© Симуткин Г.Г. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

UDC 616.89-008.454:616.89-008.441.13:616.89-008.444.9

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-6-15>

Влияние коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости на основные клинико-динамические характеристики депрессий и проявления агрессивности

Г.Г. Симуткин¹, О.В. Рощина¹, Н.А. Бохан^{1,2,3}, С.Н. Васильева¹, Н.С. Смирнова¹¹ НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, РоссияАвтор для корреспонденции: Герман Геннадьевич Симуткин, ggsimutkin@gmail.com

Резюме

Обоснование: коморбидность депрессивных расстройств и алкогольной зависимости негативно влияет на клинико-динамические характеристики депрессивных расстройств, а также на проявления агрессивности у пациентов с этой патологией.

Цель работы: оценить влияние коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости на основные клинико-динамические характеристики депрессий и проявления агрессивности. **Пациенты и методы:** в отделениях аффективных и аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ в исследуемую группу были отобраны 182 пациента согласно классификации МКБ-10, из них 132 с депрессивными расстройствами (F32–33, F34.1) и 50 — с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью (F3 + F10). В группе F3 преобладали женщины (82,6%), а в группе F3 + F10 — мужчины (68,0%). Медиана возраста пациентов 1-й группы составила 45 (33,0; 54,8) лет, а во 2-й группе 46,5 (39,0; 53,0) года. **Результаты:** получены данные о высокой коморбидности алкоголизма и дистимии, сопоставимой с тяжестью текущей депрессии в случае изолированного депрессивного расстройства и при «двойном диагнозе», формирование синдрома зависимости от алкоголя происходило на 7 лет раньше появления депрессии. В группе пациентов с коморбидностью чаще использовали полимодальные антидепрессанты и стратегию аугментации, чаще отмечена нестабильность трудовой занятости и смена работы вследствие заболевания, меньшая удовлетворенность доходом. При коморбидности депрессий с алкогольной зависимостью обнаружено статистически значимое ($p < 0,001$) повышение уровня физической и вербальной агрессии, а также подозрительности по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с депрессией без коморбидности.

Выводы: в исследуемой выборке коморбидных депрессивных расстройств и алкогольной зависимости преобладает паттерн первичного формирования алкогольной зависимости. Наличие такой коморбидности оказывает влияние на профессиональное функционирование, сопровождается более выраженными показателями агрессивности и враждебности, которые могут рассматриваться как важный клинический вектор оценки актуального состояния пациентов как в случае изолированного депрессивного расстройства, так и при коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, алкогольная зависимость, коморбидность, агрессивность

Источник финансирования: работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-15-00338 «Сравнительное изучение роли иммуновоспаления и нейротоксичности в патогенезе и клинике аффективных расстройств и алкогольной зависимости», <https://rscf.ru/project/23-15-00338/>

Для цитирования: Симуткин Г.Г., Рощина О.В., Бохан Н.А., Васильева С.Н., Смирнова Н.С. Влияние коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости на основные клинико-динамические характеристики депрессий и проявления агрессивности. *Психиатрия*. 2024;22(6):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-6-15>

RESEARCH

UDC 616.89-008.454:616.89-008.441.13:616.89-008.444.9

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-6-15>

Influence of Comorbidity of Depressive Disorders with Alcohol Dependence on the Main Clinical and Dynamic Characteristics of Depression and the Manifestations of Aggressiveness

G.G. Simutkin¹, O.V. Roshchina¹, N.A. Bokhan^{1,2,3}, S.N. Vasilieva¹, N.S. Smirnova¹¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy Sciences, Tomsk, Russia² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia³ National Research Tomsk State University, Tomsk, RussiaCorresponding author: German G. Simutkin, ggsimutkin@gmail.com

Summary

Background: the comorbidity of depressive disorders (DD) and alcohol dependence (AD) negatively affects the clinical and dynamic characteristics of depressive disorders, as well as the manifestations of aggressiveness in these patients. **The aim** was to evaluate the impact of comorbidity of DD and AD on the main clinical and dynamic characteristics of DD and the manifestations of aggressiveness. **Patients and Methods:** 182 patients were selected in the departments of affective and addictive states of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. The study group was divided into a group of patients according to the ICD-10 classification ($n = 132$) with DD (F32–33, F34.1) and group of patients ($n = 50$) with DD comorbid with AD (F3 + F10). In the F3 group, women predominated (82.6%), and in the F3 + F10 group, men predominated (68,0%). The median age of patients in the DD group was 45 (33.0; 54.8) years, and 46.5 (39.0; 53.0) years in patients of DD + AD group. **Results:** data were obtained on the high comorbidity of alcoholism and dysthymia, comparable severity of current depression in the case of “pure” DD and in case of “dual diagnosis”; the formation of alcohol dependence syndrome occurred 7 years earlier than the onset of DD. Multimodal antidepressants and an augmentation strategy were more often used, instability in relation to changing jobs due to illness and less satisfaction with their income was more often noted in the comorbid group. Increase of physical and verbal aggression level as well as suspiciousness was statistically significant ($p < 0.001$) compared with the same indicators in patients with “pure” DD. **Conclusions:** in the study sample, the formation of comorbidity of DD and AD has a predominant pattern with the primary occurrence of AD. Such comorbidity affects professional functioning and is accompanied by marked indicators of aggressiveness and hostility, which can be considered as an important clinical vector for assessing the patient’s current condition in the case of isolated DD, as well as in case of DD and AD comorbidity.

