научно-практической конференции с международным участием «Наука и практика Российской психотерапии и психиатрии: Достижения и перспективы развития», 5-6 февраля 2016 года Санкт-Петербург.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современные представления о терапевтически резистентной депрессии

Систематизированное изучение проблемы недостаточного ответа на проводимую терапию при депрессии привело к появлению концепции ТРД. Данная концепция до настоящего времени представляется неоднозначной и вызывает большое количество споров в отношении целесообразности искусственного выделения этой феноменологической категории. Понимание сути явления ТРД затруднено ввиду отсутствия четких нозологических и синдромальных характеристик.

Термин «терапевтически резистентная депрессия» уже давно вошел в повседневное использование психиатров по всему миру. Однако данное понятие несколько часто используется, настолько и по-разному толкуется специалистами. При сложившихся обстоятельствах основной проблемой является определение единых критериев оценки ТР.

В настоящее время при выделении ТРД ключевыми аспектами являются:

1. Корректно установленный диагноз рекуррентной депрессии. При отсутствии эффекта от лечения предлагается проведение дифференциальной диагностики с биполярным аффективным расстройством и расстройствами шизофренического круга.
2. Подход к назначению фармакотерапии, предусматривающий адекватный выбор антидепрессанта, основанный на степени тяжести и выраженности клинических характеристик депрессивного состояния.
3. Назначение достаточной дозировки антидепрессанта и соблюдение необходимой длительности приема препарата (Fava M., Davidson K.G., 1996; Trivedi M.H. et al., 2006; Berlim M.T., Turecki G., 2007), с учетом фактора комплаентности со стороны пациента к приему назначенной терапии (Vergouwen A.C. et al., 2003).
4. Оценка динамики психического состояния и соответственно чувствительности к проводимой терапии с помощью унифицированных психометрических шкал.

Условные критерии для ТРД основаны на ошибках, которые наиболее часто допускаются специалистами при лечении пациентов с депрессивным расстройством. Неочевидность выделенных критериев связана с возможностью их широкой и неоднозначной трактовки, из-за чего они не могут быть адекватно рассмотрены в рамках доказательной медицины.

В настоящее время понимание феномена ТРД практически полностью базируется на оценке успешности фармакологического вмешательства, вместе с тем совсем не учитывается биологическая специфичность труднокурабельных состояний. При таком подходе в одну группу, лишь по признаку отсутствия наступления ремиссии, объединяются совершенно разные по фенотипическим особенностям депрессии. ТРД

условно ограничивают выработанными алгоритмами лечения. На определенном этапе, когда все использованные методы терапии оказываются неэффективными, феномен ТРД выходит за границы предлагаемых критериев оценки. Возможно, для более точного отражения биологической сущности ТРД было бы целесообразно называть труднокурабельные депрессии «злокачественными», по аналогии с рядом соматических заболеваний, что позволило бы при этих состояниях не рассматривать фактор назначаемой терапии как основной (Kasper S. et al., 2013).

Несколько иной подход к пониманию сущности ТРД привел к попыткам проанализировать специфические нейробиологические факторы. За основу была принята гипотеза об определенной биологической предрасположенности, обуславливающей трудную курабельность состояний. Исходя из этого, было сделано предположение о том, что любое депрессивное состояние фактически может являться резистентным к терапии еще до момента назначения первого антидепрессанта.

Заслуживает внимания тот факт, что на сегодняшний день основные алгоритмы терапии рекуррентного депрессивного расстройства выработаны без учета отдельных подтипов и возможных особенностей этиологического характера, хотя в исследовательских работах постоянно приводятся данные о клинической неоднородности группы ТРД.

До сих пор не выделено надежных ориентиров для дифференцированного подхода к различным эндофенотипам депрессии, что также связано и с существующими классификациями. В МКБ-10 (Международная классификация болезней 10-го пересмотра) депрессия рассматривается, как однородное психопатологическое состояние без выделения отдельных синдромальных категорий и в основном сделан акцент на степени тяжести симптоматики. Классификация DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders 4th Edition) в большей степени отражает клиническую неоднородность депрессии с выделением ее подтипов (послеродовая депрессия, меланхолическая депрессия, атипичная депрессия, депрессия с кататоническими признаками). Однако существует ряд сложностей, главная из которых состоит в том, что при выделении определенной структуры депрессии отсутствуют действительно специфические симптомы, характерные только для этого подтипа. Любые из проявлений депрессии представленных в диагностических подходах, могут в той или иной мере присутствовать при любом подтипе депрессии. В связи с этим диагностическое правило основывается на выделении определенного количества необходимых симптомов. Таким образом, выделение структуры депрессии, основанное на критериях DSM-IV, также можно признать достаточно условным (Parker G., 2007).

При оценке различных по психопатологической структуре, устойчивых к фармакотерапии депрессивных состояний, обнаруживается, достаточно гетерогенная группа расстройств, неоднородная по характеру и тяжести симптоматики, вариантам течения. На основании предположения о специфическом нейробиологическом профиле различных по клинической структуре депрессивных состояний зависит подход к выбору терапии и успешность лечения.

В поиске достоверных нейробиологических маркеров ТРД, все большее внимание уделяется сочетанному изучению нервной и эндокринной систем, распределению гормонов в организме и их модулирующему влиянию на аффективный статус и поведение человека. Этому вопросу посвящено значительное количество экспериментальных и клинических работ. Гормональные изменения в организме тесно взаимосвязаны с патофизиологическими процессами, наблюдаемыми при депрессии. Достаточно длительное время исследователями осуществляется поиск эндокринных маркеров депрессии, как возможных предикторов ТР.

В основе направления лежат физиологические принципы гормональной регуляции, протекающие по механизму отрицательной обратной связи. Регуляция гомеостаза (устойчивого постоянства внутренней среды организма) и аллостаза (состояния адаптационных изменений в условиях стрессовой нагрузки) не может осуществляться без влияния со стороны нервной системы. Связь между эндокринной и нервной системами осуществляется на уровне гипоталамуса и гипофиза. Сигналы со стороны нервной системы, поступающие в гипоталамус, активируют секрецию релизинг-факторов (статинов и либеринов), которые затем реализуют свои эффекты через гипофиз. Либерины взаимодействуют с определенной популяцией клеток гипофиза и вызывают в них синтез соответствующих тропинов. Стадины оказывают противоположное действие – подавляют синтез тропинов. В дальнейшем тропины поступают в кровоток, транспортируются к различным железам, активируя в них секреторные процессы. Механизмы нервной и эндокринной регуляции тонко взаимосвязаны и нарушения в одной из систем влекут за собой изменения в функционировании другой. Представляется, что дизрегуляция во взаимоотношениях нервной и эндокринной систем может являться начальным звеном в патогенетическом базисе ТРД.

Нарушение регуляции на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси

Наиболее устойчивые эндокринные нарушения при депрессии, в том числе и при резистентных состояниях, были обнаружены в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Наблюдения за пациентами с синдромом Кушинга (синдром гиперкортицизма), которые часто страдают тяжелыми депрессиями (Gallagher P. et al., 2009), а также изучение гиперкортизолемии в ответ на влияние стресса (Dickerson S.S., Kemeny M.E., 2004) внесли вклад в разработку стресс-диатез модели депрессии (Monroe S.M., Simons A.D., 1991). В рамках этой гипотезы повышенному уровню кортизола отведена основная патофизиологическая роль в этиологии депрессии. В тематической литературе наиболее часто описывается физиологическое нарушение в виде аномального повышения уровня кортизола (Burke H.M. et al., 2005; Knorr U. et al. 2010; Stetler C., Miller G.E., 2011). Этот глюкокортикоидный гормон выделяется в системную циркуляцию ГГН-оси в периоды функционирования организма в условиях стресса. Реализация функций данной оси после воздействия внешних стимулов первоначально осуществляется через кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ). Импульсы к клеткам, синтезирующим КРФ, поступают из амигдалы, ствола мозга (*stria terminalis*) и ряда других областей (Hauger R., Dautzenberg F.M., 2000). КРФ представляет собой пептид, который является главным регулятором ГГН-оси. Синтез КРФ осуществляется нейронами гипоталамуса, дальнейшее высвобождение происходит по системе портальных вен в аденогипофиз, где КРФ стимулирует синтез адренкортикотропного гормона (АКТГ). АКТГ в свою очередь с током крови поступает в надпочечники и стимулирует их синтетическую функцию.

Гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды) оказывают значительное влияние на нейроны, глиальные клетки и функционирование нервной системы в целом. В зрелом организме они участвуют в нейрональной пластичности и вовлекаются в процессы нейродегенерации. Другие центральные эффекты включают сложные изменения в настроении и поведении, модуляцию пищевого поведения, температуру тела, восприятие боли и нейроэндокринные функции (Pearson Murphy V.E., 2002). Гормоны коры надпочечников в значительной степени влияют на экспрессию генома человека и затрагивают практически все органы и ткани (Chrousos G.P., Kino T., 2007). Также глюкокортикоиды оказывают влияние на такие функции, как возбудимость, когниции, настроение, сон, активность и направление промежуточного метаболизма.

Основным и наиболее активным естественным глюкокортикоидом человека является кортизол, который влияет на регуляцию белкового, углеводного и жирового обменов и повышает устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям. Благодаря

механизму отрицательной обратной связи изменение уровня кортизола в организме влияет на биологический ответ гипоталамуса и гипофиза. Повышенный уровень кортизола ингибирует дальнейшую его выработку и секрецию в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (Sapolsky R.M. et al., 1986). Таким образом, при нормальном функционировании, кортизол способствует адаптации к стрессу и восстановлению после него.

Обратная связь ГГН-оси в мозге опосредуется двумя типами цитоплазматических рецепторов: глюкокортикоидными рецепторами (ГкР) и минералокортикоидными рецепторами (МкР). МкР взаимодействуют соответственно с минералокортикоидами, но их особенностью является больший аффинитет к воздействию глюкокортикоидов. Аффинитет кортизола к МкР в 10 раз выше, чем к ГкР. В обычных для организма условиях МкР задействованы в большей степени, по сравнению с ГкР. Соответственно базальная активность ГГН-оси контролируется преимущественно МкР. При увеличении уровня кортизола в условиях стресса, помимо МкР вовлекаются ГкР, что предположительно является сигналом для редукции активности ГГН-оси. Активация МкР при низких концентрациях кортизола и повышение активности ГкР при высоких его концентрациях позволяет мозгу должным образом реагировать на изменение уровня кортизола в организме (Joëls M., de Kloet E.R., 1994; Holsboer F., 2000). Высказано предположение, что эмоции и когнитивные функции являются взаимосвязанными и оба типа рецепторов участвуют в координации информационных процессов в зависимости от их соотношения (Panksepp J., 2003; Brinks V. et al., 2007). Представляется, что таким образом, происходит регуляция стрессового ответа у человека и осуществляется связь между центральной нервной и эндокринной системами (Holsboer F., 2001).

Существуют различные гипотезы, отражающие нарушения на уровне определенных звеньев ГГН-оси предположительно лежащих в основе феномена ТР . В различных исследованиях были получены данные об аномалии функционирования ГГН-оси при депрессии вследствие нарушения механизма отрицательной обратной связи, что ведет к изменению уровня глюкокортикоидных гормонов в организме. При этом наблюдается увеличение размера надпочечников и уменьшение количества соответствующих рецепторных структур в гиппокампе (Holsboer F., 2001). В ряде исследований у пациентов с депрессией не было выявлено значимых нарушений в функционировании МкР (Jurgena M.F. et al., 2007). В других работах выдвигались предположения о том, что резистентность ГкР является базисным нейроэндокринным нарушением при депрессии (Pariante S.M., 2006; Anacker C. et al., 2011).

В более ранних исследованиях определяющим звеном на уровне ГГН-оси, оказывающим влияние на формирование ТРД, рассматривалась гиперкортизолемиа. У 50% пациентов с депрессией и 80% пациентов с тяжелой депрессией обнаруживалась гиперактивность ГГН-оси (Holsboer F., 2000; Pariante C.M., Miller A.H., 2001). При гиперкортизолемиа отмечается увеличение внеклеточного содержания возбуждающих аминокислот (McEwen B.S., 1997), угнетение утилизации глюкозы в мозге, особенно в гиппокампе (De Leon M.J. et al., 1997; Brunetti A. et al., 1998). Длительно сохраняющаяся гиперкортизолемиа вызывает снижение функционирования серотонинергической системы, уменьшение количества 5-HT-1 рецепторов (Lopez J.F. et al. 1998; Meijer O.C. et al., 1998). Кортизол оказывает выраженное влияние на ферменты деградации моноаминов, в частности на моноаминоксидазу (Sapolsky R.M., 2000).

Многолетние исследования подтвердили, что именно меланхолическая депрессия сопряжена с гиперактивацией ГГН-оси и гиперкортизолемиа (Rubin R. et al., 2001; Dinan T.G. et al., 2005; Antonijevic I., 2008; Parker G. et al., 2010; Vaumeister H., Parker G., 2012). У этой группы пациентов успешность терапии в большей степени связывается со стабилизацией уровня кортизола в крови (McKay M.S., Zakzanis K.K., 2010).

Атипичную депрессию, с проявлениями в клинической картине гиперфагии и гиперсомнии напротив связывают с подавлением функционирования ГГН-оси и гипокортизолемиа (Levitan R.D. et al., 2002; Posternak M.A., 2003; Thase M.E., 2009). Именно эти различия в функционировании ГГН системы могут лежать в основе клинических отличий в симптоматике.

Относительно недавно исследователями была предложена «switch гипотеза», которая акцентирует возможные различия в функционировании ГГН-оси при атипичном и меланхолическом подтипе депрессии (O'Keane V. et al., 2012). Суть гипотезы заключается в том, что как при меланхолической, так и при атипичной депрессии существует гиперфункция ГГН-оси и, как следствие, гиперкортизолемиа, но при этом имеются отличия в механизмах ее формирования. При сочетании повышенного КРФ и гиперкортизолемиа формируется меланхолический подтип депрессии. При низких значениях КРФ, но повышении уровня антидиуретического гормона в сочетании с гиперкортизолемиа – атипичный подтип депрессии. Авторы предполагают, что именно этот механизм может объяснить тенденцию к хроническому течению, которая является более свойственной пациентам с атипичной депрессией. Большинство положений гипотезы авторы подкрепляют результатами изучения поведенческих нарушений в моделях на животных и требуют проведения дальнейших исследований.

По мнению некоторых ученых, ведущая роль в наблюдаемых при депрессии нарушениях принадлежит гиперсекреции КРФ. На это указывают повышенная продукция КРФ, которая отмечается у пациентов с меланхолической структурой депрессии (Gold P.W. et al., 1986), повышенная КРФ-подобная иммунореактивность, обнаруженная в спинномозговой жидкости (Nemeroff V.B., 1992), пониженное количество КРФ-рецепторов во фронтальной коре жертв суицида, страдавших депрессией (Nemeroff V.B. et al., 1988; Jokinen J., Nordstrom P., 2008). Исследователи обнаружили ряд экстрагипоталамических КРФ-содержащих нейронов, которые могут опосредовать поведение, считающееся адаптивным в стрессовых ситуациях (Van Stegeren A.H., 2009). Введенный в мозг КРФ способен вызвать множество поведенческих и физических реакций, характеризующих стресс и депрессию у животных (Rivier C. et al., 1986; Kalin N.H., Takahashi L.K., 1988).

Данные о влиянии антидепрессантов на активность ГГН-оси отличаются разнообразием. В мета-анализе публикаций, в которых оценивался уровень кортизола в процессе терапии антидепрессантами, было выявлено, что у 54% обследованных данный показатель не изменяется (McKay M.S., Zakzanis K.K., 2010).

По результатам других исследований авторы делают заключение, что функциональная активность ГГН-оси зависит в большей степени от успешности лечения. Было выявлено, что пациентам с актуальной депрессивной симптоматикой сопутствовала гиперфункция ГГН-оси, но после клинического улучшения на фоне проведенной терапии отмечалась нормализация гормональных показателей (McQuade R., Young A.H., 2000; Pariante C.M., 2006). В некоторых исследованиях гиперкортизолемию после лечения регистрировалась у пациентов с остаточной симптоматикой (Ribeiro S.C. et al., 1993), в других же отмечалась и при успешно проведенном лечении (Roa U, Ott G.E. et al., 2005). Наиболее четкие изменения уровня кортизола были зарегистрированы в длительных исследованиях у пациентов со стойкими ремиссионными состояниями (Thakore J.H. et al., 1997; McKay M.S., Zakzanis K.K., 2010).

Для длительно протекающих депрессивных состояний характерной особенностью является низкая терапевтическая чувствительность. Исследователями было обнаружено, что при затяжных депрессиях уровень кортизола со временем постепенно снижается и в некоторых случаях становится ниже референтных значений (Oldehinkel A.J., van den Berg M.D. et al., 2001; Кочетков Я.А. и др., 2006). Таким образом, гиперкортизолемию при длительно протекающих резистентных к терапии депрессиях авторами объясняется снижением компенсаторных возможностей организма.

Если подвести итог, то влияние тимоаналептических препаратов на гормональную активность ГГН-оси осуществляется по достаточно сложным механизмам. Предположительно результат терапии во многом зависит от нормализации механизма отрицательной обратной связи ГГН-оси, уровня кортизола и восстановления резистентности ГкР. При депрессивных состояниях со снижением активности ГГН-оси и сопутствующей гипокортизолемией механизмы нейроэндокринной стабилизации в настоящее время недостаточно изучены и возможно играют второстепенную роль.

В последние годы большой интерес у исследователей вызывают секретируемые надпочечниками, стероиды дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С). ДГЭА продуцируется надпочечниками и оказывает влияние на различные ткани (мозг, печень, почки, гонады), где метаболизируется в соответствующие стероиды в зависимости от ткани (Webb S.J. et al., 2006). ДГЭА-С синтезируется в эндокринных железах и ЦНС. В организме человека он является предшественником тестостерона и эстрогена. ДГЭА и ДГЭА-С вырабатываются в ретикулярной зоне надпочечников, у взрослых гормон также секретируется половыми железами. С возрастом его уровень снижается, что предположительно обусловлено естественными процессами старения организма (Barrett-Connor E., Ferrara A., 1996; Feldman H.A. et al., 2001; Kroboth P.D. et al., 2003). В обзоре Perez-Neri с соавторами (Perez-Neri I. et al., 2008) показано, что синтезируемый в мозге ДГЭА и его сульфатированный эфир (ДГЭА-С) являются модуляторами синаптической передачи и оказывают влияние на различные нейромедиаторные системы.

Существуют предположения об участии ДГЭА и ДГЭА-С в патогенезе депрессии. Однако результаты исследований, в которых изолировано оценивался уровень ДГЭА оказались противоречивыми. Некоторые авторы указывают на то, что уровень ДГЭА снижен при депрессии (Goodyer I.M. et al., 1996; Michael A. et al., 2000) и нормализуется в процессе редукции симптоматики (Van B.F., Verkes R.J., 2003), однако ремиссия не всегда сопровождается нормализацией уровня ДГЭА (Dubrovsky B., 2006). Другие авторы указывают на то, что ДГЭА обладает антидепрессивными свойствами (Reus V.I. et al., 1997; Wolkowitz O.M. et al., 1997; Gallagher P. et al., 2008). Было сделано предположение о том, что ДГЭА обладает антиглюкокортикоидными эффектами. *In vitro* гормон оказывал протективное действие в отношении нежелательных эффектов, сопряженных с гиперкортизолемией (Browne E.S. et al., 1992; Kalimi M. et al., 1994; Kimonides V.G. et al., 1998; Cardounel A. et al., 1999; Karishma K.K., Herbert J., 2002). *In vivo*, единичные назначения ДГЭА вызвали снижение уровня кортизола (Kroboth P.D. et al., 2003; Alhaj H.A. et al., 2006). Следовательно, соотношение ДГЭА/кортизол или ДГЭА-С/кортизол, возможно, является более точным физиологическим маркером активности

«глюкокортикоидной сети». Соответственно, при депрессии, было выявлено увеличение соотношения между ДГЭА и кортизолом (Goodyer I.M. et al., 2000; Goodyer I.M. et al., 2001; Young A.H. et al., 2002). Изменение соотношения ДГЭА/кортизол может быть следствием, как повышения уровня кортизола в отдельности, так и снижения уровня ДГЭА или изменения обоих показателей одновременно (Goodyer I.M. et al., 2001). При ТРД, помимо увеличения уровня кортизола, соотношение ДГЭА и кортизола (ДГЭА/кортизол коэффициент) также повышено. Таким образом, нет данных, указывающих на то, что сам по себе уровень ДГЭА может противоречить гиперкортизолемии при ТРД. Соотношение ДГЭА/кортизол остается стабильным на протяжении дня и поэтому его использование в качестве маркера ТРД представляется более удобным, чем изолированная оценка каждого из гормональных показателей.

Нарушение регуляции на уровне гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси

Далее в работе были рассмотрены изменения в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при ТРД. С 19 века учеными отмечались сопутствующие аффективные нарушения у пациентов с патологией щитовидной железы (Parry C.H., 1825; Gull W., 1873). Тиреоидные гормоны оказывают значительное влияние на процессы созревания головного мозга, нейропластичность и состояние нейромедиаторных систем. Поражение ЦНС при дисфункции щитовидной железы возникает практически всегда, клинически проявляясь расстройствами настроения и когнитивными нарушениями (Калинин А.П. и др, 2001).

К основным гормонам, участвующим в регуляции ГГТ-оси относятся:

1) тиреотропин-рилизинг фактор (ТРФ), который синтезируется в гипоталамусе и по системе порталных вен попадает в гипофиз. ТРФ в головном мозге распределен неравномерно и предполагается, что он выполняет не только роль рилизинг-фактора, но и нейротрансмиттера. Таким образом, ТРФ может оказывать прямое действие на ЦНС, вне зависимости от его действия на тиротрофы гипофиза.

2) тиреотропный гормон (ТТГ), образуется в гипофизе, после того как ТРФ связывается с тиротрофами, стимулируя его выработку. Частота и амплитуда пульсации ТТГ увеличивается в вечернее время, достигая пиковой концентрации сразу после полуночи, затем постепенно снижается в течение дня (Veldhuis D., 2000), что соответствует циркадным изменениям базального уровня ТТГ, Т3, Т4 в сыворотке крови.

3) трийодтиронин (Т3) и тетраiodтиронин (тироксин, Т4), вырабатываются щитовидной железой в результате влияния на нее ТТГ. Эти гормоны давно известны благодаря их важной роли в регуляции общего метаболизма, развития и дифференцировки тканей (Лавин Н., 1999; Yen P.M., 2001; Марри Р. и др., 2004; Семененя И.Н., 2004). Физиологические эффекты тиреоидных гормонов на 70% обусловлены Т3, гормональная

активность которого в 3-10 раз выше, чем Т4 (Дедов И.И. и др., 2007; Семененя И.Н., 2004). В кровотоке Т3 и Т4 циркулируют будучи связанными с белком переносчиком (тиреоглобулином), хотя метаболически активными являются именно несвязанные или свободные формы указанных гормонов. Т3 непосредственно участвует в регуляции ГГТ-оси, ингибируя экспрессию генов в гипофизе, и таким образом, ингибируя высвобождение ТТГ и экспрессию гена ТРФ в гипоталамусе (De Vito W., 2000).

Нарушение функционирования ГГТ-оси может проявляться либо недостаточностью, либо гиперфункцией системы. Недостаточность функции определяется состоянием гипотиреоза. Клиническими симптомами гипотиреоза являются психомоторная заторможенность, снижение памяти, атаксия, повышенная чувствительность к холоду, увеличение веса. Указанные симптомы во многом схожи с симптомами депрессивного расстройства. Достаточно давно известно, что больные с гипотиреозом предрасположены к развитию депрессии и тревожных расстройств (Белкин А.И., 1973; Bjerke S.N. et al., 2001; Demet M.M. et al., 2003; Larisch R. et al., 2004). Распространенность депрессии при недостаточной функции щитовидной железы достигает 50%, а риск развития депрессивных нарушений в течение жизни у больных, страдающих гипотиреозом, в 7 раз выше по сравнению со здоровыми людьми. Поэтому больные, страдающие депрессией, подлежат тщательному обследованию, с целью выявления гипотиреоидного состояния. Частота выявленного гипотиреоза у пациентов с ТРД достигает 52% (Bjerke S.N. et al., 2001; Bahls S.V. et al., 2004; Larisch R. et al., 2004; Sintzel F. et al., 2004).

Изменения на уровне ГГТ-оси при депрессии объясняют с помощью гипотезы «мозгового гипотиреоза». Согласно данной гипотезе при депрессии формируется локальный гипотиреоз головного мозга с нормальными концентрациями тиреоидных гормонов в периферической крови (Jackson I.M., 1998; Сапронов Н.С., Федотова Ю.О., 2002; Foltyn W. et al., 2002). Данное состояние может быть обусловлено ингибированием фермента 5-деиодиназы 2 типа, осуществляющего образование Т3 в ЦНС и обладающего мощным антидепрессивным действием (Wiersinga W.M. et al., 2001; Rack S.K., Makela E.H., 2002; Bunevicius R. et al., 2002). Также «мозговой гипотиреоз» может быть вызван ослаблением транспорта Т4 через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) (Bahls S.V. et al., 2004). Существуют мнения, что снижение активности 5-дейодиназы 2 типа при депрессивном расстройстве может быть обусловлено гиперкортизолемией (Nemeroff V.B., 1989).

По некоторым данным от 15 до 52% больных с ТРД имеют субклинические проявления гипотиреоза (Joffe R.T., Levitt A.J., 1992; Howland R.H., 1993). В различных клинических исследованиях были получены данные о дисфункции ГГТ-оси у больных

депрессией, в виде увеличения концентрации Т4 и снижения Т3 в плазме крови (Bauer M.C., Whybrow P.C., 1988; Sullivan P.F. et al., 1997), снижения чувствительности ТТГ в ответ на экзогенное введение ТРФ (Gold R.W. et al., 1977; Hein M.D., Jackson I.M., 1990; Sullivan P.F. et al., 1997; Larsen J.K. et al., 2004), уплощения нормальных колебаний концентрации ТТГ в ночное время суток (Bartalena L. et al. 1990; Sullivan P.F. et al., 1997; Foltyn W. et al. 2002). У больных депрессивным расстройством также было выявлено снижение конверсии Т4 в Т3, предположительно обусловленное повышением уровня кортизола, а также усилением активного транспорта Т3 через ГЭБ (Jackson I.M., 1998).

Нарушение регуляции на уровне гипоталамо-гипофизарно-половой оси

Достаточно значимое влияние на развитие аффективных расстройств оказывают гормоны гипоталамо-гипофизарно-половой оси. Известно, что в течение жизни женщины в 2-3 раза чаще склонны к развитию большой депрессии по сравнению с мужчинами. Эта склонность прослеживается уже с пубертатного возраста и характерна до периода перименопаузы (Steiner M. et al., 2003). Было выдвинуто предположение, что более высокая подверженность к развитию депрессии у женщин связана с функционированием репродуктивной системы (Shively C.A., Bethea C.L., 2004). Наиболее неблагоприятный период времени для манифестации расстройств депрессивного полюса приходится на детородный возраст (Kessler R.C., 2003; Marcus S.M., 2009), когда уровень стероидных и пептидных гормонов в организме может претерпевать сильные колебания. Однако, механизмы, лежащие в основе этих гендерных различий пока окончательно недостаточно ясны. Широкая распространенность депрессии у женщин обусловлена также и генетической предрасположенностью, меньшей устойчивостью к социальным стрессовым факторам, а также колебаниями концентрации половых гормонов во время менструального цикла, а возможно и комбинацией всех вышеперечисленных факторов (Steiner M. et al., 2003).

Резкое увеличение концентрации половых гормонов в пубертатном периоде приводит к изменению функционирования нейротрансмиттерных систем. Более того, постоянные колебания концентраций эстрогена и прогестерона за весь период репродуктивного цикла оказывает непосредственное влияние на состояние моноаминовых систем. Серотонинергическая система находится в близких реципрокных отношениях с системой половых гормонов. Эстрогены оказывают влияние на суточные колебания концентрации серотонина в гипоталамусе, в то же время прогестерон усиливает уровень обмена серотонина. Препараты, влияющие на серотонинергическую систему (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), эффективны в отношении коррекции предменструальных нарушений, в том числе предменструального дисфорического

расстройства. Эти данные указывают на возможные нарушения функций серотониновых рецепторов у женщин, страдающих предменструальным дисфорическим расстройством (Steiner M., Born L., 2000).

В исследовании Вао А.М. и соавторов (2005) было показано, что эстрогены оказывают прямое действие на КРФ. Увеличение количества КРФ-нейронов в гипоталамусе при депрессивном расстройстве, сопровождается увеличением содержания рецепторов к эстрогенам в ядрах этих нейронов. Указанные наблюдения согласуются с данными о гиперактивации ГГН-оси при большой депрессии. Результаты, полученные Вао А.М. и коллегами (2005) указывают на возможное участие эстрогенов в процессах пренатального программирования клеточной активности КРФ-нейронов, таким образом, усиливая риск развития аффективных расстройств. Кроме того, эти результаты предполагают, что эстрогены могут вносить свой вклад в гиперактивацию ГГН-оси посредством эстрогеновых рецепторов.

Беременность и роды вызывают серьезные изменения уровней эстрогена и прогестерона. Считается, что послеродовое резкое снижение уровня половых гормонов может вызвать нарушение каскадных процессов в серотонинергической системе, приводящее к развитию депрессивного расстройства у женщин с генетической предрасположенностью. Распространенность послеродовой депрессии, оценивается в 15% (Kornstein S.G. et al., 2002; Goodman S.H., 2007), однако, фактическое число значительно выше, из-за нежелания молодых матерей обращаться за помощью (Marcus S.M., 2009). Этот факт может объяснять, почему распространенность послеродовой депрессии в разных источниках отличается (Halbreich U., Karkun S., 2006). Однако на сегодняшний день, по мнению некоторых исследователей, четкой связи между уровнем половых гормонов в организме и депрессией не выявлено (Zonana J., Gorman J.M., 2005). Это может быть отчасти, связано с тем, что многие исследования не всегда учитывают важные особенности, такие как возрастной фактор или кормление грудью. По некоторым данным грудное вскармливание может изменить регистрируемые уровни кортизола и окситоцина (Uvnas-Moberg K., Eriksson M., 1996; Tu M.T. et al., 2006).

Тем не менее, тот факт, что риск развития аффективных расстройств является самым высоким в период родов и в климактерическом периоде (Freeman E.W. et al., 2004; Woods N.F. et al., 2008) указывает на участие половых гормонов в этиологии депрессии у женщин. Одна из гипотез относительно причин послеродовой депрессии «гипотеза овариально-стероидной недостаточности» (Hendrick V. et al., 1998; Bloch M. et al., 2000). Уровень эстрогена поднимается незадолго до родов более чем в 1000 раз от своего нормального значения, а затем резко падает после рождения плода и изгнания плаценты

(Shaikh A.A., 1971; Pawluski J.L. et al., 2009). Внезапное снижение уровня половых гормонов, как полагают, играет важную роль в послеродовом «блюзе», явлении, которое наблюдается у 80% женщин вскоре после родов и которое может перерасти в послеродовую депрессию (Hendrick V. et al., 1998; Bloch M. et al., 2003; Douma S.L. et al., 2005). Эти данные позволяют предположить, что низкий уровень или внезапное снижение эстрадиола и прогестерона могут привести к развитию депрессии у женщин с определенной генетической предрасположенностью.

Изучение соотношения уровня тестостерона с развитием депрессивных расстройств у мужчин дало противоречивые результаты. Вероятно, речь идет о сложном взаимодействии генетических, средовых, а также личностных факторов. Остается неясным может ли гипогонадизм у мужчин быть причиной развития депрессии, в том числе приводить к ТР состояниям или к повышенной восприимчивости к стрессу. Тем не менее, присоединение тестостерона к традиционной тимоаналептической терапии показало свою эффективность у мужчин, страдающих ТРД. Дальнейшие исследования в отношении эффективности заместительной терапии тестостероном при депрессивных расстройствах, возможно, помогут прояснить роль андрогеновых рецепторов в развитии депрессии у мужчин (Carnahan R.M., Perry P.J., 2004).

У женщин, страдающих депрессивным расстройством, плазменная концентрация эстрогенов обычно снижена, а концентрация андрогенов увеличена, в то время как у мужчин с депрессивными расстройствами снижена концентрация тестостерона. Это объясняет тот факт, что как у мужчин, так и у женщин с депрессивным расстройством на фоне гиперактивации ГГН-оси функционирование ГПП-оси снижено, так как источником андрогенов в организме женщин являются надпочечники, а мужчин - тестикулы. Изучение влияния концентрации половых гормонов является перспективным в контексте изучения проблемы формирования резистентных состояний.

Нарушение регуляции на уровне других гормонов

По мнению многих авторов, помимо описанных выше гормональных нарушений при депрессии, также наблюдаются изменения и со стороны ряда других гормонов. Соматотропный гормон или гормон роста синтезируется в переднем гипофизе. Он обладает анаболическими эффектами в организме человека (оказывает влияние на костно-мышечную, сердечно-сосудистую системы, функции печени) и имеет циклический характер секреции, с достижением пиковых значений концентрации ко времени засыпания. Результаты различных исследований указывают на изменение секреции гормона роста при депрессивных расстройствах (Schilkrot R. et al., 1975; Mendlewicz J. et al., 1985). Описывается уплощение ночной амплитуды колебаний концентрации гормона

роста, в то же время в дневные часы секреция гормона резко повышена. В некоторых исследованиях было показано, что соматотропный гормон влияет на ингибирование секреции КРФ и АКТГ, что указывает на прямое взаимодействие между ГГН-осью и гормоном роста (Richardson U.I., Schonbrunn A., 1981; Heisler S. et al., 1982; Brown M.R. et al., 1984). Концентрация гормона роста также является потенциальным маркером функционирования дофаминергической системы (Willner P., 2000). У больных депрессией была выявлена недостаточная секреция гормона роста в ответ на применение дофаминового агониста - апоморфина (Willner P., 2000).

В контексте влияния на развитие депрессивного расстройства перспективны для изучения пептидные гормоны. Лептин является гормоном жировой ткани, преимущественно секретируемый адипоцитами и выполняет функцию регулятора энергетического баланса (Zhang Y. et al., 1994). Длительное время предполагали, что жировая ткань выполняет пассивную задачу депонирования энергетических ресурсов организма, но на сегодняшний день выявлено, что клетки жировой ткани выполняют и эндокринную функцию. Основные эффекты этого гормона связаны с подавлением аппетита и увеличением энергетических затрат, путем влияния на гипоталамус, ствол мозга и лимбическую систему (Haynes W.G., 2000).

Любой вид голодания сочетается со снижением секреции лептина, что сопровождается угнетением скорости основного обмена, секреции гормонов щитовидной железы, умеренным активированием ГГН-оси с повышением продукции глюкокортикоидов, что обеспечивает выживание организма (Балаболкин М.И., 2000).

При различных подтипах депрессии отмечают нарушения пищевого поведения, связанные как со снижением аппетита при депрессиях с витальными проявлениями, так и с перееданием при атипичной депрессии. Соответственно любые колебания веса связаны с изменением уровня лептина. По результатам исследования Kraus и соавторов было выявлено, что у пациентов, страдающих депрессией и имеющих нормальный индекс массы тела, уровень лептина снижен по сравнению со здоровой группой контроля (Kraus T. et al., 2001). Другие авторы приводят данные о повышенном уровне лептина у пациентов с атипичной структурой депрессии по сравнению с группой здоровых добровольцев (Gecici O. et al., 2005).

Получены данные о влиянии лептина на функционирование ГГН-оси. Была выявлена обратная связь в отношении циркадной ритмичности и концентрации лептина и глюкокортикоидов в плазме (Licinio J. et al., 1997). Также приводятся данные о влиянии лептина на функционирование ГГП-оси (Matkovic V. et al., 1997). У женщин содержание лептина в сыворотке крови на 40 % больше, чем у мужчин (Saad M.F. et al., 1998). Эти

различия могут быть обусловлены содержанием половых гормонов, так как тестостерон в большей степени, чем эстроген, снижает секрецию лептина. Также при чрезмерной физической и психоэмоциональной нагрузке отмечалось снижение уровня лептина, предположительно приводившее к нарушению секреции гонадотропинов (Laughlin G.A., Yen S.S.C., 1997). У женщин данные изменения могли быть вовлечены в патогенез нарушений менструального цикла. Абсолютная и относительная недостаточность лептина может способствовать развитию ановуляции у женщин со сниженной массой тела, поскольку лептин, являясь ангиогенным фактором, участвует в механизмах селекции доминантного фолликула и образования желтого тела (Cao R. et al., 2001).

Роль нейротрофического фактора мозга в развитии депрессии

В контексте изучения анатомо-физиологических особенностей головного мозга при различных психических заболеваниях, живейший интерес представляют биологические факторы, влияющие на формирование этих изменений. Научные разработки последнего десятилетия связаны с исследованием семейства нейротрофинов – регуляторных белков, которые синтезируются нейронами и клетками глии. Они участвуют в процессах пролиферации, дифференцировки, функционирования нервной клетки.

В работах, посвященных исследованиям нейродегенеративных заболеваний, ишемических повреждений и травм ЦНС было установлено, что BDNF (brain-derived neurotrophic factor) обладает выраженными нейрозащитными свойствами. BDNF угнетает клеточный апоптоз (Koda M. et al., 2002; Garrido R., Toborek M., 2003), препятствует гибели нейронов (Hock C. et al., 2000; Murer M.G. et al., 2001; Ikeda O. et al., 2002; Endres M. et al., 2003; Tokumine J. et al., 2003) и стимулирует рост холинергических нервных волокон (Jakeman L.B. et al., 1998). Как воспаление, так и стрессовые факторы окружающей среды снижают высвобождение BDNF из аксонов. Влияние стрессовых факторов на BDNF опосредуется секрецией кортизола через глюкокортикоидные рецепторы. BDNF усиливает нейропластичность, стимулируя рост дендритов, формирование синапсов и нейрогенез (Angelucci F. et al., 2005).

