

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

*На правах рукописи*

**ГВОЗДЕЦКИЙ АНТОН НИКОЛАЕВИЧ**

**СТАНДАРТИЗИРОВАННАЯ ОЦЕНКА И ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ  
КАЧЕСТВА РЕМИССИИ РЕКУРРЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ**

14.01.06 Психиатрия

14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
доктор медицинских наук,  
профессор Н. Н. Петрова  
доктор медицинских наук,  
профессор И. М. Акулин

Санкт-Петербург

2020

## Оглавление

Введение .....	4
Положения, выносимые на защиту .....	9
Глава 1. Обзор литературы .....	11
1.1. Место ремиссии в клинической картине рекуррентной депрессии.....	11
1.2. Критерии ремиссии в рамках категориального подхода.....	16
1.3. Критерии ремиссии в рамках дименсионального подхода .....	19
1.4. Ограничения существующих подходов к определению ремиссии.....	23
1.5. Бремя болезни рекуррентной депрессии и качество ремиссии.....	25
1.6. Когнитивный дефицит при депрессии и его роль в бремени болезни .....	27
1.7. Медицинская помощь при рекуррентной депрессии .....	30
1.8. Клинические рекомендации и стандарты при рекуррентной депрессии ....	32
Глава 2. Материал и методы исследования .....	36
2.1. Клинический материал.....	36
2.2. Методы исследования .....	39
2.3. Методы статистического анализа и математического моделирования .....	43
Глава 3. Результаты.....	46
3.1. Сравнительный анализ критериев ремиссии .....	46
3.2. Клинико-функциональная характеристика больных рекуррентной депрессией при различных типах ремиссии .....	53
3.3. Сравнительная клинико-функциональная характеристика пациентов при различных типах ремиссии .....	64
3.4. Формализация критериев качества ремиссии .....	69
3.5. Определение потребности в медицинской помощи в зависимости от качества ремиссии .....	87
3.6. Обоснование комплекса организационных мероприятий, направленных на повышение качества ремиссии .....	96
Заключение.....	101
Выводы .....	106

Список условных обозначений, символов, сокращений.....	109
Список литературы .....	111
Приложение А (справочное) Предлагаемые изменения в стандарты оказания помощи при рекуррентной депрессии .....	134
Приложение Б (справочное) Использованные цены на лекарственные препараты и услуги в фармакоэкономическом анализе .....	138

## Введение

**Актуальность проблемы.** Психические расстройства обладают самой большой долей (22,9 % (95 % интервал неопределённости (UI) 18,6–27,2)) в потерянных годах трудоспособной жизни [102]. При этом 40,5 % (95 % UI 31,7–49,2) случаев снижения лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, приходится на депрессивные расстройства [102]. В 2005 г. было зарегистрировано 183 миллиона пациентов, к 2015 г. эта цифра возросла до 216 миллионов [103]. Специалисты Всемирной Организации Здравоохранения считают, что общее число больных во всём мире составляет 322 миллиона человек [192]. В Российской Федерации зарегистрировано 7 815 714 больных, или 5,5 % населения (2015 г.) [192].

В возрасте от 20 до 54 лет депрессия занимает лидирующие позиции по утрате времени жизни, скорректированной на нетрудоспособность [103], что представляет существенный вызов для глобальной экономики. Для России оценки бремени болезни варьируют от 0,01% внутреннего валового продукта [3] до 1,26 % [26]. Экономические потери США от болезни оцениваются в 210,5 миллиарда долларов (2010 г.), при этом 48–50 % затрат приходится на снижение трудоспособности [174]. Дополнительные факторы, усугубляющие экономическое бремя депрессии, связывают с резистентностью к лечению [173], развитием сахарного диабета 2 типа [143], сердечно-сосудистых заболеваний и повышенным суицидным риском [52]. Столь высокое бремя болезни требует дальнейшего изучения заболевания и разработки мер, направленных на снижение экономических издержек.

Внедрение антидепрессантов в клиническую практику позволило добиться управляемой редукции депрессивной симптоматики вплоть до её полного купирования. Эффект от лечения потребовал операционализации критериев ремиссии, что привело к появлению единого подхода к её определению ремиссии [69], так как ремиссия стала целью лечения [1]. Как следствие, поддержание неопределённо долго состояния ремиссии (профилактика рецидива)

является общепризнанной стратегией лечения [24; 141] для минимизации экономических издержек и страданий больного. Однако рост экономического ущерба, связанного с рекуррентной депрессией, свидетельствует о недостаточной эффективности данной стратегии. Причины этого лежат как в клинической, так и параклинической плоскостях.

У части пациентов в ходе лечения депрессивная симптоматика купируется не полностью, в связи с чем остаются остаточные (резидуальные) проявления депрессии. По наличию резидуальной симптоматики возможно разделить ремиссии на «полные» (синдромальные) и «неполные» (симптоматические) [37]. При любом клиническом типе ремиссии сохраняется риск рецидива, величина которого растёт с течением времени [116; 152]. Кроме того, отмечается более высокий риск обострения при наличии социальной дезадаптации, отсутствии лекарственной терапии и психотерапевтической помощи [6; 20]. Таким образом, достижение полной ремиссии является необходимым, но недостаточным условием для минимизации риска рецидива.

В последние годы нарушение социального функционирования и ухудшение качества жизни рассматриваются как крайне важные предикторы обострения больных в ремиссии [117; 180]. Однако объяснить социальную дезадаптацию только резидуальной симптоматикой не удаётся в связи со снижением социального функционирования [169] и качества жизни [148] при полной ремиссии. Когнитивные нарушения у больных рассматриваются как независимые предикторы социальной дезадаптации полной ремиссии [43; 59].

Однако явление когнитивного дефицита при ремиссии недостаточно изучено. Это проявляется в невозможности составить типичный когнитивный профиль больных из-за противоречивости данных [60; 134], хотя считается, что нарушения скорости психических процессов, исполнительных функций и рабочей памяти характерны для больных рекуррентной депрессией [122]. Противоречивость получаемых результатов осложняется влиянием аффекта (аффективный сдвиг) на когнитивные функции пациентов, например, улучшение запоминания негативной информации у больных с рекуррентной депрессией [95].

Вопрос соотношения когнитивных процессов с типами ремиссии и социальным функционированием требует дальнейшего изучения.

Несмотря на значительный прогресс в изучении ремиссии, сохраняются неразрешённые проблемы теоретического характера, которые замедляют исследования по данной тематике и мешают внедрению передовых технологий в практическое здравоохранение. Существует множество подходов по непосредственному определению ремиссии на практике [200], что препятствует прямому сопоставлению результатов исследований и не позволяет сделать однозначный выбор в ходе практической деятельности. Не определено место резидуальной симптоматики при определении к ремиссии [194; 195]. Практическая реализация идеи функционального восстановления (recovery) [43] затруднена в связи с отсутствием валидной процедуры оценки. Кроме того, неясно, как функциональное состояние соотносится с понятием «качества ремиссии», которое используется некоторыми российскими авторами [6; 15].

Практическим аспектом обсуждаемых проблем является медленное обновление стандартов оказания помощи больным в ремиссии. Так, стандарт был принят в 2012 г. [33], а клинические рекомендации, подготовленные специалистами Российского Общества Психиатров, были разработаны в 2014 г. [23]. Закономерное устаревание стандартов препятствует дальнейшему совершенствованию оказания медицинской помощи населению. В связи с этим необходим анализ не только фактического соблюдения стандарта на современном этапе, но и соответствие стандарта современным рекомендациям.

**Цель исследования** – разработка клинико-функциональных критериев качественной ремиссии и научно-практических рекомендаций по его повышению при рекуррентной депрессии.

**Задачи исследования:**

1. Определить соответствие психического состояния пациентов с рекуррентной депрессией в ремиссии существующим критериям ремиссии.

2. Описать клиническую картину, качество жизни, трудовой статус и когнитивные функции пациентов в соответствии с различными типами ремиссии.

3. Сформулировать критерии качественной ремиссии рекуррентной депрессии.

4. Определить потребность пациентов в различных видах помощи в зависимости от качества ремиссии.

5. Обосновать комплекс организационных мероприятий, направленных на повышение качества ремиссии.

**Научная значимость.** Впервые проведён сравнительный анализ различных критериев ремиссии при рекуррентной депрессии. Установлено преимущество дименсионального подхода над категориальным при определении ремиссии рекуррентного депрессивного расстройства. Показана гетерогенность состояния ремиссии. Обоснован оптимальный способ отграничения полной ремиссии от неполной. Впервые определены границы субдепрессивного варианта ремиссии для российской популяции. Установлено, что неполная ремиссия по своему клиническому проявлению занимает промежуточное положение между полной ремиссией и субдепрессией.

Впервые произведён расчёт Индекса восстановления (RI) в российских условиях. Индекс восстановления является количественной характеристикой качества ремиссии, может служить предиктором риска обострения и сохранности трудоспособности. Установлена зависимость качества ремиссии от её клинического варианта. Показано, что нефункциональный характер ремиссии ассоциирован с повышенным риском обострения. Установлено, что выраженность резидуальной симптоматики является независимым от функционального статуса предиктором обострения.

Расширены представления о когнитивном функционировании больных в ремиссии. Установлена ключевая роль исполнительных функций в контексте качества ремиссии. С устойчивостью внимания, как и с резидуальной симптоматикой, установлена прямая связь с качеством ремиссии. Выявлена зависимость абсентеизма от сохранности навыков планирования и способности принимать решения.

При анализе организационных аспектов амбулаторной помощи доказано несоответствие профилактической терапии антидепрессантами стандарту оказания помощи, которая в большей степени соответствует международным рекомендациям. В ходе анализа терапии другими препаратами установлено несоответствие как стандарту оказания помощи, так и международным рекомендациям в большинстве случаев.

Впервые в рамках текущего законодательства была предложена единая линия оказания помощи, которая опирается на современные достижения фармакотерапии и психотерапии депрессии. Показано, что широкое внедрение препаратов с доказанной эффективностью, дополнительное финансирование лабораторно-инструментального сопровождения больных, увеличение психологической и психотерапевтической помощи экономически выгодно даже в случае отсутствия улучшения качества ремиссии.

В ходе исследования показана возможность принятия стандартных критериев ремиссии и её градации при помощи клинико-шкального метода. Показана целесообразность внедрения в практическое здравоохранение показателя, интегрально отражающего психологический компонент качества жизни и социальное функционирование больных. Возможность определить индивидуальный прогноз рецидива и трудовой эффективности может стать основой для персонифицированной терапии. Кроме того, внедрение предложенных критериев качественной ремиссии позволит разделять пациентов на группы для индивидуализации наблюдения и целевого корректирования лечения.

Внедрение разработанных в ходе исследования предложений по созданию единой линии помощи больным с рекуррентной депрессией позволит увеличить доступность медицинской помощи при одновременном её удешевлении. Предположительно внедрение современных методов терапии приведёт к повышению эффективности проводимого лечения.



## Положения, выносимые на защиту

1. Дименсиональный подход является предпочтительным по сравнению с категориальным для определения качественной ремиссии рекуррентной депрессии.

2. Кроме полной и неполной ремиссии, существует субдепрессивный вариант ремиссии. В ряду «полная ремиссия – неполная ремиссия – субдепрессия» отмечается последовательное усиление выраженности резидуальной симптоматики, ухудшения качества жизни и социального функционирования.

3. Качество ремиссии зависит от выраженности резидуальной симптоматики и устойчивости внимания. От качества ремиссии зависит риск рецидива заболевания. Качественная ремиссия и сохранность навыков планирования влияют на текущее снижение трудоспособности.

4. Пациенты в ремиссии нуждаются в первичной медико-санитарной специализированной помощи, характеризующейся современной психофармакотерапией, лабораторно-инструментальным сопровождением, психологической и психотерапевтической помощью.

5. Создание единой линии оказания помощи больным рекуррентной депрессией необходимо для реализации преемственности помощи, повышения доступности помощи и увеличения её экономической эффективности.

### **Степень достоверности и обоснованности результатов исследования.**

Степень достоверности исследования обеспечивается репрезентативностью выборки (81 наблюдение), использованием валидных методик, адекватных поставленной цели и задачам, применением современных методов статистического анализа и математического моделирования.

**Вклад автора в проведённое исследование.** Автором самостоятельно проведён анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн исследования, выполнено комплексное обследование больных с последующим анализом результатов, предложены изменения в действующие

стандарты, произведён сравнительный фармакоэкономический анализ текущих стандартов с разработанными предложениями. Интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций проводились при непосредственном личном участии автора. Доля участия автора в сборе информации – 100 %, в статистическом анализе и математическом моделировании – 100 %, в обобщении и анализе материала – 95 %.

**Публикации и апробация диссертации.** По материалам исследования опубликовано 7 работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 1 статья, индексируемая в международной базе данных «Scopus». Основные положения и результаты работы доложены на всероссийской конференции с международным участием: VI Научно-практическая конференция с международным участием «Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии», посвящённая 110-летию Санкт-Петербургской психиатрической больницы №1 им. П. П. Кащенко (13.06.19-14.06.19 г.).

**Объём и структура работы.** Материал диссертации изложен на 142 страницах машинописного текста. Работа содержит введение, три главы, обсуждение, выводы, список условных обозначений, список литературы и приложения. Диссертация проиллюстрирована 41 таблицей и 10 рисунками. Приложение содержит справочную информацию, представленную в пяти таблицах. Список литературы включает 202 наименований, в том числе 44 отечественных и 158 зарубежных источников.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Место ремиссии в клинической картине рекуррентной депрессии

Течение рекуррентной депрессии характеризуется последовательным изменением психического состояния, которое включает в себя фазу депрессии и фазу интермиссии. Депрессивная фаза по проявлениям соответствует депрессивному эпизоду, который определяется по критериям используемой классификации психических расстройств. В России действует Международная Классификация Болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), согласно которой у пациента должны выявляться два симптома из трёх основных (стойкое снижение настроения, утрата способности получать удовольствие от привычной деятельности, повышение утомляемости) и не менее двух из списка дополнительных (рассеянность, снижение самооценки и чувство неуверенности в себе, идеи виновности и уничижения, мрачное и пессимистическое видение будущего, суицидные мысли или действия, нарушения сна, снижения аппетита) [22]. В МКБ-10 выделяется группа «соматических» симптомов (ангедония, утрата эмоциональной реактивности, более выраженная гипотимия в утренние часы, психомоторная заторможенность или ажитация, выраженное снижение аппетита, потеря массы тела, снижение либидо), которые необходимо использовать для уточнения диагноза [22].

В широко используемом Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам пятого пересмотра (DSM-5) критерии диагностики депрессивной фазы включают в себя не менее пяти симптомов, один из которых относится к основным (сниженное настроение, ангедония) [75]. В качестве дополнительных симптомов выступают снижение массы тела или изменение аппетита (как снижение, так и повышение), сонливость или бессонница, психомоторная заторможенность или возбуждение, утомляемость, чувство вины или несостоятельности, рассеянность, суицидные мысли [75]. Китайская классификация психических расстройств третьего пересмотра (CCMD-3)

содержит в себе только один основной симптом – гипотимию [201]. Для постановки диагноза также требуется наличие не менее четырёх других симптомов (ангедония, астения, психомоторная заторможенность или возбуждение, чувство вины или несостоятельности, рассеянность, суицидные мысли, расстройства сна или сонливость, утрата либидо) [201].

В недавно опубликованной Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) подходы к диагностике депрессии являются развитием концепции МКБ-10 с учётом опыта использования DSM-5. Все симптомы подразделяются на три кластера – аффективный, когнитивно-поведенческий и нейровегетативный [115]. К аффективному кластеру относятся сниженное настроение и ангедония, к когнитивно-поведенческому – нарушение концентрации или внимания или нерешительность, снижение самооценки или неуместное чувство вины, чувство отчаяния и безнадёжности, мысли о смерти или суицидное поведение, к нейровегетативному – бессонница или гиперсомния, значительное изменение массы тела или аппетита, психомоторное возбуждение или заторможенность, нехватка сил или повышенная утомляемость при минимальном усилии [101]. Для постановки диагноза необходимо не менее пяти симптомов, один из которых должен относиться к аффективному кластеру [101].

В рассмотренных классификациях, несмотря на схожесть феноменологической оценки депрессивного состояния, присутствуют существенные различия. Так, из трёх основных симптомов по МКБ-10 астения не является основной в других классификациях, а ангедония не относится к основным симптомам в китайской классификации. В МКБ-10 «соматические» симптомы используются только для уточнения шифра диагноза, тогда как в других классификациях часть из них представлена в качестве полноправных дополнительных симптомов. В МКБ-11 впервые предложено разделение симптомов на кластеры, соответствующих функциональным нарушениям.

