

## Коморбидная соматическая патология как предпосылка терапевтической резистентности при депрессии

### Сообщение 1: Механизмы формирования резистентности

Попов М.Ю.

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

**Резюме.** Преодоление терапевтической резистентности при депрессии относится к числу наиболее актуальных задач современной психиатрии. Одной из предпосылок к формированию резистентности является наличие коморбидных соматических заболеваний, что связано с воздействием целого ряда факторов, включая генетические, эндокринные, нейроиммунные, фармакогенные, психосоциальные и др. Наряду с усилиями, направленными на уменьшение негативного влияния перечисленных факторов (в соответствии с доступными на сегодняшний день терапевтическими возможностями), важное значение в предотвращении формирования резистентности принадлежит оптимизации антидепрессивной терапии с учетом имеющейся соматической патологии.

**Ключевые слова:** терапевтически резистентная депрессия, коморбидность, соматические заболевания, механизмы формирования резистентности.

### Comorbid medical illness as a predisposing factor for the treatment-resistant depression. Part 1: Mechanisms of treatment resistance

Popov M.Yu.

V.M. Bekhterev psychoneurological research institute, St.-Petersburg

**Summary.** Management of treatment-resistant depression is one of the most important problems in modern psychiatry. Comorbidity of depression with medical diseases is one of the predisposing factors for the development of treatment resistance due to various mechanisms, including genetic, endocrine, neuroimmune, pharmacogenic, psychosocial, etc. Along with the efforts to reduce the negative effects of the above-mentioned mechanisms (limited by currently available therapeutic options), optimization of antidepressant treatment with regards to existing comorbid medical problems is important for prevention of treatment resistance development.

**Key words:** treatment-resistant depression, comorbidity, medical illness, mechanisms of treatment resistance development.

**П**роблема терапевтически резистентной депрессии — одна из наиболее актуальных и дискуссионных в современной клинической психиатрии [2, 7, 11, 12, 28]. Депрессия является самой распространенной формой психических расстройств, причем ее частота в популяции неуклонно растет [27]. В настоящее время депрессия занимает третье место среди всех заболеваний по вкладу в инвалидизацию населения, а по прогнозу Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. выйдет на второе место вслед за ишемической болезнью сердца [27].

Несмотря на постоянное расширение рынка антидепрессивных средств, выраженного прогресса в лечении депрессии на протяжении последних лет не наблюдается. Число пациентов, не дающих адекватный ответ на проводимую терапию, остается очень высоким. Считается, что до 60% всех больных депрессией не достигают полноценной редукции депрессивной симптоматики [2, 14]. И хотя сопоставление данных эпидемиологических исследований затруднено большим разбросом в подходах к определению понятия резистентности [7], складывается впечатление, что доля терапевтически резистентных пациентов за последние годы не только не уменьшается, но и, напротив, увеличивается.

Развитие резистентности к лечению может быть связано с множеством различных причин. Среди предпосылок, способствующих формированию терапевтически резистентной депрессии, немаловажное значение придается наличию коморбидных соматических заболеваний [2, 7].

Следует подчеркнуть, что негативные последствия коморбидности депрессии и соматической патологии являются взаимными. С одной стороны, депрессия ухудшает течение и прогноз многих соматических заболеваний, увеличивает частоту развития осложнений, повышает летальность [3, 5, 24]. С другой стороны, наличие сопутствующей соматической патологии ведет к снижению эффективности антидепрессивной терапии [19]. Такие пациенты реже достигают ремиссии, и эта ремиссия у них менее стойкая по сравнению с больными депрессией без соматической отягощенности [16]. Поэтому наличие сопутствующих соматических заболеваний может рассматриваться в качестве маркера терапевтической резистентности при депрессии [16].

Возникает вопрос: какая именно соматическая патология предполагает наиболее высокую вероятность формирования резистентности? К сожалению, данные о распространенности терапевтически резистентной депрессии при отдельных со-

матических заболеваниях в литературе практически отсутствуют, что, по всей видимости, связано с рядом методологических ограничений, встающих перед исследователями. Неоднозначны подходы к самому понятию депрессии у соматических пациентов, еще большая путаница связана с понятием терапевтически резистентной депрессии. Очевидные трудности возникают при выборе валидизированных методов оценки, при подборе контрольных групп и т.д.

