

Эволюционная модель депрессии в период пандемии. Альянс психотерапии и фармакотерапии

Васильева А.В.^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В статье представлены данные эпидемиологических исследований о распространенности депрессивных расстройств, а также динамика показателей эмоционального благополучия населения, распространенности аффективных расстройств в мире в период пандемии COVID 19, описываются характерные тревожно-депрессивные нарушения, представлен специфический ковид-стресс синдром. Особый акцент сделан на эволюционной модели депрессии как способе адаптации к неблагоприятно оцениваемым социальным жизненным обстоятельствам с ограниченным доступом к ресурсам жизнеобеспечения, к которым безусловно относится чрезвычайная ситуация пандемии. Приводятся данные исследований, объединяющих биологический и психодинамический подход, в частности, генетических особенностей серотонинэргической регуляции и уязвимости к средовым влияниям неблагоприятного раннего опыта с последующей манифестацией депрессивных нарушений. Представлены результаты исследования реципрокных отношений аффективных и иммунных нарушений и исследований иммуно-метаболического синдрома. Выделены особенности когнитивного функционирования пациентов с депрессивными расстройствами с описанием специфического ригидного когнитивного стиля склонности к руминациям, а также специфики других исполнительских когнитивных функций. Предложен алгоритм комбинированного лечения депрессивных нарушений, сочетающий применение антидепрессантов из группы СИОЗС и когнитивно-поведенческую психотерапию, программы когнитивной ремедиации.

Ключевые слова: депрессия, тревога, инсомния, распространенность, пандемия, антидепрессанты, флувоксамин, феварин, когнитивно-поведенческая психотерапия, когнитивная ремедиация

Информация об авторе

Васильева А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>; e-mail: annavdoc@yahoo.com

Как цитировать: Васильева А. В. Эволюционная модель депрессии в период пандемии. Альянс психо- и фармакотерапии. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2021; 1:91-101. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-91-101>

Evolutional depression model in the time of pandemic. Psychotherapy and psychopharmacotherapy alliance

Vasileva AV^{1,2}

¹ V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Summary. The article presents epidemiological study data on depressive disorders prevalence and dynamic of the population emotional well-being and affective disorders incidence in the world during the COVID 19 pandemic. Typical anxiety-depressive states are described with the emphasis on the specific COVID 19 stress syndrome. The article highlights the depression evolutional model as an adaptation mode to the unfavorable defined environmental conditions with the limited life-supporting resources, the nowadays pandemic situation can be definitely considered as one of them. The research data uniting psychodynamic and biological approach are considered in particular genetic specific of the serotonergic regulation and environmental influence of the early adverse experience vulnerability with the later depressive disorders manifestation. Additionally the research results on the bidirectional relationships between affective and immunological disturbances with the immune-metabolic syndrome description are presented. The peculiarities of the depression patients cognitive functioning are identified with specific personal negative rigid cognitive style and executive cognitive functions consideration. The combined therapy algorithm including implementation of SSRI antidepressants and cognitive-behavior psychotherapy, cognitive remediation programs is proposed.

Автор, ответственный за переписку: Васильева А.В. — e-mail: annavdoc@yahoo.com

Corresponding author: Vasileva A.V. — e-mail: annavdoc@yahoo.com

Key words: depression, anxiety, insomnia, prevalence, pandemic, antidepressants, fluvoxamine, fevarin, cognitive behavior psychotherapy, cognitive remediation

Information about the author: Anna V. Vasileva: — e-mail: annavdoc@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>

To cite this article: Vasileva AV. Evolutional depression model in the time of pandemic. Psychotherapy and psychopharmacotherapy alliance. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Behтерева*. 2021;1: 91-101. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-91-101>

Аффективные нарушения в последние десятилетия находятся в центре внимания специалистов в области психического здоровья, что обусловлено их высокой распространенностью, частым рецидивированием, значительным влиянием на работоспособность и качество жизни. Представленные результаты широкомасштабного анализа эпидемиологических данных относительно распространенности большого депрессивного расстройства с систематическим анализом электронных баз данных Medline, PsycINFO и EMBASE продемонстрировали с поправкой на методологическую гетерогенность, что общая распространенность большого депрессивного расстройства составила 4.7% (4.4%–5%) [37].

Другое исследование, посвященное эпидемиологическому моделированию большого депрессивного расстройства, выявило одномоментное существование более 298 миллионов случаев большого депрессивного расстройства в мире на любой момент времени в 2010 году, причем, большинство пациентов были в возрасте 25-34 лет, то есть в наиболее активном и работоспособном периоде жизни, средняя продолжительность депрессивного эпизода составила 37.7 недель, депрессий отмечалось больше в конфликтных регионах [38].

Принимая во внимание данные об устойчивом росте тревожно-депрессивных нарушений, только с 1990 по 2013 г., число этих больных увеличилось практически на 50%. ВОЗ включила их в число приоритетных направлений своей деятельности [43]. Сегодня депрессия остается ведущей причиной нетрудоспособности во всем мире и лидирующим фактором в общем бремени болезни, констатирует ВОЗ [44].

Серьезной проблемой, особенно сейчас, когда многие страны переживают серьезные экономические трудности, являются финансовые затраты на лечение аффективных нарушений. В одном из наиболее высокорейтинговых медицинских журналов The Lancet были опубликованы результаты экономической оценки экспертов ВОЗ и специалистов в области психического здоровья о необходимости выделения 147 миллиардов долларов в 2016-30 гг. на лечение тревожно-депрессивных нарушений, эти расчеты были сделаны до пандемии новой коронавирусной инфекции. Предполагаемый авторами статьи эффект от таких вложений — это прибыль в 230 миллиардов долларов за счет повышения экономической продуктивности от успешного лечения депрессивных состояний и 169 — тревожных [30].

