

Диагностика и терапия коморбидных тревожных и депрессивных расстройств в клинической практике

Петрова Н.Н.¹, Савицкая К.С.²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, ² Российский университет дружбы народов

Резюме. Цель: обсуждение проблем диагностики и психофармакотерапии ассоциированных депрессивных расстройств и расстройств тревожного круга. **Материал и методы.** Статья представляет собой анализ клинического случая с применением клинко-катамнестического метода. **Результаты.** Обсуждается диагностика Генерализованного тревожного расстройства, вопросы его коморбидности с другими психическими расстройствами, включая тревожные и депрессивные нарушения. Анализируются принципы диагностики панического расстройства. Рассматриваются диагностические критерии ассоциированных тревоги и депрессии в МКБ-10, DSM-5 и МКБ-11. Приводятся современные подходы к выбору терапевтической тактики при коморбидных тревожных расстройствах и депрессии. Проводится анализ лечения пациентки с обоснованием выбора препаратов. Продемонстрированы возможности комбинированной терапии ассоциированных тревожных и депрессивных расстройств с применением вортиоксетина. Показано достижение качественной ремиссии психического расстройства без остаточной симптоматики и полным восстановлением социального функционирования пациентки с ассоциированными депрессивными и тревожными расстройствами. **Заключение.** Клинический случай демонстрирует характерное хроническое флуктуирующее течение ГТР как в сочетании с разной глубиной депрессией, так и с другими тревожными расстройствами (паническими атаками). Проведен анализ трудностей диагностики и возможностей терапии пациентки с двойным диагнозом: Генерализованное тревожное расстройство и Депрессивный эпизод.

Ключевые слова: расстройства тревожного спектра, депрессия, коморбидность, диагностика, терапия

Информация об авторах

Петрова Н.Н., ORCID: 0000-0003-4096-6208; petrova_nn@mail.ru
Савицкая К.С., K18021987@yandex.ru

Как цитировать: Петрова Н.Н., Савицкая К.С. Диагностика и терапия коморбидных тревожных и депрессивных расстройств в клинической практике. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2021;1:102-112, <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-102-112>

The diagnosis and therapy of comorbid anxiety and depression disorders in clinical practice

Petrova NN¹, Savickaya KS²

¹ Saint-Petersburg University, ² Peoples' Friendship University of Russia

Summary. Objective: to discuss problems of diagnostics and psychopharmacotherapy of associated depressive disorders and anxiety circle disorders. Material and methods. The article is an analysis of a clinical case with the use of clinical and catamnestic method. Results. Diagnostics of Generalized Anxiety Disorder, issues of its comorbidity with other mental disorders including anxiety and depressive disorders are discussed. The principles of panic disorder diagnosis are analyzed. Diagnostic criteria of associated anxiety and depression in ICD-10, DSM-5 and ICD-11 are considered. Modern approaches to the choice of therapeutic tactics in comorbid anxiety and depression are given. The analysis of the patient's treatment is carried out with the justification of the choice of drugs. The possibilities of combined therapy of associated anxiety and depression disorders using vortioxetine are demonstrated. Achievement of qualitative remission of mental disorder without residual symptomatology and full restoration of social functioning of the patient with associated depressive and anxious disorders is shown. Conclusion. The clinical case demonstrates a characteristic chronic fluctuating course of GTR both in combination with different depths of depression and with other anxiety disorders (panic attacks). Diagnostic difficulties and therapeutic possibilities of a patient with double diagnosis: Generalized Anxiety Disorder and Depressive Episode have been analyzed.

Автор, ответственный за переписку: Н.Н. Петрова,
e-mail: petrova_nn@mail.ru

Corresponding author: Petrova N.N., e-mail: petrova_nn@mail.ru

Keywords: anxiety spectrum disorders, depression, comorbidity, diagnosis, therapy

Information about the authors

Petrova N.N., ORCID: 0000-0003-4096-6208; e-mail: petrova_nn@mail.ru
Savickaya Kristina Sergeevna, K18021987@yandex.ru

To cite this article: Petrova N.N., Savickaya K.S. The diagnosis and therapy of comorbid anxiety and depression disorders in clinical practice. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2021;1:102-112, <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-102-112>

Согласно эпидемиологическим исследованиям, у 60% пациентов с тревожным расстройством есть симптомы депрессии; аналогична частота тревожного расстройства у пациентов с депрессией [33]. Остаются открытыми вопросы диагностики, что обусловлено, в том числе, гетерогенностью клинических проявлений и терапии коморбидных тревожных и депрессивных расстройств.

Коморбидность определяется как наличие одного или более расстройств во взаимосвязи с определенным расстройством [35].

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) характеризуется высокой коморбидностью с психическими заболеваниями, в том числе, с пароксизмальными тревожными нарушениями, в частности, специфическими (предметными) фобиями.

У 21% больных ГТР наблюдаются три и более коморбидных расстройств [38]. Наряду с диагностикой ГТР у многих пациентов может стоять вопрос об обоснованности дополнительной диагностики рекуррентной депрессии, личностного расстройства. Более 80-90% пациентов имели в течение жизни сопутствующие диагнозы. Национальное исследование коморбидности в США выявило, что Большая депрессия сопутствует ГТР в 62,4%, дистимия — в 39,5%, простые фобии — в 35,1% [26].

Диагностика ГТР представляет собой определенные трудности, обусловленные, в частности, сочетанием различных факторов, определяющих клиническую картину и прогноз заболевания, в связи с чем предлагается поэтапная комплексная диагностика с включением в диагностические мероприятия различных специалистов [4].

По мнению Angst, имеется отчетливая перекрываемость критериев ГТР, выделенных в МКБ-10, что обуславливает частую коморбидность с такими расстройствами, как биполярное расстройство второго типа, социальная фобия и обсессивно-компульсивное расстройство [10, 11]. Среди депрессивных расстройств, с наиболее частой коморбидностью с ГТР в течение жизни, и составившую в целом 84%, доминировал униполярный тип депрессии, превышающий биполярный тип в 4 раза.