Вместе с тем можно допустить, что факторы риска формирования терапевтической резистентности во многом аналогичны общим факторам риска развития депрессии (нерезистентной) при коморбидных соматических заболеваниях. Данное допущение базируется на том факте, что у пациентов с депрессией, сочетающейся с соматической патологией, наблюдается более низкий уровень ответа на антидепрессивную терапию [16, 19, 26], что позволяет говорить о более высоком уровне терапевтической резистентности.

Известно, что наиболее часто депрессия развивается при следующих заболеваниях (табл. 1): эндокринная патология (болезнь Иценко-Кушинга, болезнь Аддисона, гиперальдостеронизм, гипо- и гипертиреоз, гипо- и гиперпаратиреозидизм), сердечно-сосудистые заболевания, обменные нарушения (порфирия, ряд гиповитаминозов), функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, инфекционно-воспалительные заболевания, онкологическая патология [3, 22, 24; 27]. Соответственно, перечисленные заболевания могут считаться не только факторами риска развития депрессии, но и факторами риска формирования терапевтической резистентности.

Вероятность развития депрессии при некоторых соматических заболеваниях (по данным А. Little, 2009 [22])	
Заболевание	Вероятность депрессии (%)
синдром Кушинга	67
гипотиреоз	40
гипертиреоз	31
ВИЧ-инфекция	30
сахарный диабет	24
хронический болевой синдром	21-32
злокачественные новообразования	20-38
ишемическая болезнь сердца	16-19
хроническая почечная недостаточность	7

В данном контексте интерес представляют результаты исследования, направленного на изучение влияния факторов сердечно-сосудистого риска (пожилой возраст, курение, семейный анамнез сердечно-сосудистой патологии, артериальная

гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеролемиа) на эффективность антидепрессивной терапии [17]. Получены данные, что наличие перечисленных факторов снижает эффективность антидепрессантов при лечении депрессивного расстройства. Исходя из этого, основные факторы сердечно-сосудистого риска могут рассматриваться в качестве предикторов терапевтической резистентности при депрессии.

Значимыми факторами риска развития депрессии являются тяжесть и длительность соматического заболевания [27]. Наиболее тяжелым и инвалидирующим болезням сопутствует более тяжелая депрессия. Вполне вероятно, данное положение справедливо и для терапевтически резистентной депрессии. Иллюстрацией может служить инфекционная патология. Понятно, что по сравнению с острыми инфекциями, заканчивающимися быстрым выздоровлением, хронические инфекционные процессы (хронические гепатиты, ВИЧ-инфекция) в большей степени сопряжены с терапевтически резистентной депрессией — хотя бы в силу фактора времени (не говоря уже о других патогенетических механизмах).

Депрессию и соматические заболевания могут связывать различные варианты причинно-следственных отношений, однозначно установить которые зачастую оказывается невозможно. Депрессия может выступать в качестве «триггера», запускающего развитие соматической патологии или приводящего к манифестации субклинических соматических нарушений. И наоборот, депрессивные расстройства могут являться следствием совокупности факторов, связанных с текущим соматическим заболеванием (соматогенные и нозогенные депрессии). В определенных клинических ситуациях депрессивные нарушения и соматические заболевания могут сосуществовать относительно независимо друг от друга, однако и здесь нельзя исключить их неблагоприятное взаимовлияние.

В любом случае целый ряд факторов, связанных с переносимым пациентом соматическим страданием, опосредует влияние соматической патологии на развитие терапевтически резистентной депрессии. Среди этих факторов могут быть выделены как биологические, так и психосоциальные механизмы, которые, как правило, тесно интегрированы и взаимодействуют между собой, способствуя формированию терапевтической резистентности.