Депрессивные расстройства много лет находятся в центре внимания специалистов — как ученых, так и практиков, но до сих пор в плане классификации, этиопатогенеза, персонализированного подбора лечения вопросов остается больше, чем ответов. На сегодняшний день не существует единой модели патогенеза депрессии, и разные группы специалистов сильно отличаются по выделению значимости биологических или психосоциальных факторов. С другой стороны, благодаря возможностям современных методов исследования появилась возможность диалога между разными специалистами на новом уровне. Была показана важная роль серотонина в развитии головного мозга еще до того, как он начнет выполнять свою модулирующую функцию в аффективных состояниях и реакциях на стресс. Серотонинергическая система регулируется целым набором генов, кодирующих факторы транскрипции, рецепторы, транспортеры и метаболические ферменты. Была выявлена повышенная чувствительность к средовым воздействиям у носителей короткой аллели SLC6A4, оказавшейся сейчас в центре внимания исследователей, как основной модификатор влияния событий раннего детства на последующую уязвимость к манифестации психических расстройств. Так, у носителей хотя бы одной копии этой короткой аллели неблагоприятный детский опыт выступал в качестве предиктора депрессии во взрослом возрасте. С другой стороны, благоприятная поддерживающая среда определяла хорошую обучаемость и высокую жизнестойкость у этих людей. Понимание взаимовлияния биологических и психосоциальных факторов получило новое понимание, можно сказать, что специалисты, активно критиковавшие психодинамическое направление, внесли неоценимый вклад в его экспериментальное обоснование. Повышенная чувствительность к средовым воздействиям может рассматриваться и как адаптационный ресурс, определяющий необходимость комплексных программ лечения депрессивных нарушений, включающих создание терапевтической среды [25].

Вклад личностных факторов в возникновение и течении депрессивных расстройств продолжает оставаться дискуссионным. Классик немецкой психиатрии Курт Шнайдер среди психопатий выделял отдельный депрессивный тип, описывал их как людей, которые «оплакивают прошлое и боятся будущего», выделив характерные признаки — гипогедонию, скептицизм, ощущение перегруженности обязанностями, депрессив-

ное мировоззрение, которое они в себе очень ценят как синоним утонченной душевной организации и неординарных интеллектуальных способностей. Именно особенности индивидуального когнитивного стиля затем оказались в центре внимания исследователей и уже во второй половине 20 века. Т.А. Бек в результате своих научных поисков формулирует понятие когнитивной депрессивной триады, сочетающей 1) видение себя в негативном свете и принятие на себя чрезмерной ответственности за неудачи; 2) пессимистическое представление о мире и о доминировании непреодолимых препятствий; 3) негативные ожидания и прогнозы, связанные с будущим. В недавно проведенном сравнении классификаций DSM-5 и МКБ-11 было показано, что безнадежность в отношении будущего превзошла примерно половину симптомов DSM-5 в выявлении лиц с депрессией [7, 39]. Специфический когнитивный стиль проявляется в негативном селективном восприятии, интерпретации даже нейтральных стимулов, как было продемонстрировано в эксперименте, в негативном ключе, обесценивании в пост-событийной обработке информации с фиксацией в памяти отрицательных деталей и пессимистических прогнозов, что блокирует проблемно-решающее поведение и усиливает негативный образ себя, формируя порочный круг. Следующим этапом стало активное изучение метакогнитивных процессов у больных депрессией, что позволило в качестве специфических особенностей выделить когнитивную ригидность, склонность к негативным руминациям, трудности в переключении внимания и полноценном проживании настоящего момента. В ряде экспериментов, требующих от испытуемых изменить способ переработки информации, пациенты с депрессивными нарушениями показали более низкие результаты из-за проблем в познавательной сфере, связанных с низкой когнитивной реактивностью и неспособностью перестроиться в новой ситуации [19].

В настоящее время накоплено достаточно данных, что исполнительские когнитивные функции, скорость переработки информации, внимание, память, планирование, обучение также в значительной степени страдают при депрессии. Это позволяет говорить о ключевой роли когнитивных нарушений, которые могут предшествовать клинической манифестации и сохраняться в «светлых промежутках», в значительной степени влияя на работоспособность и качество жизни больных, которые при этом могут воспринимать их эго-синтонно, не предъявляя в качестве основной жалобы. Была также выявлена положительная динамика когнитивного функционирования при нормализации сна [12, 14, 47].

В плане оценки влияния социальных факторов в этиопатогенезе депрессивных расстройств интересным представляется предложенная несколько лет назад Т. А. Беком эволюционная модель депрессивных состояний. Он предлагает термин эволюционно обусловленной депрессивной программы, обосновывая свою концепцию универ-

сальностью подобных реакций, наблюдаемых также и у других биологических видов в ситуациях социальной депривации, так, приматы в подобных обстоятельствах реагируют воем, снижением аппетита, двигательной активности и нарушениями сна. Т. А. Бек рассматривает депрессивное состояние как приспособительную реакцию, закрепившуюся в эволюции и утратившую свою адаптивную функцию под влиянием научно-технического прогресса. В ситуациях реального или воображаемого, что может быть связано с влиянием когнитивных искажений, имеющихся у лиц, склонных к депрессии, исключения из референтной группы или потери социального статуса или источника витальной подпитки у индивида включается своеобразный режим сохранения энергии в виде замедления основных жизненных процессов, что клинически проявляется в симптомах классической депрессивной триады, и может позволить организму дожить до более благоприятных времен. Исследования последних лет показали ключевую роль серотонинергической системы в регуляции энергетических процессов в организме [21, 24, 33, 34, 35].

Эта теория дает объяснение распространенной реакции на пандемию, когда во время первой волны весной 2020 многие предъявляли жалобы на замедленность реакций, трудности в поддержании привычного темпа деятельности, нарушения сна, повышенную тревожность, и уже в первых рекомендациях по поддержанию психического здоровья было отражено, что необходимо информировать населения, что подобное состояние является нормальным ответом организма на чрезвычайную ситуацию [4, 36].

Дополнительным аргументом в пользу такого подхода служат сезонные депрессии, когда уменьшение светового дня включает режим бездействия «зимней спячки», повышающий выживаемость в условиях ограниченного доступа к пище. Но даже, когда ограничение расхода энергии является жизненно важной стратегией, другой первоочередной задачей остается мониторинг возможных угроз, что проявляется тревогой, гипервигилизмом и нарушениями сна, которые относятся к наиболее часто выявляемым симптомам депрессивных нарушений. Универсальность подобных реакций подтверждает схожесть проявлений реакций организма при инфекционных процессах, когда иммунный ответ требует большого расхода энергии и организм ограничивает ее расход во всех процессах, не способствующих непосредственному выживанию. Одновременно иммунный ответ может выполнять роль посредника в поддержании гипервигилизма, что показывают результаты нейровизуализации когнитивных эффектов индуцированного воспаления [51].