Тревога и депрессия часто сосуществуют у одного человека одновременно или в разное время [31]. Диагностические критерии депрессивных и тревожных расстройств перекрываются, что повышает вероятность двойного диагноза [16]. С учетом единства нейромедиаторных нарушений,

клинического «перекрытия» депрессия и тревога нередко рассматриваются как единая диагностическая категория [9] или как континуум с общим психопатологическим диатезом [34]. Наиболее распространенной формой ассоциированных расстройств, включающей депрессию и тревогу на синдромальном уровне, является сочетание депрессивного расстройства и ГТР [27]. Некоторые авторы, подчеркивая значение этой коморбидности, предлагают ввести отдельную диагностическую категорию, обозначив коморбидность ГТР и большого депрессивного расстройства термином «котимия». Котимия сопряжена с худшим исходом в плане социального функционирования пациентов и прогнозом в целом, чем у пациентов с изолированными расстройствами [22], а уровень депрессии выше, качество жизни ниже, расстройство сна выражены больше по сравнению с изолированной депрессией [39]. В клинической картине диагностированных по МКБ-10 коморбидных тревожных и депрессивных расстройств достоверно чаще по сравнению с депрессией встречаются такие симптомы, как ангедония и внутреннее беспокойство, снижение работоспособности и соматовегетативные симптомы [30]. Когнитивные функции больных в условиях такой коморбидности страдают больше, чем при депрессиях, в частности, исполнительские функции за счет неравномерности ассоциаций и нарушения переключения внимания.

Взаимоотношения тревоги и депрессии можно рассмотреть в рамках континуальной систематизации (Angst J., 1985; Stahl, 1993), когда, по мере увеличения длительности стрессового воздействия происходит переход от субсиндромальной тревоги через этапы клинически очерченной тревоги, депрессии, смешанного тревожно-депрессивного состояния к коморбидным тревожным расстройствам и развернутой депрессии. Более чем у 50% больных, страдающих ГТР, в течение 2-4 лет развивался депрессивный эпизод [37]. В настоящее время существует ряд моделей, объясняющих ассоциированность депрессии и тревожных расстройств, том числе с позиции общих нейробиологических механизмов. Результаты генетических исследований предполагают общий патогенез тревожного и депрессивных расстройств, основа которого — снижение обратного захвата серотонина.

Несмотря на определенное сходство, ГТР и депрессия имеют клинико-динамические различия. Например, при ГТР состояние ухудшается к вечеру, при депрессии хуже в утренние часы. Для депрессии более характерны постсомнические и

интрасомнические, а для ГТР — пресомнические и интрасомнические нарушения. Установлены идеаторные различия: при депрессии больные обычно акцентированы на негативных последствиях, при тревоге — на возможных угрозах.

Диагностическую дихотомию депрессии и тревоги поддерживали препараты с относительно узконаправленным антидепрессивным или анксиолитическим действием [24], однако антидепрессанты новых генераций эффективны как при расстройствах аффективного, так и тревожного спектра. Терапия коморбидных тревожных и депрессивных расстройств предполагает одновременное воздействие на оба компонента психического состояния с достижением ремиссии в отношении обоих расстройств без резидуальной симптоматики, с длительной (примерно на протяжении 12 месяцев) противорецидивной терапией [6, 7].

Клинический случай. Пациентка М, 31 год

Наследственность отягощена психопатологически. Дед по линии отца и сам отец испытывали острые приступы, которые возникали внезапно, проявлялись в виде страха смерти, сопровождались тахикардией, ощущением нехватки воздуха, слабостью, повышением артериального давления. Отец больной в периоды между приступами, боясь их повторения, старался избегать любых физических нагрузок, специально выбирал такие пешие маршруты, чтобы не подниматься в гору. У деда пациентки эти проявления постепенного самопроизвольно нивелировались, к врачам он не обращался. Отец наблюдался у психиатра с 25 лет, длительно принимал психотропные препараты, в настоящее время состояние стабилизировалось, приступы страха не возникают, продолжает активно работать.

Мать пациентки после родов находилась в подавленном состоянии, однако к врачам не обращалась. Через полгода настроение нормализовалось.

Пациентка родилась в полной семье от первой беременности, срочных родов путём кесарева сечения. Несколько месяцев после родов настроение у матери было сниженным, она испытывала апатию, перестала кормить грудью поскольку исчезло молоко. Все это наблюдалось на фоне конфликта с мужем, отцом пациентки.

Раннее развитие без особенностей, посещала детский сад, где адаптировалась без проблем. Когда пациентке было около 5 лет снова ухудшились отношения в семье, родители начали готовиться к разводу. Эта ситуация негативно воздействовала на пациентку. Она отказывалась посещать детский сад, боялась, что «когда вернется домой не найдет там папы». В это время трагически погибли родители матери, что заставило родителей пациентки примириться. Внезапные смерти бабки и деда, а также скандалы в семье и угроза развода родителей сделали пациентку, по её мнению, с раннего детства скрытной, склонной к подавленности и тревожности. По характеру форми-

ровалась скромной, застенчивой и впечатлительной. Отношения с родителями были холодными, по словам пациентки, родители её почти не замечали, не считались с её интересами. Их забота ограничивалась тем, что они «только одевали и кормили».

В школу пошла с шести лет, отношения со сверстниками были хорошими, к одноклассникам относилась дружелюбно. Помнит, что из школы не хотелось возвращаться домой. Уже в начальной школе, с возраста 8-9 лет, стали проявляться редкие эпизоды изменённого восприятия окружающего, которые сопровождались тревогой. Как правило, такие эпизоды начинались с шума в ушах, затем начинала кружиться голова, снижалась фокусировка зрения, «мир постепенно отдалялся» вплоть до потери сознания. Подобные эпизоды продолжают на протяжении всей жизни с различной частотой и степенью выраженности.

В школе училась хорошо, больше привлекали гуманитарные предметы, особенно иностранные языки и биология. Каких-либо конкретных хобби не было. До пубертатного периода преимущественно пребывала в хорошем настроении, однако, периодически в определенных ситуациях испытывала тревогу. Так, боялась спать без света и с закрытой дверью, тревожилась за родителей, беспокоилась за собственную успеваемость.

В пубертатный период характер изменялся в сторону большей закрытости, неуверенности и усиления тревожности. Испытывала тревогу во время публичных выступлений и контрольных работ несмотря на хорошую успеваемость и подготовку. Сама связывает усиление тревожности с ухудшением отношений с одноклассниками в возрасте 13 лет. Конфликты возникали на почве отказа пациентки участвовать в предлагаемых сверстниками развлечениях в виде лазания по крышам домов, посещения подвальных помещений, игр с огнем. Пыталась объяснить одноклассникам риск подобного поведения, в ответ получала непонимание, насмешки, оскорбления. Эта проблема была временно снята, поскольку семья переехала в другой район и пациентка была переведена в другую школу.