BDNF предположительно оказывает влияние на субстратные изменения в головном мозге. В ряде исследований было обнаружено снижение объема серого вещества, в особенности в гиппокампальных отделах, у пациентов с ТРД. У другой группы пациентов с отсутствием ТР было обнаружено значительно меньшее изменение показателей BDNF (Shah P.J. et al., 2002; Obergriesser T. et al., 2003). Было сделано предположение, что снижение объема гиппокампа коррелирует со снижением экспрессии BDNF (Taylor S.M., 2008; Blugeot A. et al., 2011). Кроме того, ранее проведенные исследования продемонстрировали, что у пациентов с ТРД отмечался сниженный уровень BDNF,

который возрастал после успешного проведения электросудорожной терапии, транскраниальной магнитной стимуляции, лечения антидепрессантами, в комбинации с атипичными антипсихотиками и литием (Xu H. et al., 2006; Yukimasa T. et al., 2006; Taylor S.M., 2008; Piccini A. et al., 2009). В преклинических исследованиях модели депрессии на животных было обнаружено, что BDNF обладает тимоаналептическим эффектом и уменьшает выраженность поведенческих нарушений наблюдаемых при депрессии (Duman R.S., 2004; Hashimoto K. et al., 2004). Усиление высвобождения BDNF под влиянием антидепрессантов повышало нейрогенез и выживаемость незрелых нейронов в зубчатой извилине головного мозга грызунов (Boldrini M. et al., 2009; David D.J. et al., 2009).

Существуют два основных направления в изучении BDNF, как фактора формирования ТРД. В ряде исследований приводятся данные, что BDNF оказывает влияние на терапевтический ответ при лечении антидепрессантами (Squinto S.P. et al., 1991; Saarelainen T. et al., 2003; Blugeot A. et al., 2011). Было выявлено, что при пониженном уровне BDNF отмечалась большая предрасположенность к развитию ТРД (Shah P.J. et al., 2002; Obergriesser T. et al., 2003; Piccini A. et al., 2009). В других работах основная роль отводится наличию специфического генотипа, приводящего к сниженной активности BDNF и формированию ТРД (O'Reilly R.L. et al., 1994; Laje G., McMahon F.J., 2007). Осуществляются попытки идентифицировать гены риска ТРД. Обнаружено, что определенные функциональные полиморфизмы BDNF могут играть решающую роль в патофизиологии терапевтического ответа при лечении различными антидепрессантами (Anttila S. et al., 2007; Tsai S.J. et al., 2003; Kang R. et al., 2010; Zou Y.F. et al., 2010 a, b).

В этой части работы был представлен материал о маркерных нейроэндокринных нарушениях, которые наблюдаются при депрессивном расстройстве. В большинстве ранее проведенных исследований оценка гормональных показателей проводилась вне связи с феноменом ТР.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа выполнена в ФГБУ СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева, после одобрения Локальным Этическим Комитетом. Набор пациентов осуществлялся из числа находившихся на стационарном лечении в отделении биологической терапии психически больных, в период с 2010 по 2013 годы. После уточнения клинико-anamnestических данных и подписания информированного согласия на участие в исследовании включались пациенты, диагностированные по критериям МКБ – 10 в рамках депрессивного эпизода (F32) и рекуррентного депрессивного расстройства (F33).

Учитывая натуралистический характер исследования, были предложены достаточно широкие критерии включения:

1) лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет, желающие принять участие в исследовании и давшие свое согласие на проведение необходимого объема обследования;

2) наличие текущего депрессивного состояния на момент включения в исследование (в рамках обозначенных рубрик аффективного расстройства).

Критерии исключения были обозначены исходя из факторов, которые потенциально могли оказывать влияние, как на уровень гормональных показателей, так и на течение заболевания и выраженность депрессивной симптоматики:

1) наличие серьезной сопутствующей соматической патологии (сердечно-сосудистой, неврологической, эндокринной);

2) злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами;

3) постоянный прием лекарственных препаратов потенциально индуцирующих депрессивную симптоматику (оральные контрацептивы, ряд антигипертензивных препаратов, кортикостероиды, барбитураты, нестероидные анальгетики и другие);

4) беременность и период лактации;

5) коморбидные психические нарушения (тревожное, обсессивно-компульсивное, паническое расстройства, психопатии, эпилепсия и органические заболевания головного мозга);

6) высокий риск суицидального поведения.

Информация обо всех пациентах фиксировалась в первичной медицинской документации (амбулаторные карты, карты стационарных больных) и в специально разработанной карте обследования. Клиническая картина заболевания восстанавливалась по сообщениям пациентов, верифицировалась и дополнялась данными медицинской документации, сведениями, полученными от родственников и медперсонала.

В соответствии с поставленными задачами и критериями отбора в исследование был сформирован пул пациентов. Дали согласие на обследование 106 пациентов, однако, в силу различных причин 35 из них не смогли закончить исследование. Основной причиной исключения пациентов из исследования являлось нарушение предъявляемых требований для участия: некомплаентность, отказ от проведения необходимых клинических или лабораторных обследований. Второй основной причиной исключения являлось выявление в клинической картине признаков биполярности. Данные этих пациентов не были включены в окончательный анализ. Окончательный объем клинической выборки составил 71 пациент.

Были обследованы 25 мужчин (35%) и 46 женщин (65%). Распределение соответствует данным приведенным в литературе об эпидемиологии депрессии и большей распространенности заболевания среди лиц женского пола. Приводятся данные, что 7-12% мужчин и 20-25% женщин в течение жизни переносят хотя бы один очерченный депрессивный эпизод (Кау J., 2000). Средний возраст пациентов в выборке на момент обследования составлял $44,5 \pm 12,0$ лет, возраст манифестации депрессивного расстройства – $35,0 \pm 12,0$ лет, продолжительность заболевания – $9,6 \pm 8,3$ года. У 63 пациентов (89%) было диагностировано рекуррентное депрессивное расстройство (F33), у 8 (11%) – депрессивный эпизод (F32) по МКБ-10.

При проведении исследования у всех пациентов использовались стандартные терапевтические подходы, рекомендуемые для лечения депрессивного расстройства. Учитывая натуралистический характер исследования, пациенты получали терапию различными группами антидепрессантов в сочетании с общепринятыми методами преодоления резистентности.

В исследовании использовались следующие методы:

- 1) клиничко-анамнестический;
- 2) лабораторный;
- 3) статистический.

Была разработана исследовательская карта, включавшая демографические данные, сведения о психопатологической структуре депрессивного состояния, о наличии сопутствующей соматической патологии, фармакологический анамнез. С пациентами проводилось клиническое интервью. Также с целью верификации диагноза, уточнения вносимой в карту информации, осуществлялись совместные осмотры с научными сотрудниками отделения.

Оценка гормонального статуса пациентов проводилась на основании показателей ТТГ, свободной фракции Т3, свободной фракции Т4, кортизола, СТГ, ДГЭА-С,

тестостерона, эстрадиола, лептина. Также у пациентов оценивался уровень BDNF в крови, с целью уточнения возможных взаимосвязей гормональных изменений при депрессии с субстратными изменениями в головном мозге, индикатором которых, предположительно является BDNF. Биологические показатели исследовались дважды при включении в исследование и после 6-недельного периода лечения, когда можно оценить фактор формирования ТР. В первом случае оценивались показатели гормонов на фоне актуальной депрессивной симптоматики, при повторном заборе биообразцов рассматривались нейроэндокринные изменения в динамике терапевтического процесса с учетом эффективности проводимого лечения. Нормативные значения гормональных показателей, которые использовались в лаборатории, приведены в таблице 1. В ней не указаны значения BDNF и соотношения ДГЭА-С/кортизол ввиду отсутствия данных по нормативным показателям.

Таблица 1 – Нормативные показатели гормонов

Гормон	Референтные значения		Единицы измерения
	Мужчины	Женщины	
Тиреотропный гормон (ТТГ)	0,25-3,5		мЕд/л
Тироксин свободный (Т4 св.)	10-20		пмоль/л
Трийодтиронин свободный (Т3 св.)	2,5-5,5		пмоль/л
Кортизол	123-626 (утро)		нмоль/л
Соматотропный гормон (СТГ)	0,01-11,5		мЕд/л
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С)	2,41-12,2	2,68-9,23	мкмоль/л
Лептин	0,5-13,8	0,1-27,5	нг/мл
Тестостерон	11,0-33,5	0,2-2,7	нмоль/л
Эстрадиол	19,7-242	-	пмоль/л
фолликулярная фаза	-	97,5-592	
преовуляторный пик	-	685-1404	
лютеиновая фаза	-	120-738	
менопауза	-	14,9-258	

Забор крови проводился у всех пациентов дважды – при включении и по завершению исследования, путем пункции кубитальной вены в период с 9 до 10 часов утра. Время забора крови было выбрано, учитывая возможные естественные суточные колебания гормональных показателей.

Для забора биообразцов использовались вакуумные пластиковые пробирки S-Monovette фирмы Sarstedt (Германия). После забора, в течение 15 минут биоматериал центрифугировался при частоте 3000 об/мин. В тот же день в клинично-диагностической лаборатории НИПНИ им. В. М. Бехтерева проводилось исследование гормональных показателей с применением иммунохемилюминесцентного анализатора Access 2 (Beckman Coulter, Германия) и иммуноферментного анализатора BioТес (США). С помощью

наборов фирмы Beckman Coulter (Германия) исследовались концентрации кортизола, ТТГ, Т3 св., Т4 св., эстрадиола, тестостерона, ДГЭА-С. Уровни лептина, СТГ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов «DRG» (Германия). Уровень BDNF определяли в плазме крови с помощью тест-системы Rand D systems ELISAs (R&D Systems, США) также методом твердофазного ИФА.

В один день с забором лабораторных биообразцов при включении пациентов в исследование и после 6 недель лечения, для стандартизированной оценки степени тяжести психопатологического симптомокомплекса и выявления побочных эффектов от проводимой терапии проводилась оценка по следующим психометрическим методикам:

1. Шкала депрессии Гамильтона (HDRS, Hamilton M., 1960).

Данная шкала широко известна и используется уже в течение многих лет, как при проведении различных клинических исследований, так и в повседневной практике врачей-психиатров для определения выраженности психопатологической симптоматики. В данной работе использовалась версия шкалы, состоящая из 17 пунктов. Первые 9 пунктов оцениваются по баллам от 0 до 4, следующие 8 пунктов от 0 до 2. Показатели шкалы отражают выраженность депрессивной симптоматики у пациента в течение последней недели перед проведением оценки. Суммарный балл определяет тяжесть депрессивной симптоматики: 8-13 – легкое депрессивное расстройство, 14-18 – депрессивное расстройство средней степени тяжести, 19-22 – депрессивное расстройство тяжелой степени, более 23 – депрессивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести.

2. Шкала депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS, Montgomery S.A., Asberg M., 1979).

Данная методика была разработана как дополнение к шкале депрессии Гамильтона. По мнению авторов, шкала должна была быть более чувствительной к клиническим изменениям в состоянии пациентов на фоне проводимого лечения. Шкала состоит из 10 пунктов, каждый из которых оценивается в баллах от 0 до 6. Суммарный показатель, как и в шкале Гамильтона, отражает выраженность депрессивной симптоматики: 0-6 – нормальное состояние (отсутствие симптомов депрессии), 7-19 – легкое депрессивное расстройство, 20-34 – депрессивное расстройство средней степени тяжести, более 34 баллов – депрессивное расстройство тяжелой степени.

3. Шкала общего клинического впечатления (CGI-S, Guy W., 1976).

В работе использовалась разновидность шкалы для оценки степени тяжести психического состояния пациента. Данная методика, по мнению многих специалистов, является достаточно субъективной. Клиницисту требуется оценить степень тяжести психического состояния больного, опираясь на собственный опыт, сравнивая его с

другими пациентами с таким же диагнозом. Методика состоит из 7 пунктов: 1 – нормальное состояние (отсутствие болезни), 2 – пограничное психическое состояние, 3 – психическое расстройство легкой степени, 4 – психическое расстройство умеренной степени, 5 – выраженное психическое расстройство, 6 – тяжелое психическое расстройство, 7 – наиболее тяжелое психическое расстройство.

4. Шкала оценки побочного действия (UKU, Lingjaerde O. et al., 1987).

Данная шкала была разработана для оценки переносимости лекарственных препаратов и выявления их побочных эффектов. В работе использовалась шкала для выявления нежелательных эффектов антидепрессантов, состоящая из 26 пунктов. Наличие и степень выраженности каждого из них оценивается от 0 до 3 баллов. В методике выделены разделы, включающие разновидности побочных эффектов: психические, неврологические, вегетативные и прочие (другие).

У пациентов с выявленной ТР оценивалась степень ее тяжести с помощью модели Модсли (Maudsley Staging Model, Fekadu A. et al., 2009). Данная модель по сравнению со своими более ранними аналогами имеет ряд доказанных преимуществ, главное из которых более высокая прогностическая способность в отношении течения заболевания. Методика включает две характеристики заболевания – продолжительность и тяжесть текущего депрессивного эпизода, а также три параметра для оценки терапевтических воздействий: количество проведенных адекватных курсов лечения антидепрессантами, использование аугментационных стратегий и проведение ЭСТ.

В модели Модсли балльный показатель варьируется в интервале от 3 до 15 баллов. Согласно этой методике по степени тяжести, могут быть выделены легкая (3-6 баллов), умеренная (7-10 баллов) и тяжелая ТРД (11-15 баллов). В отличие от ранее используемых моделей для оценки ТР в модели Модсли применяется трехмерный уровневый подход, сочетающий клинические и терапевтические факторы (продолжительность состояния 1-3 балла, тяжесть симптомов 1-5 баллов, проведенное лечение 1-7 баллов). В этой методике не рассматриваются между- и внутриклассовые переходы при лечении антидепрессантами, отведено место аугментационной терапии и нефармакологическим методам лечения (ЭСТ). Модель включает в себя дополнительную клиническую информацию о длительности и тяжести заболевания, что также влияет на общий балльный показатель ТРД (таблица 2).

К основным недостаткам модели относят низкий удельный вес балльной оценки аугментационной терапии и отсутствие выделенных вариантов лечения комбинациями препаратов. Также длительность болезни произвольно разделена на три категории со спорной градацией балльной оценки, что, предположительно не имеет прямой связи с ТР.

В дальнейшем авторы предполагают доработать модель, включив в нее оценку уровня функциональных нарушений и психосоциальных стрессоров в качестве дополнительных параметров (Fekadu A. et al., 2009). Несмотря на упомянутые недостатки, на сегодняшний день модель Модсли является наиболее универсальной методикой для оценки степени ТР при депрессии по сравнению с аналогичными шкалами.

Таблица 2 – Модель оценки степени тяжести ТР при депрессии Модсли (Maudsley Staging Model, Fekadu A. et al., 2009)

Параметр/Измерение	Характеристика параметра	Балл
1. Длительность эпизода	Острая (< или = 12 месяцев)	1
	Подострая (13-23 месяца)	2
	Хроническая (> 24 месяцев)	3
2. Тяжесть симптома (на момент первой оценки)	Субсиндромальный	1
	Синдромальный	
	Легкой степени	2
	Умеренной степени	3
	Тяжелой степени без психотических симптомов	4
	Тяжелой степени с психотическими симптомами	5
3. Недостаточность лечения антидепрессантами	Уровень 1: 1-2 препарата	1
	Уровень 2: 3-4 препарата	2
	Уровень 3: 5-6 препаратов	3
	Уровень 4: 7-10 препаратов	4
	Уровень 5: >10 препаратов	5
4. Аугментация	Не применялась	0
	Применялась	1
5. ЭСТ	Не применялась	0
	Применялась	1

Также выделялась ведущая психопатологическая симптоматика в структуре ТРД, как показателя, отражающего этиологические особенности заболевания и вероятностную терапевтическую чувствительность (Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., 2012). Учитывая гипотезы о различных патогенетических механизмах, задействованных при разных подтипах депрессии, было принято решение о формировании групп пациентов: с меланхолическими чертами, с тревогой и с атипичной структурой. Структура состояний определялась на основании критериев МКБ-10 и DSM-IV для меланхолической и немеланхолической депрессии.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались с помощью компьютерной статистической программы «Statistica», версия 8.0 фирмы StatSoft Inc. (USA) и SPSS-19.

После обследования пациентов данные табулировались, вычислялись средние показатели (M) и их стандартные отклонения (σ). Проверка на нормальность распределения проводилась по критерию Колмогорова-Смирнова, с поправкой по Лилли-Фору. Для выборок, численность которых была менее 30, применялся критерий Шапиро-Уилка.

Для анализа связи бинарных признаков использовался точный критерий Фишера. Для сравнения выборочных частот в группах (%) применялся Z-критерий.

Статистическая достоверность различий средних значений (p) для выборок с нормальным распределением рассчитывалась на основании t-критерия Стьюдента (при двух группах) и дисперсионного анализа (при количестве групп более 2). В группах, где распределение отличалось от нормального, применялись U-тест Манна-Уитни, метод Краскела-Уоллиса. При исследовании динамики изменений, для зависимых выборок, в случае нормального распределения применялся t-критерий Стьюдента, при распределении, которое отличалось от нормального использовался критерий Уилкоксона. Учитывались результаты со степенью достоверности не ниже 95% ($p < 0,05$).

Анализ взаимосвязи между двумя признаками выполнялся с использованием корреляционного анализа (коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена). Учитывались результаты со степенью достоверности не ниже 99% ($p < 0,01$).

Построение статистической модели прогноза осуществлялось с помощью метода статусметрии (Разоренов Г.И., Поддубский Г.А, 1986).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы сравнения для оценки терапевтической резистентности

На основании поставленных в работе целей и задач были сформированы группы сравнения. Результативность проводимой терапии за 6-недельный период была основным критерием формирования групп. В 1 группу из 59 человек (83%) были включены пациенты, не достигшие ремиссии (исходя из балльных оценок по используемым в работе психометрическим шкалам). У этих пациентов было констатировано наличие ТР. 2 группа (контрольная) была сформирована из 12 пациентов (17%), у которых после приема инициальной тимоаналептической терапии отмечалось значимое клиническое улучшение и наступление ремиссионного состояния.

Также были сформированы группы в зависимости от степени тяжести ТРД. В соответствии с показателями модели Модели у 25 пациентов (42%) была легкая степень ТР (3-6 баллов), у 32 пациентов (54%) средняя (7-10 баллов) и у 2 пациентов (4%) тяжелая (11-15 баллов). Пациенты со средней и тяжелой степенями ТР были объединены в одну группу, учитывая малую представленность пациентов с тяжелой ТРД. Таким образом, внутри группы пациентов с ТРД сравнительная оценка проводилась между пациентами с легкой и среднетяжелой ТР.

Оценка влияния клинических факторов на формирование ТРД

Учитывая имеющиеся в литературе данные о влиянии возрастных изменений на нейромедиаторную трансмиссию, связанную со снижением уровня половых стероидов, было сделано предположение о возможной зависимости формирования ТР от возраста пациентов. Для анализа были выделены 2 группы:

1 группа – пациенты до 45 лет (35 человек/49%);

2 группа – пациенты старше 45 лет (36 человек/51%).

В 1 группе из 35 пациентов в возрасте до 45 лет, у 27 человек (77%) было констатировано наличие ТРД, у 8 человек ТР отсутствовала (23%). Во 2 группе из 36 пациентов в возрасте старше 45 лет, у 32 человек (89%) была выявлена ТР, у 4 больных (11%) ТР выявлено не было.

Полученные данные по пациентам с ТРД и без ТР разных возрастных групп приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Влияние возрастного фактора на формирование ТР

	Возрастная группа		Точный критерий Фишера
	До 45 лет (N=35)	Старше 45 лет (N=36)	
Пациенты с ТР	N=27 77%	N=32 89%	0,220
Пациенты с отсутствием ТР	N=8 23%	N=4 11%	

Оценка статистической значимости различий проводилась на основании значения двустороннего точного критерия Фишера. После обработки данных было установлено, что у пациентов в выделенных группах статистически значимая связь между возрастом на момент обследования и формированием ТР отсутствовала.

Когорту больных с ТРД в возрасте до 45 лет составили 11 пациентов (41%) с ТР легкой степени и 16 пациентов (59%) со среднетяжелой ТР. Группу пациентов с ТРД в возрасте старше 45 лет составили 14 больных (44%) с легкой степенью и 18 (56%) со среднетяжелой ТР.

Данные анализа по пациентам с ТРД приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Влияние возрастного фактора на степень тяжести ТР

	Возрастная группа		Точный критерий Фишера
	До 45 лет (N=27)	Старше 45 лет (N=32)	
Легкая ТР	N=11 41%	N=14 44%	1,000
Среднетяжелая ТР	N=16 59%	N=18 56%	

После проведенного анализа данных было установлено, что у пациентов с ТРД в возрастных группах до 45 лет и старше 45 лет отсутствовала статистически значимая связь между возрастом на момент обследования и степенью тяжести ТР.

Далее был проведен анализ зависимости ТР от пола. Учитывая, влияние инволюционных процессов на нейроэндокринный статус обработка данных была проведена с учетом возрастных характеристик.

Группа женщин в возрасте до 45 лет была представлена 21 пациентом. Из них ТРД была зафиксирована у 14 больных (67%), у 7 пациентов (33%) ТР выявлено не было. Из 14 пациентов с ТРД в возрасте до 45 лет у 6 была легкая степень ТР (43%), у 8 среднетяжелая (57%).

Группу обследованных женщин в возрасте старше 45 лет сформировали 25 пациентов. Из них у 23 (92%) было установлено наличие ТРД, у 2 пациентов (8%) ТР выявлено не было. Из 23 пациентов с ТРД в возрасте старше 45 лет у 8 (35%) определялась легкая степень ТР, у 15 (65%) среднетяжелая степень.

Данные анализа по пациентам с ТРД и с отсутствием ТР с учетом возраста приведены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 – Влияние возрастного фактора на формирование ТР у женщин

	Возрастная группа		Точный критерий Фишера
	До 45 лет (N=21)	Старше 45 лет (N=25)	
Пациенты с ТР	N=14 67%	N=23 92%	0,059
Пациенты с отсутствием ТР	N=7 33%	N=2 8%	

Таблица 6 – Влияние возрастного фактора на степень тяжести ТР у женщин

	Возрастная группа		Точный критерий Фишера
	До 45 лет (N=14)	Старше 45 лет (N=23)	
Легкая ТР	N=6 43%	N=8 35%	0,732
Среднетяжелая ТР	N=8 57%	N=15 65%	

После обработки данных с использованием значения точного критерия Фишера была выявлена связь близкая к статистически значимой между возрастом и формированием ТР у женщин ($p=0,059$). Статистически значимой связи между возрастом пациентов на момент обследования и степенью тяжести ТР выявлено не было.

Группа мужчин в возрасте до 45 лет была сформирована из 14 человек. Из них у 13 пациентов (93%) была зафиксирована ТРД, у 1 пациента (7%) ТР отсутствовала. Из 13 пациентов с ТРД мужского пола в возрасте до 45 лет у 5 больных (39%) была легкая степень ТР у 8 (61%) среднетяжелая степень.

Группу обследованных мужского пола в возрасте старше 45 лет составили 11 пациентов. Из них у 9 (82%) была установлена ТРД, у 2 пациентов (18%) ТР отсутствовала. Из 9 пациентов с ТРД мужского пола в возрасте старше 45 лет у 6 (67%) была легкая ТР, у 3 (33%) среднетяжелая.

Данные статистического анализа по пациентам мужского пола с ТРД и с отсутствием ТР в выделенных возрастных группах приведены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Влияние возрастного фактора на формирование ТР у мужчин

	Возрастная группа		Точный критерий Фишера
	До 45 лет (N=14)	Старше 45 лет (N=11)	
Пациенты с ТР	N=13 93%	N=9 82%	0,565
Пациенты с отсутствием ТР	N=1 7%	N=2 18%	

Таблица 8 – Влияние возрастного фактора на степень тяжести ТР у мужчин

	Возрастная группа		Точный критерий Фишера
	До 45 лет (N=13)	Старше 45 лет (N=9)	
Легкая ТР	N=5 39%	N=6 67%	0,387
Среднетяжелая ТР	N=8 61%	N=3 33%	

Оценка значимости статистических различий в группах проводилась с использованием двустороннего точного критерия Фишера. По результатам обработки данных связи между возрастом мужчин на момент обследования и формированием ТР, а также степенью ее тяжести выявлено не было.

С современных позиций депрессивное расстройство рассматривается как хроническое рецидивирующее прогрессивное заболевание. Таким образом, нельзя исключить влияние показателей, характеризующих течение болезни на терапевтический процесс, а следовательно и на формирование ТР. Для анализа этого положения были выделены следующие показатели: возраст манифестации заболевания, длительность заболевания, количество перенесённых эпизодов заболевания.

Для анализа возраста манифестации заболевания были выделены 3 группы:

1 группа – пациенты с манифестацией депрессивного расстройства в возрасте до 25 лет (19 человек/27%);

2 группа – пациенты с возрастом манифестации заболевания в интервале от 25 до 45 лет (33 человека/46%);

3 группа – пациенты с началом заболевания в возрасте старше 45 лет (19 человек/27%).

В 1 группе из 19 пациентов, с началом заболевания до 25 лет, у 17 (89%) было констатировано наличие ТРД, у 2 (11%) ТР отсутствовала. Из 17 пациентов с ТРД у 6 (35%) была легкая степень ТР, у 11 (65%) среднетяжелая степень.

Во 2 группе из 33 пациентов с возрастом манифестации заболевания в интервале от 25 до 45 лет, у 26 (79%) была выявлена ТР, у 7 (21%) ТР отсутствовала. Из 26 пациентов с ТРД у 11 больных (42%) была легкая степень ТР, у 15 (58%) среднетяжелая степень.

В 3 группе из 19 пациентов с началом заболевания в возрасте старше 45 лет, у 16 человек (84%) была выявлена ТР, у 3 (16%) ТР зафиксировано не было. Из 16 пациентов с ТРД у 8 (50%) была легкая степень ТР, у 8 (50%) среднетяжелая степень.

Данные по пациентам с ТРД и без ТР в зависимости от возраста манифестации заболевания приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Влияние возраста манифестации заболевания на формирование ТР

	Возраст манифестации			Уровень значимости $p < 0,05$
	До 25 лет (N=19)	25-45 лет (N=33)	Старше 45 лет (N=19)	
	А	В	С	
Пациенты с ТР	N=17 89%	N=26 79%	N=16 84%	—
Пациенты с отсутствием ТР	N=2 11%	N=7 21%	N=3 16%	

Учитывая нормальное распределение в выделенных группах, статистический анализ данных проводился с использованием Z-критерия для сравнения выборочных частот. В сравниваемых по возрасту манифестации заболевания группах частота встречаемости ТР и ее отсутствия статистически значимо не различалась.

Данные по пациентам с ТРД различной степени тяжести приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Влияние возраста манифестации заболевания на степень тяжести ТР

	Возраст манифестации			Уровень значимости $p < 0,05$
	До 25 лет (N=17)	25-45 лет (N=26)	Старше 45 лет (N=16)	
	А	В	С	
Легкая ТР	N=6 35%	N=11 42%	N=8 50%	—
Среднетяжелая ТР	N=11 65%	N=15 58%	N=8 50%	

Частота встречаемости ТР различной степени тяжести в сравниваемых по возрасту манифестации заболевания группах также статистически значимо не различалась.

Для анализа длительности заболевания были выделены 3 группы:

1 группа – пациенты с длительностью депрессивного расстройства до 3 лет (20 человек/28%); 2 группа – больные с длительностью заболевания от 3 до 10 лет (25 человек/35%); 3 группа – пациенты с продолжительностью расстройства более 10 лет (26 человек/37%).

В 1 группе из 20 пациентов с длительностью заболевания до 3 лет, у 14 человек (70%) была выявлена ТРД, у 6 больных (30%) ТР отсутствовала. Из 14 пациентов с ТРД у 6 (43%) была легкая степень ТР, у 8 (57%) среднетяжелая степень.

Во 2 группе из 25 пациентов с продолжительностью расстройства от 3 до 10 лет, у 21 (84%) была выявлена ТР, у 4 пациентов (16%) ТР отсутствовала. Из 21 пациента с ТРД у 9 (43%) была легкая степень ТР, у 12 (57%) среднетяжелая степень.

В 3 группе из 26 пациентов с длительностью заболевания более 10 лет, у 24 пациентов (92%) была выявлена ТР, у 2 больных (8%) ТР выявлено не было. Из 24 пациентов с ТРД у 10 (42%) была легкая степень ТР, у 14 (58%) среднетяжелая степень.

Данные по пациентам с ТРД и без ТР с различной длительностью заболевания приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Влияние длительности заболевания на формирование ТР

	Длительность заболевания			Уровень значимости $p < 0,05$
	До 3 лет (N=20)	3-10 лет (N=25)	Более 10 лет (N=26)	
	А	В	С	
Пациенты с ТР	N=14 70%	N=21 84%	N=24 92%	АС
Пациенты с отсутствием ТР	N=6 30%	N=4 16%	N=2 8%	

В выделенных группах отмечалось нормальное распределение. Статистический анализ данных проводился с использованием Z-критерия для сравнения выборочных частот. По результатам обработки было выявлено, что частота встречаемости ТР в сравниваемых по длительности заболевания группах статистически значимо различалась только между группами с длительностью заболевания до 3 лет и более 10 лет. ТР достоверно чаще встречалась в группе пациентов с длительностью заболевания более 10 лет, чем в группе пациентов со стажем заболевания до 3 лет. Таким образом, можно

сделать вывод, что в рамках обследованной выборки, пациенты с более длительным течением депрессивного расстройства были менее чувствительны к проводимой терапии.

Данные по пациентам с ТРД с различной длительностью заболевания приведены в таблице 12.

Таблица 12 – Влияние длительности заболевания на степень тяжести ТР

	Длительность заболевания			Уровень значимости $p < 0,05$
	До 3 лет (N=14)	3-10 лет (N=21)	Более 10 лет (N=24)	
	А	В	С	
Легкая ТР	N=6 43%	N=9 43%	N=10 42%	–
Среднетяжелая ТР	N=8 57%	N=12 57%	N=14 58%	

Результаты проведенного статистического анализа показали, что встречаемость легкой и среднетяжелой ТР в группах, сравниваемых по длительности заболевания, статистически значимо не различалась.

В процессе сбора информации были установлены данные в отношении возраста манифестации и длительности заболевания. Распределение по этим признакам в группах с различными степенями тяжести ТР не отличалось от нормального. Таким образом, было проведено сравнение средних значений показателей в каждой из групп с использованием t-критерия Стьюдента.

Данные по пациентам с ТРД приведены в таблице 13:

Таблица 13 – Влияние возраста манифестации и длительности заболевания на степень тяжести ТР

	Легкая ТР (N=25)	Среднетяжелая ТР (N=34)	Уровень значимости, p
	M±σ	M±σ	
Возраст манифестации заболевания, лет	36,2±12,1	34,0 12,8	0,506
Длительность заболевания, лет	10,1±8,5	10,5±8,4	0,847

Статистически значимых различий по возрасту манифестации и длительности заболевания в группах пациентов с различной степенью тяжести ТРД выявлено не было.

У многих пациентов сбор точной информации о количестве перенесенных депрессивных эпизодов провести не удалось по причине длительного стажа заболевания и

континуального характера течения расстройства. Учитывая эти сложности, пациенты были разделены на 3 группы:

1 группа – больные, которые перенесли до 3 депрессивных эпизодов (24 человека/34%);

2 группа – пациенты, с перенесенным количеством депрессивных эпизодов от 3 до 5 (27 человек/38%);

3 группа – пациенты, которые перенесли более 5 эпизодов заболевания (20 человек/28%).

В 1 группе из 24 пациентов, которые перенесли до 3 депрессивных эпизодов, у 15 (63%) определялась ТРД, у 9 пациентов ТР отсутствовала (37%). Из 15 пациентов с ТРД у 9 (60%) была легкая степень ТР, у 6 (40%) среднетяжелая.

Во 2 группе из 27 больных, которые перенесли от 3 до 5 депрессивных эпизодов, у 25 пациентов (93%) была выявлена ТР, у 2 (7%) ТР выявлено не было. Из 25 пациентов с ТРД у 8 (32%) была легкая степень ТР, у 17 (68%) среднетяжелая степень.

В 3 группе из 20 пациентов, которые перенесли более 5 эпизодов заболевания, у 19 обследованных (95%) была выявлена ТР, у 1 (5%) ТР отсутствовала. Из 19 пациентов с ТРД у 8 (42%) была легкая степень ТР, у 11 (58%) среднетяжелая степень.

Данные по пациентам с ТРД и без ТР с различным количеством перенесенных эпизодов заболевания приведены в таблице 14.

Таблица 14 – Влияние количества перенесенных эпизодов заболевания на формирование

ТР

	Количество перенесенных эпизодов заболевания			Уровень значимости $p < 0,05$
	До 3 (N=24)	3-5 (N=27)	Более 5 (N=20)	
	А	В	С	
Пациенты с ТР	N=15 63%	N=25 93%	N=19 95%	АВ АС
Пациенты с отсутствием ТР	N=9 37%	N=2 7%	N=1 5%	

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Z-критерия для сравнения выборочных частот. По результатам анализа было выявлено, что частота встречаемости ТР в сравниваемых по количеству перенесенных эпизодов заболевания группах статистически значимо различалась у пациентов, которые перенесли до 3 депрессивных эпизодов и больных, перенесших от 3 до 5 и более 5 эпизодов. ТР чаще

встречалась в группах пациентов, которые перенесли от 3 до 5 эпизодов и более 5 эпизодов заболевания, и реже в группе пациентов, которые перенесли до 3 депрессивных эпизодов. Таким образом, в когорте обследованных больных более чувствительными к проводимой терапии оказались пациенты с меньшим количеством перенесенных эпизодов заболевания.

Данные по пациентам с ТРД в зависимости от степени тяжести приведены в таблице 15.

Таблица 15 – Влияние количества перенесенных эпизодов заболевания на степень тяжести ТР

	Количество перенесенных эпизодов заболевания			Уровень значимости $p < 0,05$
	До 3 (N=15)	3-5 (N=25)	Более 5 (N=19)	
	А	В	С	
Легкая ТР	N=9 60%	N=8 32%	N=8 42%	–
Среднетяжелая ТР	N=6 40%	N=17 68%	N=11 58%	

Результаты проведенного анализа показали, что частота встречаемости легкой и среднетяжелой ТР в группах, сравниваемых по количеству перенесенных эпизодов заболевания, статистически значимо не различалась.

Динамические изменения показателей психометрических шкал в процессе лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести и с отсутствием терапевтической резистентности

В процессе исследования были рассмотрены динамические изменения показателей психометрических шкал для оценки влияния степени тяжести ТР на прогноз эффективности лечения.

Балльный показатель шкалы общего клинического впечатления (CGI-S) представляет собой порядковый признак и сравнение проводилось на основании средних ранговых значений. Использовались критерии Краскела-Уоллеса и Манна-Уитни в зависимости от нормальности распределения в группах. Данные приведены в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнение ранговых значений по шкале CGI-S у пациентов с различной степенью тяжести ТРД и с отсутствием ТР

Средние ранговые значения: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения 3 – в динамике		Легкая ТР	Среднетяжелая ТР	Отсутствие ТР	Уровень значимости $p < 0,05$
		А	В	С	
CGI-S	1	34,9	41,7	22,1	BC
	2	39,1	41,2	14,8	AC BC
	3	30,4	36,3	47,0	AC

По шкале CGI-S при первичной оценке наиболее высокие ранговые показатели отмечались в группе пациентов со среднетяжелой ТР. Наименьшие показатели в группе с отсутствием ТР. Между этими группами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). При повторной оценке также наиболее высокие средние ранговые значения были в группе больных со среднетяжелой ТР, наименьшие показатели у пациентов с отсутствием ТР. Выявлялись статистически значимые различия между обеими группами с ТРД и группой пациентов с отсутствием ТР ($p < 0,05$). Наибольшая динамика изменений по шкале CGI-S отмечалась у пациентов с отсутствием ТР, наименьшая у больных с легкой ТР. Между этими группами были также выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Таким образом, как в начале, так и по завершении исследования более высокие балльные показатели по шкале CGI-S были характерны для пациентов со среднетяжелой степенью ТР. Более низкие балльные оценки на всех этапах исследования значительно чаще встречались у пациентов с отсутствием ТР. Наибольшая динамика изменений балльных показателей отмечалась также в группе с отсутствием ТР.

В трех выделенных группах распределение не отличалось от нормального. Балльные показатели по шкалам MADRS, HDRS, UKU представляют собой количественный признак и статистическая обработка данных при включении пациентов в исследование, в процессе лечения и через 6 недель по его завершении проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа.

Данные сравнения групп по шкале MADRS представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Сравнение балльных показателей по шкале MADRS у пациентов с различной степенью тяжести ТРД и с отсутствием ТР

Показатели психометрических шкал в баллах: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения 3 – в динамике		Легкая ТР	Средне тяжелая ТР	Отсутствие ТР	Уровень значимости $p < 0,05$
		А	В	С	
		$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
MADRS	1	25,9±5,7	29,0±5,4	24,3±5,4	BC
	2	15,1±6,6	16,4±6,6	7,3±4,2	AC BC
	3	10,8±6,4	12,5±5,3	17,0±5,8	AC

По шкале MADRS, как при первичной, так и при повторной оценке, наиболее высокий уровень балльных показателей наблюдался в группе пациентов с ТРД среднетяжелой степени, а наименьший в группе с отсутствием ТР. При включении в исследование в группе пациентов со среднетяжелой ТР показатели были статистически значимо выше, чем у больных с отсутствием ТР ($p < 0,05$). Также балльные показатели были статистически значимо выше в обеих группах с ТРД по сравнению с группой с отсутствием ТР через 6-недельный период ($p < 0,05$). В динамике лечебного процесса наибольшая редукция показателей по шкале MADRS наблюдалась у пациентов с отсутствием ТР. Статистически значимые различия выявлялись между группой с легкой ТР и с отсутствием ТР ($p < 0,05$).