Среди отечественных специалистов Ю. А. Александровский на протяжении многих лет разрабатывает концепцию адаптационного барьера, делает акцент на том, что «взаимодействие нервной и иммунной систем, имеющих ряд сходных черт и способных включаться в межсистемную комму-

никацию, формирует своеобразную буферную систему, приспособляющую организм к изменениям окружающей среды». Прорыв адаптационного барьера приводит к манифестации аффективных нарушений с одновременной вовлеченностью иммунной системы и изменениями в продукции цитокинов, прежде всего, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли [1].

У пациентов с депрессивными нарушениями в исследованиях были выявлены повышенные показатели биомаркеров воспаления в периферической крови, которые проникая в мозг, вовлекались практически во все составляющие патофизиологии депрессии, включая метаболизм нейромедиаторов, таких как норадреналин, дофамин, ацетилхолин глутамат, серотонин, модулировали работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, настраивая стресс-ответ организма, а также ухудшали нейропластичность. Считается, что активация траектории воспаления в головном мозге негативно сказывается на нейротрофическом обеспечении, влияет на высвобождение глутамата, окислительный стресс, редукцию глиальных элементов, выявляемых у депрессивных пациентов. О негативном воздействии инфекционного процесса на психическую деятельность подробно писал еще классик отечественной психиатрии академик В. А. Гиляровский, обобщив опыт эпидемий сыпного и брюшного тифа с последующей манифестацией аффективных расстройств у больных, перенесших инфекционные заболевания, указывая на то, что рост расстройств настроения является ожидаемым последствием эпидемий. В представленных клинических описаниях четко представлена связь манифестации аффективных нарушений с перенесенной инфекцией [8].

Учитывая имеющиеся данные, вполне оправданно ожидать роста соматогенных депрессивных расстройств у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, особенно в тяжелой форме с явлениями цитокинового шторма и гипоксии. В данном случае при необходимости назначения антидепрессантов следует с особым вниманием относиться к вопросам межлекарственных взаимодействий. Э. Б. Дубницкая в своих работах делает акцент на том, что самый короткий период полувыведения и невысокий объем распределения снижает риск побочных эффектов особенно при одновременном приеме препаратов с высоким уровнем связывания с протеинами плазмы из группы антикоагулянтов (варфарин) [9].

В систематизированном обзоре китайских ученых, опубликованном в начале 2021 г., где опираясь на предшествующие данные о вспышках коронавирусных инфекций, отмечается, что заболевшие имеют риск манифестации тревожно-депрессивных состояний и инсомнии, был проведен анализ публикаций в основных базах данных MEDLINE, EMBASE, PubMed, Web of Science, CINAHL, Wanfang Data, Wangfang Med Online, CNKI, and CQVIP и в изучаемый пул публикаций было окончательно включено 31 исследование (n = 5153). Результаты показали, что общая

распространенность депрессии составила 45%, тревоги 47%, а нарушений сна 34% у пациентов с COVID-19 [27].

Проведенные в последнее время исследования показали интересные результаты об эффективном применении иммуномодуляторов в лечении тревожно-депрессивных нарушений, а также о влиянии психотропных препаратов на иммунную систему, так, к примеру, при использовании бензодиазепинов отмечалась одновременная нормализация уровня цитокинов и уменьшение выраженности тревожно-депрессивной симптоматики [2]. Уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β (интерлейкин-1 β) и ФНО- α (фактор некроза опухоли- α), участвующих в формировании депрессивноподобного поведения, снизился с одновременным ростом концентрации противовоспалительных агентов при использовании антидепрессантов в экспериментальных моделях на животных [11, 13, 32].

Одним из интересных направлений, активно разрабатываемых в наше время по поиску специфических биологических кластеров в гетерогенной группе депрессивных расстройств с использованием лонгитюдных исследований стало изучение взаимовлияния депрессии и иммуннометаболического синдрома [45, 50].

Оригинальный эффект продемонстрировал флувоксамин, антидепрессант из группы СИОЗС в исследовании системного воспаления. В двух моделях воспаления на мышях флувоксамин подавлял продукцию воспалительных цитокинов и значительно повышал выживаемость, защищая мышей от летального септического шока, он также подавлял воспалительный ответ в лейкоцитах крови человека. Такое специфическое действие ученые объяснили уникальной способностью препарата воздействовать на σ -1 рецепторы, что приводит к подавлению системного воспаления, подчеркнув, что полученные результаты требуют дальнейшего изучения [57].

Разразившаяся пандемия новой коронавирусной инфекции мобилизовала ученых всего мира на поиск эффективных способов ее лечения, помимо тестирования традиционных подходов, активизировались поиски новых терапевтических возможностей. Среди проведенных работ стоит отметить клинические испытания применения флувоксамина у амбулаторных больных с COVID-19, которые на маленьких выборках и с ограниченным дизайном, тем не менее, показали оптимистичные результаты [46, 58].

Пандемия, как чрезвычайная ситуация, повлияла на психическое здоровье населения, это событие подорвало уверенность в наших базовых убеждениях о собственной неуязвимости, предсказуемости мира и возможности полностью контролировать свою жизнь, которые обеспечивают нам чувство безопасности в повседневной жизни. Инфодемия — распространение недостоверной противоречивой информации, часто катастрофического содержания, стала дополнительным источником стресса. Уже первые исследования, проведенные

в самом начале пандемии, показали, что повышенный уровень психологического стресса отмечался у лиц, которые обращались за новостями о коронавирусе чаще одного или двух раз в день [16].

