

# Клинико-функциональная оценка ремиссии у пациентов с рекуррентной депрессией

Петрова Н.Н.

Кафедра психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,  
Санкт-Петербург, Россия  
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

**Цель исследования** — клинико-шкальная оценка ремиссии у пациентов с рекуррентной депрессией.

**Пациенты и методы.** У 121 пациента с рекуррентной депрессией изучены клинико-функциональные характеристики ремиссии. Использовали следующие тесты: шкалу Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS), краткую батарею тестов для оценки когнитивных функций при аффективных расстройствах (Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders, BAC-A), шкалу оценки уровня инвалидности ВОЗ (WHO Disability Assessment Schedule, WHODAS 2.0), шкалу для оценки качества жизни SF-36 (Short Form-36). Проводили систематизацию ремиссии с выделением четырех ее типов: бессимптомная, с астеническими симптомами и тревожными симптомами, гипотимная.

**Результаты и обсуждение.** У 58,6% больных наблюдалось соответствие критериям полной ремиссии при длительности ремиссии в среднем 6 мес. Все пациенты в состоянии ремиссии имели нарушения социального функционирования. Предикторами неполной ремиссии являлись:отяаженная наследственность; мужской пол; сложная структура депрессии; наличие коморбидной тревоги. Преобладал тревожный вариант неполной ремиссии, что свидетельствует о целесообразности выбора для поддерживающей терапии антидепрессантов с анксиолитическим компонентом действия. Терапия антидепрессантами новых поколений чаще ассоциирована с наличием полной ремиссии. Возможность достижения функциональной ремиссии при терапии различными антидепрессантами изучали на примере агомелатина.

**Заключение.** При оценке результатов лечения депрессии необходимо учитывать не только клиническую динамику состояния, но и социальное функционирование пациентов, в качестве мишени терапии выделять позитивный аффект как один из психологических параметров качества жизни. Позитивное влияние на социальное функционирование пациентов должно быть важным критерием при выборе антидепрессанта для поддерживающей терапии рекуррентной депрессии.

**Ключевые слова:** депрессия; ремиссия; качество жизни; функционирование; терапия.

**Контакты:** Наталия Николаевна Петрова; [petrova\\_nn@mail.ru](mailto:petrova_nn@mail.ru)

**Для ссылки:** Петрова НН. Клинико-функциональная оценка ремиссии у пациентов с рекуррентной депрессией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):88–93.

## Clinical and functional remission assessment in patients with recurrent depression

Petrova N.N.

Department of Psychiatry and Narcology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia  
7/9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034

**Objective:** to make a clinical-scale assessment of remission in patients with recurrent depression.

**Patients and methods.** The clinical and functional characteristics of remission were investigated in 121 patients with recurrent depression. The investigators used the following tests: the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS), the Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders (BAC-A), the WHO Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0), and the 36-item Short Form Health Survey (SF-36) questionnaire. They systematized remission, by identifying its four types: asymptomatic, that with asthenic symptoms, that with anxiety symptoms, hypothytic.

**Results and discussion.** The criteria for complete remission with its average duration of 6 months were met in 58.6% of patients. Impaired social functioning was observed in all patients in remission. The predictors of incomplete remission were a family history; male gender; complex pattern of depression; and the presence of comorbid anxiety. The anxious variant of incomplete remission predominated, suggesting that it is advisable to choose anxiolytic antidepressants for maintenance therapy. New-generation antidepressant therapy is more frequently associated with complete remission. Whether therapy with different antidepressants might achieve functional remission was studied using agomelatine as an example.

**Conclusion.** When assessing the results of treatment for depression, it is necessary to take into account not only clinical changes, but also social functioning in patients and, as a target of therapy to identify positive affect as one of the psychological parameters of quality of life. When choosing an antidepressant for the maintenance therapy of recurrent depression, its positive efficacy on the social functioning of patients should be an important criterion.

**Keywords:** depression; remission; quality of life; functioning; therapy.

**Contact:** Natalia Nikolaevna Petrova; [petrova\\_nn@mail.ru](mailto:petrova_nn@mail.ru)

**For reference:** Petrova NN. Clinical and functional remission assessment in patients with recurrent depression. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):88–93.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-4-88-93

В 2005 г. в мире было зарегистрировано 183 млн пациентов, страдающих депрессией, к 2015 г. их число увеличилось до 216 млн. У пациентов 20–54 лет депрессия занимает лидирующие позиции по показателю утраты времени жизни [1]. Бремя депрессии максимально среди всех психических, неврологических и связанных с употреблением психоактивных веществ расстройств [2]. По показателю DALY (Disability-adjusted life year) 40,5% суммарного бремени болезни среди психических расстройств приходится на депрессию [3].