Keywords: depressive disorders, alcohol dependence, comorbidity, aggressiveness

Funding: this research was funded by the Russian Science Foundation grant (Number: 23-15-00338) “Comparative study of the role of immunoinflammation and neuroprotection in the pathogenesis and clinic of affective disorders and alcohol addiction”, <https://rscf.ru/project/23-15-00338/>

For citation: Simutkin G.G., Roshchina O.V., Bokhan N.A., Vasilieva S.N., Smirnova N.S. Influence of Comorbidity of Depressive Disorders with Alcohol Dependence on the Main Clinical and Dynamic Characteristics of Depression and the Manifestations of Aggressiveness. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(6):6–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-6-6-15>

ВВЕДЕНИЕ

Депрессии и расстройства, связанные с употреблением алкоголя (РУА), относятся к числу наиболее распространенных психических нарушений, при этом их коморбидность наблюдается весьма часто [1–4]. По данным крупного эпидемиологического исследования [5], распространенность расстройств настроения, не связанных с интоксикацией или абстиненцией и не имеющих коморбидности с другими психическими расстройствами, составила в популяции США 9,21% за 12 месяцев, а частота расстройств, связанных с употреблением алкоголя, — 8,46%. Клиническую значимость имел тот факт, что у 20,48% лиц с актуальной алкогольной зависимостью в этот период диагностировано большое депрессивное расстройство (БДР), а у 4,63% — дистимия. В то же время среди лиц с БДР или дистимией синдром зависимости от алкоголя отмечен у 11,03 и 9,62% соответственно.

Согласно метаанализу научных публикаций за период 1990–2019 гг. совокупная частота РУА при БДР составила 20,8%, причем у мужчин этот показатель был значительно выше (36%), чем у женщин (19%), при этом частота такой коморбидности БДР и РУА не изменилась за 30 лет. Примечательно, что распространенность любого РУА значимо не отличалась как в случае БДР, так и дистимии. В целом мужчины имели в 2–3 раза больший риск РУА, чем женщины [3].

В то же время метаанализ эпидемиологических исследований, проведенных в период с 1990 по 2014 г., показывает, что у лиц с РУА риск развития большой депрессии в 2,4 раза выше, а риск развития тревожных расстройств в 2,1 раза выше, чем в отсутствие РУА [6].

Сочетание РУА и депрессивных расстройств связано с большей тяжестью и худшим прогнозом для обоих расстройств [1, 4], включая повышенный риск суицидального поведения [2, 7], увеличение числа госпитализаций, обращений в учреждения здравоохранения, снижение реакции на лечение, ухудшение социального функционирования [4], а также значительно более высокий риск инвалидности [8].

Отдельные исследования констатируют, что, вопреки ожиданиям, употребление алкоголя не является предиктором персистирувания БДР после трехлетнего наблюдения лиц, страдающих БДР [9]. В других исследованиях указывается, что такие симптомы, как депрессия и тревога, могут рассматриваться как фактор риска развития РУА у женщин, но не у мужчин [2].

Депрессивные расстройства, как и алкоголизм, тесно связаны с увеличением вероятности проявлений раздражительности, приступов гнева и агрессивного поведения [10]. Существует ряд последствий депрессии, которые могут способствовать повышению риска агрессии, среди — них изоляция, потеря социальной поддержки, увеличение употребления алкоголя, гневливость и импульсивность. Предполагается, что связующим нейробиологическим звеном этих феноменов может быть нарушение серотонинергической нейротрансмиссии [11]. Субъекты, страдающие алкогольной зависимостью и склонные в анамнезе к суициду, демонстрируют более высокую склонность к импульсивному и агрессивному поведению. Эти особенности увеличивают вероятность суицидальных попыток, тесно связанных с аффективными расстройствами, у лиц, страдающих алкогольной зависимостью [12].

Отдельные исследования указывают на наличие значимой корреляции между уровнем враждебности

и степенью выраженности депрессии у лиц с химической аддикцией [13].

Высокая частота сопряженности депрессивных расстройств и РУА, включая синдром зависимости от алкоголя, по мнению ряда исследователей, потенциально может объясняться несколькими вариантами формирования такой коморбидности. Полагают, что депрессия повышает риск РУА. С другой стороны, РУА увеличивают риск депрессивных расстройств. Признается, что оба расстройства связаны общими патофизиологическими, нейробиологическими механизмами (в том числе за счет вовлечения в патогенез этих расстройств одних и тех же нарушенных нейробиологических цепей и молекулярных механизмов, регулирующих систему вознаграждения) или имеют общие факторы риска. Тем не менее нет однозначного объяснения, почему депрессия должна увеличивать риск сопутствующего употребления психоактивных веществ (ПАВ) или почему пристрастие к ПАВ с большей вероятностью способствует появлению большой депрессии [3, 14].

По мнению Н. Berrada и соавт. [4], последовательность формирования коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройств может быть диаметрально отличающейся: первичная алкогольная зависимость и вторичные аффективные расстройства, индуцированные алкоголем, или первичные аффективные расстройства и вторичная алкогольная зависимость. Наши предыдущие исследования показали, что формирование коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости в случае первичного алкоголизма происходит относительно позднее, чем в случае первичного аффективного расстройства. В этих случаях в качестве вторичного расстройства настроения преобладает дистимия, а вторичная алкогольная зависимость, несмотря на ее относительно меньшую давность, характеризуется быстро усугубляющейся негативной эволюцией ее клинико-динамических характеристик [15].