Коронафобия — навязчивый страх заболеть коронавирусной инфекцией — пополнила список известных нозофобий. Избыточная информация в виртуальном пространстве о высокой распространенности атипичного протекания инфекции способствует фиксации внимания на внутренних ощущениях с их последующей катастрофической интерпретацией, тревожные переживания приобретают навязчивый характер, снижается работоспособность из-за гипервигилитета, нарушается сон. Нарушения обмена серотонина усиливают эти тенденции из-за снижения способности организма экранировать подпороговые раздражители и телесные сенсации. Таким пациентам следует рекомендовать ограничить просмотр новостной ленты и использовать только надежные источники информации. В случае выраженных фобических переживаний целесообразно проведение когнитивно-поведенческой психотерапии и назначение антидепрессантов из группы СИОЗС, которые относятся к терапии первой линии, учитывая, что беспокойство о здоровье и нозофобические переживания обычно носят навязчивый характер, целесообразно начинать с препаратов, которые также продемонстрировали свою эффективность для лечения ОКР, к примеру, феварина [5, 23].

Борьба за аудиторию определяет подачу новостного контента в гиперболизированном эмоционально насыщенном ужасающем виде, таким образом, многократное повторение в СМИ, что «мир никогда не будет прежним» усиливает переживания потери в массовом сознании, что является пусковым фактором депрессивных переживаний утраты. ВОЗ обозначила борьбу с инфодемией в 2020 г. как одну из важных задач своей деятельности, была проведена первая мультидисциплинарная конференция по инфодемиологии для противодействия дезинформации в период пандемии, создана специальная команда разрушителей мифов [6, 61].

По результатам проведенного масштабного проекта Тэйлором С. и коллегами был обозначен специфический COVID-19 стрессовый синдром, своеобразная констелляция разнообразных страхов, перепроверочных действий, поиска успокоения, повторного переживания травматического опыта, усиленного избегания и панического компульсивного шопинга. В качестве дополнительных признаков в этот феномен были включены беспокойство о материальном благополучии и ксенофобия, относящаяся к представлениям о том, кто является основным источником и распространителем инфекции. Исследователи также делают акцент на том, что количество людей с эмоциональными нарушениями значительно превосходило число переболевших собственно инфекцией. Огорчительными данными, которые получили ученые, было преобладание деструктивных форм совладания с дистрессом, большин-

ство респондентов либо переедали, либо злоупотребляли алкоголем и не обращались за доступной психотерапевтической помощью, из чего ученые сделали предположение, что психические нарушения были недостаточно осознаваемыми [61].

Популяционные исследования говорят о росте психического неблагополучия в период пандемии. Так, в британском лонгитюдном исследовании психического здоровья населения, в котором приняли участие 17452 человека, был зафиксирован рост психического дистресса до 27.3% в апреле 2020 г, что значительно выше показателя 2018-2019 гг., который составил 18.9%, также возросли средние значения опросника общего здоровья, оценивающего эмоциональную стабильность и психологическое благополучие (GHQ-12), с 11.5 в 2018-2019 гг. до 12.6 в апреле 2020г., что оказалось на 0.48 пунктов выше ожидаемого значения при сохранении траектории, наблюдаемой в 2014-2018 гг. Молодые люди в когортах 18-24 и 25-34 лет, женщины и лица с маленькими детьми были выделены учеными в качестве групп риска развития эмоциональных расстройств [54]. Молодые взрослые и женщины также продемонстрировали высокие показатели психологического дистресса в аналогичных американских исследованиях [49].

Опубликованный в августе 2020 г. анализ литературы, посвященный проблемам психического здоровья в период пандемии, выделил симптомы тревоги и депрессии в 16-28%, повышенный уровень стресса — в 8%, как наиболее часто встречающиеся жалобы, которые также сопровождаются нарушениями сна, отметив ограничения исследования, связанного с тем, что далеко не все страны публикуют качественные исследования по данной теме [55].

Можно говорить о том, что большинство специалистов склоняются к мнению, что по мере прохождения пандемии тревожные переживания все больше сменяются депрессивными. Что может объясняться тем, что тревога сигнализирует об опасности и часто связана с дефицитом информации о ситуации и способах совладания с ней, в то время как депрессивный ответ в норме связан с переживанием утраты. Пандемия принесла с собой для многих потерю близких, утрату чувства защищенности, изменения в социальном статусе и материальном благополучии, что может служить пусковым моментом для развития реактивных депрессивных нарушений. Для некоторых это испытание стало экзистенциальным кризисом с потерей ощущения ценности жизни, утратой перспективы будущего и выбором в пользу прошлого. Таким образом, существенно снижается способность к проблемно-решающему поведению для совладания с неблагоприятными последствиями пандемии. В мета-анализе общинных исследований по распространенности депрессии в период пандемии, в который были включены кросс-секционные общинные полнотекстовые исследования с четко описанными методами оценки депрессии, было показано семикратное повышение общей распространенности депрессии до

25%, по сравнению с общей заболеваемостью депрессией в 3,44% в 2017г. [26].

Терапия пациентов с аффективными нарушениями должна быть комбинированной, с персонализированным определением соотношения психотерапии и фармакотерапии для конкретного пациента. Среди психотерапевтических методов свою эффективность в доказательных исследованиях продемонстрировали интерперсональная психотерапия Клермана-Вейсман для пациентов, у которых депрессивные переживания поддерживаются проблемами межличностного функционирования и когнитивно-поведенческая психотерапия. Т. А. Бек одним из первых продемонстрировал как эффективность собственно своего метода психотерапии депрессии, так и его применения в комбинации с антидепрессантами. Основным фокусом работы является изменение когнитивного стиля пациента. На современном этапе активно развиваются программы когнитивной ремедиации, направленные на ослабление дисфункциональных паттернов мышления, улучшение исполнительских когнитивных функций, разрушение руминационных цепей, тренинг навыков переключения внимания и альтернативной оценки стимулов, коррекцию постсобытийной обработки информации. Сегодня все более активно разрабатываются онлайн варианты подобных программ, что особенно ценно в период пандемии, когда возможности личных психотерапевтических встреч ограничены [15, 62].

При выборе психофармакотерапии к препаратам первой линии относятся современные антидепрессанты из групп СИОЗС или СИОЗСН, помимо высокой эффективности, они отличаются хорошей переносимостью и низкой частотой антихолинергических или кардиотоксических эффектов. Также в случае биполярного расстройства, которое не всегда удается своевременно диагностировать, риск инверсии фазы значительно меньше, чем при использовании трициклических антидепрессантов [48].