В новой школе сложности в общении продолжались. Хороших отношений с новыми одноклассниками установить не смогла (14—15 лет), поскольку, беспокоясь за оценки, старалась больше заниматься дома, снова отказывая сверстникам в различных совместных развлечениях. Но и дома находилась почти в постоянном напряжении из-за частых семейных конфликтов между матерью и отцом. Была склонна винить себя в происходивших неприятностях, замкнулась ещё больше. На этом фоне начали возникать приступы страха смерти, когда возникало сердцебиение, ощущение нехватки воздуха, кома в горле. В это время впервые попробовала курить, вскоре уже не могла обходиться без сигарет.

В возрасте 16 лет стали появляться тревожные мысли о будущем, беспокоилась о том, что не сможет достойно закончить школу, поступить

в институт. Страшила негативная реакция родных и знакомых на её возможный неуспех. Отмечались быстрые смены настроения — от хорошего до приступов гнева. Ухудшилось восприятие собственной внешности, снизилась самооценка. «Искала себя», красила волосы в разные цвета, делала пирсинг и татуировки. Стала считать, что у неё лишний вес, пристально следила за количеством съеденного, голодала на питьевых диетах, выполняла интенсивные физические упражнения. При нормальном индексе массы тела похудела на 10 кг. В этот период общение с людьми стало более интенсивным. Была склонна некоторых из знакомых идеализировать, испытывала к ним сильную привязанность. В 10-ом классе пошла на подготовительные курсы для поступления в университет, где у неё появилось несколько «единомышленников», с которыми завязалась дружба. Появились романтические отношения с молодым человеком из той же компании. Появились новые интересы, с другом каталась на роликах, посещала музеи. Для подготовки к поступлению в университет много читала.

Несмотря на довольно благоприятный период жизни продолжала страдать от приступов страха смерти. Боялась «задохнуться и умереть», при этом возникали ком в горле, сердцебиение, шум в ушах. У пациентки темнело в глазах, вокруг все становилось нереальным, было ощущение, что она теряет сознание. Как правило, такие приступы развивались остро, в местах большого скопления людей и тогда, когда не могла контролировать ситуацию. Со временем научилась предотвращать «потерю сознания», путем принятия горизонтального положения, телефонных звонков родственникам или друзьям. Если удавалось это организовать, то через некоторое время страх исчезал.

После успешного окончания 11 класса на хорошо и отлично, поступила в Московский Государственный Лингвистический Университет по специальности «переводчик». Сама считала, что это было не её осознанным решением, а скорее следованием нормам той среды, в которой жила. Училась хорошо, первое время с большим интересом. Поддерживала дружеские отношения с теми, с кем познакомилась на подготовительных курсах, установила хорошие отношения с одноклассниками, вела активный образ жизни: ходили в кино, на прогулки, в музеи. Старалась улучшить свое знание иностранных языков, с увлечением изучала культуру разных стран мира.

Однако, в эти первые студенческие годы несколько раз отмечала снижение настроения, усиление тревожности. Отчетливо помнит, что в летний период, когда многие друзья разъезжались на каникулы и она оставалась одна, появлялись неприятные мысли негативного содержания. Испытывала напряжение и тревогу, оставаясь дома одна. Тревожилась также за здоровье родителей и друзей.

На 3 курсе, в 19 лет, по настоянию родителей, уехала на один семестр учиться в Германию. Жила в общежитии местного университета, где познакоми-

лась со сверстником. Проводила с ним свободное время, испытывала к нему симпатию, вступила в интимные отношения. Начала за компанию злоупотреблять алкоголем, поведение носило «экстремальный» характер — перебегала автостраду перед быстро мчавшимися автомобилями для «получения адреналина», в качестве пассажирки носилась с новым знакомым на мотоцикле. Захотелось самоутвердиться, почувствовать, что нравятся мужчинам, флиртовала со многими, но в сексуальные отношения с ними не вступала. Специально вызывала своим поведением ревность у друга. Периодически испытывала прилив энергии, чувство уверенности в себе, настроение повышалось. Однако, такие состояния не были ни длительными, ни стабильными, длились от нескольких часов до нескольких дней и сменялись тревогой и неуверенностью. Беспокоилась, что в конечном итоге не найдет себе спутника жизни и останется одна. Помимо бойфренда в Германии, установила дружеские отношения с одноклассниками. Отношения с ними ей нравились, считала их «душевными» людьми. Возвращаться на родину не хотела, мысли о том, что нужно вернуться в Россию, выбивали из колеи.

Вернувшись домой, тяжело переживала расставание с немецкими друзьями. Состояние усугубляли напряженные отношения в семье, постоянные конфликты между родителями. Ощущала, что родители совсем не понимают её. Переживала из-за того, что они были категорически против продолжения её учёбы в Германии. В университете преподаватели воспринимались пациенткой как излишне требовательные, угнетала их «назойливость». Постоянно вспоминала «счастливое время» учёбы в Германии, мечтала о возвращении туда. Настроение снизилось, участились приступы паники, часто возникали «истерички», наносила себе самоповреждения. Расстроился сон, была апатичной, интереса ни к чему не проявляла. Постепенно присоединились тревожные опасения, что не сможет закончить университет, получить специальность и уехать жить в Германию. Испытывала тревогу на протяжении большей части дня. Начала принимать дономил 15 мг на ночь для улучшения сна. Лекарство оказывало некоторый эффект, но когда через 2 месяца приема отказалась от него, то нарушения сна в виде сложности засыпания и поверхностного сна возобновились.

Для того, чтобы облегчить состояние, начала заниматься с университетским психологом, читала психотерапевтическую литературу. Периодически становилось легче, «панические приступы» стали возникать реже, в основном в стрессовых ситуациях — после конфликтов с родителями или другом, а также после учебных перегрузок в университете. Настроение было почти постоянно несколько снижено, но уже привыкла к своему угнетенному состоянию. В возрасте 23 лет закончила университет. По рекомендации знакомых своих родителей устроилась в небольшую компанию переводчиком. В рабочие обязанности вхо-

дили частые командировки, из-за которых должна была совершать авиаперелеты. Летать на самолете боялась, накануне полета возникала тревога, испытывала тошноту, могла возникнуть рвота, поднималось артериальное давление. Отказалась от командировок с авиаперелетами, связанные с ними приступы тревоги прошли, но общий фон настроения сохранялся подавленным, легко возникала тревога по поводу происходивших событий или в связи с размышлениями о будущем. Все больше беспокоила неустроенность в личной жизни. Встречалась с мужчинами, но отношения были непродолжительными, расставалась с ними «из-за отсутствия взаимопонимания», при этом была склонна видеть в них только отрицательные черты, им не доверяла. С коллегами по работе отношения сложились хорошие, но в корпоративных мероприятиях старалась не участвовать, опасалась, что «сделает что-то не так». В целом, работа удовлетворения не приносила. Тревожилась за своё будущее, с трудом засыпала, ночной сон был поверхностным, с частыми пробуждениями, беспокоили кошмары. Продолжала проживать с родителями, отношения с которыми оставались сложными, периодически возникали скандалы.