В ряду биологических механизмов формирования резистентности несомненна роль эндокринных факторов. В первую очередь речь идет о нарушениях функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, таких как гиперкортизолемиа, нарушение чувствительности глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов, изменение уровня дигидроэпиандростерона и т.д. Поиску соответствующих биологических маркеров депрессии и предикторов ее резистентности посвящено значительное количество исследований. В частности, в качестве марке-

ров терапевтически резистентной депрессии предложено рассматривать повышение уровня кортизола, а также повышение соотношения уровней кортизола и дигидроэпиандростерона (кортизол/ДГЭА коэффициент) [7]. Важно отметить, что нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси могут наблюдаться не только при болезнях эндокринной системы. Как известно, данная ось регулирует функционирование организма в условиях стресса. Поэтому сдвиги ее функциональной активности возникают при любых стрессовых воздействиях, к которым, безусловно, относятся и хронические соматические заболевания, пусть даже и не имеющие прямого отношения к эндокринной патологии.

Помимо дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, важную роль в развитии резистентности могут играть и другие эндокринные механизмы. Отчетливая связь прослеживается между терапевтической резистентностью при депрессии и заболеваниями щитовидной железы. Считается, что у пациентов с терапевтически резистентной депрессией распространенность гипотиреоза достигает 50% [9]. У больных сахарным диабетом наличие депрессии коррелирует с плохим контролем гликемии, что может приводить к прямым нейроэндокринным эффектам и развитию нечувствительности к антидепрессантам [2]. Высокая частота развития депрессивных состояний у женщин в определенные периоды жизни, связанные с репродуктивным циклом, указывает на роль половых гормонов в развитии депрессии. Имеются данные о половых различиях в эффективности отдельных антидепрессантов: женщины могут быть менее чувствительны к препаратам трициклической структуры и более чувствительны к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, а также ингибиторам моноаминоксидазы, по сравнению с мужчинами [20], что представляет определенный интерес для выделения предикторов терапевтической резистентности.

В соответствии с приведенными данными имеются все основания рассматривать эндокринный фактор в качестве одного из наиболее важных механизмов, опосредующих влияние соматической патологии на развитие терапевтической резистентности при депрессии.

В последнее время большое внимание при изучении вопросов резистентности уделяется генетическим факторам. В первую очередь изучается влияние этих факторов на фармакокинетические показатели. Установлены генотипы, детерминирующие ту или иную активность системы цитохромов. Наблюдаемые вследствие этого различия в метаболизме лекарственных препаратов могут оказывать влияние на результаты терапии антидепрессантами [6]. Другое направление фармакогенетических исследований связано с изучением генов, отвечающих за обратный захват моноаминов. В рамках этого направления, к примеру, получены данные, что полиморфизм 5-HTTLPR в промоторной части гена, кодирующего белок-

транспортер серотонина, может определять повышенный риск развития депрессии при стрессовых событиях (к которым, как уже отмечалось, относятся соматические заболевания) [18], а также пониженную чувствительность к антидепрессивной терапии [7].

Развитие терапевтической резистентности при депрессии может быть связано и с воздействием сопутствующей соматической патологии на нейротрансмиттерные системы. Подобный механизм может играть определенную роль при онкологических заболеваниях. Например, высокая концентрация в моче метаболита серотонина (5-гидрокси-3-индолуксусной кислоты) при раке поджелудочной железы является маркером снижения синаптической активности серотонина [13]. Предполагается, что белки, синтезируемые раковыми клетками, стимулируют выработку антител, которые связываются с серотониновыми рецепторами. В то же время именно процессам перестройки рецепторного аппарата нейронов придается ключевое значение в формировании терапевтической резистентности [4].

Еще одна группа факторов, теоретически способствующих развитию терапевтически резистентной депрессии при коморбидных соматических заболеваниях, представлена нейроиммунными механизмами. С этими механизмами, в частности с изменением уровня эндогенных цитокинов и рядом других иммунологических сдвигов, по всей вероятности, связано частое сосуществование депрессии и инфекционных болезней. Известно, что провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 и интерлейкин-6, являются мощными модуляторами кортиколиберина [21]. В результате их действия происходит повышение выброса адренкортикотропного гормона, что приводит к гиперкортизолемии, которая, как отмечалось выше, рассматривается в качестве маркера терапевтически резистентной депрессии.