Первым препаратом, с появлением которого начался новый исторический этап в применении антидепрессантов, а именно рождение нового класса препаратов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), был флувоксамин, несмотря на то, что основная слава, в силу ряда немедицинских причин, досталась флуоксетину, ставшему визитной карточкой нового поколения антидепрессантов. По своему химическому строению флувоксамин отличается от всех других известных классов антидепрессантов, в группе СОЗС только он относится к моноциклическим, в то время как остальные препараты из этой группы имеют бициклическую структуру. Механизм его действия связан с повышением уровня серотонина в синапсах, одновременно активируются 51-рецепторы, косвенно происходит воздействие на 5-НТ1А-рецепторы, через которое реализуется уменьшение выраженности ангедонии, повышение дофамина в префронтальной коре, что отличает его от других представителей

группы СИОЗС. Уникальный профиль активности связан со способностью феварина выступать в качестве агониста $\alpha 1$ рецепторов, обладая выраженным аффинитетом к эндоплазматическому ретикулуму белка $\alpha 1$ рецепторов, участвующих в процессе нейротекции и нейропластичности, с этим связывают также прокогнитивный эффект препарата. Эти рецепторы сейчас находятся в фокусе внимания ученых, показано, что их активация редуцирует воспалительный процесс в нейротгии, тормозит окислительный стресс и апоптоз нейронов, стимулирует нейрогенез. Еще одним эффектом препарата является ингибирование катаболизма мелатонина, ключевого регулятора хронобиологических ритмов.

Действие феварина на разные нейромедиаторные системы определяет широкий спектр его терапевтических возможностей [10, 18, 53].

На сегодняшний день, принимая решение о выборе препарата, специалисты в большей степени ориентируются на свою клиническую интуицию, перспективным представляется изучение влияния косвенной суггестии на результат фармакотерапии и переносимость побочных действий. Следует учитывать, что если увеличение массы тела мы можем объективизировать, то такой частый побочный эффект при приеме препаратов из группы СИОЗС, как тошнота, является субъективным и его интенсивность мы не можем измерить на осмотре, то есть ориентиром является манера, в которой пациент сообщает о своем состоянии. Анализируя базу проведенных исследований, нельзя среди антидепрессантов первой линии выделить какой-то один наиболее мощный препарат, чей терапевтический эффект в значительной степени превосходил бы действие других препаратов из этой группы [31].

Решение о выборе того или иного препарата может определяться констелляцией ведущих симптомов в структуре депрессивного эпизода, частотой побочных эффектов и факторами, влияющими на комплаенс. Фармакогенная прибавка веса является одной из ведущих причин, по которой особенно молодые пациенты и женщины прекращают принимать антидепрессанты [22, 40, 59].

Другой проблемой является высокий уровень коморбидности депрессивных нарушений с соматическими заболеваниями, около 30% пациентов с данным диагнозом имеют метаболический синдром, результаты мета-анализов говорят о том, что по сравнению с общей популяцией у этой группы пациентов риск возникновения этого синдрома в 1.6 раза выше. Его проявления могут ухудшиться при приеме антидепрессантов, что определяет необходимость регулярного взвешивания и измерения окружности талии на приеме у специалиста. Сегодня депрессия является общепризнанным фактором риска развития сахарного диабета. Из группы СИОЗС антидепрессантов феварин, наверное, единственный препарат, который не оказывает существенного влияния на вес и поэтому может быть рассмотрен в качестве препарата выбора [52].

Депрессия в клинической практике отличается вариабельностью констелляций различных симптомов, учитывая, что психопатологическая структура во многом обусловлена биологическими факторами расстройства, именно она должна служить ориентиром для выбора антидепрессанта. Недавно были опубликованы исследования на основе мета-анализов индивидуальных данных пациентов и машинного обучения, где было показано, что определенные симптоматические профили могут определять ответ на различные антидепрессанты или их комбинацию с методами психотерапии. Машинное обучение представляется перспективным для определения набора переменных, которые могут повысить вероятность удачного выбора препарата для конкретного пациента, тем самым совершенствуя персонализированный подход [28, 29, 44, 56].

Накопленный опыт в применении антидепрессантов в клинической практике указывает на то, что в случаях, представленных Т. А. Беком эволюционных моделей депрессивных состояний, сочетающих гипотимию, тревожные переживания и нарушения сна, для данного симптоматического профиля препаратом выбора является феварин. Ведущие специалисты на основании проведенных исследований и собственного клинического опыта рекомендуют его назначение для лечения тревожных и меланхолических депрессий, психогенных депрессивных нарушений, связанных с потерей близких, когда скорбь сочетается со страхом одиночества, непродуктивной деятельностью, наплывом воспоминаний и переживанием необратимости потери в вечернее время. Имеется также опыт успешного применения препарата при тревожно-депрессивных состояниях с выраженным обсессивно-ипохондрическим или алгическим компонентом [3, 17, 20, 41, 60].

В качестве иллюстрации приведем клинический пример. Пациент Ф., 34 лет обратился с жалобами на сниженное настроение, постоянную тревогу, раздражительность, утрату удовольствия от деятельности, которую всегда считал интересной, трудности сосредоточения, забывчивость, утомляемость, головные боли, ощущения общей тяжести в теле и конечностях, нарушения сна, сон поверхностный, прерывистый с пробуждениями, без чувства отдыха утром, обеспокоен своим состоянием, фиксирован на самоупреках и пессимистических перспективах будущего.

Данные жалобы развились постепенно в связи с конкретной жизненной ситуацией в течение двух месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции, которую перенес в легкой форме с субфебрильной температурой, без утраты обоняния и затрудненного дыхания. Диагноз был подтвержден положительным анализом ПЦР. Пытался справляться самостоятельно при помощи онлайн программ медитации, по поводу головных болей и астенических жалоб обратился к невропатологу, был направлен к психотерапевту. По характеру всегда был тревожным, стеснительным, трудно сходилась с людьми, всегда ду-

мал о возможных неудачах и препятствиях. Одновременно был целеустремленным, ориентированным на успех, со слов всегда хорошо преодолевал имеющиеся трудности, работает директором крупного сетевого отеля, до появления жалоб всегда хорошо справлялся с многозадачной деятельностью, много и терпеливо общался с разными людьми без раздражения.