Предполагается, что оптимальным подходом к терапии пациентов с двойным диагнозом может стать так называемое интегрированное ведение, которое сочетает в себе терапию и алкогольной зависимости, и аффективного расстройства [4]. Важность учета высокой вероятности коморбидности аффективных расстройств и РУА в практической деятельности врача для своевременной диагностики и лечения этих распространенных случаев подтверждается метааналитическими данными [16].

С учетом актуальности проблемы высокой частоты коморбидности аффективных расстройств и алкоголизма, полиморфности клинических признаков и их взаимного негативного влияния на основные клинико-динамические характеристики обоих расстройств, **цель данного исследования** заключалась в оценке влияния коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости на их основные клинико-динамические характеристики и паттерны агрессивности.

В соответствии с поставленной целью задачи данного исследования стали следующие: сопоставление нозологической принадлежности депрессивных расстройств, их основных клинико-динамических характеристик, социально-демографических показателей, оценка проявлений агрессивности, ее корреляционных связей со степенью тяжести текущей депрессии. Дизайн исследования предполагал сравнение этих оценок в выделенных группах пациентов с «чистыми» депрессивными расстройствами и при коморбидности депрессивных расстройств с алкогольной зависимостью с учетом хронологии формирования указанной коморбидности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены две группы пациентов (табл. 1): группа F3 ($n = 132$) — пациенты с депрессивными расстройствами без коморбидной алкогольной зависимости, группа F3 + F10 ($n = 50$) — пациенты с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью. Отбор пациентов осуществлялся в течение 2023–2024 гг. сплошным методом в отделениях аффективных и аддиктивных состояний клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. *Критериями включения* в исследование были: 1) добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании; 2) возраст от 18 до 60 лет; 3) установленный диагноз депрессивного эпизода (ДЭ) в рамках диагноза F32 или F33 (рекуррентное депрессивное расстройство — РДР) или дистимии (F34.1) по МКБ-10 с наличием или отсутствием коморбидной алкогольной зависимости (F10); 4) проживание в условиях Западной Сибири не менее 10 лет. *Критерии исключения*: 1) отказ пациента от участия на любом этапе исследования; 2) другие коморбидные психические расстройства; 3) острые или хронические декомпенсированные соматические заболевания, требующие интенсивного терапевтического вмешательства. Клиническое обследование пациентов осуществлялось при поступлении (до начала активной терапии) и через 28 дней психофармакотерапии.

Этические аспекты

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным Этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол №164 от 16.06.2023, дело №164/2.2023).

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy Sciences (protocol # 164 from 16.06.2023; case # 164/2.2023). This

Таблица 1. Половозрастные, клинические и клинико-динамические характеристики пациентов с депрессивным расстройством (F3) в сравнении с депрессивными больными с коморбидной алкогольной зависимостью (F3 + F10)
Table 1 Age-gender, clinical and clinical-dynamic characteristics of patients with depressive disorder (F3) compared depressive patients with comorbid alcohol dependence (F3 + F10)

Исследуемая характеристика/Studied characteristic	Группа F3/Group F3 (n = 132)	Группа F3 + F10/Group F3 + F10 (n = 50)	Значение p/p-value
Возраст, лет/Age, yrs	45,0 (33,0; 54,8)	46,5 (39,0; 53,0)	0,260, U-критерий Манна–Уитни
Пол/Sex	ж/ф 82,6% (n = 109); м/м 17,4% (n = 23)	ж/ф 32,0% (n = 16); м/м 68,0% (n = 34)	p < 0,001, χ^2
Диагноз МКБ-10/Diagnosis ICD-10 F32 F33 F34.1	48,5% (n = 64) 37,9% (n = 50) 13,6% (n = 18)	30% (n = 15) 34% (n = 17) 36% (n = 18)	p < 0,002, χ^2
Тяжесть индекс-депрессии F32/Severity of index depression F32 F32.0 F32.1 F32.2	4,7% (n = 3) 89% (n = 57) 6,3% (n = 4)	53,3% (n = 8) 46,7% (n = 7) –	p < 0,001, χ^2
Тяжесть индекс-депрессии F33/Severity of index depression F33 F33.0 F33.1 F33.2	4% (n = 2) 86% (n = 43) 10% (n = 5)	47,1% (n = 8) 52,9% (n = 9) –	p < 0,001, χ^2
Давность заболевания F3, лет/Disease F3 duration, yrs	3,0 (1,0; 7,25)	3,0 (1,0; 10,0)	0,857, U-критерий Манна–Уитни
Длительность индекс-депрессии, мес./Index-depression duration, mts	6,0 (3,0; 12,0)	8,5 (3,0; 24,0)	0,168, U-критерий Манна–Уитни
Давность алкогольной зависимости, лет/Alcohol dependence duration, yrs	NA	15,0 (8,0; 21,5)	NA

Примечание: количественные значения приведены в формате медианы и интерквартильного размаха: Me (Q1; Q3); полужирным выделены значимые различия.

Notes: values are done as Median and Interquartile range; significant are bold.

study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Социально-демографические характеристики определяли при поступлении в структурированном клиническом интервью, разработанном для этого исследования. Клиническую и психопатологическую оценку динамики состояния пациентов осуществляли с помощью психометрических инструментов: 17-пунктовой шкалы Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) — до начала терапии и на 28-й день терапии; опросника агрессивности Басса–Дарки (Buss–Durkee Hostility Inventory, BDHI) из 75 пунктов для однократной оценки при поступлении таких показателей, как физическая агрессия, косвенная агрессия, раздражительность, негативизм, обида, подозрительность, вербальная агрессия и чувство вины.