Есть и сходство между диагностическими системами. Вне зависимости от классификации, предусмотрен критерий длительности симптомов (обычно не менее двух недель). Кроме того, есть социальный критерий, который зависит от

тяжести депрессивного состояния: при лёгком эпизоде социальное функционирование меняется незначительно или не меняется, при тяжёлом эпизоде – крайне выражена социальная дезадаптация. Однако указаний на способы определения социального функционирования нет, из чего следует, что такая оценка производится клинически.

Депрессивный эпизод в рамках рекуррентной депрессии сменяется фазой интермиссии. Под интермиссией подразумевается состояние между приступами болезни с полным восстановлением психической деятельности и продолжительностью не менее шести месяцев [25]. Кроме того, неявно предполагалось, что в фазе интермиссии восстанавливается доболезненный уровень социального функционирования [25; 43]. Дальнейшую смену интермиссии на очередной депрессивный эпизод можно обозначить как рецидив, повторение, обострение (*relapse, recurrence*), причём разные авторы в них вкладывают разный смысл. Некоторые авторы считают, что рецидив/обострение (*relapse*) – это ухудшение состояния, которое может напоминать предыдущее актуальное состояние [25]. Такое определение учитывает возможность изменения актуальной клинической картины в ходе течения заболевания и не имеет привязки к временным параметрам.

Другой подход заключается в разделении обострения (*relapse*) и рецидива (*recurrence*) в зависимости от времени возникновения. Вслед за E. Frank et al. [69] под обострением стали понимать возврат актуальной симптоматики в период ремиссии и до периода восстановления, а под рецидивом – повторный приступ болезни после восстановительного этапа [15; 37]. В рамках данного подхода ремиссия определяется как период ослабления симптомов болезни [200]. Следует отметить, что той же исследовательской группой были предложены термины «ответ/реакция» (*response*) и «восстановление/выздоровление» (*recovery*) [69]. Под ответом понимается редукция выраженности актуальной симптоматики на некоторую относительную величину [25], которая вызвана лечением [154]. Например, в работе Т. И. Вазогаевой для определения частичного ответа используется редукция балла на 25 % от начального, а редукция в размере 50 %

используется для определения просто ответа [6]. Не касаясь подходов к определению ремиссии, стоит отметить, что в обсуждаемой парадигме длительность ремиссии прямо не определялась, в связи с чем различными исследователями предлагались свои временные рамки. В качестве примера можно привести попытку ревизии предложенных критериев А. J. Rush et al., в которой предлагалось определять ремиссию за трёхнедельный период [154]. В МКБ-10 и МКБ-11 длительность ремиссии не определена [22; 193], а в DSM-5 она ограничена двухмесячным периодом [75].

Термин «восстановление» (recovery) также имеет неоднозначную трактовку. Изначально под ним подразумевалось просто длительная ремиссия, которая может существовать без лечения [154]. Понятие пересекается с подходом, принятом в онкологии, так как по истечении определённого времени риск возобновления заболевания становится аналогичным риску заболеть в здоровой популяции. Также такой исход можно квалифицировать как «выздоровление» (cured) [200]. Из-за значимого влияния социально-психологической дезадаптации на риск обострения [117; 147; 158; 180] границы термина стали расширять до функционального восстановления [37; 124]. Данный подход противоречит представлениям о непрогредиентности рекуррентной депрессии [43] и понятию интермиссии. Продолжительность периода восстановления ограничена только рецидивом, что существенно контрастирует с отечественным подходом к выздоровлению – клиническое и социальное благополучие в течение пяти лет наблюдения [25].

Для более полного описания места ремиссии в клинической картине нельзя обойти вопрос об оценке выраженности симптоматики. Ответ на терапию (50 % и более редукции баллов) не всегда означает ремиссию, несмотря на то, что термин «ремиссия» означает ослабление симптомов болезни [25]. Связано это с тем, что были выделены симптоматический диапазон (определяет начало эпизода), асимптоматический диапазон (определяет начало полной ремиссии) и промежуточный симптоматический диапазон [69]. Наглядное соотношение ремиссии с другими компонентами депрессивной фазы приведено на Рисунке 1.

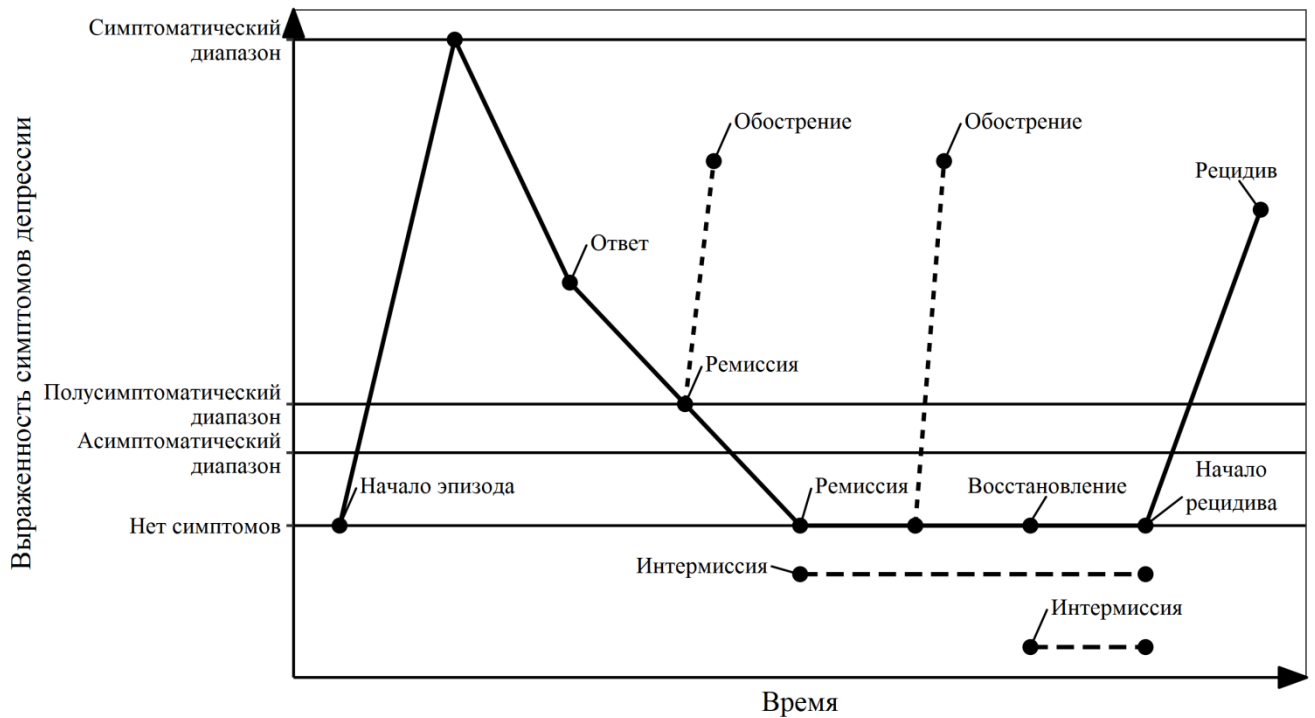


Рисунок 1 – Схема течения заболевания при рекуррентной депрессии

На Рисунке 1 продемонстрировано, что ремиссия пересекается с интермиссией, и от широты трактовки данных терминов зависит их соотношение. Если считать, что для определения ремиссии достаточен выход из симптоматического диапазона, то ремиссия начинается раньше, чем интермиссия. В случае редукции симптомов до асимптоматического уровня начало ремиссии совпадает с началом интермиссии. Вслед за ремиссией может наступить либо обострение (relapse) либо восстановление (recovery). Восстановление по смыслу будет соответствовать интермиссии в узкой трактовке. Обострение отличается от рецидива только предшествующим этапом: в первом случае таким этапом будет ремиссия, во втором – восстановление.

Невключение повседневного функционирования в определение ремиссии основывается на недостаточности доказательств связи между редукцией симптоматики и восстановлении социального функционирования [154]. Несмотря на предложения отделить восстановление от ремиссии четырёхмесячным периодом [154], эмпирических данных, подтверждающих целесообразность такого предложения, получено не было [200]. Опора на временной критерий

разделения не учитывает возможность восстановления социального функционирования параллельно редукции депрессивной симптоматики. Если исключить восстановление социального функционирования из интермиссии, то интермиссия и ремиссия наполнятся единым содержанием – ослабление или полная редукция симптомов между приступами. Если ремиссию расширить до необходимости восстановления социального функционирования, она становится эквивалентом интермиссии. В таком случае, с точки зрения пациента, стирается разница между обострением и рецидивом. Более того, для рецидива отпадает необходимость в предшествующей стадии восстановления.

Сохраняется неопределённость и относительно продолжительности ремиссии. Предложения следить за отсутствием значимых симптомов два месяца [75], три недели [154] или две недели [200] указывают только на то, что необходимо наблюдение после редукции симптоматики. Учитывая неоднозначность соотношения восстановления, ремиссии и интермиссии, можно предположить, что ремиссия может длиться неопределённо долго без достижения функционального восстановления, либо ограничиваться только формальными временными рамками наблюдения.

## **1.2. Критерии ремиссии в рамках категориального подхода**

Существует два глобальных подхода к определению ремиссии: категориальный (клинико-психопатологический или типологический) и дименсиональный (операциональный или стандартизированный) [25]. В рамках первого подхода используется феноменологическое описание состояния, в рамках второго – выраженность отдельных симптомов, которые характерны для основного заболевания. Категориальный подход характерен для российской психиатрии и косвенно представлен в текущих классификациях болезней [25], тогда как дименсиональный подход опирается на использование различных клинических шкал для оценки состояния.



Согласно МКБ-10 ремиссия определяется как несоответствие критериям депрессивного эпизода [22]. Как минимум ремиссию можно установить при наличии только одного основного симптома или при суммарном количестве симптомов не более трёх или при продолжительности неглубоких депрессивных проявлений менее трёх недель [22]. В МКБ-10 нет разделения полной и неполной ремиссии, что делать в случае несоответствия состояния пациента критериям лёгкого депрессивного эпизода и критериям ремиссии не указано. В ССМД-3 раздела про ремиссию нет, есть только упоминание о полном купировании аффективного расстройства [201]. Тем не менее основой классификации является МКБ-10, поэтому можно заключить, что под ремиссией подразумевается несоответствие критериям депрессивного эпизода. В таком случае критерии можно переформулировать следующим образом: менее четырёх дополнительных симптомов или нет гипотимии или продолжительность проявлений менее двух недель [201]. Как и в МКБ-10, разделение на полную и неполную ремиссию отсутствует. В отличие от предыдущих классификаций, в DSM-5 присутствует разделение на полную и неполную ремиссии [75]. Неполная ремиссия определяется двумя способами. При первом способе требуется несоблюдение критериев депрессивного эпизода, при втором – необходимо отсутствие каких-либо выраженных проявлений депрессии до двух месяцев [75]. Отсутствие депрессивных переживаний более двух месяцев позволят квалифицировать ремиссию как полную [75]. Минимальное соответствие неполной ремиссии – отсутствие сниженного настроения и ангедонии или не более четырёх депрессивных симптомов, включая основные или продолжительность неглубоких проявлений – менее двух недель [75]. В МКБ-11, как и в DSM-5, ремиссия подразделяется на полную и неполную [115]. Неполная ремиссия определяется как несоответствие критериям депрессивного эпизода при наличии значимых симптомов депрессии [193]. Полная ремиссия характеризуется несоответствием критериям депрессивного эпизода и отсутствием значимых симптомов депрессии [193]. Обобщение критериев ремиссии в соответствии с международными классификациями, представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика критериев ремиссии, изложенных в международных классификациях

Источник	Критерий	Комментарий
МКБ-10 [22]	1 из 3-х основных симптомов, всего 3 симптома, продолжительность – менее 2-х недель	Нет разделения на полную и неполную ремиссии
ССМД-3 [201]	Нет основного симптома, 3 и менее дополнительных симптома, продолжительность – менее 2-х недель	Нет определения ремиссии
DSM-5 [75]	Нет основных симптомов, всего 4 симптома, продолжительность – менее 2-х недель	Неполная ремиссия длится до 2-х месяцев, полная – более 2-х месяцев при условии отсутствия значимых проявлений депрессии
МКБ-11 [193]	Нет основных симптомов, всего 4 симптома, продолжительность – менее 2-х недель	Неполная ремиссия может содержать значимые симптомы депрессии, полная ремиссия их не содержит

Следующая группа критериев ремиссии относится к разработкам вопроса ремиссии в рамках категориального подхода российскими авторами. Основой подходов является подразделение ремиссии на полные (бессимптомные) и неполные (симптоматические) [17; 20], которые могут называться «синдромальные» и «симптоматические» [37]. Определение ремиссии пересекается с дименсиональным подходом – 7 и менее баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) [17].

Внутри дефиниции ремиссии пациенты разделяются по преобладанию резидуального симптома. Всего было выделено 4 типа ремиссии: бессимптомная (HDRS = 0 баллов), с преобладанием астенической симптоматики, с преобладанием тревожной симптоматики, гипотимная [17]. В последующем данная типология ремиссии была обобщена с использованием дименсионального подхода. Отсутствие каких-либо симптомов трактовалось как бессимптомная ремиссия, моносимптоматическая ремиссия отличалась наличием только одного изолированного симптома, полисимптоматическая – совокупностью нескольких симптомов, а ремиссия со структурой малой депрессией характеризовалась гипотимией и другой депрессивной симптоматикой [20].

### 1.3. Критерии ремиссии в рамках дименсионального подхода

В рамках дименсионального подхода определение ремиссии традиционно основывалось на пороговых значениях шкал оценки депрессии Гамильтона (HDRS, HAMD-17) [107] и Монтгомери—Асберг (MADRS) [129]. Выбор данных шкал обусловлен их широким использованием в исследовательской практике [15; 197] и возможностью конвертировать балл из одной шкалы в другую [179; 183; 197], что позволяет напрямую сравнивать результаты исследований. В дальнейшем символом «†» помечались трансформированные баллы для исследований, в которых использовалась только одна из шкал.

Изначально были определены эквиваленты асимптоматического и частично симптоматического диапазонов по шкале HDRS: 0–7 баллов и 8–14 баллов, соответственно [69]. В исследовательской практике границы полной и неполной ремиссии не являются постоянными. У части исследователей обнаруживается расширение границ неполной ремиссии. В исследовании I. Romera et al. верхняя граница неполной ремиссии равнялась 8–15 баллам по HDRS [167]. Встречается в исследованиях и более высокая граница неполной ремиссии – 18 баллов по HDRS [48; 156]. Аналогичный подход можно обнаружить и при использовании шкалы MADRS – 20 и менее баллов, что эквивалентно лёгкой депрессии [82].