Следует отметить, что повышение концентрации цитокинов может быть связано не только непосредственно с переносимым соматическим заболеванием, но и с проводимым лечением. Так, разработана концепция цитокиновой депрессии (cytokine-induced depression) — схожего с депрессивным расстройством состояния, напрямую вызванного экзогенными цитокинами [15, 23]. Примером лекарственного препарата, способного вызывать развитие цитокиновой депрессии, является интерферон-альфа, используемый для лечения хронического гепатита и некоторых других заболеваний. Считается, что приблизительно у 30% больных гепатитом С на фоне приема интерферона возникают депрессивные состояния, соответствующие по степени выраженности большому депрессивному расстройству [15].

В целом в развитии депрессии при коморбидной соматической патологии фармакогенные факторы играют важнейшую роль. Известно, что многие лекарственные препараты, применяемые в общемедицинской практике для лечения соматических заболеваний, обладают продепрессив-

ным потенциалом. К их числу, помимо упомянутого интерферона, относятся антигипертензивные средства (бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, клонидин), антиаритмики (прокаинамид), гормональные препараты, статины, отдельные антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, химиотерапевтические препараты, психотропные средства различных классов и пр. [27]. Очевидно, что прием перечисленных препаратов может снижать эффективность проводимой антидепрессивной терапии, способствуя формированию терапевтической резистентности. Особую актуальность проблема фармакогенных депрессий приобретает у пациентов пожилого возраста ввиду частой полифармакотерапии. В подобных случаях развитие терапевтически резистентной депрессии представляет междисциплинарную проблему [7] и требует согласованных действий со стороны психиатра и интерниста при выборе дальнейшей терапевтической тактики.

Обсуждая вопросы коморбидности депрессии и соматической патологии, нельзя не коснуться проблемы так называемых маскированных депрессий. Как известно, депрессия может проявляться не только психическими, но и соматическими симптомами. В тех случаях, когда последние занимают доминирующее положение в клинической картине, принято говорить о маскированных (соматизированных) депрессиях, не последнюю роль в развитии которых играют психосоциальные факторы. Явления соматизации снижают качество жизни пациентов, увеличивают их обращаемость к врачам различных специальностей, значительно затрудняют проведение диагностических мероприятий и терапевтических процедур [10], что оказывает негативное влияние на результативность лечебного процесса и способствует, наряду с другими факторами, развитию терапевтической резистентности.

Итак, с учетом всего вышеизложенного, можно обозначить две основные стратегии, направленные на предотвращение формирования терапевтической резистентности при депрессии, протекающей на фоне сопутствующих соматических заболеваний.

Во-первых, очевидной необходимостью является своевременное выявление сочетанных с депрессией медицинских проблем и использование специфических для выявленной патологии терапевтических воздействий [8]. При этом важное значение имеет тщательный анализ тех факторов (генетических, эндокринных, нейроиммунных, фармакогенных, психосоциальных), которые могут вносить потенциальный вклад в развитие терапевтической резистентности. Понятно, что существующий уровень научных знаний, к сожалению, не позволяет учесть все возможные факторы, а тем более — полностью исключить их негативное влияние. Тем не менее имеющиеся на сегодняшний день терапевтические возможности должны быть максимально использованы (адекватная терапия сопутствующей соматической патологии, коррекция субклинических эндокринных

нарушений, минимизация влияния фармакогенных факторов, применение методов психосоциального воздействия и т.д.). Кроме того, дальнейшее изучение патогенетических механизмов, опосредующих влияние соматической патологии на развитие резистентной депрессии, открывает перспективу разработки и внедрения принципиально новых терапевтических подходов (например, использование противовоспалительных средств, иммуномодуляторов и т.д.).