Статистический анализ полученных данных осуществляли посредством пакета стандартных прикладных программ IBM SPSS Statistics 25. Проверку на нормальность распределения количественных данных производили с использованием критерия Шапиро–Уилка. При несоответствии закону нормального распределения полученные количественные данные представлялись в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me (Q1; Q3)). При проверке нулевой гипотезы критический уровень значимости принят $p = 0,05$.

Для сравнения непарных выборок использован U-критерий Манна–Уитни, для парных — критерий Уилкоксона, для качественных показателей — критерий χ^2 , для исследования взаимосвязей — корреляционный анализ по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные выборки пациентов были сопоставимы по возрасту ($p = 0,260$, критерий Манна–Уитни), но статистически значимо различались по полу ($p < 0,001, \chi^2$): в группе F3 преобладали женщины, а в группе F3 + F10 — мужчины. Различались также нозологии, представляющие аффективную патологию в исследуемых группах ($p = 0,002, \chi^2$): в случае «чистого» депрессивного расстройства превалировал диагноз депрессивного эпизода (ДЭ), а при коморбидности распределение диагнозов было представлено равномерно, но в случае коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости более чем в трети случаев (36%) диагностирована дистимия.

На высокую частоту коморбидности РУА и дистимии указывается в ряде работ [5, 15], хотя дистимия в меньшей степени распространена в населении, чем БДР. Тем не менее в большинстве исследований отмечают большую вероятность коморбидности РУА с БДР, а не

с дистимией. Согласно данным В.Ф. Грант и соавт. [5], у лиц, имеющих алкогольную зависимость (по критериям DSM-IV), в 3,7 раза чаще в предшествующем году диагностировали БДР и в 2,8 раза чаще дистимию, чем у лиц без алкогольной зависимости. Среди пациентов, находящихся на лечении по поводу РУА, почти в 33% случаев состояние в предыдущем году соответствовало критериям БДР и в 11% — критериям дистимии. Другими словами, преобладающим коморбидным расстройством у лиц, страдающих РУА, является БДР, что отчасти, по мнению В.Ф. Грант и соавт. [5], может быть связано с тем, что БДР — это одно из наиболее распространенных психических расстройств в общем населении.

Преобладание дистимии в обследованной нами выборке пациентов с наличием коморбидности алкогольной зависимости и депрессивного расстройства по сравнению с группой пациентов с изолированной депрессией (соответственно 36,0 и 13,6%) может быть связано с диспропорциональным превалированием мужчин именно в коморбидной группе. С другой стороны, имеет значение более выраженная тяжесть депрессивного состояния у женщин, обратившихся за помощью в отделение аффективных состояний, чем у мужчин, первично обратившихся в отделение аддиктивных состояний по поводу алкоголизма.

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по основным социально-демографическим характеристикам: большинство респондентов состояли в зарегистрированном браке (50% — F3, 60% — F3 + F10), имели среднее специальное (30,3% — F3, 30% — F3 + F10) или высшее (соответственно 49,2 и 48,0%) образование ($p = 0,630$, χ^2), зарабатывали квалифицированным трудом (соответственно 42,4 и 38,0%) ($p = 0,478$, χ^2). Доля неработающих лиц в исследуемых группах пациентов составила 27,3 и 18,0% соответственно ($p = 0,588$, χ^2), при этом пациенты с «двойным» диагнозом чаще меняли место работы в связи с заболеванием (28,0 против 15,2%) ($p = 0,018$, χ^2), а также чаще были не удовлетворены уровнем дохода на члена семьи, оценивая его как «низкий» в 34,0% (против 11,4% в группе F3), в то время как у пациентов с изолированным депрессивным расстройством преобладал «средний» уровень дохода (в 75,0% в группе F3 против 48,0% в группе F3 + F10) ($p = 0,002$, χ^2). Эти данные свидетельствуют о большей нестабильности профессионального статуса и более низком уровне финансовой обеспеченности в случае коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости, чем в случае так называемых чистых депрессий.

Степень тяжести текущей депрессии (по критериям МКБ-10) была статистически значимо меньше у пациентов с коморбидностью депрессивных расстройств и алкоголизма ($p < 0,001$, χ^2), что может быть связано с преобладанием дистимии в данной группе. Тем не менее стандартизированная оценка степени тяжести депрессивных симптомов по HDRS-17 в обеих сравниваемых группах пациентов не выявила статистически

значимых различий (табл. 2). Давность заболевания при депрессивном расстройстве и длительность текущего эпизода в группах были сопоставимы ($p > 0,05$, U-критерий Манна–Уитни). У пациентов из группы с коморбидным течением депрессивных расстройств и алкогольной зависимости синдром зависимости сформировался в среднем на 7 (0; 18,5) лет раньше, чем аффективная патология.

Большая часть исследований развития сочетанного РУА и депрессивных расстройств основана на ретроспективных и лонгитудинальных наблюдениях, в которых изучался возраст к началу данных расстройств, однако полученные результаты неоднозначны. В некоторых из них показано, что депрессивные расстройства обычно предшествуют возникновению РУА, в других, напротив, предполагается, что РУА предшествует депрессивным расстройствам, а отдельные работы указывают на то, что последовательность развития расстройств варьируется в зависимости от пола (при этом у женщин начало депрессии более раннее, чем у мужчин) [2].

Особенность изученной нами группы пациентов с коморбидностью депрессивных расстройств и алкоголизма заключается в преобладании мужчин. Как уже было отмечено, для мужчин, по данным отдельных ретроспективных исследований, характерно более раннее начало РУА и присоединение в дальнейшем собственно депрессивного расстройства, в то время как у женщин возникновение депрессивного расстройства чаще происходит до появления признаков РУА [17].