У другой части исследователей обнаруживалась тенденция к снижению определяемых границ для неполной ремиссии. Например, для шкалы MADRS граница неполной ремиссии определялась на уровне 18 и менее баллов [123], для шкалы HDRS – 13 и менее баллов [116] или 10 и менее баллов [135] по HDRS). Также использовались ещё более низкие значения по шкале MADRS для определения ремиссии – 8 и менее баллов [146]. В этой же работе отсутствует понятие неполной ремиссии, зато представлен диапазон баллов для ответа, соответствующий 9–15 баллам. Сами же авторы объясняют выбранный диапазон границей между ремиссией и неремиссией [146], что косвенно указывает на определение неполной ремиссии. Обобщённые данные по определяемым критериям ремиссии представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика критериев ремиссии в соответствии с пороговыми значениями рейтинговых шкал

Источник	HDRS, балл	MADRS, балл	Комментарий
E. Frank et al. [69]	≤ 7	≤ 10 †	Полная ремиссия
–	≤ 14	≤ 19 †	Неполная ремиссия
I. Romera et al. [167]	≤ 7	≤ 10 †	Полная ремиссия
–	≤ 15	≤ 21 †	Неполная ремиссия
C. Charmsil et al. [48]	≤ 7	≤ 10 †	Полная ремиссия
–	≤ 18	≤ 25 †	Неполная ремиссия
E. Harada et al. [156]	≤ 7	≤ 10 †	Полная ремиссия
–	≤ 18	≤ 25 †	Неполная ремиссия
K. Nozawa et al. [82]	≤ 6 †	≤ 8	Полная ремиссия
–	≤ 14 †	≤ 20	Неполная ремиссия
M. Madhoo et al. [123]	≤ 13 †	≤ 18	Неполная ремиссия
L. Pintor et al. [116]	≤ 7	≤ 10 †	Полная ремиссия
–	≤ 13	≤ 18 †	Неполная ремиссия
A. A. Nierenberg et al. [135]	≤ 7	≤ 10 †	Полная ремиссия
–	≤ 10	≤ 14 †	Неполная ремиссия
E. D. Peselow et al. [146]	≤ 6 †	≤ 8	Ремиссия (полная ремиссия)
–	≤ 10 †	≤ 14	Ответ (неполная ремиссия)

Производились попытки более точного отграничения «ремиссии» от «неремиссии». Для этого использовались внешние критерии, такие как качество жизни, социальное функционирование и клиническая оценка динамики лечения. При использовании шкалы глобального впечатления – серьёзность (CGI-S) [106] были продемонстрированы оптимальные значения ремиссии по MADRS: < 9 или < 10 баллов [110]. В ходе аналогичной работы В. Vandelow et al. пришли к выводу, что оптимальное значение ремиссии по шкале MADRS соответствует 5 и менее баллам, менее оптимальное – 11 и менее баллам [191]. Классическая оценка 7 и менее баллов по HDRS для определения ремиссии обосновывалась лучшей

клинической оценкой [166]. Незначительное расхождение с предыдущими результатами обнаруживается у M. Riedel et al.: ремиссия по MADRS определяется на уровне 7 баллов, по HAMD-17 – на уровне 6 баллов [157]. Также обнаружены расхождения с предыдущими исследованиями у S. Leucht et al.: при одном балле по CGI-S ремиссия по HDRS соответствует значениям меньше 5 баллов, при CGI-S = 2 балла значения по HDRS принадлежали диапазону 6–8 баллов [189]. Минимальная выраженность заболевания по CGI-S (3 балла) начинается от 11 баллов [189]. Из выделенного диапазона значений следует, что существует промежуток от 8 до 10 баллов по HDRS, который соответствует промежутку 2–3 балла по CGI-S. Особенность данного промежутка заключается в том, что к нему относятся пациенты, не соответствующие понятию ремиссии и депрессии. Явно этот диапазон значений никак не характеризуется авторами. Аналогичный анализ был проведён и для шкалы MADRS. При одном балле по CGI-S ремиссия по MADRS соответствует диапазону 2–4 балла, двум баллам по CGI-S соответствовали 6–7 баллов по MADRS, лёгкая выраженность заболевания (CGI-S = 3 балла) характеризовалась 14–15 баллам по MADRS [190]. Как и в предыдущей работе, обнаруживается промежуток 8–13 баллов, который находится на границе 2–3 балла по CGI-S без какой-либо интерпретации.

Исследования, в которых использовались функциональные характеристики больных, продемонстрировали неоднородность состояния ремиссии. Опираясь на краткую шкалу для оценки качества жизни (SF-12 и SF-36) [186] было установлено, что при формальном соответствии критериям ремиссии (7 баллов по HAMD-17) качество жизни оказалось выше при оценке 4 и менее баллов [96; 164]. Сходный результат был получен при использовании шкалы Социального и трудового функционирования (SOFAS) [104]: благоприятный прогноз восстановления социального функционирования соответствовал 5 и менее баллам по HDRS [137]. Максимально низкие пороги определения ремиссии основаны на Общей оценке функционирования (GAF) [104]: 2 и менее балла по HDRS [199], по MADRS – 4 и менее балла [196]. Обобщение критериев ремиссии в зависимости от внешних оценок представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика критериев ремиссии в зависимости от внешних клинико-функциональных характеристик

Источник	HDRS, балл	MADRS, балл	Комментарий
C. J. Hawley et al. [110]	$\leq 6 \dagger$	$\leq 9$	CGI-S = 1, модель классификации
–	$\leq 6 \dagger$	$\leq 8$	CGI-S = 2, модель разграничения распределений
B. Bandelow et al. [191]	$\leq 3 \dagger$	$\leq 5$	CGI-S = 1
–	$\leq 8 \dagger$	$\leq 11$	CGI-S $\leq 2$
J. Ballesteros et al. [166]	$\leq 7$	$\leq 10 \dagger$	CGI = 1
M. Riedel et al. [157]	$\leq 6$	$\leq 7$	CGI-S = 1
S. Leucht et al. [189]	$\leq 7$	$\leq 10 \dagger$	CGI-S = 2
–	$\leq 10$	$\leq 14 \dagger$	CGI-S < 3
S. Leucht et al. [190]	$\leq 5 \dagger$	$\leq 7$	CGI-S = 2
–	$\leq 9 \dagger$	$\leq 13$	CGI-S < 3
E. Sacchetti et al. [96]	$\leq 4$	$\leq 6 \dagger$	SF-12
J. Sawamura et al. [164]	$\leq 4$	$\leq 6 \dagger$	SF-36
I. Romera et al. [137]	$\leq 5$	$\leq 7 \dagger$	SOFAS $\geq 80$
M. Zimmerman et al. [199]	$\leq 2$	$\leq 3 \dagger$	GAF
M. Zimmerman et al. [196]	$\leq 3 \dagger$	$\leq 4$	GAF

Следующая группа критериев также базируется на внешней валидации, но отличается от предыдущей фокусом на клиническое содержание ремиссии. При использовании Стандартизированной шкалы клинического исхода депрессии (SCOR-D) было продемонстрировано соответствие критериям полной ремиссии для шкал HDRS и MADRS на уровне 2-х баллов [168]. С увеличением балла по MADRS наблюдался рост функциональных нарушений у пациентов. Данная закономерность прерывается на уровне 4–5 баллов по SCOR-D, из чего следует, что 14 баллов по шкале MADRS (SCOR-D = 3) не соответствуют как критериям ремиссии, так и депрессии.

Следующие критерии основаны на обзоре оценок депрессивной симптоматики у здоровых людей. Так, по шкале MADRS возможно определение ремиссии на уровне 4 и менее баллов (эквивалентно среднему значению в здоровой выборке), либо 9 и менее баллов (соответствует границе одного стандартного отклонения) [195]. В ходе аналогичного анализа для шкалы HDRS установлены следующие пороговые значения: 7 и менее баллов характеризуют 84 % здоровой выборки, 10 и менее баллов – 97,5 % здоровой выборки [194]. Также в работах показано, что меньшая выраженность каких-либо симптомов соотносится с лучшим психосоциальным функционированием [199]. Обобщение критериев ремиссии в зависимости от внешних клинических оценок представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика критериев ремиссии в зависимости от клинико-популяционных характеристик

Источник	HDRS, балл	MADRS, балл	Комментарий
M. Zimmerman et al. [168]	≤ 2	≤ 2	SCOR-D = 1
–	≤ 10	≤ 14	SCOR-D = 3
M. Zimmerman et al. [195]	≤ 3 †	≤ 4	Среднее значение
–	≤ 6 †	≤ 9	+1 стандартное отклонение
M. Zimmerman et al. [194]	≤ 7	≤ 10 †	84 % здоровой выборки
–	≤ 10	≤ 14 †	97,5 % здоровой выборки

#### 1.4. Ограничения существующих подходов к определению ремиссии

Несмотря на единство терминологии, обнаруживаются существенные различия при определении ремиссии различными авторами. Значительное число исследований сосредоточено на определении ремиссии без её разделения на полную и неполную. Это ведёт к появлению категории «неремиссии», к которой можно отнести пациентов, давших ответ на терапию, как это сделано у E. D. Peselow et al. [146]. Предпринятые попытки определять ремиссию через

внешние оценки указывают на стремление расширить понятие до восстановления. Сам подход внешней валидации указывает на самостоятельность ремиссии как клинического состояния, которое может иметь различные социальные и клинические последствия для больного. Попытка определить границу ремиссии при помощи психометрических шкал приводит к тому, что неполная ремиссия пересекается с лёгкой депрессией. Рабочей группой Национального института здоровья и клинической практики (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) предложены следующие градации по шкале HDRS: 0–7 баллов – нет депрессии, 8–13 баллов – пограничные значения, 14–18 баллов – лёгкая депрессия, 19–22 баллов – умеренная, 23 и более баллов – тяжёлая [131]. Сопоставляя границы неполной ремиссии по E. Frank et al. [69] можно обнаружить, что часть пациентов относится к депрессивному диапазону (14 баллов). В другой классификации диапазон 8–15 баллов по HDRS означает лёгкую депрессию [88], что полностью покрывает частично симптоматический диапазон по E. Frank et al. [69]. При таком подходе клинически отделить неполную ремиссию и лёгкую депрессию не представляется возможным, так как такие пациенты принадлежат к двум диапазонам одновременно [198].

С другой стороны, нельзя игнорировать тот факт, что в здоровой выборке возможно определение депрессивной симптоматики. Это ставит под сомнение возможность достоверно определить резидуальную симптоматику именно рекуррентной депрессии, а не реакции человека на жизненные обстоятельства. Связано это с несогласованностью клинических шкал и критериями депрессивного эпизода [128]. В этом контексте справедливым выглядит мнение о необходимости определять ремиссию по ключевым симптомам депрессии [154].

Как следствие, существует ещё одна проблема, на которую обратили внимание M. Zimmerman et al. [112]. Как классифицировать подходящих под критерии ремиссии пациентов, у которых обнаруживаются резидуальные симптомы? Действительно, даже один балл по любой из шкал можно трактовать как ремиссию с резидуальной симптоматикой, как это понимается российскими авторами [6; 15; 20; 37]. В таком случае у здоровых лиц по любой из шкал балл



депрессии должен равняться нулю, чего не наблюдается в других исследованиях [87]. Схожее понимание, но не такое строгое, прослеживается в предложениях ограничить понимание ремиссии двумя баллами по HDRS [199].

### **1.5. Бремя болезни рекуррентной депрессии и качество ремиссии**

Бремя болезни складывается из трёх компонентов: выраженность и продолжительность резидуальных симптомов, ухудшение психосоциального функционирования и качества жизни [74]. Наряду с плохим обращением в детстве, коморбидными тревожными расстройствами, депрессивными эпизодами в прошлом [159], компоненты бремени болезни способствуют обострению заболевания [117]. Очередной рецидив болезни усугубляет бремя необходимостью оказания помощи либо преждевременной смертью вследствие суицида.

Компоненты бремени болезни проявляются в финансовых потерях. Так, в России в 2010 году была дана оценка бремени по ВВП на уровне 0,01 % [3]. Согласно альтернативным расчётам бремя болезни достигает 1,26 % ВВП [26]. Экономические потери США от болезни оцениваются в 210,5 миллиарда долларов (2010 г.), при этом 48–50 % затрат приходится на снижение трудоспособности [174]. Обнаружена разница в бремени между пациентами в ремиссии и неремиссии. Медицинские расходы сопоставимы между группами, а немедицинские ниже в 1,76 раза у достигших ремиссии пациентов [89]. Интегрально величина бремени болезни характеризуется вторым местом в рейтинге утраты времени жизни, скорректированной на нетрудоспособность, среди лиц в возрасте от 20 до 54 лет [103].

Как было показано ранее, существует неопределённость относительно того, что считать резидуальными симптомами в ремиссии и как определять ремиссию. Несмотря на дискуссионность вопроса, различные авторы показали негативное влияние резидуальной симптоматики и неполной ремиссии на течение болезни. Сравнительный анализ типов ремиссии показал, что неполная ремиссия

характеризуется неблагоприятным течением. За два года наблюдения у 67,6 % пациентов с неполной ремиссией возник рецидив [152], за четыре года наблюдения эта цифра возросла до 91,4 % [116]. Частота обострения при полной ремиссии в тех же временных рамках составила 15,2 % и 51,3 %, соответственно [116; 152]. В ходе аналогичного исследования была продемонстрирована сходная динамика рецидивов: для полной ремиссии за первый год доля обострившихся составила 20 %, за второй – 42 %, для неполной ремиссии – 42 % и 56 %, соответственно [119]. Риск обострения усугубляется широкой распространённостью неполной ремиссии (18-45 %) среди пациентов, ответивших на терапию [50]. А также обострение провоцируется разнообразием резидуальной симптоматики [155]. В целом существует консенсус относительно того, что резидуальная симптоматика в фазе ремиссии является важным предиктором рецидива заболевания [140; 159; 165].

Следующим компонентом бремени болезни является нарушение социального функционирования. При сравнении полной и неполной ремиссии установлено, что социальное функционирование нарушено более глубоко при неполной ремиссии [49; 66; 138; 162]. При аналогичном сравнении доказано снижение качества жизни при неполной ремиссии относительно полной ремиссии [96]. Непрямые расходы из-за нетрудоспособности при неполной ремиссии в 3,12 раза превышают аналогичные траты для пациентов, достигших полной ремиссии [167]. Аналогичные данные получены при сравнении «достигших» ремиссии и «не достигших»: медиана немедицинских затрат в 2,58 раза выше у пациентов, не соответствующих критериям полной ремиссии [89].

Сравнительный анализ полной и неполной ремиссии свидетельствует в пользу гипотезы негативного влияния резидуальной симптоматики на социальное функционирование и качества жизни пациентов. Тем не менее объяснить нарушения в повседневной жизнедеятельности пациентов только резидуальной симптоматикой не удаётся. По данным T. Y. G. van der Voort et al. более одного года сохраняются нарушения социального функционирования при достижении

ремиссии [100]. Несмотря на то что качество жизни при полной ремиссии может входить в границы нормативного диапазона [70; 72; 164], оно не соответствует среднему уровню в популяции [96; 148; 149].

Смещение акцента с достижения ремиссии на достижение функционального восстановления [43] и многочисленные попытки определить ремиссию через социальное функционирование отражает рост внимания исследователей к бремени болезни. Среди российских исследователей для характеристики ремиссии рекуррентной депрессии некоторыми авторами используется термин «качество ремиссии». Узкая трактовка данного понятия заключается в приравнивании качества ремиссии к её клинической характеристике «полная/неполная» [15]. Другие авторы под качеством ремиссии подразумевают полную и функциональную ремиссию одновременно [6; 17]. Стойкость ремиссии рассматривается как интегральная характеристика качества ремиссии [20]. Можно заметить, что признаки качественной ремиссии повторяют набор факторов, из которых состоит бремя болезни пациентов в фазе ремиссии. Данный вывод подтверждается сопоставлением характеристик качества ремиссии с Индексом индивидуального бремени болезни при рекуррентной депрессии (IBI-D) [74] и разработанным позже RI [180]. IBI-D включает в себя выраженность депрессивной симптоматики, социальное функционирование и качество жизни, RI – только социальное функционирование и качество жизни. Интегральные характеристики значимо ассоциированы с риском обострения [117; 180], что сходно с мыслью о важности стойкости ремиссии [20].

### **1.6. Когнитивный дефицит при депрессии и его роль в бремени болезни**

Несмотря на достижение ремиссии, у пациентов обнаруживаются трудности при исполнении служебных обязанностей [145]. Южнокорейским исследовательским коллективом не было выявлено связи между выраженностью депрессивной симптоматики с презентеизмом и абсентеизмом [45]. Аналогичная позиция поддерживается одними авторами [158; 176] и противоречит

общепризнанным данным о негативном влиянии резидуальных симптомов на трудоспособность [66; 85]. Слабая связь между редукцией депрессивной симптоматики и восстановлением социального функционирования пациентов побудила исследователей к поиску других факторов, которыми можно объяснить отсутствие ожидаемого результата. Как показали исследования, одним из таких факторов является когнитивный дефицит [91].

Несмотря на субъективность, жалобы на свою интеллектуальную несостоятельность являются важным предиктором неблагоприятного течения ремиссии. Коллективом D. Saragoussi et al. показано, что негативное влияние вышеуказанных жалоб практически сопоставимо с влиянием резидуальной симптоматики на риск рецидива [93]. Проходившем в шести странах Европы исследовании была выявлена ассоциация между субъективно оцениваемыми когнитивными нарушениями и трудоспособностью пациентов. Более 25 % потерь трудовой продуктивности объяснялись резидуальными жалобами на когнитивное состояние (нарушение концентрации, затруднения воспринимать и понимать чужую речь) [126]. Сходный результат получен в ходе двухлетнего наблюдения L. Hammer-Helmich et al.: подтвердился факт негативного влияния субъективных когнитивных нарушений на трудоспособность и социальное функционирование вне зависимости от проявлений резидуальной симптоматики [97].