Во-вторых, важнейшая роль в предотвращении формирования терапевтической резистентности принадлежит оптимизации антидепрессивной терапии. Основными препаратами, используемыми для лечения депрессивных расстройств, как известно, являются антидепрессанты. Данный класс препаратов весьма широко назначается пациентам с коморбидными соматическими заболеваниями, причем значительная часть этих пациентов лечится не у психиатров, а у врачей общей практики и специалистов узкого терапевтического профиля. К сожалению, принципы применения антидепрессантов при этом в лучшем случае сводятся к известному «не навреди», без учета специфики действия препаратов и особенностей формирования терапевтических эффектов. Конкретные положения, касающиеся рационального применения антидепрессантов при коморбидности депрессии и соматической патологии, не разработаны [25]. Отсутствуют ясные представления о том, когда начинать фармакотерапию, какой группе препаратов отдавать предпочтение в первую очередь, в каких дозах назначать препараты и как их наращивать, как проводить отмену фармакотерапии, какова вероятность развития побочных эффектов в конкретных клинических условиях. В результате применение антидепрессантов зачастую приобретает «хаотичный» характер, что в значительной степени усугубляет проблему терапевтической резистентности. Считается, что до 60% всех случаев терапевтически резистентной депрессии связаны с неадекватно проводимой фармакотерапией (так называемая «псевдорезистентность») [1]. Можно с уверенностью утверждать, что в условиях общесоматической практики данный показатель еще выше.

Сложившаяся ситуация ставит ряд теоретических и практических задач. С одной стороны, необходима разработка принципов адекватной фармакотерапии депрессии при коморбидных соматических заболеваниях — на основе дифференцированного подхода к выбору препарата и с учетом конкретной соматической патологии (принципам рационального применения антидепрессантов в общесоматической практике будет посвящено следующее сообщение).

С другой стороны, требуются усилия, направленные на совершенствование диагностики, лечения и профилактики депрессии в общемедицинской сети. Поскольку большинство пациентов с депрессией, коморбидной соматическим заболеваниям, наблюдается у врачей общей практики, важными задачами являются образование врачей-

интернистов в области психиатрии (включая обучение основам психофармакотерапии), широкое внедрение скрининговых диагностических методов, а также применение интегративного, мультидисциплинарного подхода к обследованию и лечению пациентов.

Можно полагать, что решение данных задач будет существенным шагом на пути предотвращения негативного влияния соматической отягощенности на формирование терапевтической резистентности при депрессии.