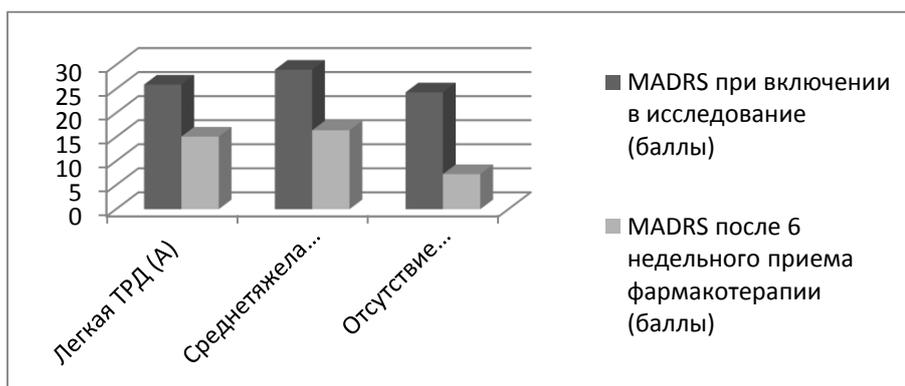


Диаграмма 1 – Динамика изменений по шкале MADRS в группах с различной степенью тяжести ТРД и с отсутствием ТР.

Таким образом, на всех этапах исследования, наиболее выраженные клинические проявления депрессии по шкале MADRS определялись в группе пациентов со среднетяжелой ТР. В группе пациентов с отсутствием ТР депрессивная симптоматика была наименее выраженной, а ее редукция отличалась большей динамикой (диаграмма 1).

Далее был проведен сравнительный анализ в выделенных группах по наступлению респонса и ремиссии, исходя из балльной оценки по шкале MADRS. За респонс принималась реакция на проводимую фармакотерапию в виде редукции депрессивной симптоматики на 50% и более от начальных значений, за ремиссию средний суммарный балл по шкале MADRS на момент завершения исследования 12 и менее.

В 1 группе из 59 пациентов с ТРД редукция балльных показателей по шкале MADRS на 50% и более отмечалась у 20 пациентов (34%), 39 (66%) не достигли уровня респонса.

Во 2 группе из 12 пациентов с отсутствием ТР у 11 пациентов (92%) был зафиксирован респонс, у 1 (8%) редукция баллов по шкале MADRS была менее 50% (таблица 18).

Таблица 18 – Реакция на проводимую терапию у пациентов с ТРД и с отсутствием

ТР

Редукция балльных показателей по шкале MADRS	Пациенты с ТР (N=59)	Пациенты с отсутствием ТР (N=12)	Точный критерий Фишера
≥ 50%	N=20 34%	N=11 92%	0,001
< 50%	N=39 66%	N=1 8%	

Оценка значимости статистических различий проводилась на основании значения двустороннего точного критерия Фишера. После обработки данных было установлено, что у пациентов с ТРД достоверно реже отмечался ответ на проводимое лечение по шкале MADRS, в отличие от пациентов с отсутствием ТР.

В когорте больных с ТР легкой степени редукция баллов по шкале MADRS на 50% и более была у 8 пациентов (32%), менее чем на 50% у 17 пациентов (68%).

В группе пациентов со среднетяжелой ТР редукция баллов по шкале MADRS на 50% и более была у 12 больных (35%), не достигли уровня респонса 22 пациента (65%) (таблица 19).

Таблица 19 – Реакция на проводимую терапию у пациентов с различной степенью тяжести ТРД

Редукция балльных показателей по шкале MADRS	Легкая ТР (N=25)	Среднетяжелая ТР (N=34)	Точный критерий Фишера
≥ 50%	N=8 32%	N=12 35%	1,000
< 50%	N=17 68%	N=22 65%	

После проведенного анализа данных было установлено, что в группах пациентов с ТРД различной степени тяжести отсутствовали статистически значимые различия относительно реакции на проводимую терапию.

В 1 группе из 59 пациентов с ТРД уровня ремиссии по шкале MADRS достигли 14 (24%), не достигли 45 пациентов (76%). Во 2 группе из 12 пациентов с отсутствием ТР уровня ремиссии достигли 11 (92%), не достиг 1 пациент (8%) (таблица 20).

Таблица 20 – Ремиссия по шкале MADRS у пациентов с ТРД и с отсутствием ТР

Редукция балльных показателей по шкале MADRS	Пациенты с ТР (N=59)	Пациенты с отсутствием ТР (N=12)	Точный критерий Фишера
≤ 12 баллов	N=14 24%	N=11 92%	0,001
> 12 баллов	N=45 76%	N=1 8%	

После обработки данных было установлено, что у пациентов с ТРД достоверно реже, чем у пациентов с отсутствием ТР отмечалось наступление ремиссии по шкале MADRS.

В когорте больных с ТР легкой степени уровня ремиссии по шкале MADRS достигли 7 пациентов (28%), не достигли 18 пациентов (72%). В группе пациентов со среднетяжелой ТР достигли ремиссии 7 пациентов (21%) и 27 пациентов не достигли (79%) (таблица 21).

Таблица 21 – Ремиссия по шкале MADRS у пациентов с различной степенью тяжести ТРД

Редукция балльных показателей по шкале MADRS	Легкая ТР (N=25)	Среднетяжелая ТР (N=34)	Точный критерий Фишера
≤ 12 баллов	N=7 28%	N=7 21%	0,549
> 12 баллов	N=18 72%	N=27 79%	

В группах пациентов с ТРД различной степени тяжести отсутствовали статистически значимые различия в отношении наступления ремиссии по шкале MADRS.

Таблица 22 – Сравнение балльных показателей по шкале HDRS у пациентов с различной степенью тяжести ТРД и с отсутствием ТР

Показатели психометрических шкал в баллах: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения 3 – в динамике		Легкая ТР	Среднетяжелая ТР	Отсутствие ТР	Уровень значимости $p < 0,05$
		А	В	С	
		М±σ	М±σ	М±σ	
HDRS	1	19,0±4,3	20,4±4,4	16,2±4,7	BC
	2	9,4±4,6	10,4±4,9	4,3±2,6	AC BC
	3	9,5±4,6	10,1±3,9	11,8±4,1	-

При включении пациентов в исследование самые высокие средние значения балльных показателей по шкале депрессии Гамильтона наблюдались в группе пациентов с ТР среднетяжелой степени, затем в группе с ТР легкой степени и наименьшие в группе с отсутствием ТР (таблица 22). При инициальной оценке показатели у пациентов со среднетяжелой ТР статистически значимо были выше, чем в группе с отсутствием ТР ($p < 0,05$). При повторной оценке в обеих группах с ТРД значения показателей статистически значимо были выше по сравнению с группой с отсутствием ТР ($p < 0,05$). Однако в динамике изменений показателей статистически значимых различий между группами выявлено не было.

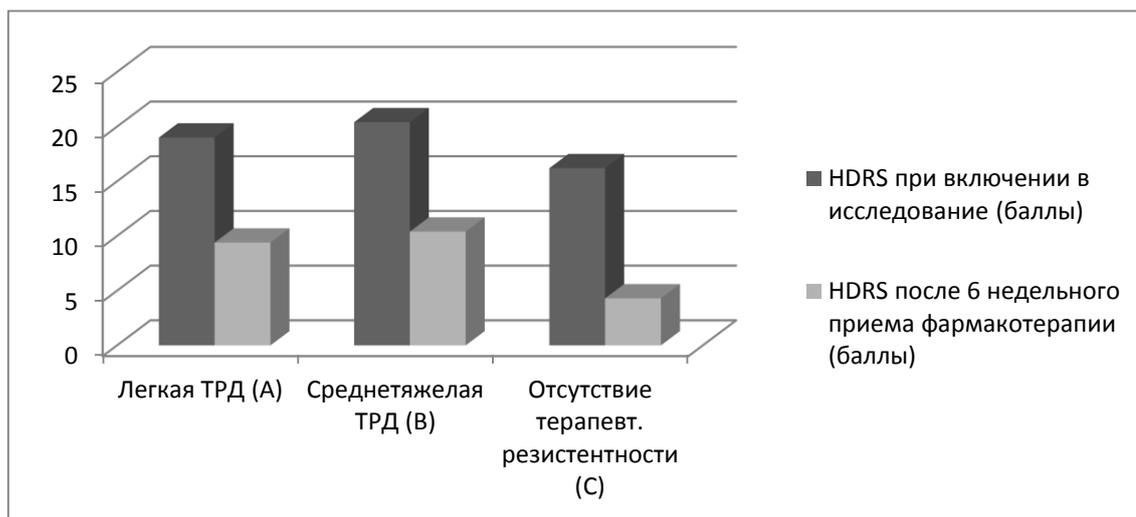


Диаграмма 2 – Динамика изменений по шкале HDRS у пациентов с различной степенью тяжести ТРД и с отсутствием ТР.

По шкале HDRS наибольшая выраженность депрессивной симптоматики определялась в группе пациентов со среднетяжелой ТР. У пациентов, которые были отнесены в группу с отсутствием ТР, депрессивная симптоматика была менее выраженной в сравнении с пациентами с ТРД. По динамике изменений показателей по шкале HDRS в процессе лечения статистически значимых различий в группах выявлено не было (диаграмма 2).

Далее был проведен сравнительный анализ в выделенных группах по реакции на проводимую терапию (респонс) и наступлению ремиссии на основании балльной оценки по шкале HDRS. За респонс принималась редукция депрессивной симптоматики на 50% и более от начальных значений, за ремиссию суммарный балл по шкале HDRS 8 баллов и менее.

В группе пациентов с ТРД у 31 (53%) отмечалась редукция балльных показателей по шкале HDRS на 50% и более, у 28 (47%) – менее 50%.

В группе с отсутствием ТР все 12 пациентов (100%) достигли уровня респонса по шкале HDRS (таблица 23).

Таблица 23 – Реакция на проводимую терапию у пациентов с ТРД и с отсутствием ТР

Редукция балльных показателей по шкале HDRS	Пациенты с ТР (N=59)	Пациенты с отсутствием ТР (N=12)	Точный критерий Фишера
≥ 50%	N=31 53%	N=12 100%	0,002
< 50%	N=28 47%	N=0 0%	

Оценка значимости статистических различий проводилась с использованием двустороннего точного критерия Фишера. После обработки данных было установлено, что у пациентов с ТРД реже отмечался респонс на проводимое лечение по шкале HDRS, в сравнении с пациентами с отсутствием ТР.

В когорте больных с ТР легкой степени редукция баллов по шкале HDRS на 50% и более была у 14 пациентов (56%), менее 50% – у 11 пациентов (44%).

В группе пациентов со среднетяжелой ТР редукция баллов по шкале HDRS 50% и более была у 17 больных (50%), уровня респонса не достигли также 17 пациентов (50%) (таблица 24).

Таблица 24 – Реакция на проводимую терапию у пациентов с различной степенью тяжести ТРД

Редукция балльных показателей по шкале HDRS	Легкая ТР (N=25)	Среднетяжелая ТР (N=34)	Точный критерий Фишера
≥ 50%	N=14 56%	N=17 50%	0,793
< 50%	N=11 44%	N=17 50%	

После проведенного анализа данных было установлено, что в группах пациентов с ТРД различной степени тяжести отсутствовали статистически значимые различия по реакции на проводимую терапию.

В 1 группе из 59 пациентов с ТРД достигли уровня ремиссии по шкале HDRS 25 (42%), не достигли – 34 (58%). Во 2 группе все 12 пациентов (100%) с отсутствием ТР достигли ремиссии (таблица 25).

Таблица 25 – Ремиссия по шкале HDRS у пациентов с ТРД и с отсутствием ТР

Редукция балльных показателей по шкале HDRS	Пациенты с ТР (N=59)	Пациенты с отсутствием ТР (N=12)	Точный критерий Фишера
≤ 8 баллов	N=25 42%	N=12 100%	0,001
> 8 баллов	N=34 58%	N=0 0%	

После обработки данных было установлено, что у пациентов с ТРД реже отмечалось наступление ремиссия по шкале HDRS, чем у пациентов с отсутствием ТР.

В когорте больных с ТР легкой степени по шкале HDRS достигли ремиссии 13 пациентов (52%) и 12 пациентов не достигли (48%). В группе пациентов со среднетяжелой ТР достигли уровня ремиссии 12 пациентов (35%), не достигли – 22 пациента (65%) (таблица 26).

Таблица 26 – Ремиссия по шкале HDRS у пациентов с различной степенью тяжести ТРД

Редукция балльных показателей по шкале HDRS	Легкая ТР (N=25)	Среднетяжелая ТР (N=34)	Точный критерий Фишера
≤ 8 баллов	N=13 52%	N=12 35%	0,287
> 8 баллов	N=12 48%	N=22 65%	

В группах пациентов с ТРД различной степени тяжести отсутствовали статистически значимые различия по наступлению ремиссии по шкале HDRS.

Таблица 27 – Сравнение балльных показателей по шкале UKU у пациентов с различной степенью тяжести ТРД и с отсутствием ТР

Показатели психометрических шкал в баллах: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения 3 – в динамике	Легкая ТР	Среднетяжелая ТР	Отсутствие ТР	Уровень значимости p<0,05	
	А	В	С		
	М±σ	М±σ	М±σ		
UKU	1	14,9±10,4	21,8±8,9	9,0±8,9	BC
	2	13,2±7,7	14,0±7,8	6,9±6,1	-
	3	1,7±11,6	7,8±6,8	2,1±10,7	-

При начальной оценке побочных эффектов лекарственной терапии по шкале UKU самые высокие балльные значения определялись в группе пациентов с ТРД среднетяжелой степени, наименьшие в группе с отсутствием ТР. Показатели в этих группах статистически значимо различались между собой (p<0,05). Также показатели по шкале UKU при повторной оценке и в динамике у пациентов со среднетяжелой ТР были также наиболее высокими. Однако статистически значимые различия в сравниваемых группах не определялись (таблица 27, диаграмма 3).

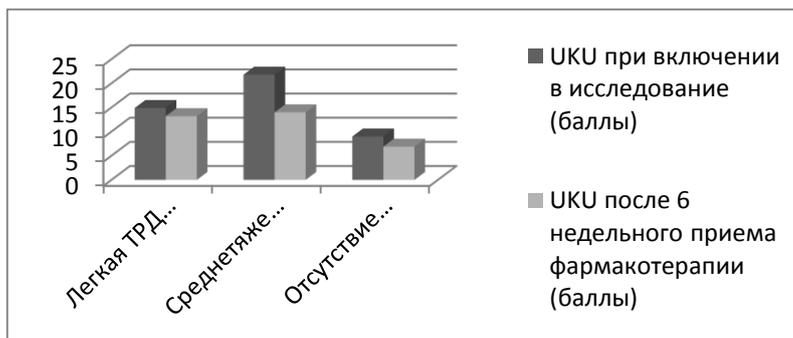


Диаграмма 3 – Динамика изменений по шкале UKU у пациентов с различной степенью тяжести ТРД и с отсутствием ТР.

По шкале UKU наибольшее количество побочных эффектов от лечения отмечалось в группах пациентов с ТРД. В этих же группах определялась наибольшая выраженность депрессивной симптоматики по шкалам HDRS, MADRS, что предположительно требовало более интенсивного проведения фармакотерапии.

Сравнение гормональных показателей в группах с ТРД и с отсутствием терапевтической резистентности на разных этапах исследования

С целью оценки влияния гормональных факторов на феномен ТР при депрессии были проанализированы динамические изменения нейроэндокринных показателей в процессе лечения, с учетом различных клинических характеристик. При обработке полученных данных в ряде случаев не рассматривались изменения гормонов гипоталамо-гипофизарно-половой оси и лептина. Причиной являлась необходимость дополнительной дифференциации показателей в зависимости от половой принадлежности обследованных и малая количественная представленность пациентов в группах, сформированных по этому признаку. Учитывая, что по уровню гормонов отмечалось как нормальное распределение, так и распределение, отличавшееся от нормального, статистический анализ данных проводился с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни.

Первоначально было проведено сравнение эндокринного статуса у пациентов с ТРД и с отсутствием ТР. Данные приведены в таблице 28.

Таблица 28 – Сравнение гормональных показателей у пациентов с ТРД и с отсутствием ТР

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Пациенты с ТР (N=59)	Пациенты с отсутствием ТР (N=12)	Уровень значимости, р
		М±σ	М±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,61±1,18	1,55±0,72	0,662
	2	1,84±1,18	2,34±1,72	0,438
Т4 св.	1	12,42±4,11	12,98±4,30	0,466
	2	11,21±4,15	11,53±4,74	0,914
Т3 св.	1	4,16±1,03	4,69±1,38	0,127
	2	4,20±1,01	4,78±0,58	0,027
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	487,74±170,02	439,64±164,77	0,373
	2	498,63±216,31	507,66±200,34	0,821
ДГЭА-С	1	5,10±3,68	6,37±4,44	0,319
	2	5,11±4,04	6,30±4,79	0,457
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,19±0,93	1,73±1,71	0,568
	2	1,20±1,10	1,39±1,25	0,699
Другие гормоны				
СТГ	1	1,05±1,65	1,95±2,30	0,205
	2	2,01±2,44	2,38±3,11	0,657

По результатам сравнения гормональных показателей в выделенных группах статистически значимо более высокий уровень Т3 св. был выявлен на завершающем этапе обследования у пациентов с отсутствием ТР ($p < 0,05$). По другим гормонам в рамках проведенной работы специфичных для ТРД нейроэндокринных изменений выявлено не было.

Далее проводилось сравнение гормональных показателей внутри группы пациентов с ТРД в зависимости от степени тяжести ТР. Данные приведены в таблице 29:

Таблица 29 – Сравнение гормональных показателей у пациентов с различной степенью тяжести ТР

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=25)	Среднетяжелая ТР (N=34)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,91±1,47	1,39±0,86	0,101
	2	2,04±1,45	1,69±0,93	0,322
Т4 св.	1	12,47±4,22	12,39±4,09	0,946
	2	11,07±4,91	11,32±3,57	0,570
Т3 св.	1	4,02±1,11	4,26±0,97	0,364
	2	4,22±1,06	4,18±0,99	0,872
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	484,68±182,47	490,06±162,82	0,906
	2	494,72 ±197,48	501,60±232,54	0,962
ДГЭА-С	1	4,71±3,27	5,38±3,97	0,722
	2	4,43±2,75	5,61±4,75	0,278
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,15±0,85	1,23±1,00	0,914
	2	1,01±0,68	1,34±1,33	0,540
Другие гормоны				
СТГ	1	1,41±2,14	0,80±1,17	0,365
	2	2,19±2,71	1,88±2,27	0,991

По результатам сравнения уровня гормонов при начальной оценке и по окончании исследования статистически значимых различий у пациентов с ТР легкой и среднетяжелой степени не определялось. Пациенты с ТРД различной степени тяжести по уровню гормональных показателей в целом представляли собой гомогенную группу.

При сравнении гормональных показателей у пациентов с различной степенью тяжести ТР, с учетом половой принадлежности, были получены следующие данные (таблицы 30, 31).

Таблица 30 – Сравнение гормональных показателей у женщин с различной степенью тяжести ТР

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=14)	Среднетяжелая ТР (N=23)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	2,35±1,83	1,57±0,96	0,130
	2	2,39±1,82	1,92±1,01	0,314
Т4 св.	1	13,26±4,15	12,70±4,58	0,546
	2	12,29±6,01	11,14±3,58	0,567
Т3 св.	1	3,85±1,13	4,16±0,92	0,373
	2	4,24±1,09	4,12±0,94	0,725
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	527,73±215,76	462,00±152,37	0,291
	2	531,21±245,06	509,25±274,30	0,451
ДГЭА-С	1	3,66±3,03	3,41±1,75	0,760
	2	3,85±2,81	3,31±2,27	0,542
ДГЭА-С/Кортизол	1	0,87±0,74	0,87±0,65	0,780
	2	0,85±0,69	0,81±0,66	0,889
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-половой оси				
Тестостерон	1	2,40±4,65	1,37±1,03	0,987
	2	3,80±5,67	2,95±4,87	0,601
Эстрадиол	1	176,66±160,62	205,93±198,10	0,914
	2	378,67±406,73	204,77±162,34	0,196
Другие гормоны				
СТГ	1	2,03±2,59	0,65±0,79	0,238
	2	2,94±3,19	1,55±2,18	0,296
Лептин	1	7,24±4,79	14,90±7,90	0,010
	2	9,01±5,95	20,05±9,84	0,004

У женщин с легкой и среднетяжелой ТР статистически значимые различия были обнаружены в отношении лептина при первичной ($p < 0,05$) и при повторной оценке через 6-недельный период ($p < 0,01$). Более высокие значения определялись у пациентов с более выраженной ТР.

Таблица 31 – Сравнение гормональных показателей у мужчин с различной степенью тяжести ТР

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=11)	Среднетяжелая ТР (N=11)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,35±0,48	0,99±0,45	0,085
	2	1,59±0,57	1,23±0,50	0,133
Т4 св.	1	11,45±4,28	11,75±2,90	0,652
	2	9,52±2,50	11,69±3,70	0,124
Т3 св.	1	4,23±1,10	4,49±1,08	0,576
	2	4,20±1,07	4,30±1,12	0,830
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	429,89±116,16	546,18±175,72	0,084
	2	448,28±106,22	486,29±121,01	0,300
ДГЭА-С	1	5,96±3,24	9,32±4,29	0,052
	2	5,11±2,63	10,21±5,14	0,010
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,48±0,89	1,91±1,22	0,357
	2	1,19±0,65	2,36±1,70	0,013
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-половой оси				
Тестостерон	1	18,46±14,25	27,75±23,12	0,282
	2	16,32±8,63	29,00±20,58	0,061
Эстрадиол	1	166,18±132,36	182,72±113,67	0,562
	2	183,88±114,36	190,91±131,48	0,847
Другие гормоны				
СТГ	1	0,65±1,14	1,05±1,68	0,780
	2	1,28±1,74	2,49±2,40	0,356
Лептин	1	3,56±1,74	4,17±3,93	0,497
	2	5,66±4,09	5,42±5,31	0,720

У больных мужского пола в группах с легкой и среднетяжелой ТР статистически значимые различия были обнаружены по уровню ДГЭА-С и соотношению ДГЭА-С/кортизол через 6 недель лечения ($p < 0,05$). Также при инициальной оценке была выявлена связь близкая к статистически значимой по показателям ДГЭА-С ($p = 0,052$). Более высокие средние значения ДГЭА-С и соотношения ДГЭА-С/кортизол определялись у пациентов со среднетяжелой ТР.

При сравнении нейроэндокринных показателей у пациентов с различной степенью тяжести ТР, с учетом возрастного фактора на момент обследования, были получены следующие данные.

Таблица 32 – Сравнение гормональных показателей у пациентов с ТРД в возрасте до 45 лет

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=11)	Среднетяжелая ТР (N=16)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,42±0,62	1,27±0,88	0,624
	2	1,58±0,75	1,61±0,90	0,865
Т4 св.	1	11,58±2,86	11,25±3,19	0,785
	2	9,59±1,46	10,48±3,29	0,411
Т3 св.	1	4,37±1,23	4,22±1,06	0,512
	2	4,67±0,95	4,10±1,11	0,174
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	407,89±103,30	429,21±171,81	0,942
	2	507,34±257,43	457,19±215,00	0,587
ДГЭА-С	1	6,34±3,93	6,70±4,63	0,836
	2	5,79±3,00	7,81±5,43	0,384
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,62±0,99	1,65±1,19	0,954
	2	1,32±0,79	1,88±1,55	0,413
Другие гормоны				
СТГ	1	1,44±2,51	1,00±1,53	1,000
	2	1,40±2,21	2,05 ±2,82	0,503

Таблица 33 – Сравнение половых гормонов и лептина у женщин с ТРД в возрасте до 45 лет

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=6)	Среднетяжелая ТР (N=8)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Тестостерон	1	4,00±6,73	1,44±1,09	0,755
	2	6,56±7,57	3,99±7,32	0,142
Эстрадиол	1	273,52±195,89	378,53±238,26	0,397
	2	611,30±533,85	368,47±151,99	0,240
Лептин	1	6,25±5,90	12,00±11,80	0,368
	2	8,50±7,61	16,47±9,06	0,194

Таблица 34 – Сравнение половых гормонов и лептина у мужчин с ТРД в возрасте до 45 лет

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=5)	Среднетяжелая ТР (N=8)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Тестостерон	1	12,23±5,94	28,90±27,75	0,268
	2	13,92±5,67	29,92±24,35	0,149
Эстрадиол	1	110,62±93,94	187,72±131,83	0,171
	2	151,35±41,00	191,74±151,39	0,622
Лептин	1	2,93±1,77	3,59±3,26	0,927
	2	6,33±5,02	3,82±4,01	0,648

По результатам сравнения гормональных показателей у пациентов с ТР легкой и среднетяжелой степени в возрасте до 45 лет статистически значимые различия не определялись (таблицы 32, 33, 34).

Таблица 35 – Сравнение гормональных показателей у пациентов с ТРД в возрасте старше 45 лет

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=14)	Среднетяжелая ТР (N=18)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	2,29±1,82	1,49±0,86	0,206
	2	2,39±1,77	1,77±0,97	0,215
Т4 св.	1	13,16±5,04	13,41±4,61	0,887
	2	12,24±6,29	12,07±3,73	0,925
Т3 св.	1	3,74±0,96	4,30±0,92	0,102
	2	3,87±1,04	4,25±0,90	0,276
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	545,02±210,59	547,33±134,74	0,971
	2	484,80±144,14	543,40±246,95	0,440
ДГЭА-С	1	3,34±1,78	4,28±3,03	0,798
	2	3,28±1,96	3,79±3,23	0,828
ДГЭА-С/Кортизол	1	0,75±0,45	0,86±0,63	0,596
	2	0,74±0,44	0,87±0,91	0,837
Другие гормоны				
СТГ	1	1,39±1,91	0,66±0,90	0,285
	2	2,83±3,00	1,78±1,92	0,265

Таблица 36 – Сравнение половых гормонов и лептина у женщин в возрасте старше 45 лет

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=8)	Среднетяжелая ТР (N=15)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Тестостерон	1	1,03±0,91	1,33±1,04	0,535
	2	1,43±1,52	2,35±2,91	0,322
Эстрадиол	1	104,01±80,19	113,88±84,75	0,776
	2	204,19±149,95	117,46±79,89	0,131
Лептин	1	8,22±3,79	15,80±6,70	0,031
	2	9,53±4,59	21,15±10,15	0,027

При сравнении гормональных показателей у пациентов с ТРД в возрасте старше 45 лет статистически значимые различия определялись только у женщин по уровню лептина. Более высокий уровень лептина, как при первичной, так и при повторной оценке определялся у пациентов со среднетяжелой ТР ($p < 0,05$). Таким образом, можно сделать заключение о влиянии возрастного фактора на уровень лептина у женщин с различной степенью тяжести ТРД (таблицы 35, 36). Оценить уровень половых гормонов и лептина у мужчин данной возрастной группы не представлялось возможным по причине малочисленности групп сравнения.

Далее было проведено сравнение гормональных показателей у пациентов с различной степенью тяжести ТР с учетом возраста манифестации депрессивного расстройства.

Таблица 37 – Сравнение гормональных показателей у пациентов с возрастом манифестации заболевания до 25 лет

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=6)	Среднетяжелая ТР (N=11)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,54±0,47	1,13±0,52	0,123
	2	1,42±0,61	1,65±0,59	0,449
Т4 св.	1	10,69±2,93	11,56±2,89	0,660
	2	10,04±2,93	11,46±3,04	0,404
Т3 св.	1	4,16±1,19	4,35±1,08	0,745
	2	4,19±1,17	4,02±1,15	0,776
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	412,96±152,73	469,63±199,19	0,555
	2	376,65±125,75	427,31±187,31	0,564
ДГЭА-С	1	5,83±4,00	8,32±5,31	0,338
	2	5,03±3,10	9,72±6,25	0,112
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,44±0,94	1,91±1,37	0,478
	2	1,30±0,55	2,43±1,84	0,173
Другие гормоны				
СТГ	1	1,06±1,46	0,95±1,52	0,518
	2	1,40±2,00	2,79±2,30	0,298

Таблица 38 – Сравнение гормональных показателей у пациентов с возрастом манифестации заболевания от 25 до 45 лет

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=11)	Среднетяжелая ТР (N=15)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,55±0,73	1,41±1,05	0,384
	2	1,98±1,00	1,58±1,11	0,217
Т4 св.	1	11,57±3,15	12,89±4,35	0,540
	2	9,38±1,98	11,94±4,30	0,198
Т3 св.	1	4,13±1,10	4,37±1,07	0,580
	2	4,29±1,20	4,41±1,02	0,786
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	423,05±81,99	474,55±141,37	0,403
	2	528,63±238,54	519,24±193,25	0,914
ДГЭА-С	1	5,02±3,33	4,66±2,58	0,756
	2	4,80±2,94	4,39±2,37	0,760
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,26±0,90	1,09±0,63	0,572
	2	1,04±0,82	0,94±0,51	0,695
Другие гормоны				
СТГ	1	1,12±2,54	0,90±1,21	0,734
	2	1,47±2,17	1,04±1,46	0,851

Таблица 39 – Сравнение гормональных показателей у пациентов с возрастом манифестации заболевания старше 45 лет

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=8)	Среднетяжелая ТР (N=8)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	2,68±2,34	1,70±0,85	0,878
	2	2,59±2,20	1,96±0,99	0,475
Т4 св.	1	15,04±5,41	12,60±5,25	0,376
	2	14,18±7,38	9,96±2,61	0,130
Т3 св.	1	3,75±1,16	3,95±0,57	0,574
	2	4,16±0,89	3,97±0,66	0,639
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	623,23±235,74	545,29±150,86	0,444
	2	536,64±159,23	572,87±335,58	0,787
ДГЭА-С	1	3,28±2,33	3,07±1,73	0,846
	2	3,32±2,10	2,77±2,27	0,613
ДГЭА-С/Кортизол	1	0,72±0,60	0,63±0,39	0,731
	2	0,69±0,43	0,70±0,70	0,974
Другие гормоны				
СТГ	1	2,00±2,20	0,41±0,41	0,085
	2	3,57±3,41	2,17±3,06	0,435

По результатам сравнения гормональных показателей на разных этапах исследования у пациентов с ТР различной степени тяжести, связи между возрастом манифестации заболевания и нейроэндокринными изменениями выявлено не было (таблицы 37, 38, 39).

При сравнении уровня гормонов у пациентов с ТРД, с учетом длительности заболевания, были получены следующие данные.

Таблица 40 – Сравнение гормональных показателей у пациентов с длительностью заболевания до 3 лет

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=6)	Среднетяжелая ТР (N=8)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,31±0,59	1,75±1,02	0,662
	2	1,58±0,82	2,23±0,90	0,184
Т4 св.	1	12,90±6,65	10,26±3,68	0,414
	2	9,95±3,19	9,10±3,29	0,228
Т3 св.	1	4,33±0,89	3,75±0,83	0,236
	2	4,52±0,99	3,68±0,65	0,076
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	467,83±106,02	433,31±105,60	0,557
	2	492,88±104,15	498,47±230,08	0,852
ДГЭА-С	1	6,25±3,42	4,10±1,90	0,156
	2	5,66±3,42	4,36±2,51	0,428
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,41±0,95	1,01±0,56	0,341
	2	1,24±0,89	0,96±0,61	0,494
Другие гормоны				
СТГ	1	1,72±2,80	0,30±0,36	0,355
	2	3,75±4,37	3,15±3,81	0,842

Таблица 41 – Сравнение гормональных показателей у пациентов с длительностью заболевания от 3 до 10 лет

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=9)	Среднетяжелая ТР (N=12)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,53±1,02	1,37±1,11	0,554
	2	2,05±1,02	1,37±0,89	0,121
Т4 св.	1	13,47±2,97	12,67±3,15	0,464
	2	11,35±3,23	11,46±2,77	0,937
Т3 св.	1	4,20±1,51	4,81±0,72	0,754
	2	4,33±1,06	4,81±0,64	0,207
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	494,29±245,93	455,00±129,75	0,640
	2	547,84±272,50	456,88±190,32	0,378
ДГЭА-С	1	4,91±3,07	6,75±5,48	0,404
	2	4,96±2,81	7,01±6,93	0,443
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,28±0,78	1,57±1,39	0,601
	2	1,06±0,72	1,71±1,91	0,600
Другие гормоны				
СТГ	1	1,33±2,36	0,82±1,20	0,824
	2	1,73±2,22	0,60±0,84	0,456

Таблица 42 – Сравнение гормональных показателей у пациентов с длительностью заболевания более 10 лет

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=10)	Среднетяжелая ТР (N=14)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	2,61±1,93	1,19±0,40	0,007
	2	2,30±2,02	1,66±0,89	0,301
Т4 св.	1	11,30±3,53	13,38±4,79	0,258
	2	11,49±6,95	12,47±3,94	0,212
Т3 св.	1	3,66±0,75	4,09±1,05	0,284
	2	3,95±1,14	3,93±1,15	0,961
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	486,15±168,81	557,34±201,18	0,378
	2	448,01±163,44	544,81±275,83	0,337
ДГЭА-С	1	3,64±3,26	5,04±3,32	0,508
	2	3,26±1,97	5,23±3,53	0,127
ДГЭА-С/Кортизол	1	0,89±0,86	1,08±0,80	0,693
	2	0,82±0,51	1,27±1,04	0,225
Другие гормоны				
СТГ	1	1,35±1,74	0,93±1,32	0,485
	2	1,88±2,26	2,58±2,19	0,508

По результатам обработки данных статистически значимые различия были выявлены лишь по уровню ТТГ при первичной оценке у пациентов с наибольшей длительностью заболевания ($p < 0,01$). У пациентов с ТР легкой степени тяжести уровень ТТГ был статистически значимо выше, чем у пациентов со среднетяжелой ТР. Все остальные результаты исследования связи между длительностью заболевания и нейроэндокринными изменениями не подтвердили (таблицы 40, 41, 42).

Данные полученные при сравнении уровня гормонов у пациентов с ТРД, с учетом количества перенесенных эпизодов заболевания приведены ниже.

Таблица 43 – Сравнение гормональных показателей у пациентов, перенесших до 3 эпизодов заболевания

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=9)	Среднетяжелая ТР (N=6)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,44±0,70	2,14±1,25	0,188
	2	1,66±0,78	2,29±0,86	0,160
Т4 св.	1	12,67±5,61	8,94±0,86	0,134
	2	9,36±2,87	7,92±0,58	0,252
Т3 св.	1	4,28±0,77	4,17±0,51	0,750
	2	4,16±1,29	4,18±0,50	0,963
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	459,49±92,58	452,72±90,80	0,891
	2	557,69±225,97	390,21±120,22	0,113
ДГЭА-С	1	5,46±3,05	3,86±2,43	0,303
	2	4,80±3,22	3,81±3,10	0,562
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,23±0,81	0,92±0,69	0,465
	2	0,96±0,82	0,92±0,59	0,864
Другие гормоны				
СТГ	1	2,44±3,30	0,28±0,40	0,429
	2	3,47±3,88	0,30±0,43	0,313

Таблица 44 – Сравнение гормональных показателей у пациентов, перенесших от 3 до 5 эпизодов заболевания

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=8)	Среднетяжелая ТР (N=17)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,96±1,32	1,35±0,79	0,288
	2	2,76±1,99	1,76±0,94	0,097
Т4 св.	1	11,06±3,25	13,47±3,44	0,111
	2	9,85±2,77	12,48±4,13	0,175
Т3 св.	1	4,23±1,42	4,53±1,11	0,578
	2	4,58±0,67	4,42±0,98	0,687
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	443,44±186,20	497,22±191,13	0,519
	2	424,70±136,69	519,42±215,24	0,271
ДГЭА-С	1	4,23±3,85	6,21±4,69	0,337
	2	4,25±0,96	6,92±5,68	0,236
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,25±1,02	1,52±1,23	0,613
	2	1,17±0,46	1,76±1,71	0,922
Другие гормоны				
СТГ	1	1,03±1,33	0,73±1,05	0,757
	2	1,10±1,70	1,88±2,16	0,288

Таблица 45 – Сравнение гормональных показателей у пациентов перенесших более 5 эпизодов заболевания

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТР (N=8)	Среднетяжелая ТР (N=11)	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	2,39±2,14	1,03±0,44	0,062
	2	1,74±1,28	1,26±0,78	0,327
Т4 св.	1	13,64±3,28	12,61±5,18	0,272
	2	14,23±6,98	11,38±2,30	0,600
Т3 св.	1	3,50±1,03	3,91±0,88	0,358
	2	3,95±1,13	3,81±1,15	0,800
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	554,27±247,77	500,01±157,75	0,567
	2	493,90±214,39	536,44±295,00	0,968
ДГЭА-С	1	4,29±3,26	4,90±3,24	0,829
	2	4,16±3,44	4,48±3,28	0,842
ДГЭА-С/Кортизол	1	0,97±0,84	0,94±0,59	0,922
	2	0,91±0,73	0,93±0,63	0,938
Другие гормоны				
СТГ	1	0,91±1,45	1,03±1,50	0,918
	2	2,18±2,19	2,25±2,69	0,957

После анализа полученных данных было выявлено, что уровень гормональных показателей у пациентов с ТР различной степени тяжести с разным количеством перенесенных эпизодов заболевания статистически значимо не различался (таблицы 43, 44, 45).

Сравнение гормональных показателей в динамике лечебного процесса внутри групп пациентов с ТРД и с отсутствием терапевтической резистентности

Следующим этапом работы было проведение сравнительной оценки гормональных показателей в процессе 6 недельного периода лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести и больных с отсутствием ТР. Статистический анализ данных проводился с использованием t-критерия Стьюдента и критерия Уилкоксона в зависимости от нормальности распределения в выделенных группах.