Не менее важен объективный когнитивный статус у пациентов с рекуррентной депрессией. Считается, что нарушения скорости психических процессов, исполнительных функций и рабочей памяти характерны для больных рекуррентной депрессией [122; 185]. Другие авторы на первый план выносят скорость психических процессов, слухоречевую память и один из компонентов исполнительных функций – торможение ответа [61]. Однако противоречивость получаемых данных не позволяет однозначно охарактеризовать когнитивный дефицит у данной категории больных. Например, у пациентов, ни разу не получавших лечения по поводу текущего депрессивного эпизода, было выявлено только снижение скорости психических процессов в виде моторной и идеаторной заторможенности, в то время как исполнительные функции и рабочая память не

отличались от нормы [62]. По мнению авторов, результат свидетельствует о том, что снижение когнитивной скорости является базовой характеристикой для больных. Однако это противоречит ранее полученным данным о том, что ухудшение торможение ответа прямо связано с актуальной депрессивной симптоматикой [90].

Неоднозначность результатов продемонстрирована и для пациентов в ремиссии. В работе V. D. Daniel et al. продемонстрировано снижение исполнительных функций, рабочей памяти при полной ремиссии по сравнению с нормой [60], что согласуется с более ранним исследованием [58] и не находит подтверждения в работе другого исследовательского коллектива [134]. Попытки оценить связь объективного когнитивного статуса с психосоциальным функционированием в ремиссии привели к следующим результатам. Установлено, что нарушение исполнительных функций негативно сказывается на трудоспособности пациентов, однако не ясно, какие именно компоненты влияют на неё [120]. Сохранность вербальной памяти ассоциирована с более высоким качеством жизни пациентов [133]. В целом, сохранность вербальной, зрительной, рабочей памяти и исполнительных функций рассматривается как независимые предикторы социального и трудового функционирования пациентов [57]. Существует противоположное мнение, что когнитивные функции не связаны с компонентами качества жизни [149], но связаны с трудовым статусом [182].

Противоречивость получаемых результатов осложняется явлением влияния эмоциональной лабильности (аффективный сдвиг) на когнитивные функции пациентов [11]. В норме существуют «холодные» когнитивные функции, которое вовлечены в обработку информации без учёта эмоционального компонента [161]. При их измерении предполагается, что нейтральные стимулы – цифры, эмоционально неокрашенные слова – у испытуемого не вызывают эмоциональной реакции и результат зависит только от сохранности когнитивных способностей. Присоединение эмоциональных стимулов во время выполнения задания позволяет оценить «горячие» когниции [161]. В качестве примера можно привести улучшение запоминания негативной информации у больных с

рекуррентной депрессией [95]. Так как существует ассоциация между снижением внимания, памяти, функцией подавления, с одной стороны, и с другой – руминацией, снижением самооценки, фиксацией на негативной информации [118], возможно изменение работы «холодных» функций под воздействием малоадаптивных стратегий. Например, продемонстрировано негативное влияние руминации и предвзятых оценок на функционирование рабочей памяти у пациентов в состоянии ремиссии [163]. Также наличие руминации в ремиссии увеличивало риск обострения в 1,16 раза, подтверждая мнение о том, что когнитивная дисрегуляция эмоций является одним из факторов обострения [159]. Сохранение повышенной эмоциональной реактивности даже в фазе ремиссии может изменять результаты выполнения нейропсихологических тестов, так как обследуемый не освобождён от собственных эмоций и размышлений. Данная реактивность проявляется в разной структуре связи между социальными когнициями и когнитивными функциями на разных этапах заболевания [181].

В качестве другого ограничения исследований выступает разделение когнитивных функций на субъективные и объективные. Существующая доказательная база, связывающая объективные когнитивные функции и социальное функционирование, ограничена [59; 170], поэтому необходимы исследования, направленные на раскрытие связи между объективными когнициями и психосоциальным функционированием больных в ремиссии [109]. Выраженное влияние субъективных когнитивных нарушений на повседневную деятельность нельзя признать удовлетворительным, так как это влияние тесно связано с предвзятостью и искажением оценки собственных возможностей [59].

### **1.7. Медицинская помощь при рекуррентной депрессии**

Основным способом лечения рекуррентной депрессии является назначение препаратов, принадлежащих к группе антидепрессантов (тимоаналептики) [24]. Из разрешённых к применению в России антидепрессантов, наиболее изучен и

обоснован антидепрессивный эффект у амитриптилина, миртазапина, дулоксетина, венлафаксина, пароксетина, милнаципрапа, флувоксамина, эсциталопрама, сертралина, вортиоксетина, агомелатина, флуоксетина, циталопрама, тразодона, кломипрамина, миансерина [65; 78; 83]. Лечение депрессии необходимо начинать как можно раньше, так как позднее начало лечения увеличивает риск хронизации состояния [175]. В случае оптимально подобранной терапии наблюдается более быстрая редукция депрессивной симптоматики [79], восстановление положительных эмоций [80] и качества жизни [81], что увеличивает вероятность достижения ремиссии и функционального восстановления [98; 99].

Кроме антидепрессантов, при лечении рекуррентной депрессии возможно использование препаратов других групп. По данным Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) аугментация возможна следующими препаратами: карбонатом лития, арипипразолом, кветиапином, брекспипразолом (не зарегистрирован в РФ) (уровень доказательности А); оланзапином, рисперидоном, карипразином, трийодтиронином, ламотриджином, мадафинилом (не зарегистрирован в РФ) (уровень доказательности В); левотироксином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, бромокриптином, перголидом, метилфенидатом (не зарегистрирован в РФ), буспироном, омега-3 жирными кислотами, S-аденозил-метионином (уровень доказательности С) [141].

Помимо психофармакотерапии, широко используется психотерапевтическое лечение. Эффективность психотерапевтического вмешательства показана как для пациентов в остром состоянии, так и на этапе поддерживающего лечения [63]. Когнитивно-поведенческая психотерапия (КПТ) является самой изученной и обладает эффективностью, сравнимую с антидепрессантами второго поколения [136]. Также комбинация КПТ с антидепрессантами значительно снижает риск рецидива заболевания [146]. Долгосрочный эффект психотерапии заключается в снижении риска рецидива в 1,96 раза [153]. В последние годы активно развивается когнитивная ремедиация. Использование компьютерных технологий для тренировки когнитивных функций больных позволяет

улучшать когниции, повседневное функционирование [67; 68] и регуляцию эмоций [46; 177]. Прокогнитивный эффект данного подхода особо важен, так как только у дулоксетина и вортиоксетина известен прокогнитивный эффект [184].

Существующие альтернативные методы лечения депрессии требуют дальнейшего изучения для принятия решения об их внедрении в широкую практику. Тем не менее по некоторым методам можно сделать обоснованные выводы. Доказан небольшой антидепрессивный эффект для циклической транскраниальной магнитной стимуляции и транскраниальной стимуляции постоянным током [125]. Светотерапия в комбинации с антидепрессантами повышает ответ на терапию при сезонных и несезонных вариантах течения депрессии [84]. Хронотерапия даёт быстрый антидепрессивный эффект [55], что может быть полезно в определённых клинических ситуациях. Показана важность здорового образа жизни в комплексном лечении депрессии. Систематическая физическая нагрузка позволяет снижать выраженность депрессивных переживаний [92], в связи с чем рекомендованы аэробные или анаэробные упражнения 2–3 раза в неделю продолжительностью 45–60 минут [86]. Сбалансированное питание в целом снижает риск развития депрессии, в то время как «Западный» стиль питания его увеличивает [76]. Достаточное потребление пищи, содержащую фолат, железо, длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты, магний, калий, селен, тиамин, витамин А, витамин В6, витамин В12, витамин С и цинк, является основой здорового питания для больных депрессией [121]; хотя антидепрессивное действие каждого из нутриентов по отдельности требует дальнейшего изучения [132].

### **1.8. Клинические рекомендации и стандарты при рекуррентной депрессии**

Принципы лечения рекуррентной депрессии регулируются клиническими рекомендациями, которые разрабатываются профессиональными сообществами. Известные клинические рекомендации выпущены Канадской сетью лечения аффективных и тревожных расстройств (CANMAT) [53], NICE [131], Отделом



по делам ветеранов Министерства обороны США (VA/DoD) [187], Американской психиатрической ассоциацией (АРА) [142]. В России первые клинические рекомендации по лечению рекуррентной депрессии были разработаны в 2014 г. Российским обществом психиатров [23], однако они не были утверждены Научно-практическим советом уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Несмотря на различия по отдельным вопросам курации больных, целью лечения депрессии в острой фазе является достижение ремиссии и, по возможности, восстановление функционального статуса [23; 131; 142; 187]. После достижения ремиссии рекомендуется продолжать поддерживающую терапию в течение 6–9 месяцев [23; 131; 142; 187]. Продолжительность профилактической терапии варьирует: указываются сроки от одного года [23; 187] до двух лет или более [53; 131]. Рекомендации WFSBP расширяют минимальный срок профилактической терапии до 5–10 лет для пациентов с высоким риском рецидива [141]. Стоит отметить, что профилактическая сторона лечения на сегодняшний день является труднореализуемой [139]. В качестве причин затруднений выступают некоплаентность пациентов [28] и отсутствие объективных нейробиологических маркеров ответа на терапию [144]. Несмотря на это, профилактическое лечение остаётся компонентом качества психиатрической помощи [18].

В последнее время повысилась актуальность использования психометрических шкал для объективизации состояния больных рекуррентной депрессией. В некоторых клинических рекомендациях предлагается использовать только клинические шкалы для оценки симптомов [23; 131; 187], тогда как в других предлагается оценивать и другие аспекты здоровья больных [53; 142]. В рамках второго подхода повышенное внимание уделяется качеству жизни и социальному функционированию пациентов, в которого возможно использование как IBI-D, так и RI. Так как социальное функционирование и качество жизни больных некоторыми авторами рассматривается как критерий качества медицинской помощи [21], внедрение в повседневную практику объективных

показателей может послужить улучшению качества оказываемой помощи. В России объективизация состояния больных реализована частично только в условиях стационара в соответствии с критериями оценки качества медицинской помощи [36].

Согласно п. 1 ст. 37 Федерального Закона №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ФЗ-323) медицинская помощь оказывается в соответствии с порядками оказания помощи, клиническими рекомендациями с учётом стандартов медицинской помощи [39]. Непосредственный объём помощи и тактика лечения больных регулируется клиническими рекомендациями и стандартами. Согласно п. 14 ст. 37 ФЗ-323 стандарт медицинской помощи разрабатывается на основе утверждённых клинических рекомендаций [39]. Несмотря на то что утверждённых надлежащим образом клинических рекомендаций по оказанию помощи при рекуррентной депрессии на начало 2019 г. нет, с 2012 г. существуют стандарты оказания скорой [34], стационарной [35], амбулаторной помощи [32] и помощи в фазе ремиссии [33]. Особенностью утверждённых стандартов является нозонеспецифичность в отношении биполярного аффективного расстройства, рекуррентной депрессии, депрессивного эпизода, других расстройств настроения, смешанного тревожного и депрессивного расстройства. Так как объём помощи запланирован для вышеперечисленных нозологий и нет клинических рекомендаций по его использованию, возможна ситуация получения научно необоснованной медицинской помощи при её формальном соответствии стандарту. Например, для пациентов в ремиссии допустимо назначение перициазина, тиоридазина, сульпирида [33], в то же время отсутствуют препараты (рисперидон, кветиапин, оланзапин и арипипразол), для которых доказана эффективность аугментации [47]. Также в стандарте не предусмотрено комплексное лабораторное и инструментальное сопровождение, которое может потребоваться при назначении отдельных препаратов.

Важным ограничением в разработанных стандартах выступает недостаточная преемственность при оказании на различных этапах оказания

медицинской помощи. Для пациентов в ремиссии предусмотрено всего 10 тимоаналептиков [33], в то время как на амбулаторном этапе предусмотрено 14 наименований [32], а на стационарном этапе количество наименований доходит до 16 [35]. Необходимость непрерывного приёма препаратов не менее шести месяцев диктует потребность в бесперебойном обеспечении лекарственными препаратами на всех этапах помощи. Отсутствие запланированного объёма помощи в стандартах может привести либо к необоснованной смене получаемой терапии, либо к необоснованному увеличению количества проводимых врачебных комиссий, по решению которых возможно назначение препарата, не входящего в стандарт (п. 15 ст. 37 ФЗ-323) [39].

## Глава 2. Материал и методы исследования

### 2.1. Клинический материал

Согласно данным Управления Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области, в г. Санкт-Петербурге на 1 января 2017 г. численность населения составила 5 281 579 человек, из них 2 469 849 соответствуют возрастному диапазону 20–50 лет [7]. При распространённости заболевания 5,5 % [192] потребовалось обследовать не менее 80 пациентов (предел погрешности 5,0 %, 95 % доверительный интервал (ДИ)).

Обследован 81 больной (23,5 % мужчин и 76,5 % женщин) с диагнозом F33.4 «Рекуррентное депрессивное расстройство, состояние ремиссии» в соответствии с критериями МКБ-10. Средний возраст больных равнялся 31,6 (10,7) лет. 55,6 % больных соответствовали возрастному диапазону 20–29 лет, 14,8 % больных – возрастному диапазону 30–39 лет, 29,6 % больных – возрастному диапазону 40–50 лет. Состояло в браке 28,4 % больных, 12,3 % были в разводе, остальные (59,3 %) никогда в браке не состояли. У 34,6 % обследованных были дети.

Высшее образование имели 46,9 % больных, неоконченное высшее – 29,6 %, среднее профессиональное – 14,8 %, полное среднее образование – 8,6 %. Не были заняты трудовой или учебной деятельностью 19,8 % пациентов. На момент исследования обучающиеся составили 13,6 %, неквалифицированные рабочие – 14,8 %, высококвалифицированные рабочие – 22,2 %. Остальные пациенты были заняты в других сферах деятельности: творческая деятельность, служащие, руководители. Ни одному из пациентов не была установлена инвалидность по психическому заболеванию.

Давность заболевания по выборке составила 9,3 (7,1) лет, продолжительность депрессивных эпизодов – 2,9 [2,0;3,5] месяцев. В среднем больные перенесли 4,0 [3,0;6,0] депрессивных эпизодов. Доля пациентов с

бредовыми идеями на фоне депрессивного эпизода составила 28,4 %. Галлюцинации на фоне депрессии испытывали 6,2 % больных. Не менее одной суицидной попытки в прошлом совершило 19,8 % пациентов.

11,1 % больных находилось на диспансерном наблюдении, остальные 88,9 % пациентов обращались за помощью в рамках консультативно-лечебной помощи. За предшествующий исследованию год 28,4 % пациентов посетили психоневрологический диспансер (ПНД) 1–2 раза, 6,2 % – 3–4 раза, 23,5 % – пять и более раз. За помощью в ПНД не обращалось 42,0 % пациентов. Только у 11,1 % пациентов не было ни одной госпитализации в психиатрический стационар за последние 5 лет. С другой стороны, 84,0 % пациентов не получали лечения в дневных стационарах за последние 5 лет.

Структура поддерживающей терапии была следующая. Трициклические антидепрессанты были назначены в 8,6 % случаев, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – в 27,2 %, другие антидепрессанты – в 25,9 %. Аугментация нормотимиками встречалась у 29,6 % больных. Присоединение к поддерживающей терапии антипсихотиков первой генерации наблюдалось у 22,2 % пациентов, антипсихотики второй генерации получали 21,0 %. 6,2 % больных получали транквилизаторы. Кроме перечисленных групп препаратов, в 3,7 % случаев пациенты получали ноотропы, в 2,5 % случаев холинолитики.

Каждый пациент прочитал и подписал информированное согласие (одобрено этическим комитетом СПбГУ, Протокол №71 от 01.02.2017 г., Протокол №79 от 17.01.2018 г.) перед участием в исследовании.

Критериями включения являлись:

– Паспортный возраст во время отборочного визита: от 20 до 50 лет включительно;

– Родным для пациента является русский язык, на нём происходит домашнее общение, а также пациент получил на нём среднее образование;

– Законченное среднее, средне–специальное, незаконченное или полное высшее образование;

– Обращение повторно за психиатрической помощью в амбулаторную службу по поводу сниженного настроения;

– Пациент юридически правомочен принимать участие в исследовании в силу собственной дееспособности и согласен подписать информированное согласие;

– Неврологическое состояние пациента не является препятствием для участия в исследовании.