В возрасте 28 лет предприняла попытку избавиться от страха перед полетами на самолете. Обратилась к психиатру, принимала сертралин 50 мг с утра и гидроксизин 25 мг на ночь на протяжении 5 месяцев. Все это время испытывала апатию, делать ничего не хотелось, периодически все вокруг начинало восприниматься как нереальное, туманное. С трудом просыпалась утром, голова была «ватной», не могла сосредоточиться. Из-за этих неприятных явлений прекратила приём лекарств, перестала посещать психиатра.

В июне 2019 года (30 лет) после тяжелого расставания с молодым человеком участились приступы паники, выраженная тревога присутствовала на протяжении всего дня, нарушился сон. По совету знакомых пациентка решила снова обратиться за помощью к психиатру.

Статус при обращении: нормостенического телосложения. Внешне опрятна, ухожена, аккуратно одета. Выглядит подавленной, выражение лица печальное. На контакт с врачом идет охотно, рассказывает о своих переживаниях. Отвечает по существу, развернуто, последовательно, соблюдает дистанцию «врач-пациент».

Предъявляет жалобы на сниженное настроение, апатию, безразличие, бессонницу, почти постоянное чувство тревоги, которое усиливается к вечеру, приступы паники с сердцебиением и ощущением нехватки воздуха, сложности сосредоточения.

Результаты клинико-шкальной оценки: по Госпитальной шкале тревоги и депрессии — 18 баллов по подшкале тревоги и 9 баллов по подшкале депрессии, по шкале Гамильтона для оценки депрессии — 29 баллов, по шкале для оценки ГТР (GAD-7) — 17 баллов.

Диагноз: Генерализованное тревожное расстройство (F41.1)

После анализа анамнестических данных и на основании оценки психического статуса и жалоб было принято решение назначить вортиоксетин 10 мг с утра и алимемазин 5 мг на ночь. Также пациентка была направлена к психотерапевту на сеансы когнитивно-поведенческой терапии (КПТ).

Пациентка пришла на повторный визит через 7 дней. Отметила улучшение сна — стало легче засыпать и просыпаться, заметно снизился уровень тревоги (по Госпитальной шкале с 18 до 9 баллов), несколько повысилось настроение, улучшилась способность к концентрации внимания. Стала менее раздражительна, более спокойно реагировала на родителей. Доза вортиоксетина была повышена до 15 мг/сут.

При очередном визите через 7 дней (14 дней после начала лечения) активно жалоб не высказывала, отмечала стойкое улучшение сна, полную редукцию приступов паники и тревожных мыслей. Фон настроения стал заметно выше (по Госпитальной шкале 4 балла по подшкале тревоги и 1 балл по подшкале депрессии). Пациентка с удовольствием рассказала о том, что вернулся интерес к работе, развлечениям. Регулярно посещала сеансы КПТ. Доза вортиоксетина была повышена до 20 мг/сут с утра. Доза алимемазина осталась прежней (5 мг на ночь).

Пришла на прием через 2 недели (4 недели после начала терапии). Пациентка самостоятельно прекратила прием алимемазина за 7 дней до визита (курс составил 3 недели). Свое решение объяснила тем, что «за день так утомлялась из-за выполнения множества задуманных планов, что вечером засыпала без лекарства». Сообщила, что настроение нормализовалось, тревожные мысли ушли. Нарушений концентрации внимания не отмечала. Прием вортиоксетина (20 мг/сут) продлен еще на 10 месяцев.

Пришла на приём через 3 месяца (4 месяца после начала терапии). Жалоб не высказывала. Внешне спокойна, настроение характеризовала как хорошее, ровное. Рассказала, что вступила в серьезные отношения с мужчиной, с которым хотела бы создать семью и завести детей, вместе с ним ведет активную социальную жизнь. Ситуацию на работе характеризовала как благоприятную. После того, как возобновила командировочную деятельность, связанную с авиаперелетами, появились профессиональные перспективы. Отношения с родителями улучшились, конфликты стали возникать гораздо реже. С увлечением рассказывала о хобби: занятия испанским языком, изготовление кукол, изучение истории Москвы, занятия спортом. Продолжала посещать психотерапевтические занятия.

Очередной визит в конце 10-месячного курса терапии (апрель 2020). Жалоб не высказывала, обратилась с целью отмены препарата. Своим состоянием довольна. Назначено снижение дозировки по схеме: 15 мг — 6 дней, 10 мг — 6 дней, 5 мг — 6 дней.

Последнее обращение в июне 2020 года, через полтора месяца после прекращения приема ворти-

оксетина. Отмена препарата прошла без осложнений. Свое настроение характеризовала как хорошее, ровное. Отметила, что, если тревожные переживания и возникают, то они носят ситуационный характер и воспринимаются ею как нормальные реакции. Проживала с мужчиной в отдельной квартире, готовилась к свадьбе, думала о рождении ребенка. С родителями отношения стали значительно лучше, сообщила, что «практически перестала реагировать на их поведение». С удовольствием работает, социально активна, поддерживает дружеские отношения с коллегами и знакомыми.

Обсуждение

Пациентка отличается генетической уязвимостью к развитию как депрессивных, так и тревожных расстройств. Личность характеризуется повышенной тревожностью, как стабильной характеристикой, свойственной М. на протяжении жизни, и предполагающей легкое возникновение тревожных реакций. Тревожные черты включают негативную эмоциональность, повышенную возбудимость и стресс-реактивность, что, в сочетании с наследственной отягощенностью (в данном случае — тревожные расстройства по линии отца и расстройства аффективного спектра у матери) в условиях действия стресса предрасполагают к развитию коморбидных расстройств: депрессии и расстройств тревожного круга (ГТР, паническое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство) [12]. Интересно, что в генетических исследованиях была показана связь по аллельным вариациям функциональной экспрессии гена-транспортера серотонина как у больных с коморбидными тревожными и депрессивными расстройствами, так и у их сиблингов [17, 28].

С детского возраста у пациентки М. имелись трудности адаптации, проблемы взаимоотношений. В ее оценках окружающих прослеживается эгоцентризм, характерны высокий уровень притязаний и склонность к экстрапунитивному типу реагирования. В кризисном подростково-юношеском периоде наблюдались поведенческие нарушения, демонстративность. С учетом высокого уровня личностной тревожности можно предположить наличие акцентуации характера по истероидному типу. В связи с этим, в обследовании пациентки целесообразно было включить методики для оценки личности, в том числе для уточнения мишеней психотерапии. Необходимо отметить, что анализ анамнестических данных затруднен отсутствием объективных сведений, информация представлена только со слов пациентки.