Таблица 46 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД и с отсутствием ТР

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с ТРД (N=59) 2 – с отсутствием ТР (N=12)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,61±1,18	1,84±1,18	0,004
	2	1,55±0,72	2,34±1,72	0,099
Т4 св.	1	12,42±4,11	11,21±4,15	0,000
	2	12,98±4,30	11,53±4,74	0,034
Т3 св.	1	4,16±1,03	4,20±1,01	0,741
	2	4,69±1,38	4,78±0,58	0,829
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	487,74±170,02	498,63±216,31	0,593
	2	439,64±164,77	507,66±200,34	0,065
ДГЭА-С	1	5,10±3,68	5,11±4,04	0,960
	2	6,37±4,44	6,30±4,79	0,880
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,19±0,93	1,20±1,10	0,961
	2	1,73±1,71	1,39±1,25	0,071
Другие гормоны				
СТГ	1	1,05±1,65	2,01±2,44	0,004
	2	1,95±2,30	2,38±3,11	0,478

По результатам сравнения гормональных показателей на разных этапах исследования в группе больных с ТРД были выявлены статистически значимые различия по уровню ТТГ ($p < 0,01$), Т4 св. ($p < 0,001$), СТГ ($p < 0,01$). За 6 недель лечения у пациентов с ТРД отмечалось увеличение уровня ТТГ и СТГ, снижение показателей Т4 св.

В группе пациентов с отсутствием ТР в процессе лечения отмечалось статистически значимое снижение уровня Т4 св. ($p < 0,01$) (таблица 46).

Далее сравнивались гормональные показатели на разных этапах исследования у пациентов с ТРД различной степени тяжести.

Таблица 47 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=25) 2 – со среднетяжелой ТР (N=34)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,91±1,47	2,04±1,45	0,049
	2	1,39±0,86	1,69±0,93	0,053
Т4 св.	1	12,47±4,22	11,07±4,91	0,007
	2	12,39±4,09	11,32±3,57	0,023
Т3 св.	1	4,02±1,11	4,22±1,06	0,417
	2	4,26±0,97	4,18±0,99	0,535
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	484,68±182,47	494,72 ±197,48	0,764
	2	490,06±162,82	501,60±232,54	0,537
ДГЭА-С	1	4,71±3,27	4,43±2,75	0,495
	2	5,38±3,97	5,61±4,75	0,446
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,15±0,85	1,01±0,68	0,234
	2	1,23±1,00	1,34±1,33	0,333
Другие гормоны				
СТГ	1	1,41±2,14	2,19±2,71	0,076
	2	0,80±1,17	1,88±2,27	0,033

По результатам сравнения в обеих группах с ТРД по окончании исследования определялось статистически значимое снижение уровня Т4 св. ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). В группе пациентов с легкой ТР отмечалось увеличение ТТГ ($p < 0,05$), а в группе со среднетяжелой ТР была обнаружена тенденция к повышению ТТГ ($p = 0,053$). Также у пациентов со среднетяжелой ТР отмечалось статистически значимое повышение уровня СТГ на фоне проводимой терапии ($p < 0,05$) (таблица 47).

При внутригрупповой оценке гормонов у пациентов с различной степенью тяжести ТР с учетом половой принадлежности были получены следующие данные.

Таблица 48 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у женщин с ТРД различной степени тяжести

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=14) 2 – со среднетяжелой ТР (N=23)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	2,35±1,83	2,39±1,82	0,090
	2	1,57±0,96	1,92±1,01	0,135
Т4 св.	1	13,26±4,15	12,29±6,01	0,132
	2	12,70±4,58	11,14±3,58	0,010
Т3 св.	1	3,85±1,13	4,24±1,09	0,361
	2	4,16±0,92	4,12±0,94	0,444
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	527,73±215,76	531,21±245,06	0,917
	2	462,00±152,37	509,25±274,30	0,931
ДГЭА-С	1	3,66±3,03	3,85±2,81	0,715
	2	3,41±1,75	3,31±2,27	0,775
ДГЭА-С/Кортизол	1	0,87±0,74	0,85±0,69	0,901
	2	0,87±0,65	0,81±0,66	0,617
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-половой оси				
Тестостерон	1	2,40±4,65	3,80±5,67	0,311
	2	1,37±1,03	2,95±4,87	0,095
Эстрадиол	1	176,66±160,62	378,67±406,73	0,002
	2	205,93±198,10	204,77±162,34	0,378
Другие гормоны				
СТГ	1	2,03±2,59	2,94±3,19	0,084
	2	0,65±0,79	1,55±2,18	0,233
Лептин	1	7,24±4,79	9,01±5,95	0,016
	2	14,90±7,90	20,05±9,84	0,001

За период исследования у пациентов женского пола статистически значимые различия были обнаружены в отношении лептина в группах с легкой ($p<0,05$) и среднетяжелой ТР ($p<0,01$). В обеих группах отмечалось увеличение уровня лептина через 6 недель лечения.

Также у женщин с ТР среднетяжелой степени наблюдалось статистически значимое уменьшение значений Т4 св. ($p<0,05$), а в группе пациентов с ТР легкой степени отмечалось увеличение уровня эстрадиола в процессе лечения ($p<0,01$) (таблица 48).

Таблица 49 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у мужчин с ТРД различной степени тяжести

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=11) 2 – со среднетяжелой ТР (N=11)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,35±0,48	1,59±0,57	0,321
	2	0,99±0,45	1,23±0,50	0,085
Т4 св.	1	11,45±4,28	9,52±2,50	0,016
	2	11,75±2,90	11,69±3,70	0,935
Т3 св.	1	4,23±1,10	4,20±1,07	0,898
	2	4,49±1,08	4,30±1,12	0,427
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	429,89±116,16	448,28±106,22	0,555
	2	546,18±175,72	486,29±121,01	0,245
ДГЭА-С	1	5,96±3,24	5,11±2,63	0,232
	2	9,32±4,29	10,21±5,14	0,125
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,48±0,89	1,19±0,65	0,141
	2	1,91±1,22	2,36±1,70	0,082
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-половой оси				
Тестостерон	1	18,46±14,25	16,32±8,63	0,477
	2	27,75±23,12	29,00±20,58	0,959
Эстрадиол	1	166,18±132,36	183,88±114,36	0,431
	2	182,72±113,67	190,91±131,48	0,607
Другие гормоны				
СТГ	1	0,65±1,14	1,28±1,74	0,428
	2	1,05±1,68	2,49±2,40	0,134
Лептин	1	3,56±1,74	5,66±4,09	0,051
	2	4,17±3,93	5,42±5,31	0,445

У больных мужского пола в группе с легкой ТР выявлялось статистически значимое снижение уровня Т4 св. в процессе лечения ($p < 0,05$). Также у пациентов с легкой ТР определялась тенденция к увеличению показателей лептина за 6 недель терапии ($p = 0,051$) (таблица 49).

При оценке динамики нейроэндокринных изменений у пациентов с различной степенью тяжести ТР, с учетом возрастного фактора на момент обследования, были получены следующие данные.

Таблица 50 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести в возрасте до 45 лет

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=11) 2 – со среднетяжелой ТР (N=16)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,42±0,62	1,58±0,75	0,428
	2	1,27±0,88	1,61±0,90	0,185
Т4 св.	1	11,58±2,86	9,59±1,46	0,033
	2	11,25±3,19	10,48±3,29	0,091
Т3 св.	1	4,37±1,23	4,67±0,95	0,525
	2	4,22±1,06	4,10±1,11	0,524
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	407,89±103,30	507,34±257,43	0,126
	2	429,21±171,81	457,19±215,00	0,877
ДГЭА-С	1	6,34±3,93	5,79±3,00	0,442
	2	6,70±4,63	7,81±5,43	0,031
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,62±0,99	1,32±0,79	0,160
	2	1,65±1,19	1,88±1,55	0,215
Другие гормоны				
СТГ	1	1,44±2,51	1,40±2,21	0,953
	2	1,00±1,53	2,05 ±2,82	0,258

Таблица 51 – Сравнение изменений половых гормонов и лептина в процессе лечения у женщин с ТРД различной степени тяжести в возрасте до 45 лет

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=6) 2 – со среднетяжелой ТР (N=8)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Тестостерон	1	4,00±6,73	6,56±7,57	0,505
	2	1,44±1,09	3,99±7,32	0,236
Эстрадиол	1	273,52±195,89	611,30±533,85	0,046
	2	378,53±238,26	368,47±151,99	0,921
Лептин	1	6,25±5,90	8,50±7,61	0,066
	2	12,00±11,80	16,47±9,06	0,129

Таблица 52 – Сравнение изменений половых гормонов и лептина в процессе лечения у мужчин с ТРД различной степени тяжести в возрасте до 45 лет

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=5) 2 – со среднетяжелой ТР (N=8)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Тестостерон	1	12,23±5,94	13,92±5,67	0,066
	2	28,90±27,75	29,92±24,35	0,866
Эстрадиол	1	110,62±93,94	151,35±41,00	0,373
	2	187,72±131,83	191,74±151,39	0,837
Лептин	1	2,93±1,77	6,33±5,02	0,148
	2	3,59±3,26	3,82±4,01	0,629

По результатам анализа данных у больных с ТР легкой степени тяжести в возрасте до 45 лет определялось статистически значимое увеличение показателей Т4 св. в процессе лечения ($p < 0,05$), у женщин повышение уровня эстрадиола за 6 недель терапии ($p < 0,05$).

У пациентов с ТР среднетяжелой степени в возрасте до 45 лет выявлялось статистически значимое увеличение значений ДГЭА-С за период обследования ($p < 0,05$) (таблицы 50, 51, 52).

Таблица 53 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести в возрасте старше 45 лет

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=14) 2 – со среднетяжелой ТР (N=18)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	2,29±1,82	2,39±1,77	0,074
	2	1,49±0,86	1,77±0,97	0,320
Т4 св.	1	13,16±5,04	12,24±6,29	0,079
	2	13,41±4,61	12,07±3,73	0,099
Т3 св.	1	3,74±0,96	3,87±1,04	0,975
	2	4,30±0,92	4,25±0,90	0,811
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	545,02±210,59	484,80±144,14	0,256
	2	547,33±134,74	543,40±246,95	0,569
ДГЭА-С	1	3,34±1,78	3,28±1,96	0,909
	2	4,28±3,03	3,79±3,23	0,179
ДГЭА-С/Кортизол	1	0,75±0,45	0,74±0,44	0,946
	2	0,86±0,63	0,87±0,91	0,935
Другие гормоны				
СТГ	1	1,39±1,91	2,83±3,00	0,007
	2	0,66±0,90	1,78±1,92	0,053

Таблица 54 – Сравнение изменений половых гормонов и лептина в процессе лечения у женщин с ТРД различной степени тяжести в возрасте старше 45 лет

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=8) 2 – со среднетяжелой ТР (N=15)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Тестостерон	1	1,03±0,91	1,43±1,52	0,735
	2	1,33±1,04	2,35±2,91	0,221
Эстрадиол	1	104,01±80,19	204,19±149,95	0,052
	2	113,88±84,75	117,46±79,89	0,640
Лептин	1	8,22±3,79	9,53±4,59	0,192
	2	15,80±6,70	21,15±10,15	0,003

По результатам сравнения гормональных показателей на разных этапах лечения у пациентов в возрасте старше 45 лет с ТР легкой степени обнаруживались статистически значимые различия по уровню СТГ ($p < 0,01$). У пациентов со среднетяжелой ТР этой же

возрастной группы отмечалась тенденция к увеличению уровня СТГ к окончанию лечения ($p=0,053$) (таблица 53). Помимо этого у пациентов женского пола с ТР среднетяжелой степени наблюдалось статистически значимое увеличение показателей лептина в процессе терапии ($p<0,01$) (таблица 54). Группу мужчин для оценки значений половых гормонов и лептина сформировать не удалось по причине их недостаточного количества с учетом заданных критериев.

Следующей была проанализирована динамика гормональных изменений у пациентов с ТРД, с учетом возраста манифестации заболевания.

Таблица 55 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести с возрастом манифестации заболевания до 25 лет

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=6) 2 – со среднетяжелой ТР (N=11)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,54±0,47	1,42±0,61	0,641
	2	1,13±0,52	1,65±0,59	0,002
Т4 св.	1	10,69±2,93	10,04±2,93	0,037
	2	11,56±2,89	11,46±3,04	0,848
Т3 св.	1	4,16±1,19	4,19±1,17	0,887
	2	4,35±1,08	4,02±1,15	0,327
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	412,96±152,73	376,65±125,75	0,189
	2	469,63±199,19	427,31±187,31	0,400
ДГЭА-С	1	5,83±4,00	5,03±3,10	0,917
	2	8,32±5,31	9,72±6,25	0,022
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,44±0,94	1,30±0,55	0,677
	2	1,91±1,37	2,43±1,84	0,028
Другие гормоны				
СТГ	1	1,06±1,46	1,40±2,00	0,803
	2	0,95±1,52	2,79±2,30	0,054

После статистической обработки данных было выявлено, что у пациентов с ТР легкой степени тяжести с началом заболевания в возрасте до 25 лет за 6 недель отмечалось уменьшение уровня Т4 св. ($p<0,05$). У пациентов с ТР среднетяжелой степени выявлялось статистически значимое увеличение показателей ТТГ ($p<0,01$), ДГЭА-С ($p<0,05$) и соотношения ДГЭА-С/кортизол ($p<0,05$) (таблица 55).

Таблица 56 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести с возрастом манифестации заболевания от 25 до 45 лет

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=11) 2 – со среднетяжелой ТР (N=15)	При включении в исследование		Через 6 недель лечения		Уровень значимости, p
	M±σ		M±σ		
Гормоны тиреоидной оси					
ТТГ	1	1,55±0,73	1,98±1,00	0,032	
	2	1,41±1,05	1,58±1,11	0,733	
Т4 св.	1	11,57±3,15	9,38±1,98	0,020	
	2	12,89±4,35	11,94±4,30	0,169	
Т3 св.	1	4,13±1,10	4,29±1,20	0,742	
	2	4,37±1,07	4,41±1,02	0,955	
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси					
Кортизол	1	423,05±81,99	528,63±238,54	0,093	
	2	474,55±141,37	519,24±193,25	0,544	
ДГЭА-С	1	5,02±3,33	4,80±2,94	0,630	
	2	4,66±2,58	4,39±2,37	0,555	
ДГЭА-С/Кортизол	1	1,26±0,90	1,04±0,82	0,178	
	2	1,09±0,63	0,94±0,51	0,375	
Другие гормоны					
СТГ	1	1,12±2,54	1,47±2,17	0,581	
	2	0,90±1,21	1,04±1,46	0,866	

В группе пациентов с ТР легкой степени тяжести с началом заболевания в интервале от 25 до 45 лет отмечалось статистически значимое увеличение уровня ТТГ ($p < 0,05$) и снижение Т4 св. ($p < 0,05$) в процессе лечения. В группе пациентов со среднетяжелой ТР и манифестацией заболевания в таком же возрастном интервале статистически значимых различий не обнаруживалось (таблица 56).

Таблица 57 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести с возрастом манифестации заболевания старше 45 лет

Средние значения гормональных показателей у пациентов 1 – с легкой ТР (N=8) 2 – со среднетяжелой ТР (N=8)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	2,68±2,34	2,59±2,20	0,263
	2	1,70±0,85	1,96±0,99	0,383
Т4 св.	1	15,04±5,41	14,18±7,38	0,737
	2	12,60±5,25	9,96±2,61	0,061
Т3 св.	1	3,75±1,16	4,16±0,89	0,393
	2	3,95±0,57	3,97±0,66	0,954
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	623,23±235,74	536,64±159,23	0,350
	2	545,29±150,86	572,87±335,58	0,866
ДГЭА-С	1	3,28±2,33	3,32±2,10	0,967
	2	3,07±1,73	2,77±2,27	0,540
ДГЭА-С/ Кортизол	1	0,72±0,60	0,69±0,43	0,899
	2	0,63±0,39	0,70±0,70	0,667
Другие гормоны				
СТГ	1	2,00±2,20	3,57±3,41	0,020
	2	0,41±0,41	2,17±3,06	0,180

У пациентов с ТР легкой степени с манифестацией депрессивного расстройства в возрасте старше 45 лет было обнаружено только статистически значимое увеличение СТГ в процессе проводимой терапии ($p < 0,05$). У больных с ТР среднетяжелой степени не определялось различий по уровню гормональных показателей в течение 6 недель лечения (таблица 57).

При сравнении динамических изменений уровня гормонов у пациентов с ТРД, с учетом длительности заболевания, были получены следующие данные:

Таблица 58 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести с длительностью заболевания до 3 лет

Средние значения гормональных показателей у пациентов 1 – с легкой ТР (N=6) 2 – со среднетяжелой ТР (N=8)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,31±0,59	1,58±0,82	0,581
	2	1,75±1,02	2,23±0,90	0,344
Т4 св.	1	12,90±6,65	9,95±3,19	0,463
	2	10,26±3,68	9,10±3,29	0,025
Т3 св.	1	4,33±0,89	4,52±0,99	0,489
	2	3,75±0,83	3,68±0,65	0,789
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	467,83±106,02	492,88±104,15	0,600
	2	433,31±105,60	498,47±230,08	1,000
ДГЭА-С	1	6,25±3,42	5,66±3,42	0,472
	2	4,10±1,90	4,36±2,51	0,528
ДГЭА-С/ Кортизол	1	1,41±0,95	1,24±0,89	0,377
	2	1,01±0,56	0,96±0,61	0,800
Другие гормоны				
СТГ	1	1,72±2,80	3,75±4,37	0,151
	2	0,30±0,36	3,15±3,81	0,227

У пациентов со среднетяжелой ТР и длительностью заболевания до 3 лет за период лечения определялось статистически значимое снижение показателей Т4 св. (p<0,05) (таблица 58).

Таблица 59 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести с длительностью заболевания от 3 до 10 лет

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=9) 2 – со среднетяжелой ТР (N=12)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, р
		М±σ	М±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,53±1,02	2,05±1,02	0,003
	2	1,37±1,11	1,37±0,89	0,977
Т4 св.	1	13,47±2,97	11,35±3,23	0,070
	2	12,67±3,15	11,46±2,77	0,090
Т3 св.	1	4,20±1,51	4,33±1,06	0,829
	2	4,81±0,72	4,81±0,64	0,977
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	494,29±245,93	547,84±272,50	0,638
	2	455,00±129,75	456,88±190,32	0,977
ДГЭА-С	1	4,91±3,07	4,96±2,81	0,921
	2	6,75±5,48	7,01±6,93	0,767
ДГЭА-С/ Кортизол	1	1,28±0,78	1,06±0,72	0,331
	2	1,57±1,39	1,71±1,91	0,570
Другие гормоны				
СТГ	1	1,33±2,36	1,73±2,22	0,279
	2	0,82±1,20	0,60±0,84	0,657

После статистической обработки данных было выявлено, что у пациентов с ТР легкой степени тяжести с длительностью заболевания от 3 до 10 лет отмечалось повышение уровня ТТГ в процессе лечения ($p < 0,01$) (таблица 59).

Таблица 60 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести с длительностью заболевания более 10 лет

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=10) 2 – со среднетяжелой ТР (N=14)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, р
		М±σ	М±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	2,61±1,93	2,30±2,02	0,575
	2	1,19±0,40	1,66±0,89	0,053
Т4 св.	1	11,30±3,53	11,49±6,95	0,074
	2	13,38±4,79	12,47±3,94	0,221
Т3 св.	1	3,66±0,75	3,95±1,14	0,799
	2	4,09±1,05	3,93±1,15	0,462
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	486,15±168,81	448,01±163,44	0,242
	2	557,34±201,18	544,81±275,83	0,422
ДГЭА-С	1	3,64±3,26	3,26±1,97	0,660
	2	5,04±3,32	5,23±3,53	0,349
ДГЭА-С/ Кортизол	1	0,89±0,86	0,82±0,51	0,761
	2	1,08±0,80	1,27±1,04	0,288
Другие гормоны				
СТГ	1	1,35±1,74	1,88±2,26	0,546
	2	0,93±1,32	2,58±2,19	0,020

У пациентов с ТР среднетяжелой степени с длительностью расстройства более 10 лет отмечалось статистически значимое увеличение уровня СТГ ($p < 0,05$) и тенденция к увеличению ТТГ ($p = 0,053$) к окончанию обследования (таблица 60).

Данные полученные при сравнении уровня гормонов у пациентов с ТРД на разных этапах лечения, с учетом количества перенесенных эпизодов заболевания приведены ниже:

Таблица 61 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести, перенесших до 3 эпизодов заболевания

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=9) 2 – со среднетяжелой ТР (N=6)	При включении в исследование		Через 6 недель лечения		Уровень значимости, p
	M±σ		M±σ		
Гормоны тиреоидной оси					
ТТГ	1	1,44±0,70	1,66±0,78	0,489	
	2	2,14±1,25	2,29±0,86	0,816	
Т4 св.	1	12,67±5,61	9,36±2,87	0,061	
	2	8,94±0,86	7,92±0,58	0,030	
Т3 св.	1	4,28±0,77	4,16±1,29	0,748	
	2	4,17±0,51	4,18±0,50	0,959	
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси					
Кортизол	1	459,49±92,58	557,69±225,97	0,086	
	2	452,72±90,80	390,21±120,22	0,455	
ДГЭА-С	1	5,46±3,05	4,80±3,22	0,246	
	2	3,86±2,43	3,81±3,10	0,900	
ДГЭА-С/ Кортизол	1	1,23±0,81	0,96±0,82	0,073	
	2	0,92±0,69	0,92±0,59	0,982	
Другие гормоны					
СТГ	1	2,44±3,30	3,47±3,88	0,325	
	2	0,28±0,40	0,30±0,43	0,904	

После статистической обработки данных было выявлено, что у пациентов с ТРД среднетяжелой степени, перенесших до 3 депрессивных эпизодов, отмечалось статистически значимое снижение Т4 св. ($p < 0,05$), а в группе пациентов с легкой ТР обнаруживалась тенденция к снижению этого гормона в процессе лечения ($p = 0,061$) (таблица 61).

Таблица 62 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести, перенесших от 3 до 5 эпизодов заболевания

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=8) 2 – со среднетяжелой ТР (N=17)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,96±1,32	2,76±1,99	0,023
	2	1,35±0,79	1,76±0,94	0,078
Т4 св.	1	11,06±3,25	9,85±2,77	0,036
	2	13,47±3,44	12,48±4,13	0,036
Т3 св.	1	4,23±1,42	4,58±0,67	0,547
	2	4,53±1,11	4,42±0,98	0,334
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	443,44±186,20	424,70±136,69	0,671
	2	497,22±191,13	519,42±215,24	0,776
ДГЭА-С	1	4,23±3,85	4,25±0,96	0,987
	2	6,21±4,69	6,92±5,68	0,112
ДГЭА-С/ Кортизол	1	1,25±1,02	1,17±0,46	0,816
	2	1,52±1,23	1,76±1,71	0,232
Другие гормоны				
СТГ	1	1,03±1,33	1,10±1,70	0,928
	2	0,73±1,05	1,88±2,16	0,090

У пациентов с легкой ТР, перенесших от 3 до 5 эпизодов заболевания, отмечалось статистически значимое повышение показателей ТТГ ($p < 0,05$), в обеих группах с ТРД было зафиксировано достоверное снижение уровня Т4 св. за период лечения ($p < 0,05$) (таблица 62).

Таблица 63 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД различной степени тяжести, перенесших более 5 эпизодов заболевания

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с легкой ТР (N=8) 2 – со среднетяжелой ТР (N=11)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	2,39±2,14	1,74±1,28	0,484
	2	1,03±0,44	1,26±0,78	0,125
Т4 св.	1	13,64±3,28	14,23±6,98	0,575
	2	12,61±5,18	11,38±2,30	0,288
Т3 св.	1	3,50±1,03	3,95±1,13	0,318
	2	3,91±0,88	3,81±1,15	0,691
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	554,27±247,77	493,90±214,39	0,539
	2	500,01±157,75	536,44±295,00	0,614
ДГЭА-С	1	4,29±3,26	4,16±3,44	0,753
	2	4,90±3,24	4,48±3,28	0,539
ДГЭА-С/ Кортизол	1	0,97±0,84	0,91±0,73	0,712
	2	0,94±0,59	0,93±0,63	0,979
Другие гормоны				
СТГ	1	0,91±1,45	2,18±2,19	0,039
	2	1,03±1,50	2,25±2,69	0,172

У пациентов с легкой ТР, которые перенесли более 5 эпизодов заболевания, отмечалось статистически значимое увеличение показателей СТГ за 6 недель лечения ($p < 0,05$) (таблица 63).

Оценка взаимного влияния гормональных показателей в процессе лечения в группах с ТРД и с отсутствием терапевтической резистентности

Далее в работе была проведена оценка взаимного влияния различных гормонов в процессе 6 недельного курса терапии. Проводился корреляционный анализ между гормональными показателями на начальном и завершающем этапах исследования в выделенных группах. В этой части работы отдельно не описывались закономерные связи между одними и теми же гормонами на разных этапах исследования, а также между ДГЭА-С, кортизолом и их соотношением. В связи с относительной малочисленностью выборки рассматривались корреляционные коэффициенты с уровнем статистической значимости $p < 0,01$.

Первоначально был проведен анализ данных в группах с ТРД и с отсутствием ТР.

Таблица 64 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД (N=59)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,43*	0,28	0,12	-0,08	0,17	-0,34	-0,27
Т4 св. 1	0,03	0,67*	-0,08	0,65*	0,17	-0,00	-0,18
Т3 св. 1	-0,16	-0,24	0,51*	-0,27	-0,17	0,26	0,36*
Кортизол 1	0,11	0,46*	-0,15	0,36*	0,35	-0,10	-0,23
СТГ 1	-0,04	0,23	-0,27	0,30	0,48*	-0,08	-0,18
ДГЭА-С 1	-0,28	-0,05	0,06	-0,03	0,05	0,89*	0,80*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,25	-0,14	0,18	-0,16	-0,11	0,81*	0,82*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В группе пациентов с ТРД была выявлена положительная корреляционная связь между показателями Т4 св. и кортизола ($r=0,65$ и $r=0,46$). Таким образом, повышение уровня Т4 св. сопровождалось повышением показателей кортизола и наоборот. Также была выявлена положительная корреляционная связь между Т3 св. и соотношением ДГЭА-С/кортизол ($r=0,36$). Соответственно повышению уровня Т3 св. сопутствовало увеличение соотношения ДГЭА-С/кортизол (таблица 64, схема 1).



Схема 1 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения в группе пациентов с ТРД (N=59)

Таблица 65 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с отсутствием ТР (N=12)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,04	-0,26	0,38	0,42	0,00	-0,12	-0,19
Т4 св. 1	-0,35	0,65	-0,52	0,51	-0,04	0,15	-0,11
Т3 св. 1	0,01	-0,51	0,28	-0,26	-0,13	-0,50	-0,18
Кортизол 1	-0,28	0,55	-0,42	0,82*	0,16	-0,02	-0,39
СТГ 1	-0,32	0,15	0,32	-0,11	0,84*	0,49	0,57
ДГЭА-С 1	-0,34	0,31	0,13	-0,02	0,58	0,94*	0,88*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,23	-0,08	0,32	-0,33	0,40	0,79*	0,96*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В группе пациентов с отсутствием ТР корреляционная зависимость была выявлена только между одноименными гормонами при первичной и повторной оценке, а также ДГЭА-С и соотношением ДГЭА-С/кортизол (таблица 65).

Далее проведены данные о пациентах с легкой и среднетяжелой степенями ТР.

Таблица 66 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТР легкой степени (N=25)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,37	0,66*	0,14	0,19	0,27	-0,42	-0,42
Т4 св. 1	0,13	0,59*	-0,18	0,54*	0,56*	0,05	-0,24
Т3 св. 1	-0,20	-0,35	0,33	-0,13	-0,11	0,37	0,46
Кортизол 1	0,35	0,70*	-0,13	0,42	0,55	-0,18	-0,40
СТГ 1	-0,17	0,27	-0,25	0,65*	0,73*	-0,15	-0,34
ДГЭА-С 1	-0,30	-0,32	-0,01	0,08	-0,12	0,79*	0,64*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,36	-0,39	0,14	-0,13	-0,34	0,71*	0,74*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В группе пациентов с ТР легкой степени были обнаружены статистически значимые связи между показателями ТТГ и Т4 св. ($r=0,66$), Т4 св. и кортизола ($r=0,54$ и $r=0,70$), Т4 св. и СТГ ($r=0,56$), СТГ и кортизола ($r=0,65$). Между всеми приведенными выше

гормонами отмечалась положительная корреляционная связь, где увеличению значений одного гормонального показателя сопутствовало повышение уровня другого (таблица 66).

Обнаруженные взаимосвязи между гормонами, приведены в схеме 2:

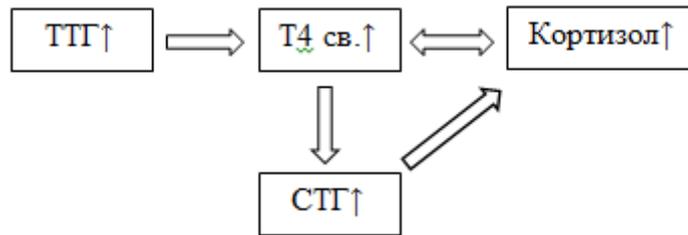


Схема 2 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения в группе пациентов с ТР легкой степени (N=25)

Таблица 67 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения в группе пациентов с ТР среднетяжелой степени (N=34)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,50*	-0,31	0,10	-0,37	-0,03	-0,32	-0,20
Т4 св. 1	-0,09	0,77*	-0,01	0,73*	-0,14	-0,03	-0,18
Т3 св. 1	-0,07	-0,13	0,68*	-0,39	-0,21	0,19	0,32
Кортизол 1	-0,19	0,19	-0,17	0,33	0,16	-0,08	-0,20
СТГ 1	0,14	0,18	-0,35	-0,05	0,10	-0,01	-0,10
ДГЭА-С 1	-0,26	0,16	0,11	-0,10	0,18	0,94*	0,87*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,16	0,07	0,21	-0,18	0,06	0,87*	0,88*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В группе пациентов с ТР среднетяжелой степени была обнаружена прямая корреляционная связь только между Т4 св. и кортизолом ($r=0,73$) (таблица 66).

Далее была проведена оценка влияния гормональных показателей друг на друга в общей группе пациентов с ТРД с учетом таких характеристик как пол, возраст на момент обследования, возраст манифестации, длительность и количество перенесенных эпизодов заболевания. Единая группа пациентов с ТРД была сформирована, учитывая отсутствие статистически значимых различий при сравнении уровня гормонов между группами с легкой и среднетяжелой ТР на разных этапах исследования, а также с целью увеличения выборки пациентов.

Первоначально были проанализированы корреляционные взаимосвязи в группе пациентов с ТРД с учетом фактора половой принадлежности.

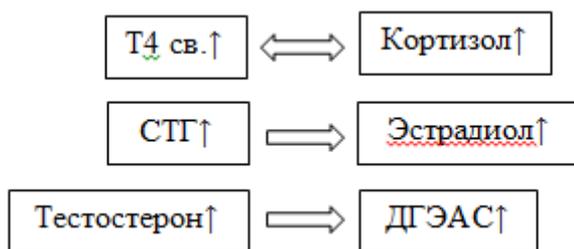


Схема 3 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения в группе женщин с ТРД (N=37).

В общей группе женщин с ТРД была выявлена положительная корреляционная связь между Т4 св. и кортизолом ($r=0,77$ и $r=0,42$), СТГ и эстрадиолом ($r=0,52$), тестостероном и ДГЭА-С ($r=0,53$) (таблица 68, схема 3).

В группе мужчин с ТРД положительная корреляционная связь была обнаружена между Т4 св. и эстрадиолом ($r=0,73$), Т4 св. и ТТГ ($r=0,56$), кортизолом и Т4 св. ($r=0,59$), эстрадиолом и ТТГ ($r=0,55$), тестостероном и ДГЭА-С ($r=0,66$), тестостероном и соотношением ДГЭА-С/кортизол ($r=0,57$) (таблица 69, схема 4).

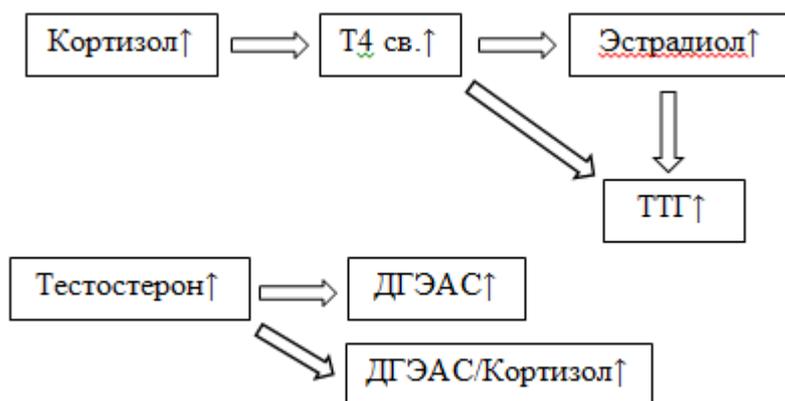


Схема 4 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения в группе мужчин с ТРД (N=22).

Таблица 68 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у женщин с ТРД (N=37)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	ДГЭА-С 2	Лептин 2	ДГЭА-С/Кортизол 2
ТТГ 1	0,38	0,31	0,13	-0,14	0,18	-0,22	-0,27	-0,31	-0,37	-0,17
Т4 св. 1	-0,13	0,70*	0,04	0,77*	0,23	0,32	0,01	0,02	0,09	-0,43
Т3 св. 1	-0,15	-0,31	0,33	-0,28	-0,07	-0,29	0,11	-0,00	0,26	0,17
Кортизол 1	0,11	0,42*	-0,01	0,34	0,27	-0,02	-0,27	-0,34	-0,18	-0,51*
СТГ 1	-0,04	0,28	-0,23	0,33	0,64*	-0,09	0,52*	-0,03	-0,40	-0,24
Тестостерон 1	0,08	-0,02	-0,06	0,24	-0,07	0,40	0,30	0,53*	0,07	0,14
Эстрадиол 1	-0,10	-0,15	-0,15	-0,03	-0,19	-0,03	0,39	0,30	-0,04	0,40
ДГЭА-С 1	-0,11	-0,05	-0,04	0,18	-0,04	0,35	0,41	0,75*	0,22	0,45*
Лептин 1	-0,34	0,16	0,31	0,14	-0,28	0,17	-0,31	-0,02	0,92*	-0,13
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,10	-0,08	0,06	-0,02	-0,17	0,24	0,37	0,72*	0,18	0,68*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

Таблица 69 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у мужчин с ТРД (N=22)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	ДГЭА-С 2	Лептин 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,37	0,02	0,23	0,13	0,13	0,10	-0,14	-0,25	-0,07	-0,31
Т4 св. 1	0,56*	0,56*	-0,31	0,12	0,04	0,44	0,73*	0,18	0,18	0,12
Т3 св. 1	-0,06	-0,05	0,76*	-0,29	-0,35	0,42	-0,16	0,35	-0,09	0,41
Кортизол 1	0,19	0,59*	-0,39	0,53	0,53	0,07	0,33	0,09	0,05	-0,09
СТГ 1	-0,26	0,06	-0,37	0,08	0,07	-0,14	0,27	-0,06	0,35	-0,11
Тестостерон 1	0,34	0,24	-0,09	0,04	0,22	0,94*	0,51	0,66*	-0,17	0,57*
Эстрадиол 1	0,55*	0,23	-0,52	0,35	0,21	0,23	0,87*	0,04	0,26	-0,10
ДГЭА-С 1	-0,31	0,10	0,11	-0,20	0,20	0,48	0,01	0,89*	-0,03	0,88*
Лептин 1	0,06	0,18	-0,34	-0,13	0,21	-0,26	0,18	-0,04	0,71*	0,03
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,31	-0,15	0,26	-0,38	-0,08	0,45	-0,12	0,78*	-0,09	0,83*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

Далее были проанализированы корреляционные взаимосвязи в группе пациентов с ТРД с учетом возраста на момент обследования.

Таблица 70 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД в возрасте до 45 лет (N=27)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,45	-0,33	0,03	-0,20	0,28	-0,36	-0,25
Т4 св. 1	0,10	0,71*	-0,32	0,77*	0,18	0,19	-0,12
Т3 св. 1	-0,20	-0,33	0,46	-0,31	-0,08	0,38	0,46
Кортизол 1	-0,01	0,31	-0,33	0,41	0,31	0,11	-0,15
СТГ 1	-0,28	-0,16	-0,59*	0,42	0,37	-0,13	-0,26
ДГЭА-С 1	-0,34	0,08	0,00	0,03	-0,06	0,89*	0,78*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,30	-0,05	0,16	-0,16	-0,23	0,80*	0,83*

Таблица 71 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у женщин с ТРД в возрасте до 45 лет (N=14)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,25	0,12	-0,11	0,39	-0,17	0,50	-0,05	0,32	0,22	0,25
Эстрадиол 1	-0,12	-0,15	-0,35	-0,08	-0,48	0,01	0,29	-0,33	0,07	0,13
Лептин 1	-0,11	0,38	0,54	-0,07	-0,35	0,80	0,39	0,42	-0,33	0,93*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

Таблица 72 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у мужчин с ТРД в возрасте до 45 лет (N=13)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,26	0,24	0,06	-0,07	0,32	0,78*	0,70	0,97*	0,33	-0,26
Эстрадиол 1	0,43	0,42	-0,64	0,57	0,56	0,03	-0,17	0,16	0,84*	0,57
Лептин 1	0,19	0,36	-0,70	0,41	0,40	-0,13	-0,22	-0,30	0,54	0,81*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В группе пациентов вне зависимости от половой принадлежности в возрасте до 45 лет на момент обследования была выявлена положительная корреляционная связь между Т4 св. и кортизолом ($r=0,77$) и отрицательная между СТГ и Т3 св. ($r=-0,59$) (таблица 70, схема 5). В отношении половых гормонов и лептина положительная корреляционная связь была обнаружена только у мужчин между тестостероном и ДГЭА-С ($r=0,78$) (таблица 72). У обследованных женского пола с ТРД в возрасте до 45 лет статистически значимых связей между половыми гормонами, лептином и другими нейроэндокринными показателями обнаружено не было (таблица 71).