Критериями исключения явились:

– Участие в клиническом исследовании экспериментального препарата, метода лечения или медицинского оборудования;

– Установленные расстройства или особенности личности, которые могут влиять на соблюдение режима лечения или определять повышенный риск импульсивного, конфликтного, сексуально расторможенного и агрессивного поведения (включая вербальную агрессию);

– Высокий риск суицидного поведения;

– Относительно постоянные или выраженные нарушения сознания, речи и поведения, острая психотическая симптоматика, выраженные побочные эффекты лечения, равно как и другие факторы, серьёзно препятствующие установлению и поддержанию длительного продуктивного контакта;

– Наличие не менее одного неврологического заболевания, состояния в прошлом или в настоящее время, включая, но не ограничиваясь следующими: судороги, инсульт, травма головы, заболевания, сопровождающиеся атаксией или головокружением, деменция или нейродегенеративные заболевания, выявляемая патологическая электрическая активность головного мозга;

– Наличие клинически значимого расстройства приёма пищи;

– Пациент находится под следствием или на принудительном психиатрическом лечении по приговору суда;

– Выраженное, нестабильное или иное медицинское состояние, включая состояние беременности, которое само по себе, или лечение которого может повлиять на проведение исследования.

## 2.2. Методы исследования

В исследовании использовались катамнестический, клинико-психопатологический, клинико-шкальный, психометрический методы. В качестве учётной формы для сбора информации использовался опросник для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных [41].

Клинико-психопатологический подход к оценке резидуальной симптоматики основывался на критериях постановки депрессивного эпизода согласно международной классификации. Так как у пациентов не было выявлено стойких симптомов депрессии лёгкой степени выраженности в течение двух недель, временные границы для выявления резидуальной симптоматики были расширены до одного месяца.

В связи с тем, что для всех пациентов был учтён временной критерий ремиссии, для оценки резидуальной симптоматики и типа ремиссии использовалась шкала Монтгомери—Асберг для оценки депрессии (Montgomery—Asberg Depression Rating Scale, MADRS; получено разрешение на использование от MD Stuart Montgomery от 16.12.2016 г.) [129]. Шкала позволяет оценивать следующие симптомы: объективные признаки подавленности, субъективные признаки подавленности, чувство внутреннего напряжения, уменьшение продолжительности или глубины сна, снижение аппетита, нарушение концентрации и внимания, апатию, ангедонию, идеи малоценности, суицидные мысли. Каждый депрессивный симптом ранжируется в диапазоне 0–6 баллов. Нуль баллов означало отсутствие симптома, шесть баллов – проявления симптома максимальны. Максимальный балл по шкале составляет 60 баллов. Выбор шкалы обусловлен тем, что MADRS, при меньшем количестве вопросов обладает сопоставимой чувствительностью со шкалой Гамильтона [105].

Когнитивные функции оценивались при помощи «Краткой батареи для оценки когнитивных функций при аффективных расстройствах» (the Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders, BAC-A; лицензионный номер 0010-385) [172]. Данная батарея тестов специально разработана для

пациентов с аффективной патологией в рамках концепции «холодных» и «горячих» когнитивных функций и была адаптирована (норма от 40 Т-баллов) для России [38].

В разделе «холодных» функций оцениваются слухоречевая память (verbal memory), рабочая память (working memory), моторные навыки (motor speed), беглость речи (verbal fluency), скорость психических процессов (attention and motor speed), исполнительные функции (problem solving, executive function). Для оценки слухоречевой памяти пациентам зачитывается список из 15 слов, после чего они должны их немедленно воспроизвести в произвольном порядке. Задание повторялось 5 раз, в качестве итоговой оценки выступала сумма правильно воспроизведённых слов за все предъявления. Рабочая память оценивалась при помощи задания «Последовательность цифр»: пациенту зачитывалась произвольная последовательность цифр, которую он должен был воспроизвести в порядке от наименьшего числа к наибольшему. Количество цифр в последовательности варьировалось от 2 до 8, на каждую длину приходится по 4 задачи. Итоговая оценка состояла из суммы правильных ответов. Во время выполнения двигательного теста с фишками от обследуемых требовалось класть фишки обеими руками одновременно в течение 60 секунд. В качестве итоговой оценки выступало количество правильно помещённых фишек в контейнер. Задание на беглость речи включает в себя три этапа. На первом испытуемого просят назвать как можно больше слов, относящихся к категории «животные», на втором – слова, начинающиеся на букву Б, на третьем – на букву С. Общее количество правильно сказанных слов является итоговой оценкой по данному заданию. Субтест «Шифровка» предназначен для комплексной оценки скорости психических процессов. За 90 секунд пациента просят проставить цифры под каждым символом в соответствии с ключом. Количество правильно заполненных клеток выступает в качестве итоговой оценки. Субтест «Башня Лондона» предназначен для оценки навыков планирования. Пациенту предъявлялись одновременно картинки, на которых изображены шары, на стержнях. От пациента требовалось в течение 20 секунд определить минимальное количество шагов,



которое требуется для получения второй картинки из первой. В качестве итогового балла выступает сумма правильно выполненных заданий.

Роль эмоциональной дизрегуляции («горячие» когниции) оценивается в задачах на аффективную интерференцию и подавления эмоций. Первый класс задач включал в себя три задания. При первом предъявлении пациенту зачитывалось 20 слов, из которых 10 слов являлись овощами и фруктами, другие 10 – эмоционально окрашенными. По аналогии с задачей на слухоречевое научение, пациента просят воспроизвести слова, которые он смог запомнить. Задание повторяется три раза, сумма правильно воспроизведённых слов для эмоциональных и нейтральных слов считается отдельно. Второе задание включает в себя воспроизведение эмоциональных и нейтральных слов по отдельности без предварительного зачитывания списка слов. Количество правильно воспроизведённых слов также считается по отдельности для эмоциональных и нейтральных слов. Выполнение третьего задания начиналось после 20 минут с момента выполнения предыдущего. Пациенту зачитывалось 40 слов, 20 из которых были в первоначальном задании, а 20 других не было. Количество правильно распознанных слов считалось отдельно для эмоциональных и нейтральных списков.

Второй класс задач включает в себя 4 задания, для каждого из которых есть отдельный стимульный материал. Для первых трёх заданий цветными чернилами напечатаны символы «[», слова с нейтральной и эмоциональной окраской. Четвёртый лист содержал в себе нейтральные слова, напечатанные чёрными чернилами. Перед пациентом ставилась задача как можно быстрее назвать цвета, которым напечатаны слова или символы, в первых трёх заданиях. При работе с четвёртым листом необходимо было читать как можно быстрее слова. На выполнение всех заданий требовалось 30 секунд. Сумма правильно названных цветов и зачитанных слов выступала в качестве итоговой оценки по каждому заданию.

Качество жизни пациентов изучалось при помощи Краткой шкалы для оценки качества жизни (Short Form 36 Health Survey, SF-36; лицензионный номер

QM036312) [186]. При помощи шкалы производится независимая оценка сфер психологического (mental component summary) и физического компонентов качества жизни (physical component summary). К психологическому компоненту относятся:

- «Жизненная активность» (vitality);
- «Социальное функционирование» (social functioning);
- «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» (role-emotional functioning);
- «Психическое здоровье» (mental health).

Физический компонент включает в себя:

- «Физическое функционирование» (physical functioning);
- «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (role-physical functioning);
- «Интенсивность боли» (bodily pain);
- «Общее состояние здоровья» (general health).

Оценка по каждому домену представлялась в Т-баллах, граница нормы по индивидуальному профилю составляла 45 Т-баллов [186].

Социальное функционирование и функциональное состояние оценивалось при помощи шкалы оценки уровня инвалидности Всемирной Организации Здравоохранения (The World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0, WHODAS 2.0) [73]. Русская версия предоставлена представителем ВОЗ от 15.03.17 г. По данной шкале производится оценка следующих социально значимых сфер жизнедеятельности:

- «Понимание и общение» (Understanding and communicating);
- «Мобильность» (Getting around);
- «Уход за собой» (Self-care);
- «Общение» (Getting along with people);
- «Ежедневные действия» (Life activities);
- «Общественная жизнь» (Participation in society).

Границей нормы выбрано значение 8 и менее баллов [100]. Также в шкале присутствуют три вопроса, направленных на оценку потери времени пациентом в ходе активной деятельности за последние 30 дней. Вопрос Н1 оценивает общее количество дней, когда пациент испытывал те или иные затруднения в повседневной жизни. Пункт Н2 оценивает количество дней, когда пациент не мог выйти на работу или совершить привычные действия из-за заболевания. Вопрос Н3 оценивает количество дней, когда пациент был вынужден сократить объём или эффективность выполняемых привычных действий или работы из-за болезни. Для работающих оценка по Н2 приравнивалась к абсентеизму (количество дней, когда пациент не посещал или меньше необходимого находился на работе), оценка по Н3 приравнивалась к презентеизму (количество дней, когда сокращалась эффективность или объём работы при номинальном нахождении на работе) [178].

Индекс восстановления (The recovery index, RI) предназначен для оценки исхода лечения больных, который вычисляется на основе качества жизни и социального функционирования [180]. В текущей работе индекс рассчитывался при помощи метода главных компонент, тогда как в оригинальной работе использовалась теория моделирования ответов [180]. Альтернативный подход к вычислению индекса обусловлен тем, итоговые показатели качества жизни по SF-36 [186] и социального функционирования по WHODAS 2.0 [73] изначально получены при помощи теории моделирования ответов, в связи с чем этап трансформации исходных ответов испытуемых был избыточным.

### **2.3. Методы статистического анализа и математического моделирования**

Для описания категориальных переменных использовались абсолютные значения и доли от целого –  $n$  (%). Непрерывные переменные описывались средним и стандартным отклонением ( $M(\sigma)$ ), дискретные переменные и упорядоченные данные – медианой, 1–3 квартилями ( $Md [Q1;Q3]$ ). Сравнение параметра с нормативным значением осуществлялось одновыборочным критерием Манна—Уитни (статистика  $U$ ). Для оценки межгруппового

распределения частот использовался критерий хи-квадрат Пирсона (статистика  $\chi^2$ (степень свободы)). Ассоциация между интервальными и упорядоченными переменными оценивались коэффициентом корреляции Спирмена (статистика  $r$ ). Для симуляции псевдовыборок использовался ресемплинг с заменой [77; 160]. Значимость на полученных псевдовыборках оценивалась бутстрепом [171].

Вычисление интегральных показателей для качественных характеристик осуществлялось множественным анализом соответствий, для клинико-шкальных и психометрических характеристик – методом главных компонент [113]. Для клинико-шкальных характеристик предварительно выполнялась позиционная нормализация в диапазоне  $[-1;1]$ , для психометрических – стандартизация [202]. Качество репрезентации оценивалось по квадрату корреляции между показателем и анализируемой компонентой (статистика  $\eta^2$ ).

С помощью регрессионных уравнений изучались отношения между зависимыми переменными и независимыми. При бинарной или упорядоченной зависимой переменной использовалась логистическая регрессия с упорядоченным выбором (статистика  $\chi^2$ (степень свободы) [54]). При зависимой переменной, распределённой в интервале  $(0;1)$ , использовалась бета-регрессия (статистика  $\chi^2$ (степень свободы) [71]). Для анализа риска обострения использовалась регрессия пропорциональных рисков Кокса (статистика  $\chi^2$ (степень свободы) [130]). Линейная регрессия (статистика  $F$ (числитель/знаменатель)) использовалась для оценки зависимости между непрерывной переменной и предикторами. Гомоскедастичность линейной модели оценивалась критерием Бреуш—Пагана (статистика  $\chi^2$ ), соответствие распределения остатков нормальному распределению – критерием Шапиро—Уилка (статистика  $W$ ). Качество моделей описывалось коэффициентом детерминации или его аналогом (статистика  $R^2$ ) в соответствии с программной реализацией. Отбор оптимальных моделей осуществлялся при помощи информационного критерия Акаике (AIC) [64].

Сила связи между предиктором и зависимой переменной описывалась нестандартизированными коэффициентами регрессии и их стандартными ошибками ( $b(se)$ ). Для наглядного отображения результатов использовались трансформированные регрессионные коэффициенты с указанием 95 %-го ДИ.

Так как регрессионные модели являются расширением классических тестов, например, критерий Манна—Уитни является частным случаем логистической регрессии с упорядоченным выбором [108; 188], а t-тест Стьюдента – линейной регрессии [108], межгрупповой анализ осуществлялся при помощи регрессионных моделей. Межгрупповое сравнение непрерывных и упорядоченных данных осуществлялось при помощи логистической регрессии с упорядоченным выбором [127]. Межгрупповое сравнение данных, принадлежащих интервалу от нуля до единицы (0;1), осуществлялось при помощи бета-регрессии [71]. Если модели признавались статистически значимыми, межгрупповая разница оценивалась по разнице коэффициентов регрессии ( $b(se)$ ) [51].

В случае множественного тестирования гипотез использовалась поправка Беньямини—Хохберга [51]. Нулевые гипотезы отклонялись при вероятности ошибки первого рода ( $p$ ) менее 0,005 ( $p < 0,005$ ) [151]. Знаком «\*» обозначались случаи отклонения нулевых гипотез. Окончательное решение о статистической значимости результатов принималось по совокупности полученных результатов. Расчёты проводились на языке программирования R v3.6.1 [150].

## Глава 3. Результаты

### 3.1. Сравнительный анализ критериев ремиссии

Средняя продолжительность ремиссии составила 5,0 [3,0;6,0] месяцев. Согласно анамнестическим данным, наименьшая длительность ремиссии составила один месяц, тогда как максимальная продолжительность – 60 месяцев. С момента завершения последнего депрессивного эпизода прошло 5,0 [3,0;6,0] месяцев. Из этого следует, что для всех пациентов был соблюден временной критерий ремиссии (отсутствие стойких проявлений депрессивных симптомов в течение двухнедельного периода) [22].

В Таблице 5 представлена частота резидуальной симптоматики у пациентов.

Таблица 5 – Характеристика резидуальной депрессивной симптоматики при ремиссии рекуррентной депрессии (n = 81)

Резидуальные симптомы	Частота (n (%))
Депрессивный аффект	50 (61,7 %)
Ангедония	39 (48,1 %)
Нарушения пищевого поведения	28 (34,6 %)
Нарушения циркадного ритма	47 (58,0 %)
Нарушения двигательной активности	28 (34,6 %)
Усталость и ощущение потери энергии	45 (55,6 %)
Ухудшение самооценки	42 (51,9 %)
Сниженная концентрация внимания	41 (50,6 %)
Суицидальные мысли	15 (18,5 %)
Снижение либидо	35 (43,2 %)

В ходе клинического анализа установлено, что только у 11,1 % пациентов не было выявлено никаких резидуальных симптомов. У 8,6 % пациентов был выявлен один резидуальный симптом, у остальных пациентов резидуальная

симптоматика носила полисимптоматический характер. Более чем в 50,0 % случаев пациентов беспокоили нарушения цикла «сон-бодрствование», явления астенического круга, гипотимии, неуверенности в себе и будущем, проблемы с концентрацией внимания. Снижение способности получать удовольствие от повседневной деятельности выявлено у 48,1 % пациентов. Проблемы с либидо, повышением или понижением двигательной активности, ухудшение или повышение аппетита, изменение массы тела более чем на 5 % за месяц накануне исследования встречалась в диапазоне 34,6–43,2 % случаев. Отрывочные размышления суицидальной тематики были выявлены у 18,5 % больных.

В Таблице 6 представлена частота и выраженность резидуальной симптоматики у обследованных пациентов по MADRS.

Таблица 6 – Характеристика резидуальной депрессивной симптоматики по MADRS при ремиссии рекуррентной депрессии (n = 81)

Резидуальные симптомы	Частота (n (%))	Балл (Md [Q1;Q3])
Объективная подавленность	43 (53,1 %)	1,0 [0,0;2,0]
Субъективная подавленность	46 (56,8 %)	1,0 [0,0;2,0]
Внутреннее напряжение	52 (64,2 %)	2,0 [0,0;3,0]
Ухудшение сна	31 (38,3 %)	0,0 [0,0;2,0]
Снижение аппетита	14 (17,3 %)	0,0 [0,0;0,0]
Рассеянность	42 (51,9 %)	1,0 [0,0;2,0]
Апатия	59 (72,8 %)	2,0 [0,0;3,0]
Ангедония	40 (49,4 %)	0,0 [0,0;2,0]
Идеи малоценности	43 (53,1 %)	1,0 [0,0;2,0]
Суицидные мысли	15 (18,5 %)	0,0 [0,0;0,0]

Анализ резидуальной симптоматики по MADRS показал следующие результаты. Только у 4,9 % пациентов не выявлено резидуальных симптомов, 4,9 % пациентов имели один резидуальный симптом. Резидуальная симптоматика

у остальных пациентов носила полисимптоматический характер. Средняя оценка по MADRS составила 9,0 [5,0;16,0] баллов.