Проведенное психометрическое обследование пациентов (табл. 2) при поступлении и после 28 дней психофармакотерапии показало, что выраженность депрессивной симптоматики по шкале HDRS-17 на момент обращения за помощью была сопоставима в двух группах ($p = 0,346$, U-критерий Манна–Уитни). Однако у пациентов с коморбидностью статистически значимо чаще диагностирована дистимия и легкая степень тяжести депрессивного эпизода ($p < 0,001$, χ^2). В целом проведение психофармакотерапии осуществляли в соответствии с действующими стандартами и клиническими рекомендациями. Но следует отметить, что в терапии «чистых» депрессивных расстройств чаще использовали антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (68,9%) и препараты с полимодальным механизмом действия (вортиоксетин) (20,5%), а при коморбидном течении депрессивных расстройств и алкогольной зависимости предпочтение отдавалось полимодальным антидепрессантам (46,0%), СИОЗС (36,0%) и нормотимикам (14,0%) ($p < 0,001$, χ^2).

В течение первой недели терапии было проведено исследование агрессивности пациентов с использованием опросника BDHI. Выявлено статистически значимое повышение уровня физической и вербальной агрессии, а также подозрительности у пациентов с коморбидностью депрессивных расстройств и алкогольной зависимости по сравнению с этими показателями

Таблица 2. Психометрическая оценка тяжести текущей депрессии и проявлений агрессивности у пациентов сравниваемых групп
Table 2 Psychometric assessment of the severity of current depression and manifestations of aggressiveness in patients of compared groups

Психометрический инструмент/Psychometric instrument		Группа F3/Group F3 (n = 132)	Группа F3 + F10/Group F3 + F10 (n = 50)	p, U-критерий Манна–Уитни/p, U-Mann–Whitney test
HDRS-17	при поступлении/in admission	21 (17; 26)	20 (17; 24)	0,346
	через 28 дней терапии/after 28 days of treatment	4 (2; 7)	4 (1; 7)	0,330
	критерий Уилкоксона, p/Wilcoxon test, p	< 0,001	< 0,001	NA
BDHI	физическая агрессия/assault	3 (2; 5)	6 (3,75; 8)	< 0,001
	косвенная агрессия/indirect hostility	5 (4; 6)	5 (4; 6)	0,828
	раздражительность/irritability	5 (3; 7)	5,5 (4; 7)	0,241
	негативизм/negativism	2 (1; 4)	2 (1; 3)	0,120
	обида/resentment	4 (3; 5,75)	4 (3; 5)	0,459
	подозрительность/suspicion	4 (2,25; 5)	6 (4; 7)	0,001
	вербальная агрессия/verbal hostility	5 (3; 8)	7 (6; 8)	0,001
	чувство вины/guilt	7 (5; 8)	7 (5; 8)	0,972

Примечание: количественные значения приведены в формате медианы и интерквартильного размаха: Me (Q1; Q3); полужирным выделены значимые различия.

Notes: values are done as Median and Interquartile range; significant are bold.

у пациентов с изолированными депрессивными расстройствами ($p \leq 0,001$, U-критерий Манна–Уитни) и со средним популяционным значением. Помимо этого, в обеих сравниваемых группах оказалось повышенным значение по субшкале «чувство вины».

Полученные различия могут быть связаны с дополнительным негативным влиянием алкогольной зависимости в коморбидной группе пациентов, поскольку, по данным отдельных исследований, показатели «вербальной» и «физической» агрессии увеличиваются с увеличением стажа алкогольной зависимости. Это происходит в силу различных причин, в том числе вследствие нейробиологического воздействия алкоголя при его длительном употреблении [18].

Современные исследования с использованием методов нейровизуализации показали, что длительное употребление алкоголя способно вызывать морфологические изменения в областях мозга, участвующих в самоконтроле, принятии решений и обработке эмоций. В соответствии с этим врожденные дофаминергические и серотонинергические аномалии у агрессивных людей повышают их предрасположенность к совершению насильственных преступлений, когда в организме присутствует алкоголь [19]. Примечательно, что в исследования S. Zihel и соавт. [20] использование в качестве психометрического инструмента BDHI показало, что у лиц, страдающих алкоголизмом, даже после трехлетнего воздержания от употребления алкоголя и в условиях хорошей социальной адаптации по-прежнему сохранялись признаки враждебности и скрытой агрессии.

Двусторонний корреляционный анализ по Спирмену показателей шкал HDRS-17 и BDHI в сравниваемых группах выявил, что у пациентов с изолированным течением депрессивных расстройств имеются

статистически значимые отрицательные взаимосвязи выраженности депрессивной симптоматики при поступлении с уровнем раздражительности, обиды и вербальной агрессии ($p < 0,05$), в то время как у пациентов с коморбидностью депрессивных расстройств и алкогольной зависимости не было обнаружено статистически значимых корреляций между этими показателями (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные значения разнонаправленной и парадоксальной отрицательной корреляционной связи между показателями тяжести депрессии по HDRS-17 до начала терапии и показателями агрессивности по шкале BDHI отчасти могут быть связаны с длительностью депрессивного расстройства у пациентов исследуемой выборки. Эти данные совпадают с результатами исследования А.А. Абрамовой и соавт. [21], согласно которым у больных депрессией по сравнению со здоровыми лицами более высокая выраженность агрессивного поведения обнаруживает связь с тяжестью и длительностью депрессии. Авторами показано, что тенденция к усилению агрессивности, а также более выраженные подозрительность, обидчивость и враждебность отмечаются при утяжелении депрессии; но с увеличением длительности депрессивного расстройства может наблюдаться снижение агрессивности.