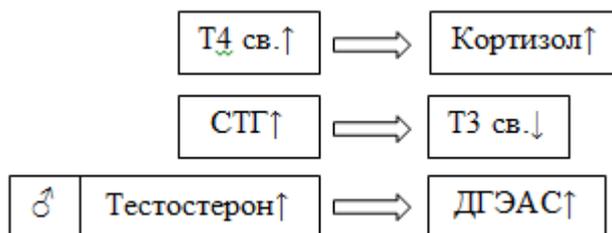


Схема 5 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД в возрасте до 45 лет.

Таблица 73 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД в возрасте старше 45 лет (N=32)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,39	0,39	0,22	-0,06	0,13	-0,30	-0,23
Т4 св. 1	-0,06	0,64*	0,09	0,62*	0,15	0,05	-0,12
Т3 св. 1	-0,11	-0,19	0,54*	-0,21	-0,23	-0,04	0,07
Кортизол 1	0,06	0,46*	0,08	0,31	0,38	-0,00	-0,09
СТГ 1	0,11	0,56*	0,09	0,15	0,61*	-0,16	-0,21
ДГЭА-С 1	-0,20	0,02	0,03	-0,07	0,28	0,84*	0,74*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,15	-0,05	0,06	-0,13	0,09	0,69*	0,65*

Таблица 74 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов женского пола с ТРД в возрасте до 45 лет (N=23)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	-0,01	-0,04	0,04	-0,06	0,14	0,64*	0,54	0,72*	0,13	0,26
Эстрадиол 1	0,03	0,11	-0,02	0,19	0,12	-0,04	-0,15	0,05	0,21	0,21
Лептин 1	-0,51	-0,07	0,13	0,41	-0,24	-0,21	-0,39	0,33	0,22	0,92*

Таблица 75 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у мужчин с ТРД в возрасте до 45 лет (N=9)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,58	0,33	-0,36	0,24	-0,01	0,48	0,31	0,84*	0,91*	-0,09
Эстрадиол 1	0,73	0,07	-0,31	-0,03	-0,38	0,27	0,21	0,48	0,92*	-0,23
Лептин 1	-0,41	-0,00	0,14	-0,71	-0,07	0,31	0,70	-0,23	-0,23	0,58

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В группе пациентов с ТРД в возрасте старше 45 лет были обнаружены положительные корреляционные связи между Т4 св. и кортизолом ($r=0,62$ и $r=0,46$), СТГ и Т4 св. ($r=0,56$) (таблица 73, схема 6). У женщин данной возрастной группы также была выявлена прямая связь между показателями тестостерона и ДГЭА-С ($r=0,64$) (таблица 74). У больных мужского пола была обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем тестостерона и эстрадиола ($r=0,91$) (таблица 75).

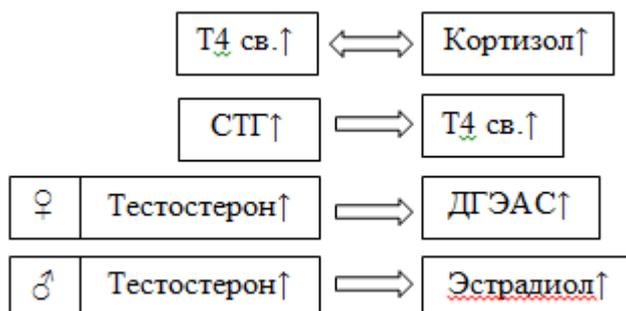


Схема 6 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД в возрасте старше 45 лет.

Далее в работе была проведена оценка корреляционных взаимосвязей между гормонами у пациентов с ТРД с учетом возраста манифестации депрессивного расстройства.

Таблица 76 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД с возрастом манифестации заболевания до 25 лет (N=17)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,47	-0,37	-0,07	-0,11	-0,07	-0,41	-0,35
Т4 св. 1	0,14	0,89*	-0,20	0,50	0,15	0,34	0,12
Т3 св. 1	0,01	-0,17	0,67*	-0,29	-0,27	0,34	0,43
Кортизол 1	0,21	0,47	-0,53	0,72*	0,71*	0,16	-0,16
СТГ 1	0,18	0,04	-0,47	0,16	0,05	-0,23	-0,33
ДГЭА-С 1	-0,46	0,00	0,18	0,18	0,31	0,92*	0,83*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,44	-0,22	0,39	-0,16	-0,11	0,79*	0,87*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

Таблица 77 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у женщин с ТРД с возрастом манифестации заболевания до 25 лет (N=7)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	-0,05	0,66	0,62	0,75	0,66	0,92*	0,11	0,86	-0,03	0,89
Эстрадиол 1	0,38	-0,53	-0,31	-0,49	-0,21	-0,02	0,73	-0,33	0,34	-0,10
Лептин 1	0,24	0,85	0,21	0,87	0,87	0,62	-0,21	0,80	-0,60	0,98*

Таблица 78 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у мужчин с ТРД с возрастом манифестации заболевания до 25 лет (N=10)

Коэффициенты корреляции 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,17	0,21	0,24	-0,24	-0,27	0,69	0,66	1,00*	0,30	-0,27
Эстрадиол 1	0,29	0,62	-0,70	0,36	0,40	0,03	-0,09	0,20	0,91*	0,47
Лептин 1	-0,19	0,44	-0,47	-0,21	0,21	-0,02	0,07	-0,31	0,39	0,94*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В общей группе пациентов с ТРД с началом заболевания в возрасте до 25 лет была выявлена положительная корреляционная связь между кортизолом и СТГ ($r=0,71$) (таблица 76, схема 7). У женщин была выявлена прямая взаимосвязь между уровнем тестостерона и ДГЭА-С ($r=0,92$), у мужчин взаимосвязей между гормонами не определялось (таблицы 76, 77).



Схема 7 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД с возрастом манифестации заболевания до 25 лет.

Таблица 79 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД с манифестацией заболевания от 25 до 45 лет (N=26)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,53*	-0,27	0,03	-0,34	0,07	-0,43	-0,29
Т4 св. 1	0,02	0,76*	-0,02	0,67*	0,04	0,11	-0,26
Т3 св. 1	-0,29	-0,19	0,48	-0,25	-0,11	0,12	0,31
Кортизол 1	-0,31	0,18	0,13	0,04	0,26	-0,05	-0,08
СТГ 1	-0,08	-0,13	-0,42	0,40	0,55	0,16	-0,03
ДГЭА-С 1	-0,21	0,19	0,04	0,13	-0,28	0,84*	0,70*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,11	0,14	0,08	0,10	-0,31	0,80*	0,70*

Таблица 80 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у женщин с ТРД с манифестацией заболевания от 25 до 45 лет (N=17)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,22	0,05	-0,13	0,35	-0,17	0,58	0,19	0,40	0,30	0,04
Эстрадиол 1	-0,04	0,06	-0,25	0,44	-0,25	0,44	0,05	0,08	0,37	-0,09
Лептин 1	-0,33	0,06	0,36	-0,24	-0,47	-0,22	-0,05	-0,16	-0,35	0,96*

Таблица 81 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у мужчин с ТРД с манифестацией заболевания от 25 до 45 лет (N=9)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,17	0,88*	0,06	0,50	0,76	0,16	-0,20	0,76	0,58	0,46
Эстрадиол 1	0,68	0,00	0,02	0,74	-0,00	-0,24	-0,63	-0,04	0,36	0,66
Лептин 1	0,61	-0,30	0,13	0,26	0,02	-0,82	-0,71	-0,34	-0,12	0,39

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

У пациентов с ТРД с возрастом манифестации заболевания в диапазоне от 25 до 45 лет была выявлена положительная корреляционная связь между Т4 св. и кортизолом ($r=0,67$) в общей группе больных и между тестостероном и Т4 св. ($r=0,88$) только у лиц мужского пола (таблицы 79, 80, 81, схема 8).

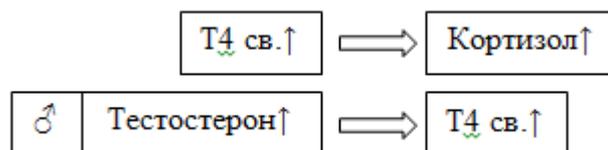


Схема 8 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения в группе пациентов с ТРД с манифестацией заболевания от 25 до 45 лет.

Таблица 82 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД с манифестацией заболевания после 45 лет (N=16)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,30	0,66*	0,47	-0,05	0,12	-0,29	-0,20
Т4 св. 1	-0,10	0,54	-0,12	0,64*	0,27	-0,13	-0,34
Т3 св. 1	-0,00	-0,35	0,27	-0,25	-0,05	0,06	0,18
Кортизол 1	0,20	0,65*	0,06	0,35	0,08	-0,34	-0,47
СТГ 1	-0,13	0,66*	0,26	0,25	0,73*	-0,20	-0,31
ДГЭА-С 1	-0,25	-0,44	-0,27	-0,13	0,19	0,61	0,50
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,29	-0,53	-0,19	-0,29	0,09	0,54	0,57

Таблица 83 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у женщин с ТРД с манифестацией заболевания после 45 лет (N=13)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	-0,09	-0,36	0,01	-0,25	0,24	0,71	0,65	0,45	0,36	0,08
Эстрадиол 1	-0,28	0,03	0,14	0,30	0,39	-0,05	-0,16	0,04	0,60	0,22
Лептин 1	-0,68	-0,16	0,15	0,60	-0,26	-0,40	-0,50	-0,12	-0,22	0,88*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В группе пациентов с ТРД с манифестацией заболевания в возрасте старше 45 лет прослеживалось наибольшее количество взаимосвязей на гормональном уровне. Были выявлены положительные корреляционные связи между ТТГ и Т4 св. ($r=0,66$), Т4 св. и кортизолом ($r=0,64$ и $r=0,65$), СТГ и Т4 св. ($r=0,66$) (таблицы 82, 83, схема 9).

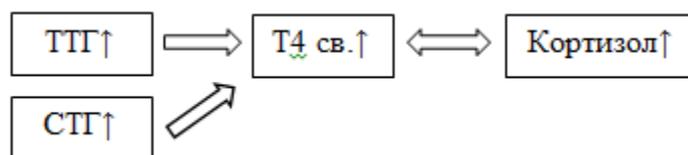


Схема 9 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения в группе пациентов с ТРД с возрастом манифестации заболевания старше 45 лет.

Далее в работе была проведена оценка нейроэндокринных взаимоотношений с учетом фактора длительности заболевания.

Таблица 84 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД с длительностью заболевания до 3 лет (N=14)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,06	-0,23	0,17	-0,42	0,52	-0,26	-0,10
Т4 св. 1	0,24	0,73*	-0,48	0,49	0,10	0,08	-0,10
Т3 св. 1	-0,12	-0,36	0,71*	-0,62	0,21	0,39	0,55
Кортизол 1	0,10	0,18	-0,11	0,10	0,14	-0,03	-0,17
СТГ 1	0,41	0,58	-0,18	0,19	0,68	-0,45	-0,45
ДГЭА-С 1	-0,51	0,09	0,47	0,10	-0,27	0,86*	0,77*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,52	0,02	0,46	0,05	-0,34	0,80*	0,78*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

Таблица 85 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у женщин с ТРД с длительностью заболевания до 3 лет (N=9)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	-0,04	0,39	-0,13	0,27	-0,15	0,84*	0,56	0,69	-0,06	-0,23
Эстрадиол 1	-0,53	0,46	-0,31	0,47	-0,34	-0,01	-0,25	-0,31	0,34	-0,82
Лептин 1	-0,08	-0,26	0,44	-0,23	0,16	-0,48	-0,26	-0,67	-0,79	0,75

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В общей группе пациентов с ТРД с длительностью заболевания до 3 лет взаимосвязей между гормонами различных осей выявлено не было. При оценке лептина, половых гормонов и других эндокринных показателей была обнаружена положительная корреляционная связь между тестостероном и ДГЭА-С у женщин ($r=0,84$) (таблицы 84, 85).

Таблица 86 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД с длительностью заболевания от 3 до 10 лет (N=21)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,88*	0,17	-0,07	-0,23	0,10	-0,38	-0,29
Т4 св. 1	0,22	0,62*	-0,32	0,65*	0,45	-0,12	-0,30
Т3 св. 1	-0,28	-0,37	0,23	-0,17	0,01	0,41	0,45
Кортизол 1	0,50	0,52	-0,34	0,18	0,40	-0,30	-0,30
СТГ 1	-0,10	-0,18	-0,51	0,46	0,65*	-0,08	-0,16
ДГЭА-С 1	-0,26	-0,10	-0,02	-0,03	0,11	0,92*	0,86*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,28	-0,14	0,09	-0,11	0,05	0,93*	0,89*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

Таблица 87 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у женщин с ТРД с длительностью заболевания от 3 до 10 лет (N=14)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,18	-0,11	-0,21	0,36	-0,12	0,49	0,10	0,30	0,27	0,17
Эстрадиол 1	-0,05	-0,35	-0,18	0,17	0,01	0,49	0,31	-0,01	0,52	-0,02
Лептин 1	-0,36	0,36	0,33	0,10	-0,49	0,25	0,05	0,34	-0,34	0,96*

Таблица 88 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у мужчин с ТРД с длительностью заболевания от 3 до 10 лет (N=7)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,29	0,54	0,22	-0,13	1,00*	0,82	0,76	0,98*	0,57	-0,26
Эстрадиол 1	0,67	-0,24	0,04	0,51	0,23	-0,24	-0,34	0,21	0,79	0,54
Лептин 1	0,30	-0,22	0,06	0,10	-0,43	-0,47	-0,43	-0,48	-0,38	0,49

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В группе пациентов со стажем заболевания от 3 до 10 лет была выявлена положительная корреляционная связь между Т4 св. и кортизолом ($r=0,65$) в общей группе больных, между тестостероном и СТГ только у мужчин ($r=1,00$) (таблицы 86, 87, 88, схема 10).

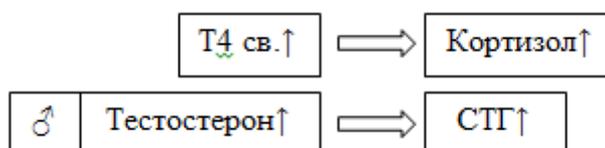


Схема 10 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД с длительностью заболевания от 3 до 10 лет.

Таблица 89 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД с длительностью заболевания более 10 лет (N=24)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,31	0,43	0,28	0,11	0,18	-0,35	-0,32
Т4 св. 1	-0,11	0,71*	0,16	0,81*	0,08	0,03	-0,24
Т3 св. 1	-0,04	-0,20	0,56*	-0,27	-0,40	-0,17	0,02
Кортизол 1	-0,13	0,49	0,01	0,59*	0,52	0,20	-0,17
СТГ 1	-0,14	0,44	-0,15	0,16	0,29	0,05	-0,11
ДГЭА-С 1	-0,23	-0,05	-0,13	-0,10	0,24	0,86*	0,70*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,14	-0,20	0,02	-0,32	-0,09	0,56*	0,70*

Таблица 90 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у женщин с ТРД с длительностью заболевания более 10 лет (N=14)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,21	-0,11	-0,17	-0,05	0,10	0,51	0,21	0,77*	0,19	-0,33
Эстрадиол 1	-0,03	-0,23	-0,08	-0,35	-0,38	0,39	0,72*	0,03	0,46	0,09
Лептин 1	-0,44	0,17	0,27	0,43	-0,20	-0,48	-0,31	-0,31	0,37	0,89*

Таблица 91 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у мужчин с ТРД с длительностью заболевания более 10 лет (N=10)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,19	0,83*	-0,25	0,14	0,14	0,43	0,38	0,92*	0,31	-0,03
Эстрадиол 1	0,05	0,46	-0,65	0,42	0,50	0,54	0,27	0,19	0,93*	0,34
Лептин 1	-0,33	-0,03	-0,25	-0,40	0,19	0,49	0,67	-0,20	0,51	0,66

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В группе пациентов с длительностью заболевания более 10 лет выявлялась прямая корреляционная связь в общей выборке между Т4 св. и кортизолом ($r=0,81$), у пациентов женского пола между эстрадиолом и соотношением ДГЭА-С/кортизол ($r=0,72$), у мужчин между тестостероном и Т4 св. ($r=0,83$ (таблицы 89, 90, 91, схема 11)).

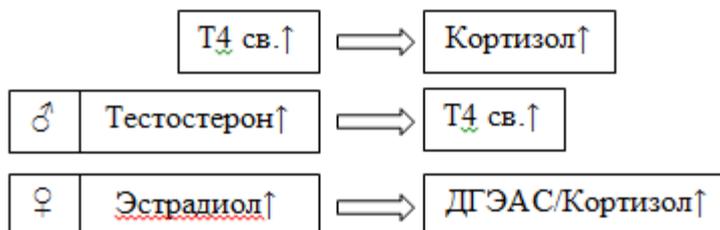


Схема 11 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД с длительностью заболевания более 10 лет.

Следующим этапом в работе был анализ нейроэндокринных взаимоотношений у пациентов с ТРД, с учетом количества перенесенных эпизодов заболевания.

Таблица 92 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД перенесших до 3 эпизодов заболевания (N=15)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,23	-0,15	0,13	-0,51	-0,21	-0,42	-0,23
Т4 св. 1	0,19	0,63	-0,31	0,42	0,52	0,14	-0,04
Т3 св. 1	-0,38	0,21	0,40	0,09	0,00	0,45	0,45
Кортизол 1	0,21	0,46	-0,16	0,22	0,62	0,07	-0,05
СТГ 1	-0,02	0,40	-0,77	0,82	0,83	-0,20	-0,55
ДГЭА-С 1	-0,55	0,19	0,20	0,25	0,18	0,90*	0,84*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,57	0,05	0,26	0,13	-0,06	0,81*	0,82*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

Таблица 93 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у женщин с ТРД перенесших до 3 эпизодов заболевания (N=9)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	-0,19	0,31	-0,23	0,40	0,22	0,80	0,60	0,71	0,19	-0,22
Эстрадиол 1	-0,46	0,17	0,07	0,14	0,74	0,10	0,01	-0,21	0,18	-0,89
Лептин 1	0,97	0,27	0,85	-0,89	-0,24	-0,72	0,06	-0,59	-0,90	0,86

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В группе пациентов с ТРД, перенесших до 3 депрессивных эпизодов корреляционных связей между гормонами различных эндокринных осей выявлено не было (таблицы 92, 93).

Таблица 94 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД перенесших от 3 до 5 эпизодов заболевания (N=25)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,81*	-0,22	-0,01	-0,20	0,06	-0,30	-0,25
Т4 св. 1	0,01	0,85*	0,21	0,72*	0,02	0,09	-0,19
Т3 св. 1	-0,19	-0,13	0,49	-0,37	0,09	0,30	0,39
Кортизол 1	0,03	0,26	0,13	0,32	0,09	-0,09	-0,24
СТГ 1	-0,14	0,05	0,12	-0,11	-0,15	-0,04	-0,08
ДГЭА-С 1	-0,37	0,05	0,08	-0,21	0,03	0,90*	0,85*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,33	-0,08	0,07	-0,33	0,00	0,81*	0,84*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

Таблица 95 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у женщин с ТРД перенесших от 3 до 5 эпизодов заболевания (N=16)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	-0,08	0,67*	0,29	0,49	0,19	0,83*	0,08	0,77*	0,12	0,02
Эстрадиол 1	-0,29	-0,05	-0,24	-0,15	-0,30	0,21	0,60	-0,13	0,48	-0,10
Лептин 1	-0,43	0,09	0,30	0,21	-0,16	0,25	-0,06	0,10	-0,26	0,90*

Таблица 96 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у мужчин с ТРД перенесших от 3 до 5 эпизодов заболевания (N=9)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,14	0,24	0,47	-0,02	0,64	0,81*	0,69	0,97*	0,57	-0,23
Эстрадиол 1	0,63	0,17	0,20	0,27	0,34	-0,13	-0,20	0,28	0,72	0,24
Лептин 1	-0,08	0,08	-0,38	-0,42	0,35	-0,05	0,11	-0,30	-0,04	0,55

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В группе пациентов с ТРД, которые перенесли от 3 до 5 депрессивных эпизодов были выявлены прямые корреляционные связи между Т4 св. и кортизолом ($r=0,72$). Только у женщин определялась положительная корреляционная связь между тестостероном и Т4 св. ($r=0,67$), у пациентов обоих полов между тестостероном и ДГЭА-С ($r=0,83$ и $r=0,81$) (таблицы 94, 95, 96, схема 12).

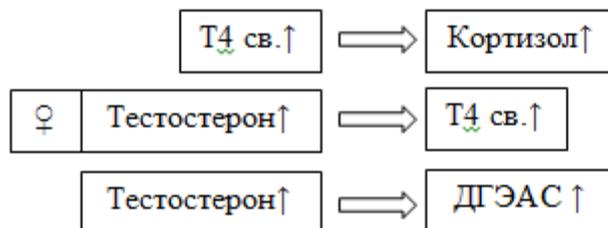


Схема 12 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД перенесших от 3 до 5 эпизодов заболевания.

Таблица 97 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД перенесших более 5 эпизодов заболевания (N=19)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,17	0,82*	0,24	0,17	0,41	-0,41	-0,45
Т4 св. 1	0,00	0,59*	-0,15	0,78*	0,01	-0,29	-0,53
Т3 св. 1	-0,29	-0,48	0,53	-0,32	-0,69*	-0,09	0,07
Кортизол 1	0,35	0,64*	-0,38	0,45	0,67*	-0,11	-0,29
СТГ 1	0,09	0,62	-0,28	0,18	0,59	-0,08	-0,19
ДГЭА-С 1	-0,01	-0,30	-0,14	0,10	0,04	0,86*	0,65*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,13	-0,38	0,15	-0,04	-0,30	0,77*	0,69*

Таблица 98 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у женщин с ТРД перенесших более 5 эпизодов заболевания (N=12)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,33	-0,22	-0,06	0,22	-0,29	0,61	0,21	0,68	0,69	0,08
Эстрадиол 1	0,42	-0,40	-0,18	-0,03	-0,30	0,49	0,32	0,23	0,82*	0,11
Лептин 1	-0,36	0,10	0,34	0,40	-0,59	-0,06	-0,20	0,43	0,02	0,96*

Таблица 99 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у мужчин с ТРД перенесших более 5 эпизодов заболевания (N=7)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,68	0,80	-0,74	0,19	0,20	0,00	-0,14	0,85	0,32	0,03
Эстрадиол 1	0,13	0,68	-0,77	0,66	0,40	0,67	0,54	0,04	0,99**	0,87
Лептин 1	0,18	0,24	-0,49	0,48	0,37	0,41	0,20	-0,19	0,77	0,98*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

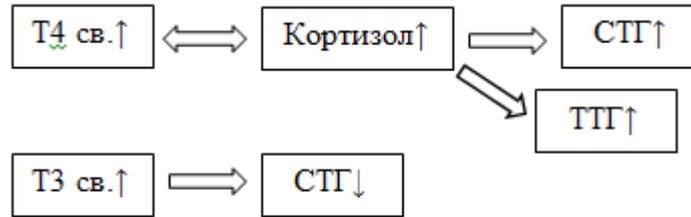


Схема 13 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД перенесших более 5 эпизодов заболевания.

В группе пациентов с ТРД, которые перенесли более 5 эпизодов заболевания выявлялись положительные корреляционные связи между Т4 св. и ТТГ ($r=0,82$), Т4 св. и кортизолом ($r=0,78$ и $r=0,64$), кортизолом и СТГ ($r=0,67$). Обратная связь определялась между показателями Т3 св. и СТГ ($r= -0,67$) (таблицы 97, 99, 99, схема 13).

Группы сравнения для оценки психопатологической структуры ТРД

В связи с имеющимися данными о специфичности патофизиологических механизмов, задействованных при различных подтипах депрессии, было принято решение о формировании групп пациентов в зависимости от особенностей клинико-психопатологической структуры состояний. Выделение подгрупп проводилось на основании ведущей психопатологической симптоматики актуального депрессивного эпизода. Были выделены 3 группы пациентов: с тревогой, меланхолическими, атипичными чертами депрессии.

В выборке у 30 пациентов (42%) была выделена преимущественно меланхолическая структура депрессии, у 27 (38%) ведущей являлась тревожная симптоматика, у 14 пациентов (20%) наблюдалась атипичная структура депрессии.

Сравнительные показатели таких характеристик как возраст на момент включения в исследование, возраст манифестации депрессивного расстройства, а также длительность заболевания у пациентов с различной психопатологической структурой депрессивного расстройства приведены в таблице 100.

Таблица 100 – Сравнение клинических характеристик в общей выборке у пациентов с различной психопатологической структурой депрессии

	Клиническая структура			Уровень значимости $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=30)	Тревожная (N=27)	Атипичная (N=14)	
	А	В	С	
	М±σ	М±σ	М±σ	
Возраст, лет	43,4±13,3	49,2±10,0	37,9±9,0	BC
Возраст манифестации заболевания, лет	35,9±13,7	35,6±11,8	32,1±8,4	–
Длительность заболевания, лет	7,6±6,6	13,6±9,8	5,9±4,7	AB BC

В выделенных группах отмечалось нормальное распределение. Статистический обработка данных проводилась с использованием дисперсионного анализа.

Наиболее высокий средний возраст на момент обследования был в группе пациентов с тревожной депрессией, наименьший в группе пациентов с атипичной структурой. Между этими группами выявлялись статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Средний возраст манифестации заболевания в выделенных по психопатологической структуре депрессии группах статистически значимо не различался.

Наибольшая продолжительность заболевания была зафиксирована у пациентов с тревожной депрессией. Длительность заболевания в этой группе была статистически значимо выше по сравнению с группами с меланхолической и атипичной структурой депрессии ($p < 0,05$).

Из 30 пациентов с меланхолической структурой депрессии у 25 (83%) была выявлена ТРД, у 5 пациентов (17%) ТР отсутствовала. Из 27 больных с тревожной депрессией у 24 (89%) была установлена ТРД, у 3 пациентов (11%) ТР отсутствовала. В группе из 14 пациентов с атипичной структурой депрессии у 10 (71%) была зафиксирована ТРД, у 4 пациентов (29%) наблюдалось улучшение на фоне инициального назначения фармакотерапии.

Данные по пациентам с ТРД и без ТР с различной психопатологической структурой депрессии приведены в таблице 101.

Таблица 101 – Влияние психопатологической структуры на формирование ТР

	Клиническая структура			Уровень значимости $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=30)	Тревожная (N=27)	Атипичная (N=14)	
	А	В	С	
Пациенты с ТР	N=25 83%	N=24 89%	N=10 71%	–
Пациенты с отсутствием ТР	N=5 17%	N=3 11%	N=4 29%	

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Z-критерия для сравнения выборочных частот. В сравниваемых по клинической структуре заболевания группах частота встречаемости ТР и случаев ее отсутствия статистически значимо не различалась.

Данные по пациентам с ТРД приведены в таблице 102.

Таблица 102 – Влияние психопатологических особенностей на степень тяжести ТР

	Клиническая структура			Уровень значимости $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	
	А	В	С	
Легкая ТР	N=9 36%	N=11 46%	N=5 50%	–
Среднетяжелая ТР	N=16 64%	N=13 54%	N=5 50%	

В процессе статистического анализа не было установлено связи между степенью тяжести ТР и психопатологической структурой депрессии. Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что клиническая структура депрессии не оказывала влияние на формирование и степень тяжести ТР.

Оценка степени тяжести терапевтической резистентности при депрессиях различной психопатологической структуры

Далее был проведен сравнительный анализ средних значений балльных показателей на основании модели Модсли между группами, различавшимися по структурным особенностям (таблица 103). Так как в выделенных группах отмечалось нормальное распределение, статистическая обработка данных проводилась с использованием дисперсионного анализа.

Таблица 103 – Сравнение уровня ТР при депрессивных состояниях различной психопатологической структуры

	Клиническая структура			Уровень значимости $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	
	А	В	С	
	М ± σ	М ± σ	М ± σ	
Средняя балльная оценка по модели Модсли	7,28±1,84	6,83±1,20	6,60±1,43	–

Достоверных различий по уровню ТР в группах с различной психопатологической структурой ТРД выявлено не было. Таким образом, подтверждается предположение, что депрессивное состояние любой структуры может оказаться терапевтически резистентным.

Оценка влияния клинических факторов на формирование ТРД различной психопатологической структуры

Далее с целью определения клинического профиля ТРД с различной психопатологической структурой было проведено сравнение групп с учетом влияния таких факторов как возраст пациентов на момент включения в исследование, возраст манифестации заболевания, длительность заболевания, количество перенесенных депрессивных эпизодов.

Когорту больных с меланхолической структурой ТРД составили 10 пациентов (40%) в возрасте до 45 лет и 15 пациентов (60%) в возрасте старше 45 лет. Группу пациентов с тревожной структурой ТРД составили 8 больных (33%) в возрасте до 45 лет и 16 (67%) в возрасте старше 45 лет. Группу пациентов с атипичной структурой составили 9 пациентов (90%) в возрасте до 45 лет и 1 (10%) в возрасте старше 45 лет.

Таблица 104 – Влияние возраста пациентов на формирование ТРД различной психопатологической структуры

Возраст на момент обследования	Клиническая структура			Уровень значимости $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	
	А	В	С	
	А	В	С	
До 45 лет	N=10 40%	N=8 33%	N=9 90%	АС ВС
Старше 45 лет	N=15 60%	N=16 67%	N=1 10%	

В выделенных группах отмечалось нормальное распределение. Статистический анализ данных проводился с использованием Z-критерия для сравнения выборочных частот. По результатам обработки данных было выявлено, что атипичная структура ТРД статистически значимо чаще встречалась в группе пациентов в возрасте до 45 лет по сравнению с группами пациентов с меланхолической и тревожной ТРД ($p < 0,05$). Соответственно для пациентов старшей возрастной группы более характерной была меланхолическая и тревожная депрессия (таблица 104).

При разделении по возрасту манифестации заболевания группа с меланхолической структурой ТРД состояла из 8 пациентов (32%) с началом в возрасте до 25 лет, 9 пациентов (36%) с манифестацией в интервале от 25 до 45 лет и 8 больных (32%) с дебютом заболевания в возрасте старше 45 лет.

В группе пациентов с ТРД с тревогой у 7 пациентов (29%) манифестация расстройства пришлась на возраст до 25 лет, у 10 (42%) на возрастной период от 25 до 45 лет и у 7 больных (29%) на возраст старше 45 лет.

В группе с атипичной структурой ТРД у 2 пациентов (20%) возраст манифестации расстройства был до 25 лет, у 7 (70%) в интервале от 25 до 45 лет и у 1 больного (10%) в возрасте старше 45 лет.

Таблица 105 – Влияние возраста манифестации заболевания на формирование ТРД различной психопатологической структуры

Возраст манифестации заболевания	Клиническая структура			Уровень значимости $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	
	А	В	С	
До 25 лет	N=8 32%	N=7 29%	N=2 20%	–
25-45 лет	N=9 36%	N=10 42%	N=7 70%	
Старше 45 лет	N=8 32%	N=7 29%	N=1 10%	

Статистически значимых различий по возрасту манифестации заболевания между группами с различной психопатологической структурой ТРД выявлено не было (таблица 105).

Когорту пациентов с меланхолической структурой ТРД составили 5 пациентов (20%) с длительностью заболевания до 3 лет, 12 (48%) с длительностью заболевания от 3 до 10 лет и 8 (32%) с длительностью заболевания более 10 лет. В группе пациентов с тревожной структурой ТРД длительность заболевания до 3 лет была у 4 пациентов (17%), от 3 до 10

лет у 6 (25%) и более 10 лет у 14 больных (58%). Среди пациентов с атипичной структурой ТРД у 5 пациентов (50%) стаж заболевания был до 3 лет, у 3 пациентов (30%) от 3 до 10 лет и у 2 больных (20%) более 10 лет.

Таблица 106 – Влияние длительности заболевания на формирование ТРД различной психопатологической структуры

Длительность заболевания	Клиническая структура			Уровень значимости $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	
	А	В	С	
До 3 лет	N=5 20%	N=4 17%	N=5 50%	–
3-10 лет	N=12 48%	N=6 25%	N=3 30%	
Более 10 лет	N=8 32%	N=14 58%	N=2 20%	

Статистически значимых различий по длительности заболевания между группами с различной психопатологической структурой ТРД выявлено не было (таблица 106).

При разделении по количеству перенесенных эпизодов заболевания группа с меланхолической структурой ТРД состояла из 6 пациентов (24%), которые перенесли до 3 депрессивных эпизодов, 15 человек (60%), которые перенесли от 3 до 5 эпизодов и 4 больных (16%) с более чем 5 эпизодами заболевания. В группе с тревожной ТРД 4 пациента (17%) перенесли до 3 эпизодов заболевания, 8 (33%) – от 3 до 5 эпизодов, 12 больных (50%) – более 5 депрессивных эпизодов. В группе с атипичной структурой ТРД 5 пациентов (50%) перенесли до 3 депрессивных эпизодов, 2 человека (20%) от 3 до 5 эпизодов, 3 больных (30%) более 5.

Таблица 107 – Влияние количества перенесенных эпизодов заболевания на формирование ТРД различной психопатологической структуры

Количество перенесенных депрессивных эпизодов	Клиническая структура			Уровень значимости $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	
	А	В	С	
До 3	N=6 24%	N=4 17%	N=5 50%	–
3-5	N=15 60%	N=8 33%	N=2 20%	–
Более 5	N=4 16%	N=12 50%	N=3 30%	AB

Статистически значимые различия были выявлены между группами пациентов с тревожной и меланхолической структурой ТРД при перенесенном количестве депрессивных эпизодов более 5. У пациентов с большим количеством перенесенных эпизодов заболевания чаще встречалась тревожная структура депрессии по сравнению с меланхолической (таблица 107).

При сравнении групп разделенных в зависимости от психопатологической структуры ТРД, были обнаружены статистически значимые различия по возрасту на момент обследования и количеству перенесенных депрессивных эпизодов. Выявленные различия лишь формально могут характеризовать определенные клинические особенности изучаемой выборки. Более глубокие выводы представляются сомнительными, учитывая неоднородность и изменчивость стержневых проявлений депрессивной симптоматики на различных этапах заболевания.

Динамические изменения показателей психометрических шкал в процессе лечения у пациентов с ТРД различной психопатологической структуры

Далее была проведена оценка влияния психопатологической структуры фармакорезистентных состояний на терапевтический прогноз. При статистической обработке данных были использованы те же методики, что и при оценке показателей для групп, различавшихся по уровню ТР.

Таблица 108 – Сравнение ранговых значений по шкале CGI-S в группах с различной психопатологической структурой ТРД

Средние ранговые значения: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения 3 – в динамике		Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	Уровень значимости $p < 0,05$
		А	В	С	
CGI-S	1	31,9	32,8	18,5	AC BC
	2	28,5	32,1	28,7	–
	3	33,8	29,2	22,4	–

По шкале CGI-S статистически значимые различия между группами пациентов, разделенных по психопатологической структуре ТРД, были выявлены только при первичной оценке средних ранговых значений. В группах с меланхолической и тревожной депрессией чаще встречались более высокие показатели по шкале CGI-S по сравнению с группой пациентов с атипичной структурой (таблица 108).

Таблица 109 – Сравнение балльных показателей по шкале MADRS в группах с различной психопатологической структурой ТРД

Показатели психометрических шкал в баллах: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения 3 – в динамике	Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	Уровень значимости $p < 0,05$	
	А	В	С		
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$		
MADRS	1	27,6±5,8	29,5±4,3	23,5±6,5	BC
	2	15,7±6,5	16,6±6,3	14,6±7,7	–
	3	11,9±5,4	12,9±6,5	8,9±4,7	–

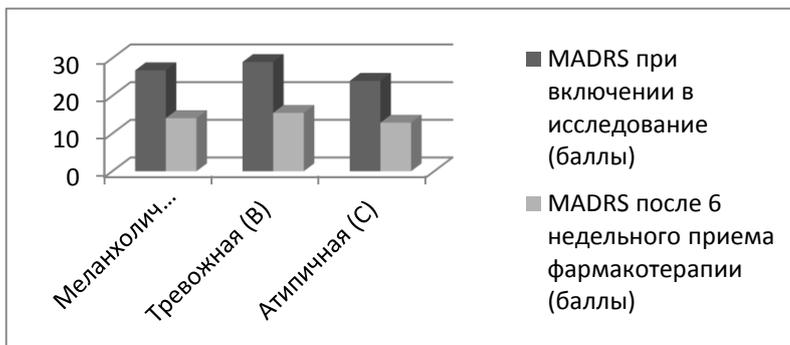


Диаграмма 4 – Динамика изменений показателей по шкале MADRS у пациентов с различной психопатологической структурой ТРД.

По шкале MADRS при первичной оценке, наиболее высокий уровень балльных показателей наблюдался в группе пациентов с ТРД с тревогой, затем в группе с меланхолической структурой и наименьший в группе пациентов с атипичной ТРД. Были выявлены статистически значимые различия между пациентами с тревожной и с атипичной ТРД при первичной оценке ($p < 0,05$). В процессе лечения и на момент завершения исследования статистически значимых различий между группами не определялось. В динамике и при завершающей оценке средние балльные показатели были наиболее высокими в группе с тревожной депрессией, затем следовала группа с меланхолической структурой и наименьшие показатели были в группе пациентов с атипичной структурой ТРД (таблица 109, диаграмма 4).

Далее был проведен сравнительный анализ в выделенных группах по наступлению респонса и ремиссии на основании балльной оценки по шкале MADRS.