Апатия является наиболее частым резидуальным симптомом (72,8 %), которая проявляется затруднениями приступить к активной деятельности либо поддерживать её должный уровень продолжительное время. Второй по выраженности резидуальный симптом (64,2 %) характеризует тревогу и беспокойство. Практически в 50,0 % случаев встречаются симптомы, относящиеся к типичным проявлениям депрессии (гипотимия, идеи малоценности, ангедония) и когнитивным затруднениям. Наиболее редко встречающиеся (менее 20,0 %) резидуальные симптомы связаны с проблемами пищевого поведения и мыслями о смерти.

Как при клинико-психопатологическом, так и при клинико-шкальном подходе была выявлена резидуальная симптоматика у пациентов в фазе ремиссии. Тем не менее прямо сопоставить результаты не представляется возможным. Связано это с разным количеством оцениваемых симптомов и разным подходом к их интерпретации. Так, в шкале MADRS оценка гипотимии предусмотрена в разных пунктах шкалы, тогда как клинически проявления гипотимии определялись по их совокупности. В клинико-шкальной оценке явно предусмотрена оценка выраженности каждого резидуального симптома, тогда как при психопатологическом анализе существенно наличие либо отсутствие симптоматики. Кроме того, при клиническом анализе важно отметить наличие ключевых симптомов депрессии, тогда как в шкале MADRS все симптомы имеют равную важность. В то же время для обоих подходов были определены различные критерии ремиссии. Поэтому на полученной совокупности данных был выполнен сравнительный анализ различных подходов к определению ремиссии.

Были отобраны следующие критерии ремиссии:

- Критерии ремиссии, изложенные в МКБ-10, МКБ-11, DSM-5, CCMD-3;
- Все рассмотренные критерии, для которых опубликованы оригинальные данные по MADRS;
- Подход Л. С. Канаевой [20], адаптированный к MADRS.



Если в критериях отсутствовало деление на «полные» и «неполные» ремиссии, использовалась общая категория «ремиссия». В случае несоответствия полученных данных критериям ремиссии использовалась категория «неремиссия». В Таблице 7 представлено распределение пациентов, соответствующих различным критериям ремиссии.

Таблица 7 – Характеристика соответствия пациентов различным критериям ремиссии рекуррентной депрессии (n = 81)

Источник	Ремиссия (n (%))	Неремиссия (n (%))	Полная ремиссия (n (%))	Неполная ремиссия (n (%))
МКБ-10 [22]	54 (66,7 %)	27 (33,3 %)	–	–
CCMD-3 [201]	46 (56,8 %)	35 (43,2 %)	–	–
DSM-5 [75]	–	38 (46,9 %)	26 (32,1 %)	17 (21,0 %)
МКБ-11 [193]	–	39 (48,1 %)	9 (11,1 %)	33 (40,7 %)
C. J. Hawley et al. ( $\leq 9$ баллов) [110]	43 (53,1 %)	38 (46,9 %)	–	–
K. Nozawa et al. [82]	–	–	38 (46,9 %)	43 (53,1 %)
E. D. Peselow et al. [146]	–	24 (29,6 %)	38 (46,9 %)	19 (23,5 %)
C. J. Hawley et al. ( $\leq 8$ баллов) [110]	38 (46,9 %)	43 (53,1 %)	–	–
S. Leucht et al. [190]	–	27 (33,3 %)	32 (39,5 %)	22 (27,2 %)
M. Riedel et al. [157]	32 (39,5 %)	49 (60,5 %)	–	–
M. Zimmerman et al. ( $\leq 4$ баллов) [195]	14 (17,3 %)	67 (82,7 %)	–	–
M. Zimmerman et al. ( $\leq 9$ баллов) [195]	43 (53,1 %)	38 (46,9 %)	–	–
M. Zimmerman et al. [168]	–	24 (29,6 %)	8 (9,9 %)	49 (60,5 %)
B. Bandelow et al. [191]	–	32 (39,5 %)	22 (27,2 %)	27 (33,3 %)
Л. С. Канаева [20]	–	37 (45,7 %)	4 (4,9 %)	40 (49,4 %)

Во всех случаях наблюдались различия в распределении пациентов по критериям ремиссии. Ввиду того что категории «ремиссия», «неремиссия», «полная ремиссия», «неполная ремиссия» пересекались между собой, был использован множественный анализ соответствий для выделения оптимального

критерия ремиссии из рассмотренных. Всего было получено 20 компонент, из которых 5 первых имели достаточное описание всех критериев ремиссии (84,2 % объяснённой инерции). В первых двух компонентах содержится большая часть информации о категориях ремиссии (65,7 % объяснённой инерции).

Согласно полученным данным, наивысшие показатели репрезентации выявлены для критериев, в основе которых лежитdimensionальный подход (работы E. D. Peselow et al. [146], S. Leucht et al. [190] и B. Vandelow et al. [191]). Все критерии, базирующиеся на категориальном подходе, уступали лучшим критериям dimensionального подхода, из чего следует, что клинико-шкальная оценка обладает преимуществом над клинико-психопатологическим подходом. Наиболее информационно насыщенный подход к типизации ремиссии ( $\eta^2 = 89,7\%$ ,  $p < 0,001^*$ ) использовался в работе E. D. Peselow et al. [146].

Критерий, позволяющий надёжно отделить «ремиссию» от «неремиссии» базируется на оценке 9 и менее баллов по MADRS [110; 195]. Несмотря на меньшее качество репрезентации по сравнению с лидирующим критерием ( $\eta^2 = 83,4\%$ ,  $p < 0,001^*$ ), данный подход имел представительство только в первой компоненте, чего достаточно для простого разграничения состояний. Сводная характеристика по первым двум компонентам и представительстве критериев ремиссии в других компонентах, дана в Таблице 8.

В дальнейшем клинический вариант ремиссии основывался на предложенных E. D. Peselow et al. критериях [146]:

- Если общий балл по MADRS составил 8 и менее баллов ремиссия считалась полной;
- Если общий балл по MADRS принадлежал диапазону 9–14 баллов, ремиссия считается неполной (в оригинале «ответ»);
- Если общий балл по MADRS превышал 14 баллов, состояние пациентов оценивалось как субдепрессивное (в оригинале «неремиссия» или «депрессия»).

Таблица 8 – Характеристика согласованности различных критериев ремиссии рекуррентной депрессии (n = 81)

Источник	Первая компонента	Вторая компонента	Представительство в компонентах (n (%))
E. D. Peselow et al. [146]	$\eta^2 = 89,7 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 50,9 \%$ , $p < 0,001^*$	4 (80,0 %)
S. Leucht et al. [190]	$\eta^2 = 88,3 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 65,6 \%$ , $p < 0,001^*$	2 (40,0 %)
B. Vandelow et al. [191]	$\eta^2 = 87,4 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 58,7 \%$ , $p < 0,001^*$	2 (40,0 %)
Л. С. Канаева [20]	$\eta^2 = 85,7 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 17,8 \%$ , $p = 0,001^*$	3 (60,0 %)
C. J. Hawley et al. ( $\leq 9$ баллов) [110]	$\eta^2 = 83,4 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 0,1 \%$ , $p = 0,853$	1 (20,0 %)
K. Nozawa et al. [82]	$\eta^2 = 78,8 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 5,0 \%$ , $p = 0,072$	1 (20,0 %)
DSM-5 [75]	$\eta^2 = 73,9 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 42,6 \%$ , $p < 0,001^*$	3 (60,0 %)
M. Zimmerman et al. [168]	$\eta^2 = 71,1 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 55,7 \%$ , $p < 0,001^*$	3 (60,0 %)
M. Riedel et al. [157]	$\eta^2 = 68,4 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 15,9 \%$ , $p < 0,001^*$	2 (40,0 %)
МКБ-11 [193]	$\eta^2 = 66,1 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 30,5 \%$ , $p < 0,001^*$	4 (80,0 %)
CCMD-3 [201]	$\eta^2 = 55,9 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 8,1 \%$ , $p = 0,017$	2 (40,0 %)
МКБ-10 [22]	$\eta^2 = 47,7 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 9,9 \%$ , $p = 0,009$	1 (20,0 %)
M. Zimmerman et al. ( $\leq 4$ баллов) [195]	$\eta^2 = 29,9 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 26,6 \%$ , $p < 0,001^*$	3 (60,0 %)

На Рисунке 2 представлено распределение клинических типов ремиссии в пространстве главных компонент. При проецировании на плоскость вариантов ремиссии видно, что полная ремиссия и субдепрессия находятся на противоположных участках оси абсцисс и не имеют пересечений вдоль главной компоненты. Неполная ремиссия, напротив, частично перекрывается как с состоянием субдепрессии, так и с полной ремиссией. Из этого следует, что неполная ремиссия, являясь промежуточным звеном между полной ремиссией и субдепрессией, является самостоятельным клиническим вариантом ремиссии.

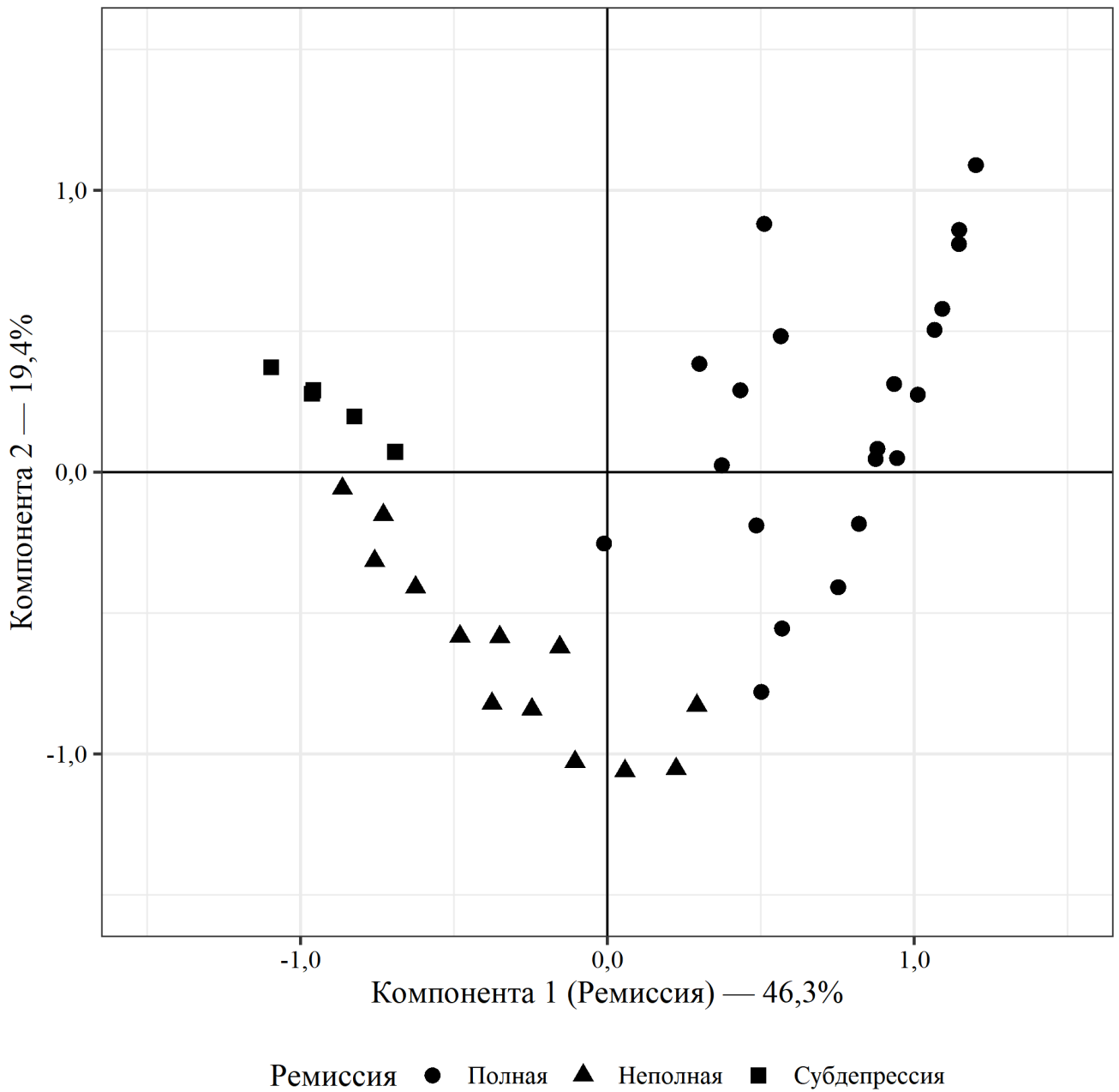


Рисунок 2 – Распределение клинических вариантов ремиссии в пространстве главных компонент

## **3.2. Клинико-функциональная характеристика больных рекуррентной депрессией при различных типах ремиссии**

### **3.2.1. Характеристика пациентов в полной ремиссии**

Всего в группу полной ремиссии отнесено 38 пациентов. Доля лиц мужского пола составила 23,7 %, женского – 76,3 %. Средний возраст в группе составил 34,3 (11,2) лет, давность заболевания – 9,0 [4,2;14,5] лет. В данной группе среднее количество депрессивных фаз составило 4,0 [2,2;6,0]. С момента последнего эпизода депрессии прошло 5,0 [3,2;6,7] месяцев. Не были заняты трудовой или учебной деятельностью 18,4 % пациентов. Оценка резидуальной депрессивной симптоматики по MADRS подтвердила минимальную выраженность симптомов депрессии, которая составила 5,0 [3,0;7,0] баллов, что согласуется с критериями полной ремиссии по E. D. Peselow et al. [146].

В Таблице 9 представлена частота резидуальной симптоматики и её выраженность при полной ремиссии по MADRS. Из полученных результатов следует, что у пациентов наиболее часто встречалась тревожно-астеническая симптоматика и снижение концентрации внимания (>30 %). Реже проявлялись резидуальные симптомы, относящиеся к основным симптомам депрессии, проблемам с ночным сном и идеям самоуничтожения. Наиболее редко встречалось снижение аппетита. У пациентов данной группы не было обнаружено суицидных идей.

В Таблице 10 дана характеристика качества жизни при полной ремиссии. Все параметры качества жизни не выходили за границы нормативных значений у пациентов данной группы. Несмотря на это, у отдельных пациентов встречалось снижение по одному из показателей, но данное снижение не оказывало влияния на общую оценку качества жизни.

Таблица 9 – Характеристика резидуальной депрессивной симптоматики по MADRS при полной ремиссии рекуррентной депрессии (n = 38)

Резидуальные симптомы	Частота (n (%))	Балл (Md [Q1;Q3])
Объективная подавленность	9 (23,7 %)	0,0 [0,0;0,0]
Субъективная подавленность	10 (26,3 %)	0,0 [0,0;0,8]
Внутреннее напряжение	18 (47,4 %)	0,0 [0,0;2,0]
Ухудшение сна	11 (28,9 %)	0,0 [0,0;1,0]
Снижение аппетита	2 (5,3 %)	0,0 [0,0;0,0]
Рассеянность	13 (34,2 %)	0,0 [0,0;1,0]
Апатия	20 (52,6 %)	1,0 [0,0;2,0]
Ангедония	9 (23,7 %)	0,0 [0,0;0,0]
Идеи малоценности	11 (28,9 %)	0,0 [0,0;1,0]
Суицидные мысли	–	0,0 [0,0;0,0]

Таблица 10 – Характеристика качества жизни по SF-36 при полной ремиссии рекуррентной депрессии (n = 38)

Сферы качества жизни	Ниже нормы (n (%))	T-балл (M (σ))	Сравнение с границей нормы
Физическое функционирование	6 (15,8 %)	52,2 (6,8)	U = 672,0, p = 1,000
Рольное функционирование (физическое)	19 (50,0 %)	46,6 (6,7)	U = 443,0, p = 1,000
Интенсивность боли	5 (13,2 %)	53,7 (8,7)	U = 668,0, p = 1,000
Общее состояние здоровья	13 (34,2 %)	49,4 (9,3)	U = 496,0, p = 1,000
Жизненная активность	3 (7,9 %)	53,8 (7,9)	U = 701,0, p = 1,000
Социальное функционирование	14 (36,8 %)	47,4 (8,3)	U = 463,0, p = 1,000
Рольное функционирование (эмоциональное)	18 (47,4 %)	45,6 (8,3)	U = 431,0, p = 1,000
Психическое здоровье	15 (39,5 %)	46,6 (8,5)	U = 439,0, p = 1,000
Физический компонент	4 (10,5 %)	52,5 (6,8)	U = 687,0, p = 1,000
Психологический компонент	19 (50,0 %)	46,2 (9,4)	U = 432,0, p = 1,000

Характеристика социального функционирования при полной ремиссии дана в Таблице 11. В отличие от качества жизни, социальное функционирование при полной ремиссии в целом снижено. Пациенты не испытывали явных проблем со свободой передвижения и самообслуживанием. Контакты с другими людьми и необходимость выполнять ежедневные обязанности по дому вызывают трудности у пациентов. Пациенты, занятые учебной или трудовой деятельностью (31 (81,6 %)), также испытывали ограничения при выполнении возложенных на них обязанностей. Потеря трудовой эффективности проявлялась как в абсентеизме (3,3 [0,6;11,7] % потери времени), так и в презентеизме (13,3 [0,6;20,0] % времени).