В Российской Федерации, по данным за 2015 г., зарегистрировано 7 815 714 пациентов с депрессией, или 5,5% населения [4]. Прямые расходы на лечение рекуррентной депрессии в нашей стране достигают 1,26% ВВП [5]. Экономическое бремя усугубляется резистентностью к лечению [6], суицидальным риском и развитием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [7]. У 77% больных депрессия имеет рекуррентное течение [8].

В настоящее время достижение ремиссии рассматривается как основная цель терапии таких больных [9, 10]. При этом возникает вопрос: какой подход использовать при оценке депрессии – категориальный или дименсиональный? Первый подход отличается большей прагматичностью, при втором велика вероятность расхождения экспертной оценки и субъективной удовлетворенности пациента результатами лечения [11]. Конечные цели терапии депрессии врачи и пациенты определяют по-разному. Это продемонстрировано в исследовании, включавшем 426 амбулаторных пациентов с большим депрессивным расстройством, в котором изучалась оценка врачами и пациентами ряда показателей для достижения полной ремиссии депрессии (депрессивные, тревожные и соматические симптомы, позитивный аффект, функциональные нарушения, качество жизни) [12]. По данным этого исследования, 10 пунктов, которые врачи посчитали наиболее важными, в основном содержали депрессивные симптомы, в то время как у пациентов лидировали позитивные эмоции, причем значение восстановления положительных эмоций нарастало у них в течение 3 мес наблюдения и выше оценивалось пациентами с рецидивирующей депрессией, чем пациентами с первым ее эпизодом. Психиатры основное внимание уделяли негативным симптомам депрессии: гипотимии, подавленности, чувству безнадежности. Ожидания пациентов, связанные с лечением, включали: появление смысла в жизни, удовлетворенность жизнью и собой, способность к концентрации внимания. Таким образом, оценка конечных целей терапии депрессии («полной ремиссии депрессии») у врачей и пациентов существенно различается: врачи сосредоточены главным образом на облегчении депрессивных симптомов, а пациенты – на восстановлении положительных эмоций. Исходное расхождение в ожиданиях врача и пациента влияет на прогноз терапии через 6 мес: чем больше индекс расхождения, тем хуже исход терапии. Такие симптомы, как тревога, позитивный аффект и нарушение функционирования, наиболее чувствительны к увеличению индекса расхождения [12].

К критериям качества ремиссии депрессии относятся: субъективное восстановление пациентов, выраженность и характер резидуальной симптоматики, уровень социального функционирования и устойчивость ремиссии [13, 14]. Ремиссии разделяют на «полные» (синдромальные) и «неполные» (симптоматические) [15]. Определение типа ремиссии

играет важную роль в прогнозировании рецидива болезни [16, 17], социального функционирования [18], трудоспособности [19] и качества жизни больных [20]. Например, при неполной ремиссии риск обострения депрессии особенно высок в первые 2–4 года. За 2 года наблюдения у 67,6% пациентов с неполной ремиссией возник рецидив, за 4 года наблюдения эта цифра возросла до 91,4%. Частота обострения при полной ремиссии в те же сроки составила 15,2 и 51,3% [16, 17]. Есть мнение, что резидуальная симптоматика – более значимый предиктор рекуррентности, чем количество перенесенных депрессивных эпизодов [21]. В то же время при терапии депрессии в течение 6–8 нед полная редукция симптомов достигается лишь в небольшом проценте случаев [22, 23].

В международной практике неполную ремиссию рассматривают как несоответствие критериям депрессивного эпизода любой степени тяжести с сохранением беспокоящих пациента симптомов [9] либо оценивают с помощью рейтинговых шкал [18, 24, 25] через 2 мес после наступления редукции основной симптоматики [26]. Полная ремиссия определяется как достижение определенного балла по рейтинговой шкале [27, 28].