С детства обнаруживала склонность к формированию изолированных фобий. «Приступы паники», периодически возникавшие на протяжении многих лет не отвечают диагностическим критериям МКБ-10 для панического расстройства, а именно, панические атаки не должны быть ограничены известными или предсказуемыми ситуациями (у пациентки эти «приступы» были

связаны с определенными «стрессовыми» ситуациями); вероятно, описанные состояния ближе паническим атакам, возникающим как часть тревожно-фобических расстройств («как правило, такие приступы развивались остро, в местах большого скопления людей и тогда, когда не могла контролировать ситуацию»); при паническом расстройстве приступы возникают внезапно, а пациентка «научилась предотвращать потерю сознания». Отсутствует соответствие временному критерию (для достоверного диагноза необходимо, чтобы несколько тяжелых атак вегетативной тревоги возникали на протяжении периода около 1 месяца). Не было выявлено типичной для панического расстройства тревоги предвосхищения. Таким образом, представляется возможным констатировать присоединение к ГТР в периоды ухудшения психического состояния панических атак, что наблюдается у больных ГТР в 56 % случаев [32].

В данном случае нельзя исключить наличие в прошлом конверсионной симптоматики («ком в горле», «истерики», пр.), что согласуется с особенностями личности.

Клинически случай демонстрирует трудности диагностики ГТР, которое оставалось не диагностированным много лет. По-видимому, клинически очерченное расстройство сформировалось у М. в юности, что отвечает современным представлениям: в 75% начало ГТР отмечено до 20 летнего возраста [10]. ГТР проявлялось наличием постоянной напряженности, опасений, настороженности, неадекватного беспокойства и озабоченности по различным причинам. Соматические проявления тревоги включали симптомы вегетативной лабильности.

Следует отметить, что при обсуждении DSM-V предложили исключить из критериев ГТР когнитивные и соматические симптомы в виде утомляемости, нарушений сна, как неспецифичные для данного расстройства, но ввести поведенческие признаки, в частности, избегание ситуаций, усугубляющих тревогу.

При сравнении с другими тревожными расстройствами при ГТР чаще наблюдают выраженные состояния тревоги, приводящие к дезадаптации, что наблюдается в данном случае. Доля выраженных и особо выраженных состояний составляет 72-77%. Кроме того, для ГТР характерна выраженная неудовлетворенность жизнью и ощущение неблагополучия, сопоставимое с изменениями, выявляемыми при депрессии. Наиболее существенные нарушения отмечены в удовлетворенности собственной деятельностью и семейными (личными) отношениями, что косвенно свидетельствует о роли хронических стрессовых факторов в генезе ГТР и отчетливо прослеживается у пациентки.

Вероятно, на протяжении ряда лет ГТР сочеталось с дистимическим расстройством (указания на сохраняющийся годами субдепрессивный фон с преобладанием соматовегетативных нарушений). Очевидно, речь может идти о первичной

дистимии, для которой характерно начало в молодом (до 21 года) возрасте.

На протяжении всего времени болезни психические расстройства сохранялись на невротическом уровне, критика к своему состоянию у пациентки имела, дезорганизации поведения не наблюдалось.

Попытка самолечения с помощью снотворного препарата оказалась закономерно неэффективной, но был некоторый эффект от психологического воздействия.

Первая попытка получить психиатрическую помощь состоялась в возрасте 28 лет в связи с тревожно-фобическим расстройством в виде специфической (изолированной) фобии (аэрофобия), о чем свидетельствует тревожная реакция перед полетом и избегание полетов, однако отсутствуют данные о состоянии пациентки во время полета, что затрудняет анализ клинической картины. Однако пациентка прервала лечение из-за нежелательных явлений комбинированной терапии антидепрессантом из группы СИОЗС сертралином и небензодиазепиновым анксиолитиком гидроксизином.

Таким образом, тревожные расстройства проявлялись как в виде приступообразной, так и генерализованной тревоги. Феноменология патологической тревоги включает, по мнению В.Н. Краснова (2008): ситуационную тревогу «страх» перед определенным явлением, объектом, свободноплавающую тревогу с генерализацией тревоги и увеличением числа объектов, ее вызывающих, беспредметную тревогу (безотчетную, витальную, депрессивную), что наблюдалось у пациентки в различные временные отрезки [5]. В целом, в клинической картине преобладали симптомы ГТР. Несмотря на определенное сходство, ГТР и депрессия имеют клинико-динамические различия. Например, при ГТР наибольшая состояние ухудшается к вечеру, при депрессии хуже в утренние часы. Для депрессии более характерны постсомнические и интрасомнические, а для ГТР — пресомнические и интрасомнические нарушения. Установлены идеаторные различия: при депрессии больные обычно акцентированы на негативных последствиях, при тревоге — на возможных угрозах.

В возрасте 30 лет в условиях психотравмирующей ситуации психическое состояние М. изменилось: тревога усилилась, появились подавленность, ангедония, что привело к дезадаптации, нарушению функционирования. Можно констатировать усугубление депрессивного состояния. Известно, что к дистимии могут присоединяться более выраженные депрессии, тогда говорят о двойной депрессии. Двойные депрессии в течение жизни наблюдаются более чем у 2/3 больных дистимией. Структура психического расстройства была представлена психической и соматической тревогой (беспокойство, напряженность, раздражительность, и вегетативные нарушения), гипотимией, ангедонией, когнитивными расстройствами с нарушением исполнительных функций, нарушениями сна. Таким образом, в клинической кар-

тине выявлялись общие для тревоги и депрессии клинические симптомы [30].

«Трехфакторная модель» Mineka (1998) [29] коморбидных депрессивных и тревожных расстройств предлагает дифференцировать симптоматику, выделяя:

- Негативный аффект — общий для депрессии и тревоги;
- Отсутствие позитивных эмоций (позитивного аффекта) — специфично для депрессии;
- Гиперактивация — специфична для тревоги.

В клинической картине обращают на себя внимание жалобы на апатию. Структура апатического синдрома включает снижение мотивации, целенаправленности поведения и когнитивного функционирования, эмоционального реагирования. Наличие апатического компонента в клинической картине депрессии отражает тенденцию к нарастанию ее тяжести. Однако есть данные, что апатия в рамках аффективных расстройств отрицательно коррелирует с уровнем тревоги [14]. С учетом выраженности тревожных расстройств было необходимо уточнить содержание этой жалобы и дифференцировать ее с ангедонией, например. Эффект от терапии, направленной на депрессию и тревогу, косвенно свидетельствует, что такие жалобы нельзя расценивать как синдром апатии.