Психический статус: Ориентирован всесторонне правильно, без психопродуктивной симптоматики, настроение снижено с преобладанием тревожно-тоскливого эффекта, чувствует себя хуже в первую половину дня, но тревога присутствует постоянно с преобладанием плохих предчувствий, усиливается в ситуациях неопределенности. Работоспособность снижена, имеется инициальная инертность, трудно начать день, необходимо прикладывать дополнительные усилия, в течение дня быстро устает, что сопровождается нарастанием раздражительности, тяготится общением с людьми, раздражение усиливается, когда приходится несколько раз объяснять одно и то же. Отмечаются трудности сосредоточения, иногда не может вспомнить имена ключевых клиентов. Аппетит не снижен, но вкус пищи стал менее ярким, уменьшилось удовольствие от еды, что всегда было источником положительных эмоций для пациента, может забыть поесть вовремя. Сон поверхностный, прерывистый, впервые в жизни начал просыпаться среди ночи, требуется примерно 30-40 минут, чтобы уснуть, утром нет привычной бодрости, чувства отдыха. Либи́до не снижено, но считая свои сексуальные отношения гармоничными, отмечает снижение яркости эмоциональных переживаний и удовольствия от сексуальных отношений, к партнерше испытывает теплые чувства, планирует жениться. В беседе в контакт вступает по существу, мотивирован на лечение, мимика и поза депрессивные, сохранена ситуативная реактивность, несколько оживляется, описывая приятные эпизоды из жизни, оперирует логическими конструкциями, фиксирован на собственных ошибках и промахах, пессимистических представлениях о будущем. Суицидные и опасные тенденции на момент осмотра отрицает.

Диагноз: умеренный депрессивный эпизод с соматическими симптомами F32.01

Лечение: пациенту был назначен февариин 100 мг один раз в сутки, феназепам 0.5 мг в течение 10 дней, когнитивно-поведенческая терапия, направленная на реструктуризацию иррациональных депрессивных убеждений, поведенческую активацию. Через две недели пациент отмечает улучшение настроения, стал более оживленным, появились «светлые промежутки», но в первую половину дня чувствует себя хуже, тревога стала менее выраженной, проще отвлекается от тревожных мыслей, уменьшилась раздражительность, стал более включенным в рабочий процесс, практически прошли головные боли, улучшился сон, ночью просыпается, но сразу засыпает снова, из постели не встает. Побочные и нежелательные явления отсутствуют. При осмотре через месяц предъ-

являет жалобы на кратковременные эпизоды снижения настроения и тревоги, с которыми справляется самостоятельно, сон достаточный, просыпается бодрым и отдохнувшим, аппетит и либидо вернулись к преморбидному состоянию, работоспособность без снижения, отмечает, что стало проще концентрироваться, поддерживать многозадачный режим работы, имеет оптимистичные планы на будущее, возникающие трудности считает преодолимыми. Препарат переносит хорошо. Рекомендовано продолжить прием феварина в дозе 100 мг.

Прокогнитивный эффект препарата требует дальнейшего изучения, представляется перспективным изучение комбинированной схемы лечения с использованием когнитивной ремедиации и феварина с оценкой его положительного влияния на более быстрое освоение новых когнитивных паттернов за счет преодоления ригидности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The author declare no conflicts of interest.

Литература/ References

1. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клинико-иммунологические исследования при пограничных психических расстройствах: проблемы и решения. Вестник Российской Академии медицинских наук. 1999; 7:12-15. Alexandrovsky YA, Chekhonin VP. Clinical-immunological research in borderline mental disorders. Vestnik rossiiskoi akademii medicinskih nauk. 1999; 7:12-15. (In Russ.).
2. Александровский Ю. А., Чехонин В. П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств М. Геотар-мед. 2005. Alexandrovsky YA, Chekhonin VP. Klinicheskaya immunologiya pogranichnykh psichicheskikh rasstroistv. M. Geotar-med. 2005. (In Russ.).
3. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Флувоксамин: антидепрессант широкого спектра с рядом особенностей и преимуществ (обзор литературы). Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 21(1):11-26. Bekker RA, Bykov YV. Fluvoxamine: a broad spectrum antidepressant with several distinctive niches for its clinical use (a literature review). Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2019; 1:11-26 (In Russ.).
4. Васильева А.В. Пандемия и адаптационные тревожные расстройства: возможности терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(5):146-152. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051146>. Vasileva AV. Pandemic and mental adjustment disorders. Therapy options. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2020; 120(5):146-152. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051146>
5. Васильева А.В., Караваева Т.А., Полторак С. В., Колесова Ю. П. Принципы и алгоритмы психофармакологического лечения тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств). Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016; 1:3-10. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2015; 2 :3-9. Vasileva AV, Karavaeva TA, Poltorak SV, Kolesova YP. Neurotic level anxiety disorders (panic, generalized anxiety and anxiety-phobic disorders) psychopharmacocetual treatment principles and algorithms. Obzrenie psikhatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva. 2016; 1:3-9. (In Russ.).
6. Васильева А.В. Первая конференция по инфодемологии ВОЗ: мультидисциплинарное сотрудничество в противодействии дезинформации в период пандемии COVID-19. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2020; 3:93-95. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-3-93-95> 18. Vasileva A.V. First WHO Infodemiology Conference: multidiscipline Cooperation in Tackling Misinformation during COVID-19 Pandemic. Obzrenie psikhatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva. 2020; 3:93-95. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-3-93-95> 18. (In Russ.).
7. Гараян, Н.Г. Депрессия и личность: обзор зарубежных исследований, часть II. Социальная и клиническая психиатрия. 2009; 3: 80-92 Garanyan NG. Depression and personality: international research review, part II. Socialnaya I klinicheskaya psichiatria. 2009; 3:80-92 (In Russ.).
8. Гиляровский В. А. Психиатрия. М: Медгиз, 1954; 520. Giljarovskij V.A. Psihiatrija. M: Medgiz, 1954; 520. (In Russ.).
9. Дубницкая Э.Б. Опыт применения флувоксамина (феварина) при психогенных депрессиях. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7(2): 77-78. Dubnitskaya EB. Experience of using fluvoxamine (fevarin) in psychogenic depression. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2005; 2: 77-78 (In Russ.).
10. Иванов М. В. Флувоксамин: возможности препарата в терапии психических расстройств. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2012; 4:91-96. Ivanov MV. Fluvoxamine: Opportunities in drug therapy psychiatric disorders. Obzrenie psikhatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva. 2012; 4:91-96 (In Russ.).
11. Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Прогностическая роль депрессии