Результаты проведенного исследования также могут говорить в пользу того, что агрессивность, наряду с депрессией и тревогой, может рассматриваться как отдельный вектор клинически значимых проявлений дисрегуляции эмоциональной сферы. Примечательно, что по данным отдельных исследований [22], в группе пациентов с высоким уровнем агрессии и враждебности

Таблица 3. Двусторонний корреляционный анализ по Спирмену (r_s) показателей HDRS-17 и BDHI в исследуемых группах**Table 3** Two-way Spearman correlation analysis of HDRS-17 and BDHI scores in the study groups

Психометрическая шкала/Psychometric instrument	HDRS-17 при поступлении/in admission	HDRS-17 через 28 дней терапии/after 28 days of treatment
Группа F3		
BDHI физическая агрессия/assault	$r_s = -0,033; p = 0,71$	$r_s = 0,055; p = 0,541$
BDHI косвенная агрессия/indirect hostility	$r_s = -0,101; p = 0,255$	$r_s = -0,01; p = 0,903$
BDHI раздражительность/irritability	$r_s = -0,238; p = 0,007$	$r_s = -0,103; p = 0,252$
BDHI негативизм/negativism	$r_s = -0,159; p = 0,073$	$r_s = -0,151; p = 0,092$
BDHI обида/resentment	$r_s = -0,174; p = 0,049$	$r_s = -0,086; p = 0,34$
BDHI подозрительность/suspicion	$r_s = -0,143; p = 0,107$	$r_s = -0,156; p = 0,081$
BDHI вербальная агрессия/verbal hostility	$r_s = -0,216; p = 0,014$	$r_s = -0,036; p = 0,691$
BDHI чувство вины/guilt	$r_s = 0,094; p = 0,293$	$r_s = 0,019; p = 0,833$
Группа F3 + F10		
BDHI физическая агрессия/assault	$r_s = -0,06; p = 0,705$	$r_s = 0,076; p = 0,637$
BDHI косвенная агрессия/indirect hostility	$r_s = -0,048; p = 0,764$	$r_s = -0,099; p = 0,538$
BDHI раздражительность/irritability	$r_s = 0,027; p = 0,865$	$r_s = 0,084; p = 0,602$
BDHI негативизм/negativism	$r_s = 0,009; p = 0,953$	$r_s = -0,007; p = 0,966$
BDHI обида/resentment	$r_s = 0,029; p = 0,853$	$r_s = -0,056; p = 0,728$
BDHI подозрительность/suspicion	$r_s = 0,026; p = 0,872$	$r_s = 0,049; p = 0,76$
BDHI вербальная агрессия/verbal hostility	$r_s = 0,203; p = 0,197$	$r_s = 0,056; p = 0,728$
BDHI чувство вины/guilt	$r_s = 0,031; p = 0,843$	$r_s = -0,033; p = 0,839$

Примечание: значимые корреляции выделены полужирным
 Note: significant correlations are bold

в депрессии достоверно чаще ведущим аффектом выступает тревога, в то время как у пациентов с низким уровнем агрессии и враждебности ведущим аффектом достоверно чаще оказывается тоска.

В отдельных случаях проявления агрессивности у пациентов с текущей депрессией могут быть квалифицированы как клинические признаки расстройства личности, что также способно затруднять своевременную диагностику аффективных расстройств у этих лиц, особенно в случае коморбидности аффективных расстройств и алкоголизма, при этом максимальные диагностические затруднения такого рода могут возникать в отношении пациентов-мужчин.

Коморбидность депрессивных расстройств и алкогольной зависимости обуславливает ряд важных клинических, клинко-динамических и прогностических последствий. При коморбидности депрессивных расстройств и алкоголизма в обследованной выборке более чем в 1/3 случаев отмечалось сочетание с дистимией, в отличие от группы с изолированными депрессивными расстройствами, где преобладали пациенты с наличием текущего депрессивного эпизода. Это может быть связано с большей долей мужчин именно в коморбидной группе, а также с большей вероятностью обращения за стационарной психиатрической помощью пациентов с текущим депрессивным эпизодом, чем дистимией. В целом стандартизированная оценка с использованием HDRS-17 не выявила статистически значимых различий степени

тяжести депрессивных симптомов в обеих группах пациентов.

Анализ последовательности развития коморбидных депрессивных расстройств и алкогольной зависимости показал, что синдром зависимости от алкоголя сформировался задолго, в среднем за семь лет до появления отчетливых признаков собственно депрессивного расстройства. Этот факт может объясняться преобладанием мужчин, для которых характерна именно такая динамика формирования коморбидности депрессивных расстройств и алкоголизма. Пациенты с «двойным диагнозом» чаще обнаруживали нестабильность трудовой занятости с частой сменой работы вследствие заболевания и были в большей степени не удовлетворены своим доходом, чем пациенты, страдающие только депрессивным расстройством. Несмотря на сопоставимую тяжесть текущей депрессии в коморбидной группе, в терапии этих состояний чаще использовали полимодальные антидепрессанты и стратегию аугментации (преимущественно присоединение нормотимиков к антидепрессивной терапии), в то время как при так называемых «чистых» депрессивных расстройствах наиболее часто использовали СИОЗС.

У пациентов с коморбидностью депрессивных расстройств и алкогольной зависимости выявлено статистически значимое повышение уровня физической, вербальной агрессии и подозрительности по сравнению с пациентами с «чистыми» депрессивными

расстройствами. Это может свидетельствовать о более выраженном негативном нейробиологическом влиянии употребления алкоголя на различные аспекты эмоциональной регуляции, включая проявления агрессивности, в случае коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости, чем при наличии только депрессивных расстройств.