Результаты клинико-шкальной оценки подтвердили наличие клинически очерченных и депрессии, и тревоги, однако имеется расхождение результатов самооценки и экспертной оценки депрессии. Так, по Госпитальной шкале определена субклинически выраженная депрессия, а по шкале Гамильтона для оценки депрессии состояние соответствовало градации «большой депрессии». Таким образом, субъективно тревога переживалась пациенткой тяжелее, чем симптомы депрессии. Эти данные соответствуют результатам по оценке тревоги: клинически выраженная тревога по Госпитальной шкале и высокий уровень генерализованной тревоги по GAD-7 (ГТР-7). К сожалению, не была проведена экспертная оценка тревоги, например, с помощью шкалы тревоги Гамильтона, что было бы также полезно для оценки психического состояния пациентки в динамике терапии, обе использованные методики для количественной оценки тревоги основаны на самооценке.

Таким образом, клинический случай демонстрирует характерное хроническое флуктуирующее течение ГТР как в сочетании с разной глубины депрессией, так и с ассоциированностью с другими тревожными расстройствами (панических атак). В соответствии с критериями МКБ-10 у пациентки можно констатировать расстройства из рубрики «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F40-F48)» Генерализованное тревожное расстройство (F41.1); Депрессивный эпизод (F32). Можно предположить, что с позиции МКБ-11 психическое расстройство у пациентки М. соответствует диагностической категории расстройства адаптации. В

МКБ-11 расстройство адаптации определяется как транзиторное расстройство, которое обычно развивается в течение 1 месяца в условиях действия стрессовых факторов и разрешается в течение 6 мес. При этом глубина стресса не принимается во внимание, а симптомы не отвечают критериям ПТСР. Предложены 3 группы симптомов (дименсии): 1) чрезмерное беспокойство в виде волнения, постоянных неприятных мыслей; 2) неспособность адаптироваться в виде утраты интереса к работе, социальной жизни, заботе о других и проведению досуга, а также проблем со сном и снижения концентрации внимания; 3) разнообразные другие клинические симптомы, включая тревогу, депрессию и контроль за своим поведением.

И DSM-5, и МКБ-11 допускают существование субсиндромальной (подпороговой) тревоги в структуре депрессии: в DSM-5 предложено использовать для этих целей дименсию (спецификатор) «с тревожным дистрессом», а в МКБ-11 — «с выраженными тревожными симптомами». Если в клинической картине тревожные симптомы выражены значительно, то обе группы экспертов рекомендуют диагностировать коморбидное депрессии тревожное расстройство. В тех же случаях, когда диагностический порог преодолен лишь для тревожного, но не для депрессивного состояния, в МКБ-11 рекомендуется использовать дименсию «с выраженными депрессивными симптомами» в рамках тревожного расстройства. И, наконец, если и депрессивные, и тревожные симптомы сохраняются на субсиндромальном уровне, то в МКБ-11, так же, как и МКБ-10, рекомендуется диагностировать «смешанное тревожно-депрессивное расстройство». В DSM-5 этому соответствует рубрика «депрессивное расстройство БДУ» (БДУ — без дополнительных уточнений).

Лечение пациентки, в целом, отвечает современным подходам к терапии ассоциированных депрессивных расстройств и расстройств тревожного спектра. В терапии пациентов с депрессией и с выраженными симптомами тревоги или коморбидными тревожными расстройствами, например, паническим расстройством, ГТР или посттравматическим стрессовым расстройством, можно применять антидепрессанты различных групп, но начинать терапию следует с низких доз и медленно повышать их до достижения полной терапевтической дозы, т.к. быстрая титрация может привести к транзиторному обострению симптомов тревоги до того, как тревога и депрессия начнут отвечать на данную интервенцию (Уровень доказательности C1). Мультиmodalная терапия и индивидуализированная комбинированная терапия могут способствовать повышению эффективности лечения [25]. По данным клинко-шкальной оценки, в рассматриваемом случае депрессия сочеталась с клинически очерченными и выраженными расстройствами тревожного спектра. В соответствии с вышеизложенными принципами было принято решение о применении вортиоксетина — современного антидепрессанта мультиmodalного дей-

ствия, с постепенным наращиванием дозировки. Применение вортиоксетина также обосновано в связи с наличием у пациентки когнитивных нарушений, так как мультиmodalность вортиоксетина рассматривается как потенциал для коррекции когнитивных нарушений в структуре аффективно патологии. Положительное прямое действие вортиоксетина на внимание, исполнительные функции, память, скорость обработки информации продемонстрировано в доказательных исследованиях [8]. Немаловажным свидетельством в пользу целесообразности выбора вортиоксетина является его высокая эффективность в отношении терапии депрессии [19]. Важно отметить быстрое достижение терапевтического ответа — через неделю лечения заметно нивелировались как тревожные, так и депрессивные симптомы. Это согласуется с данными о быстром наступлении эффекта при терапии вортиоксетином.

Препарат имеет два механизма действия: связывание с рецепторами и ингибирование реаптейка серотонина. Вортиоксетин усиливает серотонинергическую нейротрансмиссию, не вызывая снижение уровня моноаминов, а, напротив, повышая уровень, в том числе, серотонина, норадреналина, гистамина. Ингибирование 5-НТ₃ рецепторов, которые в большой степени присутствуют в ГАМКергических интернейронах, приводит к ингибированию тормозного медиатора ГАМК, что в свою очередь приводит к увеличению уровня глутамата, дофамина, норадреналина, гистамина и ацетилхолина, т.е. прокогнитивных нейротрансмиттеров. За счет блокады отрицательной ГАМКергической обратной связи увеличивается активность серотонинергических нейронов. Вортиоксетин, являясь антагонистом 5НТ_D рецепторов и функциональным антагонистом 5НТ_B, вызывает более значительное повышение уровня серотонина в сравнении с антидепрессантами из группы СИОЗС за счет потенцирования его высвобождения.

Вортиоксетин воздействует на все симптомы депрессии и обладает сбалансированным действием, а также эффективен при депрессии в сочетании с высоким уровнем тревоги [15], что является прямым показанием для его назначения в данном случае. При коморбидности тревоги и депрессии наблюдаются изменения серотонинергической и норадренергической систем. Кроме того, высказано предположение о существовании в головном мозге общего ГАМКергического патогенного круга при ассоциации этих расстройств [3]. Важным фактором достижения хорошего результата лечения, по-видимому, также послужила длительность терапии, поскольку есть данные, что при длительном применении вортиоксетина вероятность достижения ремиссии аффективных расстройств повышается [13].