- в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (12):122-132.
- Neznanov NG, Kibitov AO, Rukavishnikov GV, Mazo GE. The prognostic role of depression as a predictor of chronic somatic diseases manifestation. *Terapevticheskij arhiv*. 2018; 90(12):122-132. (In Russ.).
12. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Влияние антидепрессантов на когнитивные функции пациентов с депрессивным расстройством. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2015; 3:75-82. Neznanov NG, Mazo GE, Rukavishnikov GV. Antidepressants impact on the depression patients cognitive functioning. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2015; 3:75-82. (In Russ.).
 13. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А.О. Депрессия как предиктор соматических заболеваний: патофизиологические предпосылки и генетический риск. *Успехи физиологических наук*. 2017; 48(4):29-39. Neznanov NG, Mazo GE, Rukavishnikov GV, Kibitov AO. Depression as a predictor of somatic disorders: pathological premises and genetic risks. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. 2017; 48(4):29-39. (In Russ.).
 14. Олейчик И.В., Шишкова Т.И., Баранов П.А. Современные методы коррекции когнитивных расстройств при эндогенных депрессиях. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2020; 4:82-93. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-4-82-93> Oleichik IV, Shishkovskaya TI, Baranov PA. Contemporary approaches to correction of cognitive impairment in endogenous depression. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2020; 4:82-93. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-4-82-93> (In Russ.).
 15. Палин А.В., Афан М.В., Козлов М.Ю., Слюсарев А.С. Особенности когнитивной ремедиации у пациентов с аффективными расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(9):118-122. <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119091118> Palin AV, Afyan MV, Kozlov MY, Slyusarev AS. Features of cognitive remediation in patients with affective disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019; 119(9):118-122. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119091118> (In Russ.).
 16. Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Макаревич О.В., Незнанов Н.Г., Лутова Н.Б., Мазо Г.Э. Психологические реакции населения как фактор адаптации к пандемии COVID-19. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2020; 2:87-94. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-87-94> Sorokin MYu, Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Makarevich OV, Neznanov NG, Lutova NB, Mazo GE. Psychological reactions of the population as a factor of adaptation to the COVID-19 pandemic. *Obozrenie psikiatrii medicinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2020; 2:87-94. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-87-94> (In Russ.).
 17. Смулевич А.Б., Ильина Н.А., Читлова В.В. Место флувоксамина в лечении депрессии в России: открытое неконтролируемое рандомизированное многоцентровое наблюдательное исследование. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016; 18 (1):4-10. Smulevich AB, Ilyina NA, Chitlova VV. Fluvoxamine in Treatment of Depression in Russian Patients: An Open-Label Uncontrolled and Randomized Multicenter Observational Study. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2016; 1:4-10 (In Russ.).
 18. Сюняков Т.С. Влияние флувоксамина на уровни мелатонина: обзор литературы и анализ потенциальной клинической значимости. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2014; 16(1):33-8. Syunyakov TS. Effects of fluvoxamine on the melatonin levels: literature overview and possible clinical implication. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2014; 1:33-8 (In Russ.).
 19. Холмогорова А.Б., Пуговкина О.Д. Основные этапы и направления изучения когнитивных дисфункций при депрессиях. *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн*. 2015; 6(35) [<http://mprj.ru>]. mprj.ru; 2015 [процитировано 10 марта 2021]. Доступно: http://mprj.ru/archiv_global/2015_6_35/nomer02.php
 20. Читлова В.В. Тревожные депрессии: аспекты психопатологии и терапии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012; 4:27-33. Chitlova VV. Anxious depressions: aspects of psychopathology and therapy. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2012; 4:27-33 (In Russ.).
 21. Andrews PW, Bharwani A, Lee KR, Fox M, Thomson JA Jr. Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 51:164-88. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.01.018.
 22. Ashton AK, Jamerson BD, L Weinstein W, Waggoner C. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: Results of a patient survey. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2005; 66(2):96-106. doi:10.1016/j.curtheres.2005.04.006
 23. Asmundson GJG, Taylor S. Coronaphobia: fear and the 2019-nCoV outbreak. *J Anxiety Disord*. 2020;70. [<https://pubmed.gov>]. pubmed; 2020 [процитировано 10 марта 2021]. Доступно: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32078967/>
 24. Beck AT, Bredemeier K. A Unified Model of Depression: Integrating Clinical, Cognitive, Biological, and Evolutionary Perspectives. *Clinical Psychological Science*. 2016; 4(4):596-619. doi:10.1177/2167702616628523
 25. Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A, Oberlander TF. Developmental changes in serotonin signal-