В отечественной психиатрии под полной ремиссией понимают состояние без каких-либо симптомов депрессии, в то время как неполная ремиссия характеризуется наличием гетерогенной резидуальной симптоматики [29, 30]. По данным A. van Randenborgh и соавт. [31], у 20–35% больных сохраняются резидуальные симптомы и нарушения социальной и профессиональной адаптации. И при полной, и при неполной ремиссии наблюдается снижение трудоспособности и качества жизни пациентов [32, 33]. Прямой связи между достижением ремиссии и восстановлением социального функционирования не выявлено [34], что позволяет предположить многофакторность повседневного функционирования пациентов, одной из составляющих которого является когнитивный дефицит [35–37].

В настоящее время наблюдается смещение акцента с достижения собственно ремиссии депрессивного расстройства на обеспечение функциональной ремиссии (клиническая ремиссия и восстановление социального функционирования) [38].

**Цель исследования** – клиничко-шкальная оценка ремиссии рекуррентной депрессии.

**Пациенты и методы.** У 121 пациента с диагнозом рекуррентной депрессии в фазе ремиссии (F33.4 по МКБ-10) были изучены клиничко-функциональные характеристики ремиссии с помощью клиничко-шкальной оценки. Применяли шкалу Монтгомери–Асберг для оценки депрессии (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS), краткую батарею тестов для оценки когнитивных функций при аффективных расстройствах (Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders, BAC-A), шкалу оценки уровня инвалидности Всемирной организации здравоохранения (WHO Disability Assessment Schedule, WHODAS 2.0) для определения уровня социального функционирования [39], шкалу SF-36 (The Short Form-36) для изучения связанного со здоровьем качества жизни. Ремиссию считали полной при итоговой оценке  $\geq 10$  баллов [40], неполной – 11–18 баллов [41] по MADRS. Учитывался временной критерий ремиссии.

У 40 пациентов с депрессией ремиссию оценивали на основе систематизации, предложенной К.В. Захаровой [42],

с выделением четырех типов: бессимптомная (наиболее стойкая), с астеническими симптомами, с тревожными симптомами и гипотимная (наименее стойкая).

Для описания категориальных переменных использовали доли от целого (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывали как среднее ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ), дискретные переменные и упорядоченные данные — как медиану ( $Me$ ) и интерквартильный интервал (25-й; 75-й перцентили). Сравнение клинико-шкальных оценок с нормативными показателями осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни. Нулевая гипотеза отклонялась при вероятности ошибки первого рода ( $p$ )  $> 0,05$ .

**Результаты.** Было установлено, что 58,6% пациентов соответствовали критериям полной ремиссии. Наследственность, отягощенная психическими заболеваниями, несколько чаще встречалась в группе пациентов с неполной ремиссией (33,3 и 26,3% соответственно). У больных с неполной ремиссией чаще наблюдалась депрессия сложной структуры (90,5 и 78,9% соответственно) и тревожная депрессия (9,5 и 5,3%). Типологическая структура неполной ремиссии характеризовалась преобладанием тревожного варианта (57,1% наблюдений). В группе полной ремиссии было больше женщин (59,7 и 40,3%), наблюдался более высокий уровень социальной адаптации, чем в группе неполной ремиссии. При полной ремиссии основными резидуальными симптомами являлись апатия и чувство внутреннего напряжения, в то время как при неполной ремиссии преобладали субъективная подавленность, ангедония, внутреннее напряжение (тревога), апатия, снижение способности к концентрации внимания и идеи малоценности. Выраженность резидуальной симптоматики в группе неполной ремиссии оказалась в 2,5 раза большей и составила 15,0 [12,0; 16,5] баллов по MADRS. Независимо от типа ремиссии практически все пациенты имели когнитивные нарушения ( $< 40$  Т-баллов по ВАС-А), причем более чем у половины пациентов отмечено когнитивное снижение по 1–5 доменам. Несмотря на состояние ремиссии, у всех пациентов установлены легкие или умеренные нарушения социального функционирования, причем более чем в 60% случаев они обнаруживались в 5 или 6 сферах по шкале WHODAS 2.0. Самой уязвимой оказалась сфера общественных отношений. При полной ремиссии депрессии уровень социального функционирования и психологической составляющей качества жизни по SF-36 был выше, чем при неполной ремиссии. Подтверждено негативное влияние когнитивных нарушений на трудоспособность и повседневное функционирование пациентов, независимо от резидуальной симптоматики.

Пациенты, вошедшие в группу полной ремиссии, получали терапию преимущественно современными антидепрессантами, среди которых преобладали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (68,2%), а пациенты из группы неполной ремиссии — в основном трициклические антидепрессанты (85,7% больных). В обеих группах примерно в половине случаев имела место полипрагмазия — комбинированная терапия нормотимиками, антипсихотиками и транквилизаторами. Пациенты с неполной ремиссией заметно чаще использовали транквилизаторы (83,3 и 16,7% соответственно), что косвенно свидетельствует о наличии тревоги [43].