Таблица 11 – Характеристика социального функционирования по WHODAS 2.0 при полной ремиссии рекуррентной депрессии (n = 38)

Сферы социального функционирования	Ниже нормы (n (%))	Балл (Md [Q1;Q3])	Сравнение с границей нормы
Познавательные процессы	26 (68,4 %)	15,0 [5,0;19,6]	U = 535,0, p = 0,015
Мобильность	15 (39,5 %)	6,2 [0,0;15,2]	U = 363,0, p = 0,638
Самообслуживание	19 (50,0 %)	4,1 [0,0;10,0]	U = 285,0, p = 0,898
Взаимодействие с другими людьми	24 (63,2 %)	16,7 [0,0;33,6]	U = 594,0, p = 0,001*
Ежедневные домашние действия	29 (76,3 %)	28,5 [10,0;50,0]	U = 651,0, p < 0,001*
Ежедневные трудовые действия	17 (54,8 %)	14,3 [0,0;34,2]	U = 355,0, p = 0,025
Общественная жизнь	35 (92,1 %)	29,2 [17,7;40,6]	U = 726,0, p < 0,001*
Общая дезадаптация	29 (76,3 %)	17,0 [9,7;27,1]	U = 665,0, p < 0,001*

Характеристика когнитивного статуса при полной ремиссии дана в Таблице 12. Когнитивное функционирование пациентов в целом не выходило за пределы нормативных значений. Тем не менее когниции, относящиеся к способности преодолевать интерференцию (называние цветов на нейтральных и эмоциональных стимулах), резко выделяются на фоне других p-значениями.

С одной стороны, данные показатели не достигли принятого уровня значимости. С другой стороны, после процедуры корректировки произошла унификация большинства р-значений, кроме этих двух. Полученные результаты могут указывать на то, что у части пациентов есть снижение скорости переработки эмоциональной информации. О «мягком» снижении данных показателей в группе свидетельствует относительно большая доля пациентов, у которых выявлено формальное несоответствие нормативному диапазону.

Таблица 12 – Характеристика когнитивного функционирования по ВАС-А при полной ремиссии рекуррентной депрессии (n = 38)

Когнитивные функции	Ниже нормы (n (%))	Т-балл (М (σ))	Сравнение с границей нормы
Слухоречевая память	4 (10,5 %)	50,1 (9,5)	U = 690,0, p = 1,000
Оперативная память	14 (36,8 %)	44,5 (11,1)	U = 516,0, p = 1,000
Моторные навыки	21 (55,3 %)	39,2 (13,2)	U = 325,0, p = 0,514
Беглость речи	5 (13,2 %)	51,4 (8,5)	U = 715,0, p = 1,000
Психомоторная скорость	12 (31,6 %)	45,3 (11,6)	U = 538,0, p = 1,000
Навыки планирования	20 (52,6 %)	37,4 (11,6)	U = 292,0, p = 0,275
Скорость чтения	17 (44,7 %)	40,8 (16,8)	U = 394,0, p = 1,000
Называние цветов	19 (50,0 %)	37,4 (11,3)	U = 289,0, p = 0,274
Цветные нейтральные слова	25 (65,8 %)	35,3 (13,3)	U = 224,0, p = 0,055
Цветные эмоциональные слова	24 (63,2 %)	34,1 (14,9)	U = 228,0, p = 0,057
Научение эмоциональное	8 (21,1 %)	50,2 (13,3)	U = 634,0, p = 1,000
Научение нейтральное	5 (13,2 %)	51,8 (11,0)	U = 688,0, p = 1,000
Память эмоциональная	13 (34,2 %)	45,0 (15,4)	U = 512,0, p = 1,000
Память нейтральная	5 (13,2 %)	53,5 (11,6)	U = 699,0, p = 1,000
Распознавание эмоциональное	15 (39,5 %)	36,6 (25,3)	U = 412,0, p = 1,000
Распознавание нейтральное	11 (28,9 %)	43,1 (17,2)	U = 503,0, p = 1,000



### 3.2.2. Характеристика пациентов в неполной ремиссии

В группу неполной ремиссии вошло 19 пациентов. Доля лиц мужского пола составила 21,1 %, женского – 78,9 %. Средний возраст в группе составил 29,6 (9,1) лет, давность заболевания – 7,0 [3,5;11,0] лет. В данной группе среднее количество депрессивных фаз составило 5,0 [3,0;7,0]. С момента последнего эпизода депрессии прошло 6,0 [5,0;8,5] месяцев. Не были заняты трудовой или учебной деятельностью 26,3 % пациентов. Характеристика резидуальной симптоматики по MADRS приведена в Таблице 13.

Таблица 13 – Характеристика резидуальной депрессивной симптоматики по MADRS при неполной ремиссии рекуррентной депрессии (n = 19)

Резидуальные симптомы	Частота (n (%))	Балл (Md [Q1;Q3])
Объективная подавленность	13 (68,4 %)	1,0 [0,0;2,0]
Субъективная подавленность	14 (73,7 %)	1,0 [0,5;2,0]
Внутреннее напряжение	15 (78,9 %)	2,0 [1,0;3,0]
Ухудшение сна	6 (31,6 %)	0,0 [0,0;2,0]
Снижение аппетита	2 (10,5 %)	0,0 [0,0;0,0]
Рассеянность	11 (57,9 %)	1,0 [0,0;3,0]
Апатия	16 (84,2 %)	2,0 [2,0;2,5]
Ангедония	11 (57,9 %)	1,0 [0,0;2,0]
Идеи малоценности	10 (52,6 %)	1,0 [0,0;1,0]
Суицидные мысли	3 (15,8 %)	0,0 [0,0;0,0]

Средняя оценка по MADRS составила 11,0 [9,5;12,5] баллов. У пациентов наиболее часто встречалась астеническая (> 80 %) и резидуальная симптоматика тревожно-депрессивного круга (> 70 %). Выраженность этих резидуальных симптомов также была наибольшей в данной группе. Наиболее редко проявлялись снижение аппетита и мысли о смерти. Частота и выраженность других симптомов значительно варьировала.

Характеристика качества жизни при неполной ремиссии дана в Таблице 14. Формально качество жизни пациентов статистически значимо не отличалось от нормативных показателей. Однако доля пациентов, у которых снижены два компонента психологической составляющей качества жизни, превышала 60 %, что нельзя признать удовлетворительным. Косвенно на снижение качества жизни за счёт психологического компонента указывают резко отличающиеся р-значения от остальных для показателей ролевого функционирования и психического здоровья.

Таблица 14 – Характеристика качества жизни по SF-36 при неполной ремиссии рекуррентной депрессии (n = 19)

Сферы качества жизни	Ниже нормы (n (%))	T-балл (M (σ))	Сравнение с границей нормы
Физическое функционирование	1 (5,3 %)	52,8 (4,3)	U = 188,0, p = 1,000
Ролевое функционирование (физическое)	7 (36,8 %)	45,7 (7,6)	U = 106,0, p = 0,835
Интенсивность боли	8 (42,1 %)	49,6 (8,8)	U = 133,0, p = 1,000
Общее состояние здоровья	8 (42,1 %)	42,9 (9,9)	U = 73,0, p = 0,534
Жизненная активность	9 (47,4 %)	44,3 (9,9)	U = 92,0, p = 0,669
Социальное функционирование	7 (36,8 %)	44,9 (7,2)	U = 90,0, p = 0,669
Ролевое функционирование (эмоциональное)	13 (68,4 %)	41,1 (5,6)	U = 34,0, p = 0,023
Психическое здоровье	12 (63,2 %)	39,6 (8,2)	U = 40,0, p = 0,037
Физический компонент	2 (10,5 %)	51,7 (5,8)	U = 184,0, p = 1,000
Психологический компонент	12 (63,2 %)	38,4 (8,5)	U = 35,0, p = 0,014

Характеристика социального функционирования при неполной ремиссии дана в Таблице 15. У всех пациентов обнаружены трудности при взаимодействии с окружающим миром, несколько реже (> 80 %) встречались проблемы при решении бытовых вопросов и при контакте с окружающими людьми. Учащиеся или работающие (14 (73,7 %)), также испытывали проблемы при выполнении трудовых или учебных обязанностей, что проявлялось в абсентеизме (10,0 [0,6;16,7] % времени) и презентеизме (16,7 [6,7;33,3] % утраты времени).

Таблица 15 – Характеристика социального функционирования по WHODAS 2.0 при неполной ремиссии рекуррентной депрессии (n = 19)

Сферы социального функционирования	Ниже нормы (n (%))	Балл (Md [Q1;Q3])	Сравнение с границей нормы
Познавательные процессы	15 (78,9 %)	15,0 [10,0;30,0]	U = 164,0, p = 0,004*
Мобильность	6 (31,6 %)	6,2 [0,0;12,5]	U = 87,0, p = 0,635
Самообслуживание	11 (57,9 %)	10,0 [0,0;10,0]	U = 98,0, p = 0,536
Взаимодействие с другими людьми	16 (84,2 %)	25,0 [16,7;54,2]	U = 184,0, p < 0,001*
Ежедневные домашние действия	16 (84,2 %)	30,0 [10,0;55,0]	U = 175,0, p = 0,002*
Ежедневные трудовые действия	11 (78,6 %)	28,6 [21,4;42,9]	U = 99,0, p = 0,003*
Общественная жизнь	19 (100,0 %)	33,3 [20,8;54,2]	U = 190,0, p < 0,001*
Общая дезадаптация	18 (94,7 %)	23,6 [18,9;34,4]	U = 188,0, p < 0,001*

Таблица 16 – Характеристика когнитивного функционирования по ВАС-А при неполной ремиссии рекуррентной депрессии (n = 19)

Когнитивные функции	Ниже нормы (n (%))	Т-балл (M (σ))	Сравнение с границей нормы
Слухоречевая память	2 (10,5 %)	50,2 (8,1)	U = 185,0, p = 1,000
Оперативная память	10 (52,6 %)	42,0 (12,1)	U = 108,0, p = 1,000
Моторные навыки	6 (31,6 %)	45,6 (12,2)	U = 144,0, p = 1,000
Беглость речи	1 (5,3 %)	52,3 (8,7)	U = 187,0, p = 1,000
Психомоторная скорость	7 (36,8 %)	45,8 (12,2)	U = 140,0, p = 1,000
Навыки планирования	5 (26,3 %)	43,1 (21,6)	U = 136,0, p = 1,000
Скорость чтения	8 (42,1 %)	45,9 (16,7)	U = 128,0, p = 1,000
Называние цветов	8 (42,1 %)	41,0 (10,3)	U = 119,0, p = 1,000
Цветные нейтральные слова	9 (47,4 %)	40,2 (9,5)	U = 100,0, p = 1,000
Цветные эмоциональные слова	12 (63,2 %)	37,1 (10,5)	U = 62,0, p = 0,298
Научение эмоциональное	7 (36,8 %)	45,8 (13,1)	U = 139,0, p = 1,000
Научение нейтральное	4 (21,1 %)	49,1 (10,2)	U = 171,0, p = 1,000
Память эмоциональная	11 (57,9 %)	38,2 (15,9)	U = 85,0, p = 0,749
Память нейтральная	2 (10,5 %)	50,8 (10,0)	U = 178,0, p = 1,000
Распознавание эмоциональное	13 (68,4 %)	28,7 (18,7)	U = 43,0, p = 0,087
Распознавание нейтральное	2 (10,5 %)	47,3 (11,4)	U = 161,0, p = 1,000

Характеристика когнитивного функционирования при неполной ремиссии дана в Таблице 16. Как и при полной ремиссии, когнитивные функции не выходили за пределы нормативных значений. Несмотря на это, когниции, относящиеся к интерференции внимания (называние цветов) и распознаванию эмоциональной информации, снижены более чем в 60 % случаев. Эти данные могут являться косвенным свидетельством «мягкого» снижения этих когнитивных функций при неполной ремиссии.

### 3.2.3. Характеристика пациентов при субдепрессии

Группа субдепрессивных больных состояла из 24 пациентов. Доля лиц мужского пола составила 25,0 %, женского – 75,0 %. Средний возраст в группе составил 28,8 (10,2) лет, давность заболевания – 8,0 [4,8;11,2] лет. У пациентов данной группы среднее количество депрессивных фаз составило 5,0 [2,8;6,2]. С момента последнего эпизода депрессии прошло 4,8 [2,0;5,3] месяцев. Не были заняты трудовой или учебной деятельностью 16,7 % пациентов. Средний балл по MADRS превышает пороговые значения для определения ремиссии (19,5 [18,0;20,0] баллов). Тем не менее несоответствие временным критериям депрессивных проявлений (двухнедельный период стойких проявлений симптомов) не позволило оценить состояние пациентов как депрессивное. В Таблице 17 представлена частота резидуальной симптоматики у пациентов и их выраженность по MADRS.

Согласно полученным при помощи MADRS оценкам, для пациентов с субдепрессией наиболее характерна повышенная утомляемость, которая сочеталась со снижением настроения и идеями малоценности (> 90 %). Ангедония, внешние проявления гипотимии, тревога и когнитивные нарушения встречались несколько реже, но в большом числе случаев ( $\geq 75$  %).

Таблица 17 – Характеристика резидуальной депрессивной симптоматики по MADRS при субдепрессии рекуррентной депрессии (n = 24)

Резидуальные симптомы	Частота (n (%))	Балл (Md [Q1;Q3])
Объективная подавленность	21 (87,5 %)	2,0 [1,0;2,0]
Субъективная подавленность	22 (91,7 %)	2,0 [2,0;3,0]
Внутреннее напряжение	19 (79,2 %)	2,0 [1,0;3,0]
Ухудшение сна	14 (58,3 %)	1,5 [0,0;3,0]
Снижение аппетита	10 (41,7 %)	0,0 [0,0;2,0]
Рассеянность	18 (75,0 %)	2,5 [0,8;3,0]
Апатия	23 (95,8 %)	3,0 [2,8;4,0]
Ангедония	20 (83,3 %)	2,0 [1,8;3,0]
Идеи малоценности	22 (91,7 %)	2,0 [2,0;3,0]
Суицидные мысли	12 (50,0 %)	0,5 [0,0;2,0]

Таблица 18 – Характеристика качества жизни по SF-36 у пациентов с субдепрессией (n = 24)

Сферы качества жизни	Ниже нормы (n (%))	T-балл (M (σ))	Сравнение с границей нормы
Физическое функционирование	7 (29,2 %)	45,6 (10,0)	U = 201,0, p = 0,930
Рольное функционирование (физическое)	18 (75,0 %)	39,6 (9,5)	U = 63,0, p = 0,009
Интенсивность боли	13 (54,2 %)	42,7 (9,8)	U = 100,0, p = 0,084
Общее состояние здоровья	17 (70,8 %)	39,7 (10,0)	U = 44,5, p = 0,009
Жизненная активность	19 (79,2 %)	37,9 (8,8)	U = 48,0, p = 0,003*
Социальное функционирование	22 (91,7 %)	34,8 (8,4)	U = 9,0, p < 0,001*
Рольное функционирование (эмоциональное)	21 (87,5 %)	32,2 (10,1)	U = 12,0, p < 0,001*
Психическое здоровье	23 (95,8 %)	30,1 (9,0)	U = 1,0, p < 0,001*
Физический компонент	8 (33,3 %)	47,3 (9,1)	U = 203,0, p = 0,936
Психологический компонент	23 (95,8 %)	28,8 (8,5)	U = 1,0, p < 0,001*

В Таблице 18 продемонстрировано, что качество жизни пациентов в субдепрессивном состоянии характеризовалось снижением всех компонентов

психологического качества жизни. Кроме этих показателей, близки к уровню статистически значимой разницы с нормой два показателя физической составляющей качества жизни: ролевое функционирование и общее состояние здоровья.