## Литература

1. Алфимов П.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при рекуррентной депрессии // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике) / Под. ред. С.Н. Мосолова. — М.: Социально-политическая мысль. — 2012. — С. 438–473.
2. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность (практическое руководство). — М.: РИОР: ИНФРА-М. — 2013. — 374 с.
3. Выборных Д.Э., Кикта С.В. Лечение депрессий в гастроэнтерологической практике // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2010. — № 6. — С. 21–28.
4. Козловский В.Л. Лекарственная резистентность в психиатрии — проблема патофизиологии или фармакологии? // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109, № 1. — С. 85–89.
5. Копылов Ф.Ю. Диагностика и лечение депрессивных расстройств в кардиологической практике // Клиницист. — 2013. — №2. — С. 81–87.
6. Кренделева О.И., Козловский В.Л. Фармакогенетические факторы в метаболизме антидепрессантов и тимостабилизаторов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2015. — № 3. — С. 9–14.
7. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. — СПб: ООО «Береста». — 2012. — 448 с.
8. Незнанов Н.Г. К проблеме взаимоотношений патогенетически несвязанных психических и соматических заболеваний // Сборник тезисов научной конференции с международным участием «Психиатрические аспекты общемедицинской практики». — СПб. — 2005. — С. 178–179.
9. Сапронов Н.С., Масалова О.О. Нейрофизиологические эффекты тиреоидных гормонов // Психофармакология и биологическая наркология. — 2007. — Т. 7, № 2. — С. 1533–1541.
10. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М.: Медицинское информационное агентство. — 2003. — 432 с.
11. Bschor T., Bauer M., Adli M. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy // Dtsch. Arztebl. Int. — 2014. — Vol. 111. — P. 766–775.
12. Coplan J.D., Aaronson C.J., Panthangi V., Kim Y. Treating comorbid anxiety and depression: Psychosocial and pharmacological approaches // World J. Psychiatry. — 2015. — Vol. 5. — P. 366–378.
13. de Herder W.W. Biochemistry of neuroendocrine tumours // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 21. — P. 33–41.
14. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression // Biol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 53. — P. 649–659.
15. Hergul N., Mondelli V., Pariante C.M. Psychological and biological mechanisms of cytokine induced depression // Epidemiol. Psychiatr. Soc. — 2010. — Vol. 19(2). — P. 98–102.
16. Iosifescu D.V. Treating depression in the medically ill // Psychiatr. Clin. North. Am. — 2007. — Vol. 30. — P. 77–90.
17. Iosifescu D.V., Clementi-Craven N., Fraguas R. et al. Cardiovascular risk factors may moderate pharmacological treatment effects in major depressive disorder // Psychosom. Med. — 2005. — Vol. 67. — P. 703–706.
18. Kim J.M., Stewart R., Kim S.W. et al. Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders // Biol. Psychiatry. — 2007. — Vol. 62. — P. 423–428.
19. Koike A.K., Unützer J., Wells K.B. Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness // Am. J. Psychiatry. — 2002. — Vol. 159. — P. 1738–1745.
20. Kornstein S.G., Schatzberg A.F., Thase M.E. et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression // Am. J. Psychiatry. — 2000. — Vol. 157. — P. 1445–1452.
21. Kronfol Z., Remick D.G. Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry // Am. J. Psychiatry. — 2000. — Vol. 157. — P. 683–694.
22. Little A. Treatment-resistant depression // Am. Fam. Physician. — 2009. — Vol. 80. — P. 167–172.
23. Loftis J.M., Huckans M., Morasco B.J. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies // Neurobiol. Dis. — 2010. — Vol. 37. — P. 519–533.
24. Mavrides N., Nemeroff C.B. Treatment of affective disorders in cardiac disease // Dialogues Clin. Neurosci. — 2015. — Vol. 17. — P. 127–140.
25. Ostuzzi G., Matcham F., Dauchy S., Barbui C., Hoptopf M. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer // Cochrane Database Syst. Rev. — 2015 — N 6. — CD011006.
26. Popkin M.K., Callies A.L., Mackenzie T.B. The outcome of antidepressant use in the medically ill // Arch. Gen. Psychiatry. — 1985. — Vol. 42. — P. 1160–1163.
27. Sartorius N., Baghai T.C., Baldwin D.S. et al. Antidepressant medications and other treatments of

depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2007. — Suppl. 1. — P. S1–S207.

28. Tundo A., de Filippis R., Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience // *World J. Psychiatry.* — 2015. — Vol. 5. — P. 330–341.