**Обсуждение.** Таким образом, только около 59% пациентов соответствовали критериям полной ремиссии депрессии при длительности ремиссии в среднем 6 мес. Функциональной ремиссии в нашем исследовании не установлено. Все пациенты в состоянии ремиссии имели нарушения социального функционирования. Наличие резидуальной симптоматики существенно затрудняло функционирование пациентов в различных сферах, снижало психологическую составляющую качества жизни.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными других авторов о том, что при неполной ремиссии отмечается более значительное снижение социального функционирования, трудовой продуктивности и качества жизни по сравнению с полной ремиссией [18–20]. Отмеченная нами выраженность нарушений функционирования соответствует показателям, которые приводятся в зарубежных работах: от 20,8 [34] до 24,0 [24] баллов по WHODAS 2.0. По нашим данным, предикторами неполной ремиссии являются отягощенная наследственность, мужской пол, сложная структура депрессии, наличие коморбидной тревоги. Преобладал тревожный вариант неполной ремиссии, что указывает на целесообразность выбора для поддерживающей терапии у таких пациентов антидепрессантов с анксиолитическим компонентом действия.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапия антидепрессантами нового поколения чаще ассоциирована с полной ремиссией. В настоящее время изучается возможность достижения функциональной ремиссии при назначении различных антидепрессантов. Так, на основе сравнительного анализа двух рандомизированных параллельных двойных слепых плацебо-контролируемых краткосрочных исследований было оценено влияние агомелатина в дозе 25–50 мг на социальное функционирование у пациентов с большим депрессивным расстройством. Было установлено существенное преимущество агомелатина перед плацебо в отношении улучшения социального функционирования пациентов по шкале Шихана, частоты терапевтического ответа (54,3 и 29,4% соответственно) и ремиссии по HAMD-17 (Hamilton Depression Rating Scale-17; 18,3 и 9,5%), достижения функциональной ремиссии (22,3 и 10,2%;  $p < 0,001$ ) [44]. Способность агомелатина повышать процент достижения функциональной ремиссии была подтверждена для трех его доз: 10; 25 и 50 мг/сут [45].

Агомелатин (вальдоксан) является агонистом  $MT_1/MT_2$ -рецепторов и антагонистом 5-HT<sub>2c</sub>-рецепторов, которые функционируют синергически, повышая норадренергическую и дофаминергическую трансмиссию, усиливая нейрогенез, увеличивая уровень BDNF и уменьшая высвобождение глутамата. Эти эффекты связаны с антидепрессивным действием препарата. Одновременно с этим повышение норадренергической и дофаминергической трансмиссии в префронтальной коре приводит к усилению интереса и чувства удовольствия у пациентов, т. е. к коррекции ангедонии. Ангедония относится к типичным резидуальным симптомам депрессии [46] и связана с дисфункцией системы подкрепления в головном мозге [47]. В настоящее время изучается воздействие антидепрессантов на ангедонию как стержневой симптом депрессии [48]. Эффективность агомелатина в редукции ангедонии впервые была показана в открытом 8-недельном исследовании M. Di Giannantonio и соавт. [49]. В значительной степени с воздействием на ан-

гедонию связана высокая эффективность вальдоксана в отношении функционирования больных с депрессией в профессиональной, социальной и семейной сферах [50, 51]. Отмечено выраженное позитивное действие агомелатина у пациентов с тревожной депрессией [52].

Быстрый антидепрессивный эффект препарата в фазе купирующей терапии в совокупности с уменьшением резидуальных симптомов способствует редукции частоты рецидивов, формированию стойкой и длительной ремиссии [53]. Катамнестическое наблюдение (до 24 мес) подтвердило стабильность антидепрессивного эффекта и хорошую переносимость агомелатина: 29,7% пациентов продолжили его прием более 24 мес [54]. Наше исследование показало эффективность и безопасность применения агомелатина у пациентов с депрессией в структуре шизофрении, в том числе в комбинации с антипсихотиками как 1-го, так и 2-го поколения [55].