С учетом выраженных и субъективно тягостных нарушений сна, что существенно отражалось на качестве жизни больной, проводилась комбинированная терапия с применением алимемазина. Этот препарат — алифатическое фенотиазиновое производное, занимающее по своим фармаколо-

гическим свойствам своеобразное промежуточное положение между типичными антипсихотиками из ряда алифатических производных фенотиазина, такими как хлорпромазин, левомепромазин и седативными антигистаминными средствами, такими как, например, прометазин. Применяется в «малой психиатрии» в рамках комбинированного лечения тревожных состояний, инсомнии, депрессии. Алимемазин является блокаторм 5-HT₇-рецепторов, что обуславливает его нормализующее влияние на циркадные ритмы и фазовую структуру сна. В сочетании с сильными центральными H₁-гистаминоблокирующими, 5-HT_{2A}-блокирующими и α₁-адреноблокирующими свойствами, обуславливающими его выраженную снотворно-седативную активность, и удобным коротким периодом полувыведения — T_{1/2} (3,5–4 ч), благодаря которому алимемазин не оставляет «последствия». Благодаря короткому T_{1/2} алимемазин особенно эффективен при нарушениях засыпания и может быть менее эффективен при проблемах с поддержанием сна [1].

Следует отметить хорошую переносимость комбинированной терапии, в том числе за счет низкого потенциала вортиоксетина к лекарственным интеракциям [18].

В некоторых коморбидных случаях сильную тревогу в первые недели лечения помогают снизить бензодиазепины (уровень доказательности А), однако при долгосрочном лечении депрессии с коморбидной тревогой использование бензодиазепинов не рекомендуется из-за рисков когнитивных и моторных нарушений, развития психологической и физической зависимости. С учетом того, что у пациентки М. можно предположить наличие аддитивного потенциала (довольно раннее и быстрое формирование никотиновой зависимости, склонность к самоповреждающему поведению), наличия когнитивных нарушений в структуре психических расстройств, негативном опыте комбинированной терапии антидепрессантом и транквилизатором, а также необходимости длительной терапии, применение бензодиазепинов было нецелесообразно.

С учетом видимого влияния психогенных факторов в развитии психических расстройств, а также наличия личностной predisposition в виде, в частности, повышенной тревожности, представляется целесообразным включение в данном случае в комплексное лечение когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), которая продемонстрировала эффективность как в отношении изолированного ГТР [2], так и в отношении коморбидной депрессивной и тревожной патологии (уровень доказательности В) [23].

В настоящее время функциональное выздоровление — цель и критерий результативной те-

рапии аффективных расстройств. На примере рекуррентной и биполярной депрессии было показано, что его достижение может занимать до 1 года после наступления синдромальной ремиссии, в основном из-за резидуальных симптомов, обуславливающих длительную поддерживающую терапию [36]. Длительная (в течение 10 месяцев) терапия вортиоксетином позволила достичь полной качественной ремиссии без остаточной симптоматики (следует отметить, что частыми резидуальными симптомами являются нарушения сна и когнитивные нарушения [20], а также полным восстановлением социального функционирования (у пациентки повысилась продуктивность на работе, наладились личная жизнь и отношения с родителями, вновь появился интерес к увлечениям). Немаловажно, что у пациентки сформировалось адекватное отношение к своим переживаниям (верифицирует тревогу в рамках нормальных психологических реакций).

На примере 142 больных с большим депрессивным эпизодом, достигших ремиссии по шкале Гамильтона (уровень симптомов £ 7 баллов), было показано, что 45% этих пациентов считали, что они не достигли ремиссии, при этом наблюдались нарушения профессионального функционирования вследствие плохой концентрации внимания и слабости у асимптоматичных больных. Авторы сделали вывод, что, помимо симптомов заболевания, при оценке ремиссии депрессии следует учитывать уровень функционирования, качество жизни, способность противостоять стрессу, ощущение хорошего самочувствия; модифицировать и продолжать терапию, несмотря на достижение ремиссии согласно шкальной оценке [41].

Нельзя не подчеркнуть, что в результате проведенного лечения не только нивелировались негативные эмоциональные переживания, но и восстановились позитивные эмоции, важность чего подчеркивается при обсуждении результативности лечения депрессии. Если для клиницистов главными мишенями терапии аффективных расстройств являются негативные чувства (тревога, чувство безнадежности, сниженный интерес, нарушение социальной активности), то пациенты, прежде всего, ждут от терапии возвращения смысла в жизни, удовлетворенности жизнью и собой, способности к концентрации [21]. Критериями ремиссии, с точки зрения пациента, служат оптимизм и уверенность в себе, возвращение к обычному функционированию [40], что было достигнуто в данном случае.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declare no conflicts of interest.

Литература / References

1. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Алимемазин: обзор применения. *Психиатрия и психофармакотерапия им.П.Б.Ганнушкина*. 2016; 18 (6): 10-20. Bekker RA, Bykov YU V. Alimemazin: application overview. *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya im.P.B.Gannushkina*. 2016; 18 (6): 10-20. (In Russ.).
2. Залуцкая Н.М. Генерализованное тревожное расстройство: современные теоретические модели и подходы к диагностике и тера-