В группе из 25 пациентов с меланхолической структурой ТРД уровня респонса достигли 7 пациентов (28%), не достигли – 18 (72%).

Из 24 пациентов с депрессией с тревогой у 10 (42%) редуция баллов по шкале MADRS была 50% и более, у 14 пациентов (58%) – менее 50%.

Из 10 пациентов с атипичной структурой депрессии, редуция баллов была более 50% у 3 пациентов (30%), у 7 (70%) – менее 50%.

Таблица 110 – Реакция на проводимую терапию у пациентов с различной психопатологической структурой ТРД

Редуция балльных показателей по шкале MADRS	Клиническая структура			Уровень значимости $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	
	А	В	С	
$\geq 50\%$	N=7 28%	N=10 42%	N=3 30%	–
$< 50\%$	N=18 72%	N=14 58%	N=7 70%	

В выделенных группах отмечалось нормальное распределение. Статистический анализ данных проводился с использованием Z-критерия для сравнения выборочных частот. По результатам их обработки статистически значимых различий между группами по реакции на проводимую терапию, оцениваемую по шкале MADRS, выявлено не было (таблица 110).

В группе с меланхолической структурой ТРД отмечалась редуция балльных показателей до уровня 12 баллов и менее по шкале MADRS у 7 пациентов (28%). 18 пациентов (72%) не смогли достигнуть этого уровня.

В группе пациентов с тревожной ТРД 4 пациента (17%) достигли уровня ремиссии, 20 (83%) – не достигли.

В группе пациентов с атипичной структурой ТРД у 3 пациента (30%) достигли ремиссии, 7 (70%) – не достигли.

Таблица 111 – Ремиссия по шкале MADRS у пациентов с различной психопатологической структурой ТРД

Балльные показатели по шкале MADRS через 6 недель лечения	Клиническая структура			Уровень значимости $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	
	А	В	С	
≤ 12 баллов	N=7 28%	N=4 17%	N=3 30%	–
> 12 баллов	N=18 72%	N=20 83%	N=7 70%	

После обработки данных не было установлено статистически значимых различий между группами по наступлению ремиссии по шкале MADRS (таблица 111).

Таблица 112 – Сравнение балльных показателей по шкале HDRS у пациентов с различной психопатологической структурой ТРД

Показатели психометрических шкал в баллах: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения 3 – в динамике		Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	Уровень значимости $p < 0,05$
		А	В	С	
		$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
HDRS	1	20,2 \pm 3,8	20,6 \pm 4,2	16,9 \pm 5,3	–
	2	10,1 \pm 4,6	9,9 \pm 4,5	9,8 \pm 6,1	–
	3	10,1 \pm 3,9	10,7 \pm 4,5	7,1 \pm 3,3	–

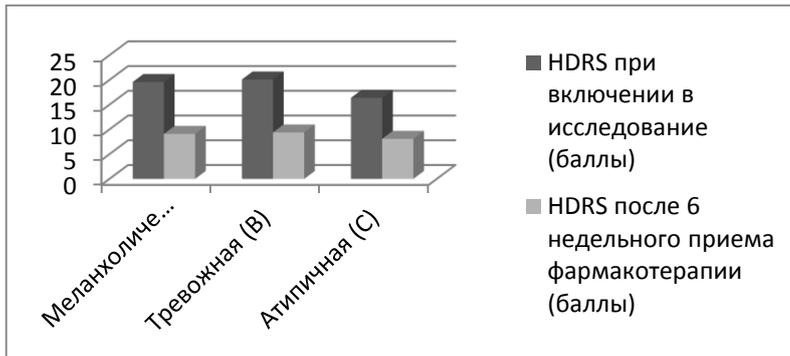


Диаграмма 5 – Динамика изменений показателей по шкале HDRS у пациентов с различной психопатологической структурой ТРД.

При оценке по шкале депрессии Гамильтона статистически значимых различий в балльных показателях между группами на всем протяжении исследования не выявлялось. Средние балльные значения при первой оценке были незначительно выше в группах пациентов с тревожной и меланхолической ТРД, меньшие показатели определялись в группе с атипичной структурой ТРД. При завершении исследования средние балльные показатели в группах были примерно на одном уровне. В динамике средние значения были примерно равны в группах с ТРД с тревогой и с меланхолической структурой и несколько меньшие показатели определялись в группе с атипичной депрессией (таблица 112, диаграмма 5).

Далее был проведен сравнительный анализ в выделенных группах по наступлению респонса и ремиссии на основании балльной оценки по шкале HDRS.

В группе пациентов с ТРД меланхолической структуры из 25 пациентов, у 13 (52%) отмечалась редукция балльных показателей по шкале HDRS на 50% и более, у 12 (48%) уменьшение показателей было менее 50%.

Во 2 группе из 24 пациентов с депрессией с тревогой у 15 пациентов (63%) редукция баллов была 50% и более, у 9 (37%) отмечалось уменьшение показателей менее чем на 50%.

В 3 группе из 10 пациентов с атипичной структурой ТРД, уровня респонса достигли 3 пациента (30%), не достигли 7 (70%).

Таблица 113 – Реакция на проводимую терапию у пациентов с различной психопатологической структурой ТРД

Редукция балльных показателей по шкале HDRS	Клиническая структура			Уровень значимости $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	
	А	В	С	
$\geq 50\%$	N=13 52%	N=15 63%	N=3 30%	–
$< 50\%$	N=12 48%	N=9 37%	N=7 70%	

В выделенных группах отмечалось нормальное распределение. Статистический анализ данных проводился с использованием Z-критерия для сравнения выборочных частот. По результатам обработки данных статистически значимых различий между группами по реакции на проводимую терапию, оцениваемую по шкале HDRS, выявлено не было (таблица 113).

В группе с ТРД меланхолической структуры отмечалась редукция балльных показателей до уровня 8 баллов и менее по шкале HDRS у 9 пациентов (36%), балльные показатели 8 и более баллов были у 16 пациентов (64%).

В группе пациентов с тревожной ТРД 13 больных (54%) достигли ремиссии, 11 (46%) не достигли уровня ремиссионного состояния.

В группе пациентов с атипичной структурой депрессии 3 пациента (30%) достигли ремиссии и 7 (70%) ремиссии не достигли.

Таблица 114 – Ремиссия по шкале HDRS у пациентов с различной психопатологической структурой ТРД

Балльные показатели по шкале HDRS через 6 недель лечения	Клиническая структура			Уровень значимости $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	
	А	В	С	
≤ 8 баллов	N=9 36%	N=13 54%	N=3 30%	–
> 8 баллов	N=16 64%	N=11 46%	N=7 70%	

После обработки данных не было установлено статистически значимых различий между группами по наступлению ремиссии по шкале HDRS (таблица 114).

Таблица 115 – Сравнение балльных показателей по шкале UKU у пациентов с различной психопатологической структурой ТРД

Показатели психометрических шкал в баллах: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения 3 – в динамике		Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	Уровень значимости $p < 0,05$
		А	В	С	
		$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
UKU	1	24,8±5,4	16,8±9,7	13,8±12,3	АС
	2	15,4±7,2	12,6±7,6	13,0±8,9	–
	3	9,5±6,5	4,2±11,2	0,8±8,9	–

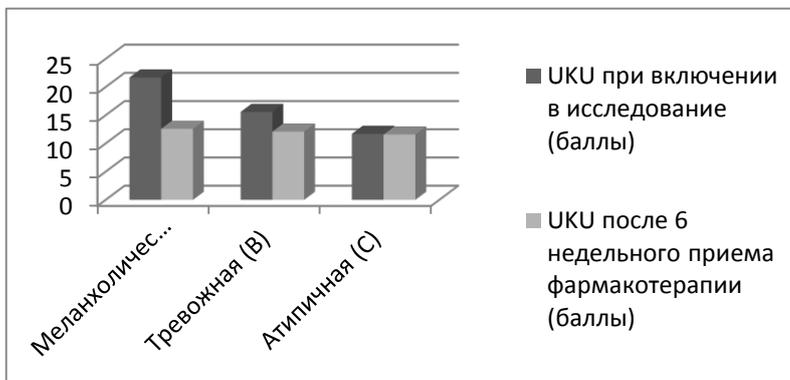


Диаграмма 6 – Динамика изменений показателей по шкале UKU у пациентов с различной психопатологической структурой ТРД.

При начальной оценке побочного действия по шкале UKU самые высокие балльные показатели определялись в группе пациентов с меланхолической депрессией. Показатели в этой группе статистически значимо различались с группой пациентов с атипичной структурой ТРД ($p < 0,05$). При повторной оценке наибольшие значения наблюдались также в группе с меланхолической депрессией, несколько меньшие показатели определялись в группах с атипичной и тревожной ТРД. Как при повторной оценке, так и в динамике, несмотря на достаточно большую разницу средних значений между отдельными группами, статистически значимых различий выявлено не было (таблица 115, диаграмма 6)

Сравнение гормональных показателей в группах с ТРД различной психопатологической структуры на разных этапах исследования

Далее в работе было проведено сравнение гормонального статуса пациентов с ТРД с учетом психопатологической структуры состояний. Статистический анализ проводился с использованием дисперсионного анализа и метода Краскела-Уоллеса в зависимости от нормальности распределения в группах.

Таблица 116 – Сравнение гормональных показателей у пациентов с ТРД различной психопатологической структуры

Средние значения гормональных показателей: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	Меланхолическая (N=25)		Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	Уровень значимости $p < 0,05$
	А		В	С	
	M±σ		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси					
ТТГ	1	1,49±0,75	1,63±1,58	1,86±0,95	
	2	1,68±0,66	1,90±1,66	2,10±1,01	
Т4 св.	1	13,01±3,98	12,79±4,61	10,09±2,23	
	2	11,26±3,36	12,22±5,17	8,68±1,67	
Т3 св.	1	4,45±1,11	3,74±0,95	4,45±0,65	AB
	2	4,42±0,97	3,94±1,03	4,26±1,02	
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси					
Кортизол	1	512,79±164,87	515,14±185,36	361,87±67,35	AC BC
	2	487,77±203,80	544,28±239,99	415,15±171,38	
ДГЭА-С	1	5,85±4,34	4,51±3,13	4,81±3,26	
	2	5,97±5,04	4,41±3,33	4,83±2,83	
ДГЭА-С/ Кортизол	1	1,37±1,18	0,98±0,68	1,33±0,83	
	2	1,42±1,41	0,99±0,90	1,22±0,69	
Другие гормоны					
СТГ	1	1,21±1,92	1,03±1,49	0,36±0,26	
	2	2,21±2,35	1,82±2,28	1,78±3,76	

Таблица 117 – Сравнение половых гормонов и лептина у женщин с ТРД различной психопатологической структуры

Средние значения гормональных показателей 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Меланхолическая (N=16)	Тревожная (N=15)	Атипичная (N=6)	Уровень значимости p<0,05
		А	В	С	
		М±σ	М±σ	М±σ	
Тестостерон	1	1,76±1,06	0,90±0,66	3,59±6,92	
	2	4,53±6,94	1,98±1,94	2,66±3,85	
Эстрадиол	1	169,90±178,21	181,15±159,80	295,67±244,36	
	2	256,86±371,21	237,48±185,95	389,82±259,90	
Лептин	1	12,88±8,40	12,33±7,53	7,20±5,17	
	2	15,98±10,51	16,91±11,24	13,04±4,72	

Таблица 118 – Сравнение половых гормонов и лептина у мужчин с ТРД различной психопатологической структуры

Средние значения гормональных показателей 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Меланхолическая (N=9)	Тревожная (N=9)	Атипичная (N=4)	Уровень значимости p<0,05
		А	В	С	
		М±σ	М±σ	М±σ	
Тестостерон	1	32,63±24,64	16,99±10,22	11,32±3,88	
	2	29,82±22,34	17,00±7,91	16,02±3,54	
Эстрадиол	1	180,46±144,03	193,40±121,45	118,30±43,92	
	2	207,07±145,70	201,79±112,30	110,76±38,11	
Лептин	1	2,84±1,57	5,04±4,18	3,96±1,64	
	2	4,67±4,14	6,90±5,65	3,92±0,42	

По результатам обработки данных статистически значимые различия по уровню ТЗ св. были обнаружены в группах с меланхолической и тревожной ТРД (p<0,05). При первичном обследовании определялись более высокие значения ТЗ св. у пациентов с меланхолической структурой ТРД. Также выявлялись статистически значимые различия по уровню кортизола между пациентами из групп с меланхолической, тревожной ТРД и пациентами из группы с атипичной структурой (p<0,05). Более низкие средние значения кортизола при начальном обследовании выявлялись в группе пациентов с атипичной структурой ТРД (таблицы 116, 117, 118).

Сравнение гормональных показателей в процессе лечения внутри групп пациентов с различной психопатологической структурой ТРД

Далее в работе была проведена динамическая оценка гормонального статуса пациентов с ТРД в процессе лечения с учетом психопатологической структуры состояний.

Таблица 119 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД различной психопатологической структуры

Средние значения гормональных показателей у пациентов: 1 – с меланхолической ТРД (N=25) 2 – с тревожной ТРД (N=24) 3 – с атипичной ТРД (N=10)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Гормоны тиреоидной оси				
ТТГ	1	1,49±0,75	1,68±0,66	0,144
	2	1,63±1,58	1,90±1,66	0,016
	3	1,86±0,95	2,10±1,01	0,551
Т4 св.	1	13,01±3,98	11,26±3,36	0,003
	2	12,79±4,61	12,22±5,17	0,089
	3	10,09±2,23	8,68±1,67	0,049
Т3 св.	1	4,45±1,11	4,42±0,97	0,287
	2	3,74±0,95	3,94±1,03	0,357
	3	4,45±0,65	4,26±1,02	0,271
Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси				
Кортизол	1	512,79±164,87	487,77±203,80	0,101
	2	515,14±185,36	544,28±239,99	0,609
	3	361,87±67,35	415,15±171,38	0,646
ДГЭА-С	1	5,85±4,34	5,97±5,04	0,339
	2	4,51±3,13	4,41±3,33	0,755
	3	4,81±3,26	4,83±2,83	0,973
ДГЭА-С/ Кортизол	1	1,37±1,18	1,42±1,41	0,476
	2	0,98±0,68	0,99±0,90	0,941
	3	1,33±0,83	1,22±0,69	0,586
Другие гормоны				
СТГ	1	1,21±1,92	2,21±2,35	0,020
	2	1,03±1,49	1,82±2,28	0,128
	3	0,36±0,26	1,78±3,76	1,000

Таблица 120 – Сравнение половых гормонов и лептина в процессе лечения у женщин с ТРД различной психопатологической структуры

Средние значения гормональных показателей у пациентов 1 – с меланхолической ТРД (N=16) 2 – с тревожной ТРД (N=15) 3 – с атипичной ТРД (N=6)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Тестостерон	1	1,76±1,06	4,53±6,94	0,121
	2	0,90±0,66	1,98±1,94	0,133
	3	3,59±6,92	2,66±3,85	0,546
Эстрадиол	1	169,90±178,21	256,86±371,21	0,163
	2	181,15±159,80	237,48±185,95	0,041
	3	295,67±244,36	389,82±259,90	0,427
Лептин	1	12,88±8,40	15,98±10,51	0,008
	2	12,33±7,53	16,91±11,24	0,026
	3	7,20±5,17	13,04±4,72	0,109

Таблица 121 – Сравнение половых гормонов и лептина в процессе лечения у мужчин с ТРД различной психопатологической структуры

Средние значения гормональных показателей у пациентов 1 – с меланхолической ТРД (N=9) 2 – с тревожной ТРД (N=9) 3 – с атипичной ТРД (N=4)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, p
		M±σ	M±σ	
Тестостерон	1	32,63±24,64	29,82±22,34	0,260
	2	16,99±10,22	17,00±7,91	0,374
	3	11,32±3,88	16,02±3,54	0,152
Эстрадиол	1	180,46±144,03	207,07±145,70	0,307
	2	193,40±121,45	201,79±112,30	0,563
	3	118,30±43,92	110,76±38,11	0,856
Лептин	1	2,84±1,57	4,67±4,14	0,214
	2	5,04±4,18	6,90±5,65	0,127
	3	3,96±1,64	3,92±0,42	0,970

По результатам обработки данных за 6-недельный период лечения наблюдались следующие изменения. Статистически значимое увеличение значений ТТГ отмечалось в группе с ТРД с тревогой ($p < 0,05$), снижение уровня Т4 св. в группах с меланхолической ($p < 0,01$) и атипичной ТРД ($p < 0,05$), увеличение СТГ только в группе с меланхолической

ТРД ($p < 0,05$). При оценке половых гормонов и лептина статистически значимые различия определялись только у больных женского пола. В группе пациентов с тревожной ТРД отмечалось увеличение средних значений эстрадиола и лептина ($p < 0,05$), у пациентов с меланхолической структурой ТРД только увеличение уровня лептина ($p < 0,01$) (таблицы 119, 120, 121).

Оценка взаимного влияния гормональных показателей в процессе лечения в группах с ТРД различной психопатологической структуры

Следующей была проведена оценка взаимоотношений нейроэндокринных показателей исходя из клинической структуры ТРД.

Таблица 122 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД меланхолической структуры (N=25)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,61*	-0,18	0,24	-0,31	-0,15	-0,32	-0,20
Т4 св. 1	0,24	0,56*	-0,02	0,56*	0,28	-0,02	-0,25
Т3 св. 1	-0,25	0,14	0,40	0,02	0,05	0,36	0,38
Кортизол 1	0,34	0,44	0,03	0,49	0,28	-0,23	-0,41
СТГ 1	0,05	0,10	-0,33	0,53*	0,59*	-0,10	-0,24
ДГЭА-С 1	-0,31	0,04	0,15	-0,06	0,02	0,89*	0,84*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,43	-0,14	0,15	-0,25	-0,11	0,81*	0,88*

Таблица 123 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у женщин с ТРД меланхолической структуры (N=16)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	-0,13	0,43	0,05	0,32	0,13	0,68*	0,13	0,58	0,16	0,36
Эстрадиол 1	-0,24	-0,25	-0,09	-0,21	-0,07	0,23	0,69*	-0,14	0,25	0,03
Лептин 1	-0,28	0,43	0,42	-0,02	-0,31	0,23	0,09	0,21	-0,27	0,94*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

Таблица 124 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у мужчин с ТРД меланхолической структуры (N=9)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,36	0,06	0,22	0,05	0,16	0,70	0,62	0,95*	0,60	-0,29
Эстрадиол 1	0,79	-0,00	-0,37	0,25	-0,22	-0,14	-0,21	0,30	0,87*	-0,20
Лептин 1	-0,12	-0,23	-0,56	-0,64	-0,64	-0,50	-0,28	-0,57	-0,47	0,33

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В группе пациентов с ТРД меланхолической структуры положительная корреляционная связь была обнаружена между Т4 св. и кортизолом ($r=0,56$), СТГ и кортизолом ($r=0,53$). У женщин положительная корреляционная зависимость была обнаружена между тестостероном и ДГЭА-С ($r=0,68$), эстрадиолом и соотношением ДГЭА-С/кортизол ($r=0,69$). В группе мужчин с ТРД меланхолической структуры корреляционной связи между половыми гормонами и лептином до лечения и гормонами других осей через 6 недель терапии выявлено не было (таблицы 122, 123, 124, схема 14).

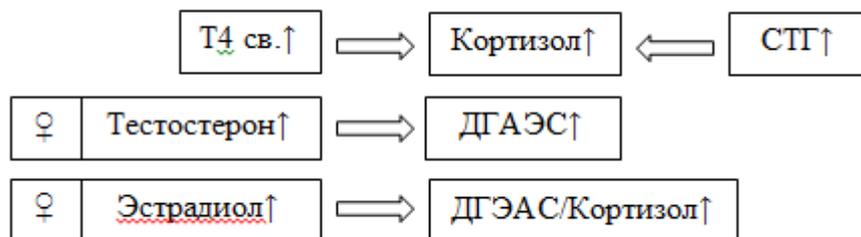


Схема 14 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД меланхолической структуры.

Таблица 125 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД с тревогой (N=24)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,41	0,54*	0,25	0,03	0,35	-0,39	-0,34
Т4 св. 1	-0,02	0,73*	-0,17	0,72*	0,13	-0,09	-0,21
Т3 св. 1	-0,03	-0,54*	0,45	-0,43	-0,51	-0,00	0,20
Кортизол 1	0,13	0,41	-0,30	0,18	0,60*	-0,04	-0,07
СТГ 1	-0,12	0,42	-0,23	0,06	0,42	-0,01	-0,05
ДГЭА-С 1	-0,34	-0,18	-0,16	-0,16	0,25	0,90*	0,81*
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,27	-0,17	0,10	-0,16	-0,07	0,79*	0,72*

Таблица 126 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у женщин с ТРД с тревогой (N=15)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,05	0,08	-0,21	0,25	-0,24	0,64	0,42	0,43	0,59	-0,24
Эстрадиол 1	-0,09	-0,13	-0,47	0,03	-0,22	0,20	0,18	-0,03	0,67*	-0,13
Лептин 1	-0,46	-0,60	0,21	0,16	-0,22	-0,33	-0,22	-0,15	-0,42	0,93*

Таблица 127 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у мужчин с ТРД с тревогой (N=9)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2	Тестостерон 2	Эстрадиол 2	Лептин 2
Тестостерон 1	0,24	0,79	-0,58	-0,07	0,42	0,41	0,38	0,82*	0,35	0,09
Эстрадиол 1	0,45	0,57	-0,62	0,35	0,40	0,41	0,13	0,04	0,94*	0,64
Лептин 1	0,20	0,50	-0,27	-0,06	0,38	0,54	0,53	0,12	0,61	0,85*

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В группе пациентов с ТРД с тревогой положительная корреляционная связь была выявлена между Т4 св. и кортизолом ($r=0,72$), ТТГ и Т4 св. ($r=0,54$), кортизолом и СТГ ($r=0,60$). Обратная корреляционная зависимость определялась между Т3 св. и Т4 св. ($r= -0,54$). В группе пациентов мужского и женского пола с ТРД с тревогой корреляционной связи между половыми гормонами, лептином и гормонами других осей выявлено не было (таблицы 125, 126, 127, схема 15).

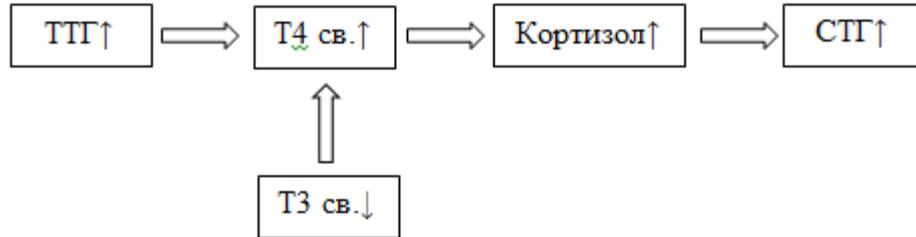


Схема 15 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД с тревогой.

Таблица 128 – Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения у пациентов с ТРД атипичной структуры (N=10)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
ТТГ 1	0,22	-0,31	-0,51	-0,09	0,56	-0,55	-0,58
Т4 св. 1	0,22	0,52	0,01	0,56	-0,07	0,51	0,20
Т3 св. 1	-0,75	0,62	0,92**	-0,48	-0,38	0,23	0,67
Кортизол 1	-0,03	0,17	-0,18	0,66	-0,25	0,15	-0,40
СТГ 1	0,64	-0,59	-0,46	-0,17	0,30	-0,67	-0,38
ДГЭА-С 1	-0,18	0,39	0,15	0,59	-0,32	0,84*	0,51
ДГЭА-С/Кортизол 1	-0,26	0,36	0,25	0,39	-0,30	0,83*	0,67

Примечание: * – уровень статистической значимости $p<0,01$.

В группе пациентов с атипичной структурой ТРД корреляционных связей между гормонами разных эндокринных осей выявлено не было (таблица 128).

Анализ изменений нейротрофического фактора при формировании терапевтической резистентности

В этой части работы были рассмотрены показатели BDNF у пациентов страдающих депрессивным расстройством. Оценка проводилась с учетом различных клинических факторов заболевания. Отдельно были проанализированы динамические изменения BDNF

в группах с ТРД и с отсутствием ТР на разных этапах исследования. Также была проведена оценка взаимного влияния гормональных показателей и BDNF.

Из общей когорты больных принимавших участие в исследовании у 24 пациентов (11 мужчин и 13 женщин) проводились заборы образцов крови для определения уровня BDNF. Биообразцы, как и при оценке гормональных показателей брались дважды при включении в исследование и по его завершении, через 6-недельный период. Клинические характеристики изучаемой группы пациентов представлены в таблице 129.

Таблица 129 – Характеристика группы обследованных пациентов для определения уровня BDNF

	Мужчины (N=11)	Женщины (N=13)	Всего (N=24)
	M±σ	M±σ	M±σ
Возраст на момент обследования, лет	40,8±10,2	42,8±13,1	41,9±11,6
Длительность заболевания, лет	7,9±7,6	8,5±10,1	8,3±8,9
Возраст манифестации заболевания, лет	33,0±11,2	34,5±11,1	33,8±10,9

Общая группа обследованных являлась гомогенной, так как при сравнении показателей приведенных клинических характеристик с учетом половой принадлежности достоверных различий обнаружено не было ($p>0,05$).

В рамках изучаемой выборки не отмечалось статистически значимых различий между показателями BDNF при первичной и при повторной оценке. До проведения терапии показатели BDNF были на уровне 14,54±4,95 нг/мл, через 6 недель лечения 14,66±4,02 нг/мл ($p=0,923$).

Далее была проведена статистическая обработка показателей BDNF с учетом таких факторов как пол, возраст на момент обследования, возраст манифестации, длительность и количество перенесенных эпизодов заболевания. По причине малочисленности выборки некоторые критерии для формирования групп отличались от той части работы, где проводилась оценка нейроэндокринных показателей.

При оценке уровня BDNF у пациентов с депрессией с учетом половой принадлежности были получены данные, представленные в таблице 130.

Таблица 130 – Сравнение уровня BDNF в процессе лечения у мужчин и женщин

	Мужчины (N=11)	Женщины (N=13)	Уровень значимости, p
	M±σ	M±σ	
BDNF при включении в исследование, нг/мл	12,23±2,64	16,48±5,56	0,032
BDNF через 6 недель терапии, нг/мл	13,09±2,99	15,99±4,41	0,079

Статистически значимые различия по уровню BDNF были выявлены у мужчин и у женщин при включении в исследование ($p < 0,05$). При повторной оценке статистически значимых различий в группах уже не определялось. В процессе лечения средние значения BDNF у мужчин увеличились, а у женщин незначительно снизились.

Далее сравнивались показатели BDNF в группах, сформированных исходя из возраста на момент обследования. В первую группу были включены пациенты в возрасте до 45 лет, во вторую группу - старше 45 лет. Данные представлены в таблице 131.

Таблица 131 – Сравнение уровня BDNF у пациентов различных возрастных групп

	До 45 лет (N=15)	Старше 45 лет (N=9)	Уровень значимости, p
	M±σ	M±σ	
BDNF при включении в исследование, нг/мл	14,17±5,97	15,14±2,70	0,652
BDNF через 6 недель терапии, нг/мл	14,06±3,70	15,67±4,56	0,355

У пациентов с депрессией разных возрастных групп не отмечалось статистически значимых различий по уровню BDNF при первичной оценке и через 6-недельный период.

Следующей была проведена оценка уровня BDNF с учетом возраста манифестации депрессивного расстройства, у пациентов с началом заболевания до и после 30 лет. Полученные данные приведены в таблице 132.

Таблица 132 – Сравнение уровня BDNF у пациентов с разным возрастом манифестации заболевания

	До 30 лет (N=12)	После 30 лет (N=12)	Уровень значимости, p
	M±σ	M±σ	
BDNF при включении в исследование, нг/мл	15,18±6,26	13,90±3,34	0,538
BDNF через 6 недель терапии, нг/мл	14,14±4,17	15,17±3,99	0,546

Статистически значимых различий по уровню BDNF в группах, разделенных по возрасту манифестации депрессивного расстройства выявлено не было.

Далее было проведено сравнение по группам в зависимости от длительности заболевания. Первую группу сформировали пациенты со стажем заболевания до 5 лет, вторую группу пациенты с длительностью более 5 лет (таблица 133).

Таблица 133 – Сравнение уровня BDNF у пациентов с разной длительностью заболевания

	Пациенты с длительностью заболевания менее 5 лет (N=11)	Пациенты с длительностью заболевания более 5 лет (N=13)	Уровень значимости, p
	M±σ	M±σ	
BDNF при включении в исследование, нг/мл	17,30±5,97	12,20±2,07	0,008
BDNF через 6 недель терапии, нг/мл	16,23±4,52	13,33±3,14	0,078

Сравнительный анализ показал, что уровень BDNF в группе пациентов с меньшей длительностью заболевания оказался выше, чем в группе пациентов с большей продолжительностью расстройства. При первичной оценке выявлялись статистически значимые различия между этими группами ($p < 0,01$), при повторной оценке различия были близкими к статистически значимым ($p = 0,078$). В процессе проведения терапии показатели BDNF в группе пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет снижались, а в группе пациентов с большей продолжительностью болезни отмечалось их повышение.

При сравнении уровня BDNF у пациентов с различным количеством перенесенных эпизодов депрессии были получены результаты, которые представлены в таблице 134.

Таблица 134 – Сравнение уровня BDNF у пациентов с разным количеством перенесенных эпизодов заболевания

	Пациенты, перенесшие 1 или 2 эпизода депрессии (N=10)	Пациенты, перенесшие 3 и более эпизодов депрессии (N=14)	Уровень значимости, p
	M±σ	M±σ	
BDNF при включении в исследование, нг/мл	17,28±6,47	12,58±2,09	0,018
BDNF через 6 недель терапии, нг/мл	16,38±4,73	13,43±3,03	0,075

В группе пациентов, которые перенесли меньшее количество депрессивных эпизодов, при первичной оценке определялись более высокие показатели BDNF ($p < 0,05$). При повторном анализе образцов крови через 6-недельный период у пациентов, которые перенесли 1 или 2 эпизода депрессии также отмечалась тенденция к более высоким значениям BDNF ($p = 0,075$).

Таким образом, в рамках обследованной когорты больных были получены следующие результаты: такие факторы как возраст на момент обследования и возраст манифестации расстройства не оказывали значимого влияния на уровень BDNF, а факторы пола, длительности и количества перенесенных эпизодов заболевания влияли на показатели данного нейротрофина.

Далее было проведено распределение пациентов по группам сравнения в зависимости от степени выраженности ТР по модели Модсли. Первую группу сформировали 8 пациентов (5 мужчин и 3 женщины) с легкой степенью ТР. Обследуемые со средней степенью ТР составили вторую группу из 8 человек (4 мужчины и 4 женщины). Из 8 пациентов (2 мужчины и 6 женщин), у которых на фоне проведения инициальной тимоаналептической терапии отмечалась полная редукция депрессивной симптоматики, была сформирована третья группа. Группу из пациентов с тяжелой степенью ТР сформировать не удалось. Данные представлены в таблице 135.

Таблица 135 – Характеристика группы пациентов с разной реакцией на проводимое лечение

	Пациенты с легкой степенью ТР (N=8)	Пациенты со средней степенью ТР (N=8)	Пациенты с отсутствием ТР (N=8)
	А	В	С
	М±σ	М±σ	М±σ
Возраст, лет	40,1±13,1	45,5±9,8	40,0±12,4
Возраст манифестации заболевания, лет	30,1 ±11,6	35,0±11,7	36,4±9,8
Длительность заболевания, лет	10,0 ±11,3	10,5±8,6	4,3±5,7

Статистически значимых различий между группами по таким характеристикам как возраст на момент обследования, возраст манифестации и длительность заболевания выявлено не было.

В процессе терапии в группах пациентов с легкой и средней степенями тяжести ТР отмечалось повышение уровня BDNF, в то время как в группе с отсутствием ТР отмечалось снижение.

Таблица 136 – Сравнение уровня BDNF у пациентов с различной степенью тяжести ТРД и с отсутствием ТР

	Пациенты с легкой степенью ТР (N=8)	Пациенты со средней степенью ТР (N=8)	Пациенты с отсутствием ТР (N=8)
	М±σ	М±σ	М±σ
BDNF при включении в исследование, нг/мл	12,71±2,48	13,21±2,53	17,68±7,12
BDNF через 6 недель терапии, нг/мл	13,76±2,94	14,25±4,12	15,97±4,95

По результатам сравнения не было выявлено статистически значимых различий между средними значениями BDNF в выделенных группах (таблица 136).

Таблица 137 – Сравнение уровня BDNF у пациентов с ТРД и с отсутствием ТР

	Пациенты с ТР (N=16)	Пациенты с отсутствием ТР (N=8)	Уровень значимости, p
	M±σ	M±σ	
BDNF до лечения, нг/мл	12,96±2,44	17,68±7,12	0,024
BDNF после лечения, нг/мл	14,01±3,47	15,97±4,95	0,269

Однако при сравнении объединенной группы пациентов с ТРД и группы пациентов с отсутствием ТР были выявлены различия при первичной оценке ($p < 0,05$). Средние значения BDNF были выше в группе пациентов с отсутствием ТР как при включении в исследование, так и по его завершении (таблица 137).

На следующем этапе было проведено сравнение BDNF у пациентов с различной психопатологической структурой депрессии. Группы были сформированы из 9 пациентов с меланхолической депрессией, 10 больных с тревожной депрессией и 5 пациентов с атипичной структурой. Данные приведены в таблице 138.

Таблица 138 – Сравнение уровня BDNF у пациентов с различной психопатологической структурой депрессии

	Меланхолическая депрессия (N=9)	Тревожная депрессия (N=10)	Атипичная депрессия (N=5)
	M±σ	M±σ	M±σ
BDNF при включении в исследование, нг/мл	14,66±2,52	15,36±7,19	12,67±2,39
BDNF через 6 недель терапии, нг/мл	15,21±4,37	14,72±4,71	13,55±1,61

По результатам сравнения не было выявлено статистически значимых различий между средними значениями BDNF в группах, разделенных по психопатологической структуре депрессивных состояний.

Далее в работе была проведена оценка взаимного влияния BDNF и показателей различных гормональных осей. Корреляционный анализ проводился в объединенной группе пациентов с ТРД, учитывая отсутствие статистически значимых различий по уровню BDNF у пациентов с разной степенью тяжести ТРД. Также оценка данных была

проведена в группе больных с отсутствием ТР. Полученные результаты представлены в таблицах 139, 140:

Таблица 139 – Взаимное влияние BDNF и различных гормонов в процессе лечения у пациентов с ТРД (N=16)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
BDNF 1	0,23	-0,04	-0,03	-0,09	0,46	0,27	0,25

Таблица 140 – Взаимное влияние BDNF и различных гормонов в процессе лечения у пациентов с отсутствием ТР (N=8)

Коэффициенты корреляции: 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения	ТТГ 2	Т4 св. 2	Т3 св. 2	Кортизол 2	СТГ 2	ДГЭА-С 2	ДГЭА-С/ Кортизол 2
BDNF 1	-0,09	-0,29	0,22	0,01	0,97*	0,37	0,49

Примечание: * – уровень статистической значимости $p < 0,01$.

В группе пациентов с ТРД статистически значимых корреляционных связей между гормональными показателями и BDNF обнаружено не было. В группе пациентов с отсутствием ТР прямая корреляционная зависимость была выявлена между BDNF и СТГ ($p < 0,01$).

Оценка взаимосвязи BDNF и половых гормонов, лептина проведена не была по причине малочисленности групп при их дополнительном разделении по половому признаку.

Модель прогноза формирования терапевтической резистентности

После проведения статистической обработки данных полученных в ходе исследования, были выделены информативные клинические и биологические показатели, которые оказывали влияние на формирование ТР при депрессивном расстройстве. Далее была поставлена задача разработки многофакторной модели прогноза с целью выявления предикторов ТР для своевременной корректировки характера и тактики проводимого лечения. Для решения поставленной задачи помимо статистического анализа, в исследовании был использован метод статусметрии. С помощью него был выполнен ряд

работ по применению математических моделей межгрупповых различий при решении задач диагностики и выбора тактики лечения в психиатрии. Данный метод позволяет провести количественный анализ межгрупповых различий у биологических объектов по достаточно большому количеству признаков (Разоренов Г.И. 1979; Разоренов Г.И., Поддубский Г.А. 1986). Точность модели оценивалась по проценту ошибочных классификаций при выполнении скользящего контроля, при котором признаки последовательно по одному исключались из выборки. При этом по оставшимся информативным показателям проводилось построение модели.

Для анализа использовались показатели, характеризующие условия формирования заболевания (клинические, нейроэндокринные факторы) в группах пациентов с ТРД и с отсутствием ТР.

По результатам статистических расчетов было выявлено, что в изучаемых группах больных отмечались значимые различия по параметрам, характеризующим течение заболевания, тяжесть актуального депрессивного эпизода, нейробиологическое функционирование. Для выделения наиболее значимой группы факторов, сочетание которых создает предпосылки для формирования ТР, была построена статусметрическая модель (1).

$$Z = B_0 + B_1 X_1 + B_2 X_2 + \dots$$

Z – есть значение функции (обобщенный интегральный показатель);

B – коэффициент позволяющий ранжировать соответствующие показатели, то есть расположить в ряд по степени уменьшения их роли;

С помощью процедуры минимизации были отобраны наиболее информативные показатели: X_1 – «количество перенесенных эпизодов заболевания»; X_2 – «показатели шкалы CGI-S»; X_3 – «уровень ДГЭА-С»; X_4 – «соотношение ДГЭА-С/кортизол»; X_5 – «уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF)».

$$Z_{\text{без ТР-ТРД}} = -5,906 - 0,135 X_1 - 1,088 X_2 + 0,020 X_3 - 0,140 X_4 + 0,714 X_5 \quad (1).$$

$Z_{\text{без ТР-ТРД}}$ – критерий межгрупповых различий у пациентов с отсутствием ТР и с ТРД. С помощью модели было получено также решающее правило классификации сопоставляемых объектов:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{если } Z_{\text{без ТР-ТРД}} > -0,722, \text{ то объект принадлежит к группе 1} \\ \text{(с отсутствием ТР),} \\ \text{если } Z_{\text{без ТР-ТРД}} < -1,299, \text{ то объект принадлежит к группе 2 (с ТРД);} \\ \text{при } -0,722 \leq Z_{\text{без ТР-ТРД}} \leq -1,299 \text{ – неопределенное решение.} \end{array} \right.$$

Анализ полученной модели показал наличие клинических и биологических признаков, на основании которых с вероятностью 75% можно прогнозировать формирование ТР, что является важным для оценки ожидаемых результатов лечения.