В метаанализе А.Л. Кхоо и соавт. [56], посвященном оценке эффективности и переносимости современ-

ных антидепрессантов и включавшем 76 рандомизированных контролируемых исследований антидепрессивной терапии, которые продолжались, как правило, 8 нед и охватывали более 16 тыс. пациентов с большим депрессивным расстройством, сделан вывод, что агомелатин характеризуется наилучшим балансом эффективности и переносимости.

**Заключение.** В целом при оценке результатов лечения депрессии и качества достигнутой ремиссии необходимо учитывать не только динамику собственно депрессивных симптомов, включая когнитивные нарушения, но и показатели функционирования пациентов. Целесообразно выделять позитивный аффект как самостоятельную мишень терапии депрессии и один из параметров психологического качества жизни таких больных. Эффективность антидепрессанта в отношении улучшения социального функционирования пациентов должна быть одним из основных критериев выбора препарата для поддерживающей терапии рекуррентной депрессии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Vos T, Allen C, Arora M, et al. Global, regional and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1545–1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
2. Collins PY, Patel V, Joestl SS, et al. Grand challenges in global mental health. *Nature*. 2011 Jul 6;475(7354):27–30. doi: 10.1038/475027a.
3. Whiteford H, Harris M, McKeon G, et al. Estimating remission from untreated major depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2013 Aug;43(8):1569–85. doi: 10.1017/S0033291712001717. Epub 2012 Aug 10.
4. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Depression and other common mental disorders. *World Health Organization*. Geneva; 2017.
5. Куликов АЮ, Дедюрина ЮМ. Анализ стоимости лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, в условиях здравоохранения Российской Федерации. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011;4(1):24–33. [Kulikov AYU, Dedyurina YUM. Analysis of the cost of treatment of patients suffering from depressive disorders in the health care of the Russian Federation. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2011;4(1):24–33. (In Russ.)].
6. Johnston KM. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord*. 2019 Jan 1;242:195–210. doi: 10.1016/j.jad.2018.06.045. Epub 2018 Jun 27.
7. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Med*. 2013 Nov;10(11):e1001547. doi: 10.1371/journal.pmed.1001547. Epub 2013 Nov 5.
8. Rush AJ, Wisniewski SR, Zisook S et al. Is prior course of illness relevant to acute or longer-term outcomes in depressed out-patients? A STAR\* D report. *Psychol Med*. 2012 Jun;42(6):1131–49. doi: 10.1017/S0033291711002170. Epub 2011 Oct 19.
9. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Sep;48(9):851–5.
10. Городничев АВ, Костюкова ЕГ, Мосолов СН. Достижение ремиссии как основная цель длительной терапии рекуррентного депрессивного расстройства. Современная терапия психических расстройств. 2009;(1):5–10. [Gorodnichev AV, Kostyukova EG, Mosolov SN. Achieving remission as the main goal of long-term therapy of recurrent depressive disorder. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2009;(1):5–10. (In Russ.)].
11. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, et al. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry*. 2006 Jan;163(1):148–50.
12. Demyttenaere K, Donneau AF, Albert A, et al. What is important in being cured from depression. Discordance between physicians and patients. *J Affect Disord*. 2015 Mar 15;174:390–6. doi: 10.1016/j.jad.2014.12.004. Epub 2014 Dec 10.
13. Hanoun N, Moscaer E, Boyer PA, et al. Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S 20098) versus fluoxetine on 5-HT<sub>2a</sub> receptors in the rat brain. *Neuropharmacology*. 2004 Sep;47(4):515–26.
14. Kroenke K. Somatic symptoms and depression: a double hurt. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7(4):148–9.
15. Смудевич АБ, Андрищенко АВ, Романов ДВ и др. Ремиссии при аффективных заболеваниях: эпидемиология, психопатология, клинический и социальный прогноз, вторичная профилактика. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(3):4–13. [Smulevich AB, Andryushchenko AV, Romanov DV, et al. Remissions in affective diseases: epidemiology, psychopathology, clinical and social prognosis, secondary prevention. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(3):4–13. (In Russ.)].
16. Pintor L, Gastro C, Navarro V, et al. Relapse of major depression after complete and partial remission during a 2-year follow-up. *J Affect Disord*. 2003 Feb;73(3):237–44.
17. Pintor L, Torres X, Navarro V, et al. Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow up? *J Affect Disord*. 2004 Oct 15;82(2):291–6.
18. Romera I, Perez V, Gilaberte I. Remission and functioning in major depressive disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013 Sep-Oct;41(5):263–8. Epub 2013 Sep 1.
19. Sarfati D, Stewart K, Woo C, et al. The effect of remission status on work functioning in employed patients treated for major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2017 Feb;29(1):11–16.
20. Бунькова КМ, Изюмина ТА, Репин СА. Формирование ремиссии и качество жизни у пациентов с непсихотическими депрессиями. Вестник неврологии, психиатрии и психохирургии. 2014;(8):3–7. [Bun'kova KM, Izyumina TA, Repin SA. The formation of remission and quality of life in patients with non-psychotic depression. *Vestnik nevrologii, psikiatrii i psikhokhirurgii*. 2014;(8):3–7. (In Russ.)].
21. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord*. 1998 Sep;50(2–3):97–108.