Ограничением проведенного исследования является отсутствие возможности объективизации симптомов агрессивности у обследованных пациентов до формирования алкогольной зависимости, что затрудняет однозначную трактовку четкой связи повышения уровня агрессивности с коморбидной алкогольной зависимостью при депрессивном расстройстве. Тем не менее сравнительный анализ свидетельствует об усилении агрессивности при наличии такой коморбидности по сравнению с изолированным депрессивным расстройством. Интерпретация отсутствия корреляционных взаимосвязей между показателями опросника BDHI и показателями HDRS-17 на 28-й день психофармакотерапии также затруднительна, поскольку выраженность агрессии потенциально может снизиться в результате психофармакотерапии, однако такого рода динамика не всегда идет параллельно со снижением степени выраженности собственно депрессивных симптомов. Кроме того, характер вопросов в шкале BDHI не позволяет предполагать выраженных динамических изменений балльных оценок по BDHI за относительно короткий период времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частая коморбидность депрессии и алкогольной зависимости обнаруживает гендерные различия, психопатологические особенности клинической картины и хронологии формирования коморбидных расстройств. Агрессивность и враждебность могут рассматриваться в качестве важного клинического вектора оценки актуального состояния пациентов как в случае изолированного депрессивного расстройства, так и при коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости.

Полученные данные позволяют улучшить своевременную диагностику случаев коморбидности депрессивных расстройств и алкогольной зависимости с учетом имеющегося полиморфизма клинико-динамических характеристик этих расстройств и хронологии формирования коморбидности, высокой вероятности (особенно у мужчин) наличия коморбидного депрессивного расстройства, проявлений агрессивности при актуальном синдроме зависимости от алкоголя.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Бокхан НА, Рощина ОВ, Счастный ЕД, Симуткин ГГ, Иванова СА. Коморбидность аффективных расстройств и алкогольной зависимости. Томск: 000 «Интегральный переплет», 2021:143.

- Bokhan NA, Roshchina OV, Schastnyy ED, Simutkin GG, Ivanova SA. Komorbidnost' affektivnykh rasstroystv i alkogol'noy zavisimosti. Tomsk: 000 "Integral'nyy pereplet", 2021:143. (In Russ.).
- McHugh RK, Weiss RD. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Res.* 2019;40(1):arcr.v40.1.01. doi: 10.35946/arcr.v40.1.01. PMID: 31649834; PMCID: PMC6799954.
 - Hunt GE, Malhi GS, Lai HMX, Cleary M. Prevalence of comorbid substance use in major depressive disorder in community and clinical settings, 1990–2019: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;266:288–304. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.141. PMID: 32056890.
 - Berrada H, Chebli H, Azraf F, El Omari F. Depressive disorder comorbid with problematic alcohol use. *Eur Psychiatry.* 2023;66(Suppl 1):S661–662. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.1374. PMCID: PMC10660959.
 - Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Du-Grant MC, Compton W, Pickering RP, Kaplan K. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(8):807–816. doi: 10.1001/archpsyc.61.8.807. PMID: 15289279.
 - Lai HM, Cleary M, Sitharthan T, Hunt GE. Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990–2014: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2015;154:1–13. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.05.031. PMID: 26072219.
 - Onaemo VN, Fawehinmi TO, D'Arcy C. Risk of suicide ideation in comorbid substance use disorder and major depression. *PLoS One.* 2022;17(12):e0265287. doi: 10.1371/journal.pone.0265287. PMID: 36477246; PMCID: PMC9728854.
 - Onaemo VN, Chireh B, Fawehinmi TO, D'Arcy C. Comorbid substance use disorder, major depression, and associated disability in a nationally representative sample. *J Affect Disord.* 2024;348:8–16. doi: 10.1016/j.jad.2023.12.016. PMID: 38070745.
 - Schouten MJE, Ten Have M, Tuithof M, de Graaf R, Dekker JJM, Goudriaan AE, Blankers M. Alcohol use as a predictor of the course of major depressive disorder: a prospective population-based study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2023;32:e14. doi: 10.1017/S2045796023000070.
 - Симуткин ГГ. Атаки гнева и «гневные расстройства»: клиническая релевантность, проблема классификации, коморбидности и терапии (обзор литературы). *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2018;3:10–21. doi: 10.31363/2313-7053-2018-3-10-21
 - Simutkin GG. Ataki gneva i "gnevnye rasstroistva": klinicheskaja relevantnost', problema klasifikatsii, komorbidnosti i terapii (obzor literatury). *V.M. Bekhterev review of psychiatry and*