- нии. Часть 3. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2015; 1:83–89.
- Zalutskaya NM. Generalized anxiety disorder: current theoretical models and approaches to diagnosis and therapy. Part3. Obzrenie Psihiatrii i Medicinskoj Psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2015; 1:83–89 (In Russ.).
3. Калуев А.В., Натт Д.Дж. О роли ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии. Эксперим. и клинич. фармакология. 2004; 67(4): 71–76. Kaluev AV, Natt DDzh. On the role of GABA in the pathogenesis of anxiety and depression. Ekspirim. i klinich. farmakologiya. 2004; 67(4): 71–76. (In Russ.).
 4. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В. и соавт. Критерии и алгоритм диагностики генерализованного тревожного расстройства. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2015; 3:124–130. Karavaeva TA, Vasilyeva AV, Poltorak SV et al. Diagnostic algorithm and criteria of generalized anxiety disorder. Obzrenie Psihiatrii i Medicinskoj Psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2015; 3:124–130 (In Russ.).
 5. Краснов В.Н. Тревожные расстройства: их место в современной систематике и подходы к терапии. Социальная и клиническая психиатрия. 2008; 3: 33–38. Krasnov VN. Anxiety disorders: their place in modern systematics and therapy approaches. Social'naya i klinicheskaya psihiatriya. 2008; 3: 33–38. (In Russ.).
 6. Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. М.: Артинфо; 2007: 63. Mosolov SN. Trevozhnye i depressivnye rasstrojstva: komorbidnost' i terapiya. M.: Artinfo; 2007: 63. (In Russ.).
 7. Петрова Н.Н. Оптимизация антидепрессивной терапии. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2013; 2: 83–97. Petrova NN. Optimization of antidepressant therapy. Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2013; 2: 83–97. (In Russ.).
 8. Aboukhatwa M, Dosanjh L, Luo Y. Antidepressants are a rational complementary therapy for the treatment of Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. 2010; 5(10): 17.
 9. Andrade LH, Wang Y-P. How global epidemiological evidence can inform the revision of ICD-10 classification of depression and anxiety disorders. World Psychiatry. 2012; 11(Suppl. 1):4–8.
 10. Angst J, Gamma A, Baldwin DS et al. The generalized anxiety spectrum: prevalence, onset, course and outcome. Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci. 2009; 259(1): 37–45.
 11. Angst J, Gamma A, Bienvenu J et al. Varying temporal criteria for generalized anxiety disorder: prevalence and clinical characteristics in a young age cohort. Psychol Med. 2006; 36(9): 1283–1292.
 12. Anxiety Disorders / D.Nutt, J.Ballenger (Eds.). Oxford: Blackwell Publishing. 2003; 286p.
 13. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. Curr Med Res Opin. 2012; 28(10):1717–1724.
 14. Batail JM, Palaric J, Guillery M et al. Personalized Medicine in Psychiatry. 2017. 7. <https://doi.org/10.1016/j.pmip.2017.12.001>clinical spec
 15. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dNuttuloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol. 2014; 29:138–149.
 16. Cameron OG. Understanding Comorbid Depression and Anxiety. Psychiatric Times. 2007; 24(14):51–56.
 17. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. Science. 2003; 301(5631):386–389. DOI: 10.1126/science.1083968.
 18. Chen G, Lee R, Hojer AM, Buchbjerg JK, Serenko M, Zhao Z. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. Clin Drug Investig. 2013; 33(10):727–736.
 19. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant—what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? Int J Clin Pract. 2014; 68(1):60–82.
 20. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. Psychol.Med. 2011; 41:1165–1174.
 21. Demyttenaere K, Donneau A-F, Albert A et al. What is important in being cured from depression? Discordance between physicians and patients. Journal of Affective Disorders. 2015; 174:390–396.
 22. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization, 2017; Licence: CC BY-NC-SA 3 IGO.
 23. Ebert DD, Zarski AC, Christensen H, Stikkelbroek Y, Cuijpers P, Berking M, Riper H. Internet and computer-based cognitive behavioral therapy for anxiety and depression in youth: a meta-analysis of randomized controlled outcome trials. PLoS ONE. 2015; 10 (3):129–132.DOI: 10.1146/annurev.psych.49.1.377
 24. Fawcett J, Cameron RP, Schatzberg AF. Textbook of anxiety disorders, 2nd ed. Am J Psychiatry. 2010; 167(5):606–607. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09121838
 25. Hranov LG. Comorbid anxiety and depression: illumination of a controversy. Psychiatry Clin Pract. 2007; 11(3):89–171.

26. Judd LL, Kessler RC, Paulus MP et al. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study. *Acta Psych. Scand.* 1998; 98, Sup. 393:6-11.
27. Lamers F, van Oppen P, Comijs HC, Smit JH, Spinhoven P, van Balkom AJ, Nolen WA, Zitman FG, Beekman AT, Penninx BW. Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry.* 2011; 72(3):341-348. doi: 10.4088/JCP.10m06176blu. Epub 2011 Jan 25.
28. Lesch KP, Bengel D, Heils A et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996; 274: 1527-1531.
29. Mineka S, Watson D, Clark LA. Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Ann Rev Psychol.* 1998; 49(1):377-412.
30. Moscati A, Flint J, Kendler KS. Classification of anxiety disorders comorbid with major depression: common or distinct influences on risk? *Depress Anxiety.* 2016; 33(2):120-127.
31. Paykel E, Andrade LH, Njenga F, Phillips MR. Changes needed in the classification of depressive disorders: options for ICD-11. *World Psychiatry.* 2012; 11(Supplement 1):37-42.
32. Rouillon F, Chignon JM. Psychiatric comorbidity of anxiety disorders in the year 2000: Controversies and perspectives / Costa-e-Silva J.A. (ed.). *Proceeding of the meeting held in Paris 9, June.* 1992:26-34.
33. Salcedo B. *The Comorbidity Of Anxiety And Depression.* National Alliance on Mental Illness. 2018; 19:325-333.
34. Stein DJ. Anxiety symptoms in depression: clinical and conceptual considerations. *Medicographia.* 2013; 35(3):299-303.
35. van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity. *Eur J Gen Pract.* 1996; 2:65-70. doi:10.3109/13814789609162146
36. van der Voort TY, Seldenrijk A, van Meijel B. et al. Functional versus syndromal recovery in patients with major depressive disorder and bipolar disorder// *J Clin Psychiatry.* 2015; 76(6):809-814. doi: 10.4088/JCP.14m09548.
37. Wittchen HU. Generalized anxiety disorder — a risk factor for depression? *Int. J. Met. Psych. Res.* 2006; 10(1):52-57.
38. Wittchen H-U, Lieb R, Schuster P et al. When is onset? Investigations into early developmental stages of anxiety and depressive disorders. Rapoport J.L. (ed.) *Childhood Onset of "Adult" Psychopathology: Clinical and Research Advances.* — Washington, DC: American Psychiatric Press. 1999: 259-302.
39. Zhou Y, Zh Cao, Yang M et al. Comorbid generalized anxiety disorder and its association with quality of life in patients with major depressive disorder. *Scientific Reports.* 2017; 18:40511. doi: 10.1038/srep40511.
40. Zimmerman M, McGlinchey J B, Posternak MA et al., How Should Remission From Depression Be Defined? *The Depressed Patient's Perspective.* *Am J Psychiatry.* 2006; 163:148-150.
41. Zimmerman M, Martinez JA, Attiullah N et al. Why do some depressed outpatients who are in remission according to the Hamilton Depression Rating Scale not consider themselves to be in remission? *J Clin psych.* 2012; 73(6):790-795. DOI: 10.4088/JCP.11m07203

Поступила 19.08.2020

Received 19.08.2020

Принята в печать 22.03.2021

Accepted 22.03.2021