Учитывая достаточно значимые биологические различия функционирования организма в зависимости от половой принадлежности, были разработаны статистические модели (2, 3) формирования ТР отдельно для пациентов женского и мужского пола с включением дополнительных характеристик (показателей половых гормонов, лептина).

Также с помощью процедуры минимизации были отобраны 5 наиболее информативных показателей для группы пациентов женского пола: X_1 – «уровень ТЗ св.»; X_2 – «уровень тестостерона»; X_3 – «уровень эстрадиола»; X_4 – «уровень лептина»; X_5 – «уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF)».

$$Z_{\text{без ТР-ТРД}} = -17,002 + 1,463 X_1 + 0,130 X_2 + 0,006 X_3 - 0,293 X_4 + 0,637 X_5 \quad (2).$$

$Z_{\text{без ТР-ТРД}}$ – критерий межгрупповых различий у женщин с отсутствием ТР и с ТРД. С помощью модели было получено также решающее правило классификации сопоставляемых объектов:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{если } Z_{\text{без ТР-ТРД}} > -0,366, \text{ то объект принадлежит к группе 1} \\ \text{(с отсутствием ТР),} \\ \text{если } Z_{\text{без ТР-ТРД}} < -1,532, \text{ то объект принадлежит к группе 2 (с ТРД);} \\ \text{при } -0,366 \leq Z_{\text{без ТР-ТРД}} \leq -1,532 \text{ – неопределенное решение.} \end{array} \right.$$

Анализ модели показал наличие биологических признаков, на основании которых с вероятностью 85% можно прогнозировать формирование ТР у пациентов женского пола.

У мужчин с помощью методики минимизации были отобраны также 5 наиболее информативных показателей: X_1 – «количество перенесенных эпизодов заболевания»; X_2 – «уровень кортизола»; X_3 – «уровень тестостерона»; X_4 – «уровень лептина»; X_5 – «уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF)».

$$Z_{\text{без ТР-ТРД}} = -20,249 - 0,351 X_1 - 0,007 X_2 + 0,030 X_3 + 0,996 X_4 + 1,219 X_5 \quad (3).$$

$Z_{\text{без ТР-ТРД}}$ – критерий межгрупповых различий у мужчин с отсутствием ТР и с ТРД. С помощью модели было получено решающее правило классификации сопоставляемых объектов:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{если } Z_{\text{без ТР-ТРД}} > -1,240, \text{ то объект принадлежит к группе 1} \\ \text{(с отсутствием ТР),} \\ \text{если } Z_{\text{без ТР-ТРД}} < -2,314, \text{ то объект принадлежит к группе 2 (с ТРД);} \\ \text{при } -1,240 \leq Z_{\text{без ТР-ТРД}} \leq -2,314 \text{ – неопределенное решение.} \end{array} \right.$$

Анализ модели показал наличие клинических и биологических признаков, на основании которых с вероятностью 90% можно прогнозировать формирование ТР у пациентов мужского пола.

После разработки модели прогноза формирования ТР при депрессии была проанализирована весомость вклада каждого признака включенного в модель. Удельный вес признака оценивался исходя из абсолютной величины и знака коэффициента, ранжировавшего соответствующий показатель (В). Знак коэффициента отражает, какой группе пациентов более характерен данный признак: положительный – пациентам с отсутствием ТР, отрицательный – с ТР.

Положительный ряд показателей составляли следующие признаки:

- уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF);
- уровень ДГЭА-С.

Соответственно более высокий уровень нейротрофического фактора мозга и ДГЭА-С чаще встречался у пациентов с отсутствием ТР.

Отрицательные значения коэффициента (В) характерны для пациентов с ТРД:

- показатели шкалы CGI-S;
- соотношение ДГЭА-С/кортизол;
- количество перенесенных эпизодов заболевания.

Таким образом, более высокие значения баллов по шкале CGI-S, показатель соотношения ДГЭА-С/кортизол и большее количество перенесенных эпизодов депрессии оказались свойственными пациентам с ТРД.

Также отдельно были построены модели прогноза формирования ТР для пациентов женского и мужского пола с учетом значительно различающихся дополнительных признаков – уровня половых гормонов, лептина.

У женщин положительные значения коэффициента (В) были у следующих показателей:

- уровень Т3 св.;
- уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF);
- уровень тестостерона;
- уровень эстрадиола.

Отрицательное значение коэффициента (В) отмечалось по уровню лептина.

Соответственно более высокие значения Т3 св., нейротрофического фактора мозга, тестостерона, эстрадиола чаще встречались у женщин с отсутствием ТР, а более высокий уровень лептина у больных с ТРД.

У мужчин положительные значения коэффициента (В) были у следующих показателей:

- уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF);
- уровень лептина;
- уровень тестостерона.

Отрицательные значения коэффициента:

- количество перенесенных эпизодов заболевания;
- уровень кортизола.

Таким образом, более высокие значения нейротрофического фактора мозга, лептина, тестостерона, чаще встречались у мужчин с отсутствием ТР, а большая частота перенесенных депрессивных эпизодов и более высокий уровень кортизола у больных с ТРД.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клинические факторы, влияющие на формирование ТРД

По литературным данным от 50 до 60% пациентов не достигают значимого улучшения психического состояния на фоне терапии антидепрессантами (Souery D. et al., 1999). По результатам различных исследований было подтверждено, что основными клиническими факторами, влияющими на формирование ТР, являются тяжесть депрессивной симптоматики, хроническое течение заболевания и коморбидные расстройства. Результаты проведенного исследования также подтвердили влияние длительности и количества перенесенных эпизодов, как фактора хронического течения заболевания, на формирование ТР. У пациентов с меньшей длительностью заболевания и меньшим количеством перенесенных депрессивных эпизодов реже отмечалось формирование ТР ($p < 0,05$).

У женщин в 2 раза более высок риск развития депрессии по сравнению с мужчинами (Kessler R.C. et al., 2003). Уязвимость к депрессии у женщин наиболее значимо проявляется в периоды деторождения и в более позднем возрасте при наступлении менопаузы, что предположительно обусловлено колебаниями половых гормонов. В проведенной работе у пациентов женского пола старшей возрастной группы была выявлена тенденция к формированию ТР ($p = 0,059$). В рамках исследования не было подтверждено влияния на формирование ТР таких характеристик как возраст пациентов мужского пола и возраст манифестации депрессивного расстройства.

Для оценки степени тяжести ТР в работе использовалась модель Модсли. Данная модель позиционируется создателями как многомерная, в отличие от аналогов, в ней

отражены не только терапевтические, но и клинические факторы, оказывающие влияние на выраженность ТР. Тяжесть симптомов депрессии и длительность течения эпизода заболевания включены в модель Модсли, в то же время базовым параметром, в отношении удельного вклада в итоговый балльный показатель, остается количество последовательно проведенных курсов терапии антидепрессантами. В ходе исследования была проведена оценка влияния различных факторов заболевания на степень тяжести ТР. Было обнаружено, что все выделенные в работе факторы (пол, возраст, длительность и возраст манифестации заболевания, количество перенесенных депрессивных эпизодов) не оказывали влияния на уровень ТР. Несмотря на то, что эффективность модели Модсли была подтверждена в ходе проспективных исследований и показала значительную взаимосвязь с персистирующей депрессией (Fekadu A. et al., 2009), представляется, что общий балльный показатель степени тяжести не отражает в полной мере клинической сущности терапевтически резистентных депрессивных состояний.

Широкое признание получило представление о депрессивном расстройстве, как о заболевании, имеющем нейробиологическую основу. Некоторыми авторами предлагается оценивать ТРД с учетом психопатологической структуры, учитывая, что депрессивные состояния различаются как по клиническим проявлениям, так и по специфичности патофизиологических нарушений (Antonijevic I.A., 2006, Незнанов Н.Г. и др., 2013). В проведенной работе были выявлены статистически значимые различия по возрасту на момент обследования и по количеству перенесенных депрессивных эпизодов у пациентов с различной психопатологической структурой ТРД. Атипичная ТРД чаще встречалась у пациентов более молодого возраста (до 45 лет), для больных старшей возрастной группы характерной была меланхолическая и тревожная симптоматика в структуре ТРД ($p < 0,05$). Также у пациентов с большим количеством перенесенных эпизодов заболевания чаще встречалась тревожная структура ТРД, чем меланхолическая ($p < 0,05$).

2. Оценка уровня терапевтической резистентности при депрессиях различной психопатологической структуры

В ходе исследования была проведена оценка уровня ТР по модели Модсли у пациентов с различной психопатологической структурой ТРД. По результатам сравнения статистически значимых различий между группами с тревожной, меланхолической и атипичной ТРД определено не было. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что депрессивное состояние любой структуры может оказаться невосприимчивым к проводимой терапии, вне зависимости от ведущей клинической симптоматики. Вместе с тем существует сложность при попытке выделения определенной психопатологической структуры депрессии, так как отсутствуют действительно специфические симптомы.

Любые из представленных в диагностических подходах депрессивные проявления, могут в той или иной мере, присутствовать при любом подтипе депрессии и выраженность этих симптомов может варьироваться в разные периоды времени. Таким образом, некоторые авторы достаточно условно признают выделение структуры депрессии, основанное на клинических проявлениях, отраженных в критериях DSM-IV (Parker G., 2007).

3. Выделение информативных гормональных показателей с учетом клинических факторов, оценка их динамических изменений и взаимного влияния в процессе лечения

3.1 В группах с ТРД и с отсутствием терапевтической резистентности

В настоящее время ТРД представляется мультифакторным феноменом, который обусловлен различными нейробиологическими нарушениями. Поиск маркерных изменений свойственных ТРД представляет интерес для современной психиатрии, так как может помочь в определении прогноза течения заболевания и выборе адекватных стратегий лечения. В контексте изучения ТРД представляется целесообразным анализ ранее выявленных при депрессии нарушений на нейроэндокринном уровне в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-половой осях и ряде других гормональных показателях.

В проведенном исследовании при сравнении гормональных показателей по основным осям, у пациентов с ТРД и с отсутствием ТР были выявлены статистически значимые различия только в отношении свободной фракции Т3. Уровень Т3 св. был выше у больных с отсутствием ТР по окончании исследования ($p < 0,05$). При сравнении не рассматривались половые гормоны по причине относительной малочисленности пациентов и необходимости дополнительного выделения групп на основании половой принадлежности.

На сегодняшний день в повседневной клинической практике присоединение тиреоидных гормонов к традиционной терапии антидепрессантами не является распространенным способом преодоления ТР, однако назначение во многих случаях позволяет улучшить клиническое состояние пациентов. По мнению Jackson I.M. использование Т3 представляется более эффективным и в 25 % случаев приносит благоприятные результаты, так как при рекуррентном депрессивном расстройстве было выявлено снижение конверсии Т4 в Т3. Эти данные подтверждают результаты, полученные Joffe R.T. и Singer W. (1990) при проведении двойного слепого исследования, продемонстрировавшего большую эффективность применения Т3 по сравнению с Т4 у больных с депрессией (53% против 19%). Обнаружено, что Т3 (5-50 мкг/сутки) может одновременно усиливать и ускорять терапевтический ответ на трициклические

антидепрессанты, в том числе у больных, невосприимчивых к лечению (Jackson I.M., 1996; Fava M., 2000; Joffe R.T., Sokolov S.T., 2000; Altshuler L.L. et al., 2001, Cooper-Kazaz R. et al., 2007). Терапевтическое действие Т3 может быть обусловлено влиянием на постсинаптические β -адренорецепторы, что приводит к повышению норадренергической нейротрансмиссии. Тесно взаимосвязаны серотонинергическая система и гормоны ГГТ-оси в патогенезе депрессивных нарушений. Уменьшение Т3, являющегося метаболически активным гормоном щитовидной железы, приводит к снижению синтеза серотонина в головном мозге и усугубляет депрессию. Таким образом, повышение концентрации Т3 в ЦНС предположительно может являться одним из факторов, способствующих нормализации уровня серотонина в головном мозге у пациентов, страдающих депрессией (Bahls S.V. et al., 2004). Обращает на себя внимание тот факт, что во многих исследованиях эффективность Т3 становилась выше по мере увеличения общего количества пациентов женского пола, принимавших участие в исследованиях (Altshuler L.L. et al., 2001).

При оценке динамических изменений гормональных показателей на протяжении 6 недельного периода исследования в когорте больных с ТРД отмечалось повышение уровня ТТГ ($p < 0,01$), СТГ ($p < 0,01$) и снижение свободной фракции Т4 ($p < 0,001$). В процессе лечения у пациентов с отсутствием ТР отмечалось только снижение уровня Т4 св. ($p < 0,05$). На основании полученных результатов можно сделать предположение, что у пациентов с феноменом ТРД в процессе лечения наблюдались более выраженные колебания гормональных показателей по сравнению с пациентами с отсутствием ТР.

По результатам внутригрупповой оценки взаимного влияния гормонов в процессе лечения, у пациентов с отсутствием ТР были обнаружены корреляционные связи только между показателями в рамках одних и тех же гормональных осей на разных этапах исследования. У больных с ТРД с высокой степенью достоверности определялись корреляционные зависимости между гормонами разных нейроэндокринных осей. Основные взаимосвязи были выявлены между гормонами гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осей. Положительная корреляционная связь определялась между Т4 св. и кортизолом ($p < 0,01$), Т3 св. и соотношением ДГЭА-С/кортизол ($p < 0,01$). Активация ГГН-оси при депрессии снижает функциональную активность ГГТ-оси на уровне гипоталамуса (Fliers E. et al., 2006). В периферических тканях замедляется конверсия относительно неактивного Т4 в биологически активный Т3 (Duick D.S., Wahner H.W., 1979; Benker G. et al., 1990; Roelfsema F. et al., 2009). Данный механизм может быть обусловлен гиперкортизолемией и теоретически может служить для необходимого сохранения энергии и ресурсов в

непредсказуемой для организма стрессовой среде заболевания. Соответственно активный тиреоидный гормон Т3 может влиять на показатель соотношения ДГЭА-С/кортизол за счет снижения уровня кортизола.

3.2 В группах с ТРД различной степени тяжести

По результатам сравнения нейроэндокринных показателей в группах, разделенных по степени тяжести ТР (модель Модсли), с учетом различных клинических факторов, был выявлен ряд различий. У пациентов женского пола, преимущественно старшей возрастной группы, с более тяжелой степенью ТР на всех этапах исследования определялся более высокий уровень лептина ($p < 0,01$). При депрессии с колебанием уровня лептина связывают изменение массы тела. Представляется, что полученные в работе результаты обусловлены, в большей степени влияем фармакогенного фактора, за счет увеличения веса на фоне интенсивно и длительно проводимого лечения различными группами психотропных препаратов.

Для мужчин со среднетяжелой степенью ТР были характерны более высокие показатели ДГЭА-С и соотношения ДГЭА-С/кортизол к окончанию лечения ($p < 0,05$). В группе пациентов с наиболее длительным течением заболевания у пациентов с легкой ТР наблюдались более высокие значения ТТГ по сравнению с больными со среднетяжелой ТР при первичном обследовании ($p < 0,01$). Не было подтверждено, что такие клинические факторы как возраст манифестации и количество перенесенных эпизодов заболевания оказывают влияние на гормональные показатели пациентов с ТРД различной степени тяжести.

При динамической оценке гормональных показателей за 6-недельный период лечения в группах, различавшихся по степени тяжести ТР, с учетом клинических факторов, также как и в объединённой группе пациентов с ТРД прослеживался ряд стойко повторявшихся изменений (повышение уровня ТТГ и СТГ, снижение Т4 св.) без определенного преобладания нейроэндокринных изменений в какой-либо из подгрупп. У пациентов женского пола на фоне лечения определялось статистически значимое повышение показателей лептина как в группе с легкой ($p < 0,05$), так и со среднетяжелой ТР ($p < 0,01$). У мужчин с ТРД уровень лептина в процессе проводимой терапии статистически значимо не менялся. Изменения уровня эстрадиола у женщин в процессе исследования можно оценивать достаточно условно, учитывая естественные колебания гормона в различные периоды менструального цикла и влияние фармакогенного фактора.

При оценке гормональных взаимоотношений в группах, с различной степенью тяжести ТР большее количество корреляционных связей определялась у пациентов с легкой ТР. Полученные результаты могли быть обусловлены большей восприимчивостью

эндокринной системы к влиянию клиничко-терапевтических факторов заболевания. Менее значимые гормональные изменения у пациентов со среднетяжелой ТР предположительно могли быть связаны с определенными адаптационными процессами на нейроэндокринном уровне при более длительном и тяжелом течении заболевания.

Также у пациентов с легкой ТР были выявлены взаимосвязи между СТГ и гормонами гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осей. С биологической точки зрения взаимное влияние вышеперечисленных гормонов у этой группы пациентов может быть объяснено едиными механизмами их действия, направленными на процессы активации клеточного метаболизма при состоянии, когда организм находится в стрессовых условиях болезни. При реакции на острый стресс, как и при единовременном введении высоких дозировок глюкокортикоидов может отмечаться транзиторное повышение уровня СТГ в плазме крови (Casanueva F.F. et al., 1990). Однако длительная активация ГГН-оси ведет к супрессии секреции гормона роста (Dieguez C. et al., 1988; Bргуера V. et al., 1990). Снижение уровня гормона роста при хроническом стрессе связано с перенаправлением питательных веществ и жизненно важных субстратов для сохранения адаптационных возможностей организма в состоянии болезни.

При оценке эндокринных взаимоотношений у пациентов с ТРД с учетом полового фактора, и у женщин и у мужчин были выявлены прогнозируемые корреляционные связи между гормонами гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осей и гормонами гипоталамо-гипофизарно-половой оси. Однако в отличие от других исследований в проведенной работе не определялось с высокой степенью достоверности влияния глюкокортикоидов (кортизола) на угнетение синтеза половых стероидных гормонов (Rivier C. et. al, 1986; MacAdams M.R. et al., 1986; Rabin D.S. et al., 1990; Chand D., Lovejoy D.A., 2011). В группах с ТРД различной степени тяжести с учетом таких клинических характеристик как возраст на момент обследования и возраст манифестации заболевания, прослеживались однотипные корреляционные взаимосвязи между гормонами, уже описанные в работе выше. Различия в группах выявлялись по количеству перенесенных эпизодов заболевания и длительности расстройства. У пациентов с большим стажем заболевания и большим количеством перенесенных депрессивных эпизодов определялись более выраженные взаимосвязи между гормонами различных осей. Таким образом, можно сделать предположение о том, что при ТРД определенный дисбаланс в функционировании эндокринной системы нарастает по мере прогрессирования заболевания.

3.3 В группах с ТРД различной психопатологической структуры

По результатам сравнения гормональных показателей у пациентов с ТРД различной психопатологической структуры статистически значимые различия были обнаружены в группах с меланхолической и тревожной ТРД по уровню свободной фракции ТЗ. При первичном обследовании определялись достоверно более высокие значения ТЗ св. у пациентов с меланхолической ТРД ($p < 0,05$). Также выявлялись статистически значимые различия по уровню кортизола у пациентов с меланхолической, тревожной и больных с атипичной структурой ТРД. Более низкие средние значения кортизола при начальном обследовании выявлялись в группе пациентов с атипичной структурой ТРД ($p < 0,05$). Оценка влияния выделенных в работе клинических факторов, на изменения гормональных показателей у пациентов с различной психопатологической структурой ТРД, не проводилась по причине малочисленности групп сравнения.

В динамике терапевтического процесса за 6-недельный период наблюдалось статистически значимое увеличение ТТГ в группе пациентов с ТРД с тревогой ($p < 0,05$), снижение уровня Т4 св. в группах с меланхолической ($p < 0,01$) и атипичной ТРД ($p < 0,05$), увеличение СТГ только в группе с меланхолической ТРД ($p < 0,05$). При оценке половых гормонов и лептина статистически значимые различия определялись только у пациентов женского пола. В группе больных с тревожной ТРД отмечалось увеличение средних значений эстрадиола и лептина ($p < 0,05$), у пациентов с меланхолической структурой ТРД увеличение уровня лептина ($p < 0,01$).

В группах, сформированных на основании психопатологической структуры депрессии, у пациентов с меланхолической и тревожной ТРД выявлялись примерно схожие взаимоотношения между гормонами различных осей, а у больных с атипичной структурой данных взаимосвязей установлено не было. Полученные результаты в какой-то мере могут подтверждать, что гормональной дисрегуляции при ТРД сопутствует определенная психопатологическая симптоматика, которая может характеризоваться выраженностью витальных проявлений или соматическими компонентами депрессии.

4. Оценка BDNF при формировании терапевтической резистентности

В процессе проведённой работы было выявлено, что уровень BDNF различается у пациентов с депрессией мужского и женского пола. Обнаруженные различия по уровню BDNF в группах могут быть обусловлены влиянием половых гормонов. Однако в рамках проведенной работы оценить влияние половых гормонов на BDNF не удалось по причине небольшого количества обследованных пациентов. В литературе приводятся данные о положительном эффекте, который оказывает эстрадиол на экспрессию BDNF в

гиппокампе (Harte-Hargrove L.C. et al., 2013). Таким образом, более высокие показатели BDNF у пациентов женского пола в выборке могут быть обусловлены этим фактором.

Более низкие показатели BDNF были зафиксированы в группе пациентов с большей продолжительностью и большим количеством перенесенных эпизодов заболевания, что соответствует данным о сопутствующих субстратных изменениях в гиппокампальных отделах головного мозга по мере прогрессирования расстройства. В ЦНС белок нейротрофического фактора мозга и его основной рецептор *trkB* преимущественно представлены в гиппокампальных отделах головного мозга. В ряде научных работ было выявлено, что BDNF оказывает воздействие на структуру, функции и пластичность гиппокампальных нейронов через активацию *trkB*-рецепторов (Waterhouse E.G., Xu B., 2009; Cohen-Cory S. et al., 2010; Cowansage K.K. et al., 2010; Yoshii A., Constantine-Paton M., 2010). В некоторых исследованиях нарушение регуляции BDNF непосредственно связывают с заболеваниями, в которые вовлечена гиппокампальная область (Scharfman H.E., MacLusky N.J., 2006, 2008; Arancio O., Chao M.V., 2007; Tapia-Arancibia L. et al., 2008; Zuccato C., Cattaneo E., 2009; Castren E., Rantamaki T., 2010; Allen S.J. et al., 2011; Autry A.E., Monteggia L.M., 2012; Balaratnasingam S., Janca A., 2012). Также было сделано предположение о том, что уменьшение объема гиппокампа коррелирует со снижением экспрессии BDNF (Taylor S.M., 2008; Blugeot A. et al., 2011).

Интересные данные получены в отношении уровня BDNF у пациентов с различной выраженностью ТР. Уровень BDNF оказался выше у пациентов с отсутствием ТР по сравнению с пациентами с ТРД. Полученные данные с одной стороны подтверждают гипотезу о том, что пациенты с более низким уровнем BDNF уязвимы в отношении развития резистентности к лечению. У пациентов с ТРД в проведенной работе длительность заболевания оказалась значительно выше, чем в группе пациентов с отсутствием ТР. Более низкий уровень BDNF может свидетельствовать о прогрессивности болезненного процесса, большей вовлеченности гиппокампальных нарушений и снижении терапевтической чувствительности.

Однако с другой стороны не исключается, что снижение уровня BDNF может происходить в процессе заболевания и отражать особенность биологических процессов, учитывая возможное наличие специфического генотипа приводящего к сниженной активности BDNF и таким образом к формированию ТРД (O'Reilly R.L. et al., 1994; Laje G. et al., 2007). В настоящее время осуществляются попытки идентифицировать гены риска в отношении предрасположенности к развитию ТРД. Обнаружено, что определенные функциональные полиморфизмы BDNF могут играть решающую роль в патофизиологии терапевтического ответа при лечении различными антидепрессантами

(Tsai S.J. et al., 2003; Anttila S. et al., 2007; Kang R. et al., 2010; Zou Y.F. et al., 2010). Возможно, именно этот факт может объяснить и полученное в представленном исследовании противоречие: у пациентов без ТРД уровень BDNF выше в активной фазе заболевания, но в процессе терапии происходит снижение значения этого показателя. В случае терапевтически резистентного состояния напротив - низкий уровень BDNF до начала терапии и его повышение в процессе лечения. На основании полученных результатов, сделано предположение о том, что более высокий уровень BDNF у пациентов без ТРД отражает потенциальные компенсаторные механизмы и свидетельствует о более глубоких «резервных» возможностях организма.

Полученные в исследовании данные о более низком уровне BDNF у пациентов с ТРД, и более высоких его значения у пациентов с хорошей терапевтической реактивностью делает возможным говорить о целесообразности использования аугментационной нейропротективной терапии на начальных этапах заболевания с целью восстановления компенсаторных возможностей нервной системы.

В работе были получены данные, что уровень BDNF у пациентов с различной клинической структурой депрессивных состояний не отличался. Таким образом, можно сделать заключение, что психопатологические особенности депрессии и возможно сопутствующие им специфические гормональные изменения в целом не повлияли на уровень BDNF. Однако в литературе описывается и подтверждается в настоящей работе, что у пациентов с меланхолической и тревожной депрессией отмечаются более высокие значения кортизола. Гиперкортизолемиа предположительно ведет к нейродегенеративным изменениям гиппокампальной области и соответственно предполагается, что уровень BDNF у этих пациентов должен быть ниже, чем у больных с атипичной структурой депрессии. Полученные в работе результаты могут быть обусловлены маленькой выборкой обследованных больных.

При оценке взаимосвязей BDNF с различными гормонами статически значимая положительная корреляционная связь была выявлена между BDNF и СТГ у пациентов с отсутствием ТР ($p < 0,01$). Полученные результаты могут указывать на влияние определенных анаболических процессов в организме, сопряженных с более высоким уровнем СТГ у пациентов с хорошей лекарственной реактивностью, на показатели BDNF и функциональное состояние ЦНС в целом. Отсутствие подобной взаимосвязи у пациентов с ТРД может быть связано с преобладанием катаболических реакций при более длительном и резистентном течении заболевания.

5. Модель прогноза терапевтической чувствительности, на основании клинических и нейроэндокринных показателей

Набор статистически значимых клинических признаков, оказывавших влияние на формирование ТР при депрессии, можно разделить на 3 группы:

- 1) признак, характеризующий течение заболевания (количество перенесенных эпизодов);
- 2) признак, характеризующий тяжесть актуального депрессивного эпизода (на основании оценки по шкале CGI-S);
- 3) признаки, характеризующие биологическое функционирование, преимущественно на нейроэндокринном уровне (показатели различных гормонов и нейротрофического фактора мозга).

Если подвести итог, то во всех представленных моделях встречались одинаковые показатели, которые можно считать наиболее информативными. К основным факторам, оказывавшим влияние на формирование ТРД можно отнести количество перенесенных эпизодов депрессии и уровень BDNF. Во всех моделях для пациентов с ТРД было характерно большее количество перенесенных эпизодов заболевания и более низкий уровень нейротрофического фактора мозга. Помимо этого, у пациентов мужского и женского пола на формирование ТР достаточно значимое влияние оказывали показатели половых гормонов, у пациентов с ТРД отмечался более низкий их уровень. Также на формирование ТР оказывали влияние гормоны глюкокортикоидной сети (кортизол, ДГЭА-С). Показатель шкалы CGI-S, при формировании ТР может быть рассмотрен достаточно условно, так как при ранговой оценке по данной психометрической методике у специалистов может присутствовать определенный субъективизм. В отношении лептина были получены противоречивые результаты. У больных женского пола повышенный уровень лептина был характерен для ТРД, у пациентов мужского пола, наоборот, для отсутствия ТР. Предположительно при ТРД все-таки отмечается тенденция к повышению уровня лептина. Модель прогноза для мужчин нуждается в дополнительной проверке на более крупных выборках больных, ввиду малочисленности пациентов с отсутствием ТР.

На основании материала исследования, выделенные в разработанных моделях признаки, являются ведущими клинико-биологическими факторами феномена ТРД, что позволяет говорить о прогнозе формирования ТР, как об интегральной характеристике, зависящей от комплексного влияния отдельных проявлений болезненного процесса.

ВЫВОДЫ

1. На формирование терапевтической резистентности у пациентов с депрессивным расстройством оказывает влияние течение заболевания. Длительность болезни и количество перенесенных депрессивных эпизодов увеличивает риск формирования терапевтической резистентности.

2. Оценка степени тяжести терапевтической резистентности на основании балльного показателя модели Модели не отражает в полной мере клинической и биологической сущности феномена. Клинические факторы заболевания не оказывают влияния на степень тяжести терапевтической резистентности. Знаковых отличий в нейроэндокринном статусе пациентов с разной степенью тяжести терапевтической резистентности не определяется. Отличия по уровню ДГЭА-С и соотношению ДГЭА-С/кортизол у мужчин, лептина у женщин носят относительный характер, подчеркивая в большей степени специфичность механизмов формирования терапевтической резистентности в зависимости от пола.

3. Выявлены различия в гормональном статусе пациентов с ТРД и с отсутствием терапевтической резистентности. При этом различия определяются не в абсолютных значениях показателей, а во взаимоотношениях между гормонами разных осей. У пациентов с отсутствием терапевтической резистентности взаимосвязи обнаруживаются между гормональными показателями в рамках одних и тех же осей. У пациентов с терапевтической резистентностью выявляется взаимное влияние гормонов ГГТ, ГГН и ГПП-осей, что указывает на более выраженную дизрегуляцию эндокринной системы.

4. BDNF, как интегрирующий показатель, влияет на формирование терапевтической резистентности при депрессии вне зависимости от половой принадлежности. Более низкий уровень BDNF выявляется у пациентов с большей продолжительностью заболевания и с большим количеством перенесенных эпизодов заболевания, что можно рассматривать в качестве неблагоприятного фактора, способствующего формированию терапевтической резистентности.

5. Модель прогноза формирования терапевтической резистентности, разработанная на основании клинико-биологических показателей, может применяться в практической деятельности врачей, для выбора более активной тактики лечения у труднокурабельных пациентов. Модель отражает половые различия в формировании терапевтической резистентности. Помимо гормонов ГПП-оси и BDNF, у женщин на риск формирования терапевтической резистентности наибольшее влияние оказывает функционирование ГГТ-оси и повышение уровня лептина, у мужчин – функционирование ГГН-оси.

6. Целесообразно подходить к выделению ТРД, как к особому виду депрессии, который характеризуется выраженными изменениями на биологическом уровне, высокопрогредиентным характером течения и неблагоприятным прогнозом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
2. Белкин А. И. Нервно-психические нарушения при заболеваниях щитовидной железы / А. И. Белкин. – М.: Медицина, 1973. – 230 с.
3. Дедов И. И. Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. – М.: Гэотар-медиа, 2007. – 432 с.
4. Калинин А. П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / А. П. Калинин, С. В. Котов. – М.: Медицина, 2001. – 272 с.
5. Козловский В. Л. Лекарственная резистентность в психиатрии – проблема патофизиологии или фармакологии? / В. Л. Козловский // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 1. – С. 85–89.
6. Кочетков Я. А. Анаболический баланс при депрессии: влияние коаксила / Я. А. Кочетков, К. В. Бельтикова, Л. Н. Горобец // Журнал психиатрии и неврологии им. С. С. Корсакова. – 2006. – № 10. – С. 47–51.
7. Лавин Н. Эндокринология / под ред. Н. Лавина; пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 1128 с. – (Зарубежные практические руководства по медицине).
8. Мазо Г. Э. Терапевтически резистентные депрессии / Г. Э. Мазо, Н. Г. Незнанов. – СПб.: Береста, 2012. – 448 с.
9. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: Учебник: В 2 т. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл: пер. с англ. – М.: Мир, 2004. – Т. 2. – 414 с.
10. Незнанов Н. Г. От разработки эндофеноменологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии / Н. Г. Незнанов, Г. Э. Мазо, С. Н. Козлова, А. С. Крижановский // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 2–7.
11. Разоренов Г. И. Математические методы анализа чувствительности организма к комбинированному действию комплекса факторов / Г. И. Разоренов // Математические методы в эпидемиологии и микробиологии: сб. трудов НИИЭМ им. Пастера. – Л., 1979. – Т. 51. – С. 12–23.
12. Разоренов Г. И. Автоматизированная количественная оценка и анализа состояния организма (медицинская статусметрия) / Г. И. Разоренов, Г. А. Поддубский. – Л.: Препринты ЛИИАН, 1986. – Ч. 2. – 48 с.
13. Сапронов Н. С. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и мозг / Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова. – СПб.: Лань, 2002. – 184 с.

14. Семененя И. Н. Функциональное значение щитовидной железы / И. Н. Семененя // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, № 2. – С. 41–55.
15. Alhaj H. A. Effects of DHEA administration on episodic memory, cortisol and mood in healthy young men: a double-blind, placebo-controlled study / H. A. Alhaj, A. E. Massey, R. H. McAllister-Williams // *Psychopharmacology*. – 2006. – Vol. 188. – P. 541–551.
16. Allen S. J. The neurotrophins and their role in Alzheimer's disease / S. J. Allen, J. J. Watson, D. Dawbarn // *Curr. Neuropharmacol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 559–573.
17. Altshuler L. L. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature / L. L. Altshuler, M. Bauer, M. Frye et al. // *Am. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – P. 1617–1622.
18. Anacker C. The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? / C. Anacker, P. A. Zunzain, A. Cattaneo et al. // *Psychoneuroendocrinology*. – 2011. – Vol. 36. – P. 415–425.
19. Angelucci F. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models / F. Angelucci, S. Brene, A. A. Mathe // *Mol. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 10. – P. 345–352.
20. Antonijevic I. A. HPA axis and sleep: identifying subtypes of major depression / I. A. Antonijevic // *Stress*. – 2008. – Vol. 11. – P. 15–27.
21. Antonijevic I. A. Depressive disorders – Is it time to endorse different pathophysiologies? / I. A. Antonijevic // *Psychoneuroendocrinology*. – 2006. – Vol. 31 (1). – P. 1–15.
22. Anttila S. Interaction between 5-HT1A and BDNF genotypes increases the risk of treatment-resistant depression / S. Anttila, K. Huuhka, M. Huuhka et al. // *J. Neur. Transmission*. – 2007. – Vol. 114. – P. 1065–1068.
23. Arancio O. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia / O. Arancio, M. V. Chao // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 325–330.
24. Autry A. E. M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders / A. E. Autry, L. M. Monteggia // *Pharmacol. Rev.* – 2012. – Vol. 64. – P. 238–258.
25. Bahls S. V. The relation between thyroid function and depression: a review / S. V. Bahls, de G. A. Carvalho // *Rev. Bras. Psiquiatr.* – 2004. – Vol. 26 (1). – P. 41–49.
26. Balaratnasingam S. Brain derived neurotrophic factor: a novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders / S. Balaratnasingam, A. Janca // *Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 134. – P. 116–124.
27. Bao A. M. Colocalization of corticotropin-releasing hormone and oestrogen receptor- in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in mood disorders / A. M. Bao, A. Hestiantoro, E. J. W. van Someren et al. // *Brain*. – 2005. – Vol. 128. – P. 1301–1313.