22. Stahl SM. Antidepressants and somatic symptoms: therapeutic actions are expanding beyond affective spectrum disorders to functional somatic syndromes. *J Clin Psychiatry*. 2003 Jul;64(7):745-6.
23. Fava M. Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002 Apr;63(4):305-7.
24. Chamsil C, Suttajit S, Boonyanaruthee V, et al. An open-label study of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for partial remission in major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012 Jun;16(2):98-102. doi: 10.3109/13651501.2011.632681. Epub 2012 Feb 17.
25. Harada E, Sato Y, Kikuchi T, et al. Residual symptoms in patients with partial versus complete remission of a major depressive disorder episode: patterns of painful physical symptoms in depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Jun 30;12:1599-607. doi: 10.2147/NDT.S102767. eCollection 2016.
26. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Association: Washington, D.C.; 2013. 947 p.
27. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004 Jan;19(1):1-7.
28. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *J Nerv Ment Dis*. 2004 Sep;192(9):595-601.
29. Вазагаева ТИ. Качество и стойкость ремиссии при применении антидепрессантов и трансперсональной психотерапии у больных с депрессивными расстройствами. *Российский психиатрический журнал*. 2009; (6):58-65. [Vazagaeva TI. The quality and persistence of remission in the use of antidepressants and transpersonal psychotherapy in patients with depressive disorders. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2009;(6):58-65. (In Russ.)].
30. Канаева ЛС. Современная концепция ремиссии при непсихотических депрессивных расстройствах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(11):14-22. [Kanaeva LS. The modern concept of remission in non-psychotic depressive disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(11):14-22. (In Russ.)].
31. Van Randenborgh A, Hüffmeier J, Victor D, et al. Contrasting chronic with episodic depression: An analysis of distorted socio-emotional information processing in chronic depression. *J Affect Disord*. 2012 Dec 10;141(2-3):177-84. doi: 10.1016/j.jad.2012.02.039. Epub 2012 Apr 18.
32. De Vries G, Koeter MW, Nieuwenhuijsen K, et al. Predictors of impaired work functioning in employees with major depression in remission. *J Affect Disord*. 2015 Oct 1;185:180-7. doi: 10.1016/j.jad.2015.07.013. Epub 2015 Jul 9.
33. Rubio JM, Olfson M, Villegas L, et al. Quality of life following remission of mental disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2013 May;74(5):e445-50. doi: 10.4088/JCP.12m08269.
34. 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 Jun;76(6):e809-14. doi: 10.4088/JCP.14m09548.
35. Cotrena C, Branco LD, Shansis F, et al. Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:744-753. doi: 10.1016/j.jad.2015.11.007. Epub 2015 Nov 12.
36. Buist-Bouwman MA, Ormel J, de Graaf R, et al. Mediators of the association between depression and role functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Dec;118(6):451-8. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01285.x. Epub 2008 Oct 14.
37. Hammer-Helmich L, Haro JM, Jönsson B, et al. Functional impairment in patients with major depressive disorder: the 2-year PERFORM study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Jan 9;14:239-249. doi: 10.2147/NDT.S146098. eCollection 2018.
38. Stotland N. Recovery from depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2012 Mar;35(1):37-49. doi: 10.1016/j.psc.2011.11.007. Epub 2011 Dec 15.
39. Üstün TB, Chatterji S, Kostanjsek N, et al. Epping-Jordan J., Saxena S., von Korf M., Pull C. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bull World Health Organ*. 2010 Nov 1;88(11):815-23. doi: 10.2471/BLT.09.067231. Epub 2010 May 20.
40. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Derivation of a definition of remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *J Psychiatr Res*. 2004 Nov-Dec;38(6):577-82.
41. Madhoo M, Keefe RS, Roth RM, et al. Lisdexamfetamine Dimesylate Augmentation in Adults With Persistent Executive Dysfunction After Partial or Full Remission of Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014 May;39(6):1388-98. doi: 10.1038/npp.2013.334. Epub 2013 Dec 6.
42. Захарова КВ. Качество и стойкость ремиссии при применении фармакотерапии у больных с депрессивными расстройствами. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 2008. 140 с. [Zakharova KV. The quality and persistence of remission in the use of pharmacotherapy in patients with depressive disorders. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 2008. 140 p.]
43. Гвоздецкий АН, Петрова НН, Акулин ИМ. Влияние когнитивных нарушений при рекуррентной депрессии на социальное функционирование больных в ремиссии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019;29(1):5-9. [Gvozdetckii AN, Petrova NN, Akulin IM. The effect of cognitive impairment in recurrent depression on the social functioning of patients in remission. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 2019;29(1):5-9. (In Russ.)].
44. Kennedy SH, Heun R, Avedisova A, et al. Effect of agomelatine 25-50 mg on functional outcomes in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2018 Oct 1;238:122-128. doi: 10.1016/j.jad.2018.05.060. Epub 2018 May 29.
45. Kennedy SH, Avedisova A, Belaidi C, et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25-50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Feb;26(2):378-389. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.09.006. Epub 2015 Sep 25.
46. Taylor DJ, Walters HM, Vittengl JR, et al. Which depressive symptoms remain after response to cognitive therapy of depression and predict relapse and recurrence? *J Affect Disord*. 2010 Jun;123(1-3):181-7. doi: 10.1016/j.jad.2009.08.007. Epub 2009 Sep 5.
47. Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, et al. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Dec 1;58(11):843-53. Epub 2005 Jul 25.
48. Cao B, Zhu J, Zuckerman H, et al. Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jun 8;92:109-117. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.01.002. Epub 2019 Jan 3.
49. Di Giannantonio M, Di Iorio G, Guglielmo R, et al. Major depressive disorder, anhedonia and agomelatine: an open-label study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011 Jan-Mar;25(1):109-14.
50. Llorca PM, Gourion P. P.2.f.028. Course of anhedonia and depressive symptoms in a population of depressed outpatients treated with agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(suppl 2):468. doi: 10.1016/s0924-977x(14)70749-7
51. Gorwood P, Benichou J, Rouillon F, Watzte M. Efficacy and safety of agomelatine over one year. A French prospective observational study of depressed patients followed-up in medical practice. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26(suppl 2):456-7. doi: 10.1016/S0924-977X(16)31448-1
52. Аведисова АС, Захарова КВ, Марачев МП. Результаты обсервационной программы ДЖАЗ: «Эффективность препарата агомелатин (Вальдоксан) при лечении пациентов с тревожной депрессией в рамках большого депрессивного расстройства». *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2013;(6):14-22. [Avedisova AS, Zakharova KV, Marachev MP. The results of observational studies «JAZZ» – «The efficacy of agomelatine (Valdoxan) in the treatment of patients with anxious depression as part of a major depressive disorder». *Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya*