- ing: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience*. 2017; 342:212-231. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.037.
26. Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, Lasheras I, López-Antón R, Santabábara J. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *Int J Clin Health Psychol*. 2021; 21(1):100196. doi: 10.1016/j.ijchp.2020.07.007. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32904715; PMCID: PMC7458054.
 27. Chang O, Huang E, Zuo QK. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021; 1486(1):90-111. doi: 10.1111/nyas.14506. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33009668; PMCID: PMC7675607.
 28. Chekroud AM, Gueorguieva R, Krumholz HM et al. Reevaluating the efficacy and predictability of antidepressant treatments. A symptom clustering approach. *JAMA Psychiatry* 2017; 74:370-8. 12. Boschloo L, Bekhuis E, Weitz ES et al. The symptom-specific efficacy of antidepressant medication vs. cognitive behavioral therapy in the treatment of depression: results from an individual patient data metaanalysis. *World Psychiatry* 2019; 18:183-91
 29. Chekroud AM, Zotti RJ, Shehzad Z et al. Cross-trial prediction of treatment outcome in depression: a machine learning approach. *Lancet Psychiatry* 2016; 3:243-50
 30. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P, Saxena S. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3(5):415-24. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30024-4.
 31. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P, Saxena S. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3(5):415-24. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30024-4
 32. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018; 391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
 33. Connor TJ, Kelliher P, Shen Y, Harkin A, Kelly JP, Leonard BE. Effect of subchronic antidepressant treatments on behavioral, neurochemical, and endocrine changes in the forced-swim test. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000; 65:591-597. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(99\)00192-6](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(99)00192-6)
 34. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(1):46-56. doi: 10.1038/nrn2297.
 35. Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12(8):467-77. doi: 10.1038/nrn3027.
 36. Disner S, Beevers C, Haigh E et al. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12:467-477. <https://doi.org/10.1038/nrn3027> EPA recommendations on COVID-19. [<https://www.europsy.net/>]. europsy; 2020 [по состоянию на 10 марта 2021]. Доступно: <https://www.europsy.net/covid-19-resource-centre>
 37. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, Whiteford HA. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med*. 2013; 43(3):471-481. doi: 10.1017/S0033291712001511
 38. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Patten SB, Vos T, Whiteford HA. The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One*. 2013; 8(7):e69637. doi: 10.1371/journal.pone.0069637. PMID: 23922765; PMCID: PMC3726670
 39. Fried EI, Epskamp S, Nesse RM et al. What are «good» depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord* 2016; 189:314-20
 40. Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. *BMJ*. 2018; 361:k1951. Published 2018 May 23. doi:10.1136/bmj.k1951
 41. Hao Y, Hu Y, Wang H, Paudel D, Xu Y, Zhang B. al. The Effect Of Fluvoxamine On Sleep Architecture of Depressed Patients With Insomnia: An 8-Week, Open-Label, Baseline-Controlled Study. *Nature and Science of Sleep*. 2019; 11:291-300.
 42. Iniesta R, Malki K, Maier W et al. Combining clinical variables to optimize prediction of antidepressant treatment outcomes. *J Psychiatr Res*. 2016; 78:94-102.
 43. Investing in treatment for depression and anxiety leads to fourfold return. [<http://europsy.net>]. Europsy; [accessed 18.03.2021] Available: <https://www.who.int/ru/news/item/13-04-2016-investing-in-treatment-for-depression-and-anxiety-leads-to-fourfold-return>
 44. Key facts. Depression [<https://www.who.int>]. Who; [accessed 10.03.2021]. Available:<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
 45. Lamers F, Milaneschi Y, Vinkers CH, Schoevers RA, Giltay EJ, Penninx BWJH. Depression profilers and immuno-metabolic dysregulation: Longitudinal results from the NESDA study. *Brain Behav Immun*. 2020; 88:174-183. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.002.
 46. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, Miller JP, Yang L, Yingling

- M, Avidan MS, Reiersen AM. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 324(22):2292-2300. doi: 10.1001/jama.2020.22760.
47. Maj, M., Stein, D.J., Parker, G., Zimmerman, M., Fava, G.A., De Hert, M., Demyttenaere, K., McIntyre, R.S., Widiger, T. and Wittchen, H.-U. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry*. 2020; 19:269-293. <https://doi.org/10.1002/wps.20771>
 48. Malhi G.S., Parker G.B., Gladstone G. et al. Recognizing the anxious face of depression. *Journal of Nervous and Mental Disorders*. 2002; 190.:366-373
 49. McGinty EE, Presskreischer R, Han H, Barry CL. Psychological distress and loneliness reported by US adults in 2018 and April 2020. *JAMA*. 2020; published online June 3. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.9740>
 50. Milaneschi Y, Lamers F, Berk M, Penninx BWJH. Depression Heterogeneity and Its Biological Underpinnings: Toward Immunometabolic Depression. *Biol Psychiatry*. 2020; 88(5):369-380. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.01.014.
 51. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009; 65(9):732-41. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029.
 52. Nouwen A, Adriaanse MC, van Dam K, Iversen MM, Viechtbauer W, Peyrot M, Caramlau I, Koszka A, Kanc K, de Groot M, Neffs G, Pouwer F; European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Longitudinal associations between depression and diabetes complications: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2019; 36(12):1562-1572. doi: 10.1111/dme.14054.
 53. Ottevaenger EA. The efficacy of fluvoxamine in patients with severe depression. *British J Clinical Research* 1991; 2: 125-32
 54. Pierce, M., Hope, H., Ford, T., Hatch, S., Hotopf, M., John, A., Kontopantelis, E., et al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic: a longitudinal probability sample survey of the UK population.. *The lancet. Psychiatry*. 2020; 7(10):883-892.
 55. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian J Psychiatr*. 2020; 52:102066. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102066.
 56. Reynolds C. Optimizing personalized management of depression: the importance of real-world contexts and the need for a new convergence paradigm in mental health. *World Psychiatry*. 2020; 19(3):266-268.
 57. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, Beiter RM, Eccles JD, Woodfolk JA, Gaultier A. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med*. 2019; 6:11(478):eaau5266. doi: 10.1126/scitranslmed.aau5266.
 58. Seftel D, Boulware DR. Prospective Cohort of Fluvoxamine for Early Treatment of Coronavirus Disease 19. *Open Forum Infect Dis*. 2021; 8(2):ofab050. doi: 10.1093/ofid/ofab050. PMID: 33623808; PMCID: PMC7888564.
 59. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(10):1259-1272. doi: 10.4088/JCP.09r05346blu.
 60. Sonawalla SB, Spillmann MK, Kolsky AR et al. Efficacy of fluvoxamine in the treatment of major depression with comorbid anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(9):580-583.
 61. Taylor S, Landry CA, Paluszek MM, Fergus TA, McKay D, Asmundson GJG. COVID stress syndrome: Concept, structure, and correlates. *Depress Anxiety*. 2020; 37(8):706-714. doi:10.1002/da.23071
 62. Weissman M., Markowitz J., Klerman G. *Clinician's Guide to Interpersonal Psychotherapy*. 2007; Oxford UP.
 63. WHO Coping with stress during the 2019-nCoV outbreak. [<https://www.who.int>]. Who; [Accessed on 17 April, 2020]. Available: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/coping-withstress.pdf>

Поступила 22.03.2021

Received 22.03.2021

Принята в печать 22.03.2021

Accepted 22.03.2021