## Transliteration

- Alfimov P.V., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. *Sovremennye metody preodoleniya terapevticheskoi rezistentnosti pri rekurrentnoi depressii // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv (dokazatel'naya meditsina — klinicheskoi praktike) / Pod. red. S.N. Mosolova.* — M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl'. — 2012. — S. 438–473. (In Russ.).
- Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. *Depressii i rezistentnost' (prakticheskoe rukovodstvo).* — M.: RIOR: INFRA-M. — 2013. — 374 s. (In Russ.).
- Vybornykh D.E., Kikta S.V. *Lechenie depressii v gastroenterologicheskoi praktike // Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* — 2010. — № 6. — S. 21–28. (In Russ.).
- Kozlovskii V.L. *Lekarstvennaya rezistentnost' v psikhiiatrii — problema patofiziologii ili farmakologii? // Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* — 2009. — T. 109, № 1. — S. 85–89. (In Russ.).
- Kopylov F.Yu. *Diagnostika i lechenie depressivnykh rasstroistv v kardiologicheskoi praktike // Klinitsist.* — 2013. — №2. — S. 81–87. (In Russ.).
- Krendeleva O.I., Kozlovskii V.L. *Farmakogeneticheskie faktory v metabolizme antidepressantov i timostabilizatorov // Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva.* — 2015. — № 3. — S. 9–14. (In Russ.).
- Mazo G.E., Neznanov N.G. *Terapevticheski rezistentnye depressii.* — SPb: OOO «Beresta», 2012. — 448 s. (In Russ.).
- Neznanov N.G. *K probleme vzaimootnoshenii patogeneticheskii nesvyazannykh psikhicheskikh i somaticheskikh zabolevanii // Sbornik tezisev nauchnoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Psikhiiatricheskie aspekty obshchemeditsinskoi praktiki».* — SPb. — 2005. — S. 178–179. (In Russ.).
- Sapronov N.S., Masalova O.O. *Neirofiziologicheskie efekty tireoidnykh gormonov // Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya.* — 2007. — T. 7, № 2. — S. 1533–1541. (In Russ.).
- Smulevich A.B. *Depressii pri somaticheskikh i psikhicheskikh zabolevaniyakh.* — M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. — 2003. — 432 s. (In Russ.).
- Bschor T., Bauer M., Adli M. *Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy // Dtsch. Arztebl. Int.* — 2014. — Vol. 111(45). — P. 766–775.
- Coplan J.D., Aaronson C.J., Panthangi V., Kim Y. *Treating comorbid anxiety and depression: Psychosocial and pharmacological approaches // World J. Psychiatry.* — 2015. — Vol. 5(4). — P. 366–378.
- de Herder W.W. *Biochemistry of neuroendocrine tumours // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 21(1). — P. 33–41.
- Fava M. *Diagnosis and definition of treatment-resistant depression // Biol. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 53(8). — P. 649–659.
- Hepgul N., Mondelli V., Pariante C.M. *Psychological and biological mechanisms of cytokine induced depression // Epidemiol. Psichiatr. Soc.* — 2010. — Vol. 19(2). — P. 98–102.
- Iosifescu D.V. *Treating depression in the medically ill // Psychiatr. Clin. North. Am.* — 2007. — Vol. 30(1). — P. 77–90.
- Iosifescu D.V., Clementi-Craven N., Fraguas R. et al. *Cardiovascular risk factors may moderate pharmacological treatment effects in major depressive disorder // Psychosom. Med.* — 2005. — Vol. 67(5). — P. 703–706.
- Kim J.M., Stewart R., Kim S.W. et al. *Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders // Biol. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 62(5). — P. 423–428.
- Koike A.K., Unützer J., Wells K.B. *Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness // Am. J. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 159(10). — P. 1738–1745.
- Kornstein S.G., Schatzberg A.F., Thase M.E. et al. *Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression // Am. J. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 157(9). — P. 1445–1452.
- Kronfol Z., Remick D.G. *Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry // Am. J. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 157(5). — P. 683–694.
- Little A. *Treatment-resistant depression // Am. Fam. Physician.* — 2009. — Vol. 80(2). — P. 167–172.
- Loftis J.M., Huckans M., Morasco B.J. *Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies // Neurobiol. Dis.* — 2010. — Vol. 37(3). — P. 519–533.
- Mavrides N., Nemeroff C.B. *Treatment of affective disorders in cardiac disease // Dialogues Clin. Neurosci.* — 2015. — Vol. 17 (2). — P. 127–140.
- Ostuzzi G., Matcham F., Dauchy S., Barbui C., Hotopf M. *Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer // Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015 — N 6. — CD011006.
- Popkin M.K., Callies A.L., Mackenzie T.B. *The outcome of antidepressant use in the medically ill // Arch. Gen. Psychiatry.* — 1985. — Vol. 42(12). — P. 1160–1163.
- Sartorius N., Baghai T.C., Baldwin D.S. et al. *Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report*

- based on a review of evidence // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2007. — Suppl. 1. — P. S1-S207.*
28. *Tundo A., de Filippis R., Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience // World J. Psychiatry. — 2015. — Vol. 5(3). — P. 330-341.*

**Сведения об авторе**

**Попов Михаил Юрьевич** — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения психофармакологии и фармакотерапии больных с резистентными состояниями Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института имени В.М. Бехтерева. Email: [porovmikhail@mail.ru](mailto:porovmikhail@mail.ru)