- medical psychology. 2018;3:10–21. (In Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2018-3-10-21
11. Dutton DG, Karakanta C. Depression as a risk marker for aggression: A critical review. *Aggression and Violent Behavior. A review journal*. 2013;18(2):310–319. doi: 10.1016/j.avb.2012.12.002
 12. Barr P, Neale Z, Chatzinakos C, Schulman J, Mullins N, Zhang J, Chorlian D, Kamarajan C, Kinreich S, Pandey A, Pandey G, de Viteri SS, Acion L, Bauer L, Bucholz K, Chan G, Dick D, Edenberg H, Foroud T, Goate A, Hesselbrock V, Johnson E, Kramer J, Lai D, Plawecki M, Salvatore J, Wetherill L, Agrawal A, Porjesz B, Meyers J. Clinical, genomic, and neurophysiological correlates of lifetime suicide attempts among individuals with alcohol dependence. *Res Sq* [Preprint]. 2024 Feb 9:rs.3.rs-3894892. doi: 10.21203/rs.3.rs-3894892/v1. PMID: 38405959; PMCID: PMC10889049.
 13. Li J, Wang R, He J, Wang L, Li L. Comparison of the effect of hostility on the level of depression of drug addicts and non-addicts and the mediating role of sense of life meaning between them. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):350. doi: 10.1186/s12888-023-04856-z. PMID: 37210486; PMCID: PMC10200053.
 14. Calarco CA, Lobo MK. Depression and substance use disorders: Clinical comorbidity and shared neurobiology. *Int Rev Neurobiol*. 2021;157:245–309. doi: 10.1016/bs.irn.2020.09.004. PMID: 33648671.
 15. Рощина ОВ, Симуткин ГГ, Бохан НА. Клинико-динамические особенности алкогольной зависимости и аффективных расстройств с учетом хронологии формирования их коморбидности. *Психиатрия*. 2021;19(3):50–57. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-3-50-57
Roshchina OV, Simutkin GG, Bokhan NA. Clinical-Dynamical Features of Alcohol Use Disorder and Mood Disorders Considering the Chronology of Their Comorbidity Formation. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(3):50–57. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-3-50-57
 16. Saha S, Lim CC, Degenhardt L, Cannon DL, Bremner M, Prentis F, Lawrence Z, Heffernan E, Meurk C, Reilly J, McGrath JJ. Comorbidity between mood and substance-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2022;56(7):757–770. doi: 10.1177/00048674211054740. PMID: 34708662.
 17. Hanna EZ, Grant BF. Gender differences in DSM-IV alcohol use disorders and major depression as distributed in the general population: clinical implications. *Compr Psychiatry*. 1997;38(4):202–212. doi: 10.1016/S0010-440X(97)90028-6. PMID: 9202877.
 18. Keiley MK, Keller PS, El-Sheikh M. Effects of physical and verbal aggression, depression, and anxiety on drinking behavior of married partners: a prospective and retrospective longitudinal examination. *Aggress Behav*. 2009;35(4):296–312. doi: 10.1002/ab.20310. PMID: 19434727; PMCID: PMC4096005.
 19. Sontate KV, Rahim Kamaluddin M, Naina Mohamed I, Mohamed RMP, Shaikh MF, Kamal H, Kumar J. Alcohol, Aggression, and Violence: From Public Health to Neuroscience. *Front Psychol*. 2021;12:699726. doi: 10.3389/fpsyg.2021.699726. PMID: 35002823; PMCID: PMC8729263.
 20. Zihelr S, Cebasek Travnik Z, Kores Plesnicar B, Tomori M, Zalar B. Trait aggression and hostility in recovered alcoholics. *Eur Addict Res*. 2007;13(2):89–93. doi: 10.1159/000097938. PMID: 17356280.
 21. Абрамова АА, Кузнецова СО, Ениколопов СН., Разумова АВ. Специфика проявлений агрессивности у больных с депрессией разной нозологической принадлежности, степени тяжести и длительности. *Вестник Московского университета. Серия 14: Психология*. 2014;(2):75–89.
Abramova AA, Kuznetsova SO, Yenikolopov SN, Razumova AV. Specificity of the manifestations of aggression in patients with depression different nosology, severity and duration. *Lomonosov Psychology Journal = Vestnik Moskovskogo Universiteta. Serija 14: Psihologija. (Online)*. 2014;(2):75–89. (In Russ.).
 22. Вертоградова ОП, Ваксман АВ. Агрессия и депрессия. Аффективные расстройства. Междисциплинарный подход. СПб.: Издательство Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им В.М. Бехтерева, 2009:107–115.
Vertogradova OP, Vaksman AV. Agressiya i depressiya. Affectivevnyye rasstroystva. Mezhdistsiplinarnyy podkhod. Spb.: izdatel'stvo Sankt-Peterburgskogo nauchno-issledovatel'skogo psikhonevrologicheskogo instituta im V.M. Bekhtereva, 2009:107–115. (In Russ.).

Сведения об авторах

Герман Геннадьевич Симуткин, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение аффективных состояний, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9813-3789>

ggsimutkin@gmail.com

Ольга Вячеславовна Рощина, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение аффективных состояний, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2246-7045>

roshchinaov@vtomske.ru

Николай Александрович Бохан, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; заведующий кафедрой, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; кафедра психотерапии и психологического консультирования НИ ТГУ, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

bna909@gmail.com

Светлана Николаевна Васильева, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение аффективных состояний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0939-0856>

vasilievasn@yandex.ru

Наталья Сергеевна Смирнова, медицинский психолог, консультативно-диагностическое отделение, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья», Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1213-4412>

smirnova-ns@yandex.ru

Information about the authors

German G. Simutkin, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Affective States' Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9813-3789>

ggsimutkin@gmail.com

Olga V. Roshchina, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Affective States' Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2246-7045>

roshchinaov@vtomske.ru

Nikolay A. Bokhan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMС; Head of the Department, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, SSMU; Department of Psychotherapy and Psychological Counseling, Faculty of Psychology, NR TSU, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

bna909@gmail.com

Svetlana N. Vasilieva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0939-0856>

vasilievasn@yandex.ru

Natalia S. Smirnova, Medical Psychologist, Consultative and Diagnostic Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1213-4412>

smirnova-ns@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Дата поступления 14.05.2024 Received 14.05.2024	Дата рецензирования 02.11.2024 Revised 02.11.2024	Дата принятия к публикации 03.11.2024 Accepted for publication 03.11.2024
--	--	--