- im. P.B. Gannushkina*. 2013;(6):14-22. (In Russ.)].
53. Воробьева ОВ. Вальдоксан в терапии депрессии в неврологической практике: результаты российского многоцентрового натуралистического исследования «Резонанс». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(9):47-51. [Vorob'eva OV. Valdoxan in depression therapy in neurological practice: results of the Russian multicenter naturalistic study «Resonance». *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(9):47-51. (In Russ.)].
54. Чернова ЕВ, Кожечкина ОВ, Тер-Исраелян АЮ, Медведев ВЭ. Терапия агомелатином (вальдоксан) эндогенных депрессий в условиях дневного стационара. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(10):43-6. [Chernova EV, Kozhechkina OV, Ter-Israelyan AYU, Medvedev VE. Therapy with agomelatin (valdoxan) for endogenous depression in a day hospital. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(10):43-6. (In Russ.)].
55. Петрова НН. К вопросу о терапии депрессии у больных шизофренией. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2014;(2):25-8. [Petrova NN. On the treatment of depression in patients with schizophrenia. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2014;(2):25-8. (In Russ.)].
56. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, et al. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs*. 2015 Aug;29(8):695-712. doi: 10.1007/s40263-015-0267-6.

Поступила 1.10.2019

Публикация статьи поддержана АО «Сервье». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.