28. Barrett-Connor E. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, obesity, waist–hip ratio, and noninsulin-dependent diabetes in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study / E. Barrett-Connor E. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81 (1). – P. 59–64.
29. Bartalena L. Nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge and the TSH response to TSH-releasing hormone: dissociates behavior in untreated depressives / L. Bartalena, G. F. Placidi, E. Martino et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 71. – P. 650–655.
30. Bauer M. C. Thyroid hormones and the central nervous system in affective illness: interactions that may have clinical significance / M. C. Bauer, P. C. Whybrow // *Integ. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 6. – P. 75–100.
31. Baumeister H. Meta-review of depressive subtyping models / H. Baumeister, G. Parker // *J. Affect. Disord.* – 2012. – Vol. 139. – P. 126–140.
32. Benker G. TSH secretion in Cushing’s syndrome: relation to glucocorticoid excess, diabetes, goitre, and the ‘sick euthyroid syndrome / G. Benker, M. Raida, T. Olbricht et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 1990. – Vol. 33. – P. 777–786.
33. Berlim M. T. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials / M. T. Berlim, G. Turecki // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2007b. – Vol. 17 (11). – P. 696–707.
34. Bjerke S. N. Psychiatric and cognitive aspects of hypothyroidism / S. N. Bjerke, T. Bjoro, S. Heyerdahl // *Tidsskr. Nor Laegeforen.* – 2001. – Vol. 121 (20). – P. 2373–2376.
35. Bloch M. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression / M. Bloch, R. C. Daly, D. R. Rubinow // *Compr. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 44. – P. 234–246.
36. Bloch M. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression / M. Bloch, P. J. Schmidt, M. Danaceau // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 924–930.
37. Blugeot A. Vulnerability to depression: from brain neuroplasticity to identification of biomarkers / A. Blugeot, C. Rivat, E. Bouvier et al. // *Journal of Neuroscience.* – 2011. – Vol. 31. – P. 12889–12899.
38. Boldrini M. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus / M. Boldrini, M. D. Underwood, R. Hen et al. // *Neuropsychopharmacology.* – 2009. – Vol. 34. – P. 2376–2389.
39. Brinks V. Differential MR/GR activation in mice results in emotional states beneficial or impairing for cognition / V. Brinks, M. H. van der Mark, E. R. de Kloet, M. S. Oitzl // *Neural. Plast.* – 2007. – Art. 90163. – P. 1–11. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2007/90163>

40. Brown M. R. Central nervous system regulation of adrenocorticotropin secretion: role of somatostatins / M. R. Brown, C. Rivier, W. Vale // *Endocrinology*. – 1984. – Vol. 114. – P. 1546–1549.
41. Browne E. S. Dehydroepiandrosterone: antiglucocorticoid action in mice / E. S. Browne, B. E. Wright, J. R. Porter et al. // *Am. J. Med. Sci.* – 1992. – Vol. 303 (6). – P. 366–371.
42. Brunetti A. Decreased brain glucose utilization in patients with Cushing's disease / A. Brunetti, M. J. Fulham, L. Aloj et al. // *J. Nucl. Med.* – 1998. – Vol. 39. – P. 786–790.
43. Bunevicius R. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease / R. Bunevicius, N. Jakubonien, R. Jurkevicius et al. // *Endocrine*. – 2002. – Vol. 18 (2). – P. 129–133.
44. Burguera B. Dual and selective actions of glucocorticoids upon basal and stimulated growth hormone release in man / B. Burguera, C. Muruais, A. Penalva et al. // *Neuroendocrinology*. – 1990. – Vol. 51. – P. 51–58.
45. Burke H. M. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis / H. M. Burke, M. C. Davis, C. Otte, D. C. Mohr // *Psychoneuroendocrinology*. – 2005. – Vol. 30 (9). – P. 846–856.
46. Cao R. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF / R. Cao, E. Brakenhielm, C. Wahlestedt et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2001. – Vol. 98. – P. 6390–6395.
47. Cardounel A. Dehydroepiandrosterone protects hippocampal neurons against neurotoxin-induced cell death: mechanism of action / A. Cardounel, W. Regelson, M. Kalimi // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 222 (2). – P. 145–149.
48. Carnahan R. M. Depression in aging men / R. M. Carnahan, P. J. Perry // *Drugs Aging*. – 2004. – Vol. 21 (6). – P. 361–376.
49. Casanueva F. F Acute administration of corticoids: a new and peculiar stimulus of growth hormone secretion in man / F. F. Casanueva, B. Burguera, C. Muruais, C. Dieguez // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 70. – P. 234–237.
50. Castren E. Role of brain-derived neurotrophic factor in the etiology of depression: implications for pharmacological treatment / E. Castren, T. Rantamaki // *CNS Drugs*. – 2010. – Vol. 24. – P. 1–7.
51. Chand D. Stress and reproduction: controversies and challenges / D. Chand, D. A. Lovejoy // *Gen. Comp. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 171. – P. 253–257.
52. Chrousos G. P. Glucocorticoid action networks and complex psychiatric and/or somatic disorders / G. P. Chrousos, T. Kino // *Stress*. – 2007. – Vol. 10 (2). – P. 213–219.

53. Cohen-Cory S. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity / S. Cohen-Cory, A. H. Kidane, N. J. Shirkey, S. Marshak // *Dev. Neurobiol.* – 2010. – Vol. 70. – P. 271–288.
54. Cooper-Kazaz R. Combined treatment with sertraline and liothyronine in major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / R. Cooper-Kazaz, J. T. Apter, R. Cohen et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 64. – P. 679–688.
55. Cowansage K. K. Brain-derived neurotrophic factor: a dynamic gatekeeper of neural plasticity / K. K. Cowansage, J. E. LeDoux, M. H. Monfils // *Curr. Mol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 3. – P. 12–29.
56. David D. J. Neurogenesis-dependent and independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression / D. J. David, B. A. Samuels, Q. Rainer et al. // *Neuron.* – 2009. – Vol. 62. – P. 479–493.
57. De Leon M. J. Cortisol reduces hippocampal glucose metabolism in normalelderly, but not in Alzheimer's disease / M. J. de Leon, T. McRae, H. Rusinek et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 3251–3259.
58. Demet M. M. Depression and anxiety in hypothyroidism / M. M. Demet, B. Omen, A. Deveci et al. // *West Indian Med. J.* – 2003. – Vol. 52 (3). – P. 223–227.
59. DeVito W. Neuroendocrine regulation of thyroid function / W. DeVito // *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine* / ed. by P. Conn and M. E. Freeman. – Totowa, NJ: Humana Press, 2000. – P. 225–241.
60. Dickerson S. S. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research / S. S. Dickerson, M. E. Kemeny // *Psychol. Bull.* – 2004. – Vol. 130 (3). – P. 355–391.
61. Dieguez C. Growth hormone neuroregulation and its alterations in disease states / C. Dieguez, M. D. Page, M. F. Scanlon // *Clin. Endocrinol.* – 1988. – Vol. 28. – P. 109–143.
62. Dinan T. G. Anatomy of melancholia: focus on hypothalamic–pituitary–adrenal axis overactivity and the role of vasopressin / T. G. Dinan, L. V. Scott // *J. Anat.* – 2005. – Vol. 207. – P. 259–264.
63. Douma S. L. Estrogen-related mood disorders: reproductive life cycle factors / S. L. Douma, C. Husband, M. E. O'Donnell et al. // *ANS Adv. Nurs. Sci.* – 2005. – Vol. 28. – P. 364–375.
64. Dubrovsky B. Neurosteroids, neuroactive steroids and symptoms of affective disorders / B. Dubrovsky // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2006. – Vol. 84 (4). – P. 644–655.
65. Duick D. S. Thyroid axis in patients with Cushing's syndrome / D. S. Duick, H. W. Wahner // *Arch. Intern. Med.* – 1979. – Vol. 139. – P. 767–772.

66. Duman R. S. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders / R. S. Duman // *Neuromolecular Medicine*. – 2004. – Vol. 5. – P. 11–25.
67. Dunham J. S. Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains / J. S. Dunham, J. F. Deakin, F. Miyajima et al. // *Journal of Psychiatric Research*. – 2009. – Vol. 43. – P. 1175–1184.
68. Endres M. Stroke damage in mice after knocking the neurotrophin-4 gene into the brain-derived neurotrophic factor locus / M. Endres, G. Fan, L. Hirt, R. Jaenisch // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. – 2003. – Vol. 23. – P. 150–153.
69. Falkenberg V. R. Functional genomics of serotonin receptor 2A (HTR2A): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association / V. R. Falkenberg, B. M. Gurbaxani, E. R. Unger et al. // *Neuromolec. Med*. – 2011. – Vol. 13 (1). – P. 66–76.
70. Fava M. Diagnosis and definition of Treatment. Resistant Depression / M. Fava // *Biol. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 53. – P. 649–659.
71. Fava M. New approaches to the treatment of refractory depression / M. Fava // *J. Clin. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 61 (1). – P. 26–32.
72. Fava M. Definition and epidemiology of treatment resistant depression / M. Fava, K. G. Davidson // *Psychiatr. Clin. North Am*. – 1996. – Vol. 19 (2). – P. 179–200.
73. Fekadu A. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method / A. Fekadu, S. Wooderson, C. Donaldson et al. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70 (2). – P. 177–184.
74. Feldman H. A., Johannes C. B., Araujo A. B., et al. Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study /// *Am. J. Epidemiol*. – 2001. – Vol. 153 (1). – P. 79–89.
75. Fernandes B. S. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis / B. S. Fernandes, C. S. Gama, K. M. Ceresér et al. // *J. Psychiatric Research*. – 2011. – Vol. 45. – P. 995–1004.
76. Fliers E. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease / E. Fliers, A. Alkemade, W. M. Wiersinga, D. F. Swaab // *Prog. Brain Res*. – 2006. – Vol. 153. – P. 189–207.
77. Foltyn W. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in depression / W. Foltyn, E. Nowakowska-Zajdel, A. Danikiewicz, A. Brodziak // *Psychiatr. Pol*. – 2002. – Vol. 36 (2). – P. 281–292.

78. Freeman E. W. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause / E. W. Freeman, M. D. Sammel, L. Liu et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61. – P. 62–70.
79. Gallagher P. Antiglucocorticoid treatments for mood disorders / P. Gallagher, N. Malik, J. Newham // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Issue 1. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005168>.
80. Gallagher P. Neuropsychological functioning in health and mood disorder: modulation by glucocorticoids and their receptors / P. Gallagher, K. S. Reid, I. N. Ferrier // *Psychoneuroendocrinology*. – 2009. – Vol. 34 (1). – P. 196–207.
81. Garrido R. Nicotine upregulates expression of neurotrophic factors and attenuates apoptosis of spinal cord neurons / R. Garrido, K. King-Pospisila, Kwang Won Sona, B. Hennigb, M. Toborek // *Neuroscience Research*. – 2003. – Vol. 47 (3). – P. 349–355.
82. Gecici O. High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features / O. Gecici, M. Kuloglu, M. Atmaca et al. // *Psychiatr. Clin. Neuroscience*. – 2005. – Vol. 59 (6). – P. 736–738.
83. Gold P. W. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease / P. W. Gold, L. Loriaux, A. Roy, et al. // *New Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 314. – P. 1329–1335.
84. Gold R. W. Pituitary thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in affective illness: relationship to spinal fluid amine metabolites / P. W. Gold, P. K. Goodwin, D. Wher, R. Rebar // *Amer. J. Psychiatry*. – 1977. – Vol. 134. – P. 1028–1031.
85. Goodman S. H. Depression in mothers / S. H. Goodman // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 107–135.
86. Goodyer I. M. Adrenal secretion during major depression in 8- to 16-year-olds. Altered diurnal rhythms in salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) at presentation / I. M. Goodyer, J. Herbert, P. M. Altham et al. // *Psychol. Med.* – 1996. – Vol. 26 (2). – P. 245–256.
87. Goodyer I. M. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents / I. M. Goodyer, J. Herbert, A. Tamplin, P. M. Altham // *Br. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 177. – P. 499–504.
88. 75. Goodyer I. M. Psychosocial and endocrine features of chronic first-episode major depression in 8-16 year olds / I. M. Goodyer, R. J. Park, J. Herbert // *Biol. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 50 (5). – P. 351–357.
89. Gull W. On a cretinoid state supervening in adult life in women / W. Gull // *Transactions of the Clinical Society of London*. – 1873-1874. – Vol. 7. – P. 180–185.

90. Guy W. Clinical Global Impressions / W. Guy // ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. – Rockville, MD: National Institute for Mental Health, 1976. – P. 218–222. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dbp2doc.org/wp-content/uploads/2012/11/cgi.pdf>
91. Halbreich U. Cross-cultural and social diversity of prevalence of postpartum depression and depressive symptoms / U. Halbreich, S. Karkun // J. Affect. Disord. – 2006. – Vol. 91. – P. 97–111.
92. Hamilton M. A rating scale for depression / M. Hamilton // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.
93. Harte-Hargrove L. C. Brain-derived neurotrophic factor-estrogen interactions in the hippocampal mossy fiber pathway: implications for normal brain function and disease / L. C. Harte-Hargrove, N. J. Maclusky, H. E. Scharfman // Neuroscience. – 2013. – Vol. 239. – P. 46–66.
94. Hashimoto K. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders / K. Hashimoto, E. Shimizu, M. Iyo // Brain Research Reviews. – 2004. – Vol. 45. – P. 104–114.
95. Hauger R. Regulation of the stress response by corticotropin releasing factor / R. Hauger, F. M. Dautzenberg // Neuroendocrinology in Physiology and Medicine / ed. by P. Conn and M. E. Freeman. – Totowa, NJ: Humana Press, 2000. – P. 267–293.
96. Haynes W. G. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension / W. G. Haynes // Curr. Hypertens Rep. – 2000. – Vol. 2. – P. 311–318.
97. Hein M. D. Review: thyroid function in psychiatric illness / M. D. Hein, I. M. Jackson // Gen. Hosp. Psychiat. – 1990. – Vol. 12. – P. 232–244.
98. Heisler S. Somatostatin inhibits multireceptor stimulation of cyclic AMP formation and corticotropin secretion in mouse pituitary tumor cells / S. Heisler, T. D. Reisine, V. Y. Hook, J. Axelrod // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1982. – Vol. 79. – P. 6502–6506.
99. Hendrick V. Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression / V. Hendrick, L. L. Altshuler, R. Suri // Psychosomatics. – 1998. – Vol. 39. – P. 93–101.
100. Hock C. Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas / C. Hock, K. Heese, C. Hulette et al. // Arch. Neurol. – 2000. – Vol. 57. – P. 846–851.
101. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy / F. Holsboer // J. Affect. Disord. – 2001. – Vol. 62. – P. 77–91.

102. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression / F. Holsboer // *Neuropsychopharmacology*. – 2000. – Vol. 23. – P. 477–501.
103. Howland R. H. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment / R. H. Howland // *J. Clin. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 54 (2). – P. 47–54.
104. Hyman S. E. Initiation and adaptation, a paradigm for understanding psychotropic drug action / S. E. Hyman, E. J. Nestler // *Am. J. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153 (2). – P. 151–162.
105. Ikeda O. Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on compression-induced spinal cord injury: BDNF attenuates downregulation of superoxide dismutase expression and promotes up-regulation of myelin basic protein expression / O. Ikeda, M. Murakami, H. Ino et al. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2002. – Vol. 61. – P. 142–153.
106. Jackson I. M. Does thyroid hormone have a role as adjunctive therapy in depression? / I. M. Jackson // *Thyroid*. – 1996. – Vol. 6 (1). – P. 63–67.
107. Jackson I. M. The thyroid axis and depression / I. M. Jackson // *Thyroid*. – 1998. – Vol. 8. – P. 951–956.
108. Jakeman L. B. Brain-derived neurotrophic factor stimulates hindlimb stepping and sprouting of cholinergic fibers after spinal cord injury / L. B. Jakeman, P. Wei, Z. Guan, B. T. Stokes // *Exp. Neurol.* – 1998. – Vol. 154. – P. 170–184.
109. Joëls M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the brain. Implications for ion permeability and transmitter systems / M. Joëls, E. R. de Kloet // *Prog. Neurobiol.* – 1994. – Vol. 43 (1). – P. 1–36.
110. Joffe R. T. Major depression and subclinical (grade 2) hypothyroidism / R. T. Joffe, A. J. Levitt // *Psychoneuroendocrinology*. – 1992. – Vol. 17 (2-3). – P. 215–221.
111. Joffe R. T. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants / R. T. Joffe, W. Singer // *Psychiat. Res.* – 1990. – Vol. 32 (3). – P. 241–251.
112. Joffe R. T. Thyroid hormone treatment of primary unipolar depression: a review / R. T. Joffe, S. T. Sokolov // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 3 (2). – P. 143–147.
113. Jokinen J. HPA axis hyperactivity as suicide predictor in elderly mood disorder inpatients / J. Jokinen, P. Nordstrom // *Psychoneuroendocrinology*. – 2008. – Vol. 33 (10). – P. 1387–1393.

114. Jurena M. F. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance / M. F. Jurena, C. M. Pariante, A. S. Papadopoulos et al. // *Brit. J. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 194. – P. 342–349.
115. Juruena M. F. Treatment resistant depression: different response to dexamethasone and prednisolone test / M. F. Juruena, A. Papadopoulos, A. Cleare et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 17, Suppl. 4. – P. S330–S331.
116. Kalimi M. Antigluocorticoid effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) / M. Kalimi, Y. Shafagoj, R. Loria, et al. // *Mol. Cell. Biochem.* – 1994. – Vol. 131. – P. 94–104.
117. Kalin N. H. Altered hypothalamic-pituitary-adrenal regulation in animal models of depression / N. H. Kalin, L. K. Takahashi // *The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Physiology, Pathophysiology and Psychiatric Implications* / ed. by A. D. Schatzberger, V. B. Nemeroff. – New York: Raven Press, 1988. – P. 67–85.
118. Kang R. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and mirtazapine responses in Koreans with major depression / R. Kang, H. Chang, M. Wong, et al. // *Journal of Psychopharmacology.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1755–1763.
119. Karishma K. K. Dehydroepiandrosterone (DHEA) stimulates neurogenesis in hippocampus of the rat, promotes survival of newly formed neurons and prevents corticosterone-induced suppression / K. K. Karishma, J. Herbert // *Eur. J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 16. – P. 445–453.
120. Kasper S., Montgomery S. A. Treatment-resistant depression. Wiley-Blackwell, March 2013: 22. Treatment-resistant depression / ed. by S. Kasper, S. A. Montgomery. – Chichester, UK: Wiley-Blackwell Publ., 2013. – 231 p.
121. Kay J. *Psychiatry: Behavioral Science and Clinical Essentials* / J. Kay, J. A. Liebermah, A. Tasman. – Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. – 707 p.
122. Kendler K. S. An historical frame work for psychiatric nosology / K.S. Kendler // *Psy. Med.* – 2009. – Vol. 39. – P. 1935–1941.
123. Kessler R. C. Epidemiology of women and depression / R. C. Kessler // *J. Affect. Disord.* – 2003. – Vol. 74. – P. 5–13.
124. Kessler R. C. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) / R. C. Kessler, P. Berglund, O. Demler et al. // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 3095–3105.
125. Kimonides V. G. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEA-S) protect hippocampal neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity / V. G.

- Kimonides, N. H. Khatibi, C. N. Svendsen et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95. – P. 1852–1857.
126. Knorr U. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis / U. Knorr, M. Vinberg, L. V. Kessing, J. Wetterslev // *Psychoneuroendocrinology.* – 2010. – 35 (9). – P. 1275–1286.
127. Koda M. Brain-derived neurotrophic factor suppresses delayed apoptosis of oligodendrocytes after spinal cord injury in rats / M. Koda, M. Murakami, H. Ino et al. // *J. Neurotrauma.* – 2002. – Vol. 19. – P. 777–785.
128. Kornstein S. G. Gender-specific differences in depression and treatment response / S. G. Kornstein, D. M. Sloan, M. E. Thase // *Psychopharmacol. Bull.* – 2002. – Vol. 36. – P. 99–112.
129. Kraus T. The physiopathology of weight regulation during treatment with psychotropic drugs / T. Kraus, U. Zimmermann, A. Schuld et al. // *Progress in Neurol.* – 2001. – Vol. 69 (3). – P. 116–137.
130. Kroboth P. D. Influence of DHEA administration on 24-h cortisol concentrations / P. D. Kroboth, J. A. Amico, R. A. Stone et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 96–99.
131. Laje G. The pharmacogenetics of major depression: past, present and future / G. Laje, F. J. McMahon // *Biological Psychiatry.* – 2007. – Vol. 62. – P. 1205–1207.
132. Larisch R. Depression and anxiety in different thyroid function states / R. Larisch, K. Kley, S. Nikolaus et al. // *Horm. Metab. Res.* – 2004. – Vol. 36 (9). – P. 650–653.
133. Larsen J. K. Relationship between mood and TSH stimulation in bipolar affective disorder / J. K. Larsen, J. Faber, E. M. Christensen et al. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2004. – Vol. 29 (7). – P. 917–924.
134. Laughlin G. A. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea / G. A. Laughlin, S. S. C. Yen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82 (1). – P. 318–321.
135. Levitan R. D. Low-dose dexamethasone challenge in women with atypical major depression: pilot study / R. D. Levitan, F. J. Vaccarino, G. M. Brown, S. H. Kennedy // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2002. – Vol. 27 (1). – P. 47–51.
136. Licinio J. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function / J. Licinio, C. Mantzoros, A. B. Negrão et al. // *Nat Med.* – 1997. – Vol. 3 (5). – P. 575–579.
137. Lingjaerde O. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-

- treated patients / O. Lingjaerde, U. G. Ahlfors, P. Bech et al. // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1987. – Vol. 76, Suppl. 334. – P. 1–100.
138. Lopez J. F. Regulation of serotonin-1A, glucocorticoid and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression / J. F. Lopez, D. T. Chalmers, K. Y. Little, S. J. Watson // *Biol. Psychiat.* – 1998. – Vol. 43. – P. 547–573.
139. MacAdams M. R. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy / M. R. MacAdams, R. H. White, B. E. Chipps // *Ann. Intern. Med.* – 1986. – Vol. 104. – P. 648–651.
140. Marcus S. M. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences – Motherisk Update 2008 / S. M. Marcus // *Can. J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 16 (1). – P. e15–e22.
141. Matkovic V. Leptin is inversely related to age at menarche in human females / V. Matkovic, J. Z. Ilich, M. Skugor et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82 (10). – P. 3239–3245.
142. McEwen B. S. Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus / B. S. McEwen // *Mol. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 2. – P. 255–262.
143. McKay M. S. The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression / M. S. McKay, K. K. Zakzanis // *J. Psychiatr. Res.* – 2010. – Vol. 44. – P. 183–192.
144. McQuade R. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor / R. McQuade, A. H. Young // *Br. J. Psych.* – 2000. – Vol. 177. – P. 390–395.
145. Meijer O. C. Penetration of dexamethasone into brain glucocorticoid targets is enhanced in *mdr1* A P-glycoprotein knockout mice / O. C. Meijer, E. C. de Lange, D. D. Breimer et al. // *Endocrinology*. – 1998. – Vol. 139. – P. 1789–1793.
146. Mendlewicz J. Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression / J. Mendlewicz, P. Linkowski, M. Kerkhofs et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1985. – Vol. 60. – P. 505–512.
147. Michael A. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults / A. Michael, A. Jenaway, E. S. Paykel, J. Herbert // *Biol. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 48 (10). – P. 989–995.
148. Monroe S. M. Diathesis-stress theories in the context of life stress research: implications for the depressive disorders / S. M. Monroe, A. D. Simons // *Psychol. Bull.* – 1991. – Vol. 110 (3). – P. 406–425.

149. Montgomery S. A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S. A. Montgomery, M. Asberg // *Br. J. Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134 (4). – P. 382–389.
150. Murer M. G. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease / M. G. Murer, Q. Yan, R. Raisman-Vozari // *Prog. Neurobiol.* – 2001. – Vol. 63. – P. 71–124.
151. Nemeroff V. B. Clinical significance of psychoneuroendocrinology in psychiatry: focus on the thyroid and adrenal / V. B. Nemeroff // *J. Clin. Psychiatry*. – 1989. – Vol. 50 (5). – P. 13–20.
152. Nemeroff V. B. New vistas in neuropeptide research in neuropsychiatry: focus on corticotrophin-releasing factor / V. B. Nemeroff // *Neuropsychopharmacology*. – 1992. – Vol. 6. – P. 69–75.
153. Nemeroff V. B. Reduced corticotropin-releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims / V. B. Nemeroff, M. G. Owens, G. Bissette et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1988. – Vol. 45. – P. 577–579.
154. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression. – London, UK: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ema.europa.eu/docs/en-GB/document-library/Scientific-guideline/2009/09/WC500003526.pdf>
155. O'Keane V. A review of Atypical depression in relation to the course of depression and changes in HPA axis organization / V. O'Keane, T. Frodl, T. G. Dinan // *Psychoneuroendocrinology*. – 2012. – Vol. 37 (10). – P. 1589–1599
156. O'Reilly R. L. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multicase family with affective disorder / R. L. O'Reilly L., Bogue, S. M. Singh // *Biological Psychiatry*. – 1994. – Vol. 36. – P. 467–471.
157. Obergruesser T. Long-term follow-up of magnetic resonance-detectable choline signal changes in the hippocampus of patients treated with electroconvulsive therapy / T. Obergruesser, G. Ende, D. F. Braus, F. A. Henn // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64. – P. 775–780.
158. Oldehinkel A. J. Urinary free cortisol excretion in elderly persons with minor and major depression / A. J. Oldehinkel, M. D. van den Berg et al. // *Psychiatry Research*. – 2001. – Vol. 104. – P. 39–47.
159. Panksepp J. At the interface of the affective, behavioral and cognitive neurosciences: decoding the emotional feelings of the brain / J. Panksepp // *Brain Cogn.* – 2003. – Vol. 52. – P. 4–14.

160. Pariante C. M. The glucocorticoid receptor: Part of the solution or part of the problem? / C. M. Pariante // *J. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 20 (4). – P. 79–84.
161. Pariante C. M. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment / C. M. Pariante, A. H. Miller // *Biol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 49. – P. 391–404.
162. Parker G. Is the diagnosis of melancholia important in shaping clinical management? / G. Parker // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 20 (3). – P. 197–201.
163. Parker G. Issues for DSM-5: whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder / G. Parke, M. Fink, E. Shorter et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167. – P. 745–747.
164. Parry C. H. Collections from the Unpublished Writings of the Late Caleb Hillier Parry. – London: Publ. by Underwoods, 1825. – Vol. II. – 587 p.
165. Pawluski J. L. Reproductive experience alters corticosterone and CBG levels in the rat dam / J. L. Pawluski, T. D. Charlier, S. E. Lieblich et al. // *Physiol. Behav.* – 2009. – Vol. 96. – P. 108–14.
166. Pearson Murphy B. E. Glucocorticoids, overview / B. E. Pearson Murphy // *Encyclopedia of Stress* / ed. by G. Kink. – San Diego: Acad. Press., 2002. – P. 244–260.
167. Perez-Neri I. Modulation of neurotransmitter systems by dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate: mechanism of action and relevance to psychiatric disorders / I. Perez-Neri, S. Montes, V. Ojeda-Lopez et al. // *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 32 (5). – P. 1118–1130.
168. Piccinni A. Plasma brain-derived neurotrophic factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy / A. Piccinni, A. del Debbio, P. Medda et al. // *European Neuropsychopharmacology.* – 2009. – Vol. 19. – P. 349–355.
169. Porcelli S. Mechanisms of antidepressant action: an integrated dopaminergic perspective / S. Porcelli, A. Drago, C. Fabbri et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2011a. – Vol. 35 (7). – P. 1532–1543.
170. Porcelli S. Pharmacogenetics of antidepressant response / S. Porcelli, A. Drago, C. Fabbri et al. // *J. Psychiatry Neurosci.* – 2011b. – Vol. 36 (2). – P. 87–113.
171. Porcelli S. Genetics and antidepressants: where we are / S. Porcelli, A. Drago, C. Fabbri et al. // *Clin. Neuropsych.* – 2011c. – Vol. 8 (2). – P. 99–150.
172. Posternak M. A. Biological markers of atypical depression / M. A. Posternak // *Harvard Rev. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 11. – P. 1–7.

173. Rabin D. S. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual syndrome / D. S. Rabin, P. J. Schmidt, G. Campbell et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 71. – P. 1158–1162.
174. Rack S. K. Hypothyroidism and depression: therapeutic challenge / S. K. Rack, E. H. Makela // *Ann. Pharmacother.* – 2000. – Vol. 34 (10). – P. 1142–1145.
175. Raz N. Brain aging and its modifiers, insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging / N. Raz, K. M. Rodrigue, E. M. Haacke // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1097. – P. 84–93.
176. Reus V. I. Antigluocorticoid treatments in psychiatry / V. I. Reus, O. M. Wolkowitz, S. Frederick // *Psychoneuroendocrinology.* – 1997. – Vol. 22. – P. 121–124.
177. Ribeiro S. C. The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis / S. C. Ribeiro, R. Tandon, L. Grunhaus, J. F. Greden // *Am. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 150 (11). – P. 1618–1629.
178. Richardson U. I. Inhibition of adrenocorticotropin secretion by somatostatin in pituitary cells in culture / U. I. Richardson, A. Schonbrunn // *Endocrinology.* – 1981. – Vol. 108. – P. 281–290.
179. Rivier C. Stress-induced inhibition of reproductive functions: role of endogenous corticotropin-releasing factor / C. Rivier, J. Rivier, W. Vale // *Science.* – 1986. – Vol. 231. – P. 607–609.
180. Roa U. Effect of bupropion on nocturnal urinary free cortisol and its association with antidepressant response / U. Roa, G. E. Ott et al. // *J. Psychiatr. Research.* – 2005. – Vol. 39. – P. 183–190.
181. Roelfsema F. Diminished and irregular TSH secretion with delayed acrophase in patients with Cushing's syndrome / F. Roelfsema, A. M. Pereira, N. R. Biermasz et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 161. – P. 695–703.
182. Rubin R. The neuroendocrinology of affective disorders / R. Rubin, T. G. Dinan, L. V. Scott // *Hormones, Brain and Behavior* / ed. by D. Pfaff et al. – New York: Academic Press, 2001. – P. 467–514.
183. Saad M. F. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity / M. F. Saad, M. G. Riad-Gabriel, A. Khan et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 453–459.
184. Saarelainen T. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects / T. Saarelainen, P. Hendolin, G. Lucas et al. // *Journal of Neuroscience.* – 2003. – Vol. 23. – P. 349–357.

185. Sapolsky R. M. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis / R. M. Sapolsky, L. C. Krey, B. S. McEwen // *Endocr. Rev.* – 1986. – Vol. 7 (3). – P. 284–301.
186. Sapolsky R. M. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death / R. M. Sapolsky // *Biol. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 48. – P. 755–765.
187. Scharfman H. E. The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female / H. E. Scharfman, N. J. MacLusky // *Epilepsia.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1423–1440.
188. Scharfman H. E. Estrogen-growth factor interactions and their contributions to neurological disorders / H. E. Scharfman, N. J. MacLusky // *Headache.* – 2008. – Vol. 48 (2). – P. 77–89.
189. Scharinger C. The genetic blueprint of major depressive disorder: contributions of imaging genetics studies / C. Scharinger, U. Rabl, L. Pezawas et al. // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 2. – P. 474–488.
190. Schilkut R. Growth hormone release during sleep and with thermal stimulation in depressed patients / R. Schilkut, O. Chandra, M. Osswald et al. // *Neuropsychobiology.* – 1975. – Vol. 1. – P. 70–79.
191. Shah P. J. Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy / P. J. Shah, M. F. Glabus, G. M. Goodwin, K. P. Ebmeier // *Br. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 180. – P. 434–440.
192. Shaikh A. A. Estrone and estradiol levels in the ovarian venous blood from rats during the estrous cycle and pregnancy / A. A. Shaikh // *Biol. Reprod.* – 1971. – Vol. 5. – P. 297–307.
193. Shively C. A. Cognition, mood disorders and sex hormones / C. A. Shively, C. L. Bethea // *ILAR Journal.* – 2004. – Vol. 45 (2). – P. 189–199.
194. Sillaber I. Profiling of behavioral changes and hippocampal gene expression in mice chronically treated with the SSRI paroxetine / I. Sillaber, M. Panhuysen, M. S. Henniger et al. // *Psychopharmacology (Berlin).* – 2008. – Vol. 200. – P. 557–572.
195. Sintzel F. Potentializing of tricyclics and serotonergics by thyroid hormones in resistant depressive disorders / F. Sintzel, M. Mallaret, T. Bougerol // *Encephale.* – 2004. – Vol. 30 (3). – P. 267–275.
196. Souery D. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria / D. Souery, J. Amsterdam, C. de Montigny et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1999. – Vol. 9 (1–2). – P. 83–91.

197. Squinto S. P. TrkB encodes a functional receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 but not nerve growth factor / S. P. Squinto, T. N. Stitt, T. H. Aldrich et al. // *Cell*. – 1991. – Vol. 65 (5). – P. 885–893.
198. Steiner M. Advances in the diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria / M. Steiner, L. Born // *CNS Drugs*. – 2000. – Vol. 13. – P. 286–304.
199. 188. Steiner M. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond / M. Steiner, E. Dunn, L. Born // *J. Affective Disorders*. – 2003. – Vol. 74. – P. 67–83.
200. Stetler C. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research / C. Stetler, G. E. Miller // *Psychosom. Med.* – 2011. – Vol. 73 (2). – P. 114–126.
201. Sullivan P. F. The hypothalamic–pituitary–thyroid axis in major depression / P. F. Sullivan, D. A. Wilson, R. T. Mulder, P. R. Joyce // *Acta Psychiat. Scand.* – 1997. – Vol. 95. – P. 370–378.
202. Tapia-Arancibia L. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease / L. Tapia-Arancibia, E. Aliaga, M. Silhol, S. Arancibia // *Brain. Res. Rev.* – 2008. – Vol. 59. – P. 201–220.
203. Taylor S. M. Electroconvulsive therapy, brain-derived neurotrophic factor, and possible neurorestorative benefit of the clinical application of electroconvulsive therapy / S. M. Taylor // *Journal of ECT*. – 2008. – Vol. 24. – P. 160–165.
204. Thakore J. H. Effects of antidepressant treatment on corticotropin-induced cortisol responses in patients with melancholic depression / J. H. Thakore, C. Barnes, J. Joyce et al. // *Psychiatry Res.* – 1997. – Vol. 73. – P. 27–32.
205. Thase M. E. Atypical depression: useful concept, but it's time to revise the DSM-IV criteria / M. E. Thase // *Neuropsychopharmacol.* – 2009. – Vol. 34. – P. 2633–2641.
206. Tokumine J. Changes in spinal GDNF, BDNF, and NT-3 expression after transient spinal cord ischemia in the rat / J. Tokumine, O. Kakinohana, D. Cizkova et al. // *J. Neurosci. Res.* – 2003. – Vol. 74. – P. 552–561.
207. Trivedi M. H. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice / M. H. Trivedi, A. J. Rush, S. R. Wisniewski et al. // *Am. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163 (1). – P. 28–40.
208. Tsai S. J. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant

- response / S. J. Tsai, C. Y. Cheng, Y. W. Yu et al // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* – 2003. – Vol. 123. – P. 19–22.
209. Tu M. T. Diurnal salivary cortisol levels in postpartum mothers as a function of infant feeding choice and parity / M. T. Tu, S. J. Lupien, C. D. Walker // *Psychoneuroendocrinology.* – 2006. – Vol. 31. – P. 812–824.
210. Uhr M. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 gene predict antidepressant treatment response in depression / M. Uhr, A. Tontsch, C. Namendorf et al. // *Neuron.* – 2008. – Vol. 57 (2). – P. 203–209.
211. Uvnas-Moberg K. Breastfeeding: physiological, endocrine and behavioural adaptations caused by oxytocin and local neurogenic activity in the nipple and mammary gland / K. Uvnas-Moberg, M. Eriksson // *Acta. Paediatr.* – 1996. – Vol. 85. – P. 525–530.
212. Van B. F. Neurosteroids in depression: a review / B. F. Van, R. J. Verkes // *Psychopharmacology (Berl.).* – 2003. – Vol. 165 (2). – P. 97–110.
213. Van Stegeren A. H. Imaging stress effects on memory: review of neuroimaging studies / A. H. van Stegeren // *Can. J. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 54 (1). – P. 16–27.
214. Veldhuis D. The neuroendocrine control of ultradian rhythms / D. Veldhuis // *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine* / ed. by P. Conn and M. E. Freeman. – Totowa, NJ: Humana Press, 2000. – P. 453–475.
215. Vergouwen A. C. Improving adherence to antidepressants: a systematic review of interventions / A. C. Vergouwen, A. Bakker, W. J. Katon et al. // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64 (12). – P. 1415–1420.
216. Waterhouse E. G. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity / E. G. Waterhouse, B. Xu // *Mol. Cell. Neurosci.* – 2009. – Vol. 42. – P. 81–89.
217. Webb S. J. The biological actions of dehydroepiandrosterone involves multiple receptors / S. J. Webb, T. E. Geoghegan, R. A. Prough, K. K. M. Miller // *Drug. Metab. Rev.* – 2006. – Vol. 38 (1-2). – P. 89–116.
218. Wiersinga W. M. Thyroid hormone replacement therapy / W. M. Wiersinga // *Horm. Res.* – 2001. – Vol. 56 (1). – P. 74–81.
219. Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression and mania / P. Willner // *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* / ed. by F. E. Bloom, D. J. Kupfer. – New York: Raven Press, 2000. – P. 921–931.
220. Wolkowitz O. M. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression / O. M. Wolkowitz, V. I. Reus, E. Roberts et al. // *Biol. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 41. – P. 311–318.

221. Woods N. F. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study / N. F. Woods, K. Smith-Di Julio, D. B. Percival et al. // *Menopause*. – 2008. – Vol. 15. – P. 223–232.
222. Xu H. Synergetic effects of quetiapine and venlafaxine in preventing the chronic restraint stress-induced decrease in cell proliferation and BDNF expression in rat hippocampus / H. Xu, Z. Chen, J. He et al. // *Hippocampus*. – 2006. – Vol. 16. – P. 551–559.
223. Yen P. M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action / P. M. Yen // *Physiol. Rev.* – 2001. – Vol. 81 (3). – P. 1097–1142.
224. Yoshii A. Postsynaptic BDNF – TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease / A. Yoshii, M. Constantine-Paton // *Dev. Neurobiol.* – 2010. – Vol. 70. – P. 304–322.
225. Young A. H. Elevation of the cortisol- dehydroepiandrosterone ratio in drug-free depressed patients / A. H. Young, P. Gallagher, R. J. Porter // *Am. J. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159 (7). – P. 1237–1239.
226. Yukimasa T. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors / T. Yukimasa, R. Yoshimura, A. Tamagawa et al. // *Pharmacopsychiatry*. – 2006. – Vol. 39. – P. 52–59.
227. Zhang Y. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue / Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei et al. // *Nature*. – 1994. – Vol. 372. – P. 425–432.
228. Zonana J. The neurobiology of postpartum depression / J. Zonana, J. M. Gorman // *CNS Spectr.* – 2005. – Vol. 10. – P. 792–799, 805.
229. Zou Y. F. Association of brain-derived neurotrophic factor genetic val66met polymorphism with severity of depression, efficacy of fluoxetine and its side effects in Chinese major depressive patients / Y. F. Zou, Y. Wang, P. Liu et al. // *Neuropsychobiology*. – 2010a. – Vol. 61. – P. 71–78.
230. Zou Y. F. Meta-analysis of BDNF val66met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder / Y. F. Zou, D. Q. Ye, X. L. Feng et al. // *European Neuropsychopharmacology*. – 2010b. – Vol. 20. – P. 535–544.
231. Zuccato C. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases / C. Zuccato, E. Cattaneo // *Nat. Rev. Neurol.* – 2009. – Vol. 5. – P. 311–322.