Характеристика социального функционирования дана в Таблице 19. Социальное функционирование субдепрессивных пациентов снижено во всех сферах. Наибольшие проблемы у пациентов возникали при выполнении рутинной домашней работы и при социальном взаимодействии. В отличие от других групп больных, у пациентов данной группы выявлены затруднения при самообслуживании и проявлении физической активности. Этот результат согласуется с данными, полученными при анализе качества жизни больных в субдепрессии, так как нарушения физического функционирования у данных больных соматической патологией не объясняется, так как из исследования исключались пациенты с актуальной соматической патологией или другим медицинским состоянием, которое могло влиять на оценки качества жизни и социального функционирования. Занятые пациенты (20 (83,3 %)) испытывали трудности при исполнении профессиональных обязанностей. Выраженность абсентеизма составила 10,0 [0,6;13,3] % потери времени, презентеизма – 28,3 [13,3;52,5] % времени.

Характеристика когнитивного функционирования представлена в Таблице 20. При субдепрессивном состоянии выявлено объективное снижение устойчивости к интерференции, что проявляется в неудовлетворительном выполнении теста называния цвета при эмоционально нейтральном стимуле. Тенденция к снижению наблюдалась при выполнении того же задания с эмоциональными и абстрактными стимулами. Остальные когнитивные показатели статистически значимо не выходили за пределы нормы.

Таблица 19 – Характеристика социального функционирования по WHODAS 2.0 при субдепрессии рекуррентной депрессии (n = 24)

Сферы социального функционирования	Ниже нормы (n (%))	Балл (Md [Q1;Q3])	Сравнение с границей нормы
Познавательные процессы	22 (91,7 %)	26,6 [20,0;60,0]	U = 295,0, p < 0,001*
Мобильность	19 (79,2 %)	20,7 [14,9;43,8]	U = 281,0, p < 0,001*
Самообслуживание	18 (75,0 %)	18,4 [6,7;40,0]	U = 249,0, p = 0,002*
Взаимодействие с другими людьми	23 (95,8 %)	50,4 [33,3;83,3]	U = 298,0, p < 0,001*
Ежедневные домашние действия	24 (100,0 %)	70,0 [40,0;90,0]	U = 300,0, p < 0,001*
Ежедневные трудовые действия	18 (90,0 %)	50,0 [35,9;64,3]	U = 207,0, p < 0,001*
Общественная жизнь	24 (100,0 %)	42,8 [29,2;59,4]	U = 300,0, p < 0,001*
Общая дезадаптация	24 (100,0 %)	40,1 [28,9;55,2]	U = 300,0, p < 0,001*

Таблица 20 – Характеристика когнитивного функционирования по ВАС-А при субдепрессии рекуррентной депрессии (n = 24)

Когнитивные функции	Ниже нормы (n (%))	Т-балл (M (σ))	Сравнение с границей нормы
Слухоречевая память	4 (16,7 %)	48,7 (12,1)	U = 244,0, p = 1,000
Оперативная память	13 (54,2 %)	39,6 (12,9)	U = 140,0, p = 0,699
Моторные навыки	14 (58,3 %)	36,7 (16,1)	U = 107,0, p = 0,256
Беглость речи	3 (12,5 %)	49,8 (8,9)	U = 276,0, p = 1,000
Психомоторная скорость	11 (45,8 %)	40,4 (17,0)	U = 164,0, p = 0,976
Навыки планирования	9 (37,5 %)	40,3 (17,6)	U = 173,0, p = 0,999
Скорость чтения	11 (45,8 %)	43,0 (13,9)	U = 188,0, p = 1,000
Называние цветов	14 (58,3 %)	33,4 (13,6)	U = 86,0, p = 0,090
Цветные нейтральные слова	19 (79,2 %)	30,6 (10,8)	U = 27,0, p = 0,002*
Цветные эмоциональные слова	16 (66,7 %)	30,9 (11,4)	U = 50,0, p = 0,010
Научение эмоциональное	5 (20,8 %)	51,2 (10,4)	U = 275,0, p = 1,000
Научение нейтральное	6 (25,0 %)	48,9 (12,8)	U = 250,0, p = 1,000
Память эмоциональная	9 (37,5 %)	42,2 (16,1)	U = 196,0, p = 1,000
Память нейтральная	8 (33,3 %)	46,8 (13,0)	U = 228,0, p = 1,000
Распознавание эмоциональное	7 (29,2 %)	42,5 (19,4)	U = 197,0, p = 1,000
Распознавание нейтральное	8 (33,3 %)	40,2 (19,0)	U = 172,0, p = 0,999

### 3.3. Сравнительная клинико-функциональная характеристика пациентов при различных типах ремиссии

Межгрупповой анализ выраженности резидуальной симптоматики по MADRS осуществлялся при помощи логистической регрессии с упорядоченным выбором. Результаты межгруппового сравнения приведены в Таблице 21.

Таблица 21 – Межгрупповое сравнение резидуальной симптоматики по MADRS при различных типах ремиссии рекуррентной депрессии

Резидуальные симптомы	Значимость модели	Полная ремиссия– субдепрессия (b(se))	Полная ремиссия– неполная ремиссия (b(se))	Неполная ремиссия– субдепрессия (b(se))
Объективная подавленность	$\chi^2 = 27,7(2)$ , $p < 0,001^*$	$-3,01(0,58)$ , $p < 0,001^*$	$-2,06(0,59)$ , $p < 0,001^*$	$-0,95(0,58)$ , $p = 0,101$
Субъективная подавленность	$\chi^2 = 38,6(2)$ , $p < 0,001^*$	$-3,95(0,64)$ , $p < 0,001^*$	$-2,41(0,60)$ , $p < 0,001^*$	$-1,54(0,60)$ , $p = 0,010$
Внутреннее напряжение	$\chi^2 = 14,0(2)$ , $p = 0,001^*$	$-1,74(0,51)$ , $p = 0,002^*$	$-1,50(0,52)$ , $p = 0,006$	$-0,24(0,54)$ , $p = 0,658$
Ухудшение сна	$\chi^2 = 6,1(2)$ , $p = 0,047$	–	–	–
Снижение аппетита	$\chi^2 = 10,7(2)$ , $p = 0,006$	–	–	–
Рассеянность	$\chi^2 = 15,9(2)$ , $p < 0,001^*$	$-2,08(0,52)$ , $p < 0,001^*$	$-1,11(0,55)$ , $p = 0,062$	$-0,97(0,57)$ , $p = 0,088$
Апатия	$\chi^2 = 36,0(2)$ , $p < 0,001^*$	$-3,56(0,60)$ , $p < 0,001^*$	$-1,93(0,55)$ , $p < 0,001^*$	$-1,63(0,57)$ , $p = 0,005^*$
Ангедония	$\chi^2 = 28,3(2)$ , $p < 0,001^*$	$-3,12(0,59)$ , $p < 0,001^*$	$-1,59(0,57)$ , $p = 0,008$	$-1,54(0,58)$ , $p = 0,008$
Идеи малоценности	$\chi^2 = 30,5(2)$ , $p < 0,001^*$	$-3,38(0,62)$ , $p < 0,001^*$	$-0,87(0,55)$ , $p = 0,115$	$-2,51(0,64)$ , $p < 0,001^*$
Суицидные мысли	$\chi^2 = 5,6(1)$ , $p = 0,020$	–	–	–

В ходе сравнения выраженности резидуальной симптоматики были получены следующие результаты. Снижение аппетита, нарушения сна характеризовались равной выраженностью среди изучаемых подгрупп. Выраженность симптомов внутреннего напряжения, нарушений концентрации внимания и ангедонии при полной ремиссии была значимо ниже, чем при



субдепрессии. Пациенты в неполной ремиссии занимали промежуточное положение между двумя группами и значимо не отличались от них.

Проявления апатии в виде утомляемости и затруднений чем-либо заниматься явно связаны с типом ремиссии. Так, при полной ремиссии данный симптом имел наименьшую выраженность, в связи с чем выявлены значимые различия с двумя другими группами. Пациенты с неполной ремиссией имели меньшую выраженность данного резидуального симптома по сравнению с пациентами в субдепрессии.

Признаки гипотимии менее всего выражены у пациентов в полной ремиссии, что достоверно отличало их как от пациентов в неполной ремиссии, так и от субдепрессивных пациентов. Выраженность идей малоценности была достоверно выше при субдепрессии в сравнении с пациентами в ремиссии (как полной, так и неполной).

Так как при полной ремиссии не было выявлено никаких суицидных идей, эта группа была исключена из анализа по данному резидуальному симптому. В ходе проведённого межгруппового анализа между пациентами в неполной ремиссии и субдепрессии не было выявлено статистически значимой разницы по выраженности суицидных идей.

Для сравнительного анализа качества жизни также использовалась логистическая регрессия с упорядоченным выбором. Результаты межгруппового анализа приведены в Таблице 22. Физический компонент качества жизни не отличался между группами. Несмотря на это, в трёх компонентах данного домена наблюдалась статистически значимая разница между пациентами в полной ремиссии и субдепрессии: физическое функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья были выше при полной ремиссии. Пациенты в неполной ремиссии занимали промежуточное положение по данным показателям и статистически значимо не отличаются от двух других групп.

Психологическая сфера качества жизни, напротив, значимо различалась между группами. Так, итоговый психологический компонент в обеих подгруппах ремиссии был статистически значимо выше, чем в подгруппе субдепрессивных.

Различия между пациентами в полной и неполной ремиссии по данному показателю находились на границе статистической значимости. Результат свидетельствует о сопоставимом уровне качества жизни при полной и неполной ремиссии.

Таблица 22 – Межгрупповое сравнение качества жизни по SF-36 при ремиссии рекуррентной депрессии

Сферы качества жизни	Значимость модели	Полная ремиссия– субдепрессия (b(se))	Полная ремиссия– неполная ремиссия (b(se))	Неполная ремиссия– субдепрессия (b(se))
Физическое функционирование	$\chi^2 = 13,0(2)$ , $p = 0,002^*$	1,70(0,49), $p = 0,002^*$	0,22(0,49), $p = 0,645$	1,48(0,54), $p = 0,009$
Ролевое функционирование (физическое)	$\chi^2 = 9,4(2)$ , $p = 0,010$	–	–	–
Интенсивность боли	$\chi^2 = 17,3(2)$ , $p < 0,001^*$	2,08(0,50), $p < 0,001^*$	0,98(0,51), $p = 0,056$	1,10(0,55), $p = 0,056$
Общее состояние здоровья	$\chi^2 = 13,7(2)$ , $p = 0,001^*$	1,78(0,49), $p < 0,001^*$	0,97(0,50), $p = 0,079$	0,81(0,55), $p = 0,139$
Жизненная активность	$\chi^2 = 31,9(2)$ , $p < 0,001^*$	3,10(0,56), $p < 0,001^*$	1,76(0,53), $p = 0,002^*$	1,34(0,58), $p = 0,020$
Социальное функционирование	$\chi^2 = 25,2(2)$ , $p < 0,001^*$	2,67(0,54), $p < 0,001^*$	0,50(0,49), $p = 0,308$	2,17(0,59), $p < 0,001^*$
Ролевое функционирование (эмоциональное)	$\chi^2 = 26,2(2)$ , $p < 0,001^*$	2,91(0,57), $p < 0,001^*$	0,98(0,48), $p = 0,041$	1,93(0,58), $p = 0,001^*$
Психическое здоровье	$\chi^2 = 32,4(2)$ , $p < 0,001^*$	3,16(0,56), $p < 0,001^*$	1,39(0,51), $p = 0,006$	1,77(0,57), $p = 0,003^*$
Физический компонент	$\chi^2 = 8,0(2)$ , $p = 0,018$	–	–	–
Психологический компонент	$\chi^2 = 34,0(2)$ , $p < 0,001^*$	3,27(0,56), $p < 0,001^*$	1,40(0,51), $p = 0,006$	1,87(0,58), $p = 0,002^*$

Детальный анализ психологического качества жизни показал, что неполная ремиссия имеет сходство как с полной ремиссией, так и с субдепрессией. Показатель жизненной активности при полной ремиссии был значимо выше по сравнению с двумя другими подгруппами, которые не различались между собой. Социальное функционирование, ролевое функционирование (эмоциональное) и психическое здоровье достоверно ниже при субдепрессивном состоянии, в то

время как пациенты в ремиссии не различались между собой. Стоит отметить, что разница в оценках психического здоровья между пациентами в полной и неполной ремиссии близка к статистически значимой.

Для анализа социального функционирования и потерь трудовой эффективности использовалась бета-регрессия. Результат сравнения социального функционирования и трудоспособности приведён в Таблице 23.

Таблица 23 – Межгрупповое сравнение социального функционирования и трудоспособности по WHODAS 2.0 при ремиссии рекуррентной депрессии

Сферы социального функционирования	Значимость модели	Полная ремиссия– субдепрессия (b(se))	Полная ремиссия– неполная ремиссия (b(se))	Неполная ремиссия– субдепрессия (b(se))
Познавательные процессы	$\chi^2 = 22,9(2)$ , $p < 0,001^*$	-0,22(0,04), $p < 0,001^*$	-0,05(0,04), $p = 0,211$	-0,17(0,05), $p = 0,001^*$
Мобильность	$\chi^2 = 15,5(2)$ , $p < 0,001^*$	-0,19(0,05), $p < 0,001^*$	-0,01(0,04), $p = 0,880$	-0,18(0,05), $p = 0,001^*$
Самообслуживание	$\chi^2 = 7,6(2)$ , $p = 0,028$	–	–	–
Взаимодействие с другими людьми	$\chi^2 = 22,6(2)$ , $p < 0,001^*$	-0,33(0,06), $p < 0,001^*$	-0,12(0,06), $p = 0,059$	-0,21(0,08), $p = 0,010$
Ежедневные домашние действия	$\chi^2 = 25,9(2)$ , $p < 0,001^*$	-0,38(0,07), $p < 0,001^*$	-0,03(0,07), $p = 0,691$	-0,35(0,08), $p < 0,001^*$
Ежедневные трудовые действия	$\chi^2 = 13,1(2)$ , $p = 0,002^*$	-0,26(0,07), $p < 0,001^*$	-0,10(0,07), $p = 0,158$	-0,16(0,09), $p = 0,091$
Общественная жизнь	$\chi^2 = 16,1(2)$ , $p < 0,001^*$	-0,20(0,05), $p < 0,001^*$	-0,08(0,05), $p = 0,099$	-0,12(0,06), $p = 0,053$
Общая дезадаптация	$\chi^2 = 34,6(2)$ , $p < 0,001^*$	-0,25(0,04), $p < 0,001^*$	-0,07(0,04), $p = 0,067$	-0,18(0,04), $p < 0,001^*$
Абсентеизм	$\chi^2 = 1,6(2)$ , $p = 0,444$	–	–	–
Презентеизм	$\chi^2 = 6,6(2)$ , $p = 0,042$	–	–	–

В ходе межгруппового сравнения выявлены показатели, которые статистически значимо не различаются между подгруппами. К ним относятся навыки самообслуживания, для работающих – абсентеизм и презентеизм. По всем остальным параметрам установлено статистически значимое превосходство социального функционирования при полной ремиссии над субдепрессией. Также по всем показателям не выявлено различий между полной ремиссией и неполной.

В целом общий уровень социальной дезадаптации при неполной ремиссии ниже, чем при субдепрессии. Это проявляется лучшей функциональной сохранностью в сфере познавательных процессов, мобильности, ведения домашнего хозяйства. Тем не менее не выявлено статистически значимой разницы между неполной ремиссией и субдепрессией по таким сферам социального функционирования как взаимодействие с людьми, выполнение трудовых обязанностей (для занятых), участие в общественной жизни.

Межгрупповой анализ когнитивных функций производился логистической регрессией с упорядоченным выбором. В ходе анализа установлено, что когнитивное функционирование между группами статистически значимо не различается, что продемонстрировано в Таблице 24. В связи с полученным результатом можно заключить, что когнитивное функционирование при ремиссии характеризуется однородностью вне зависимости от клинического варианта.

Таблица 24 – Межгрупповое сравнение когнитивных функций по ВАС-А при ремиссии рекуррентной депрессии

Когнитивные функции	Значимость модели	Когнитивные функции	Значимость модели
Слухоречевая память	$\chi^2 = 0,0(2), p = 0,977$	Цветные нейтральные слова	$\chi^2 = 7,4(2), p = 0,219$
Оперативная память	$\chi^2 = 2,5(2), p = 0,575$	Цветные эмоциональные слова	$\chi^2 = 1,5(2), p = 0,647$
Моторные навыки	$\chi^2 = 4,4(2), p = 0,364$	Научение эмоциональное	$\chi^2 = 2,0(2), p = 0,596$
Беглость речи	$\chi^2 = 0,4(2), p = 0,875$	Научение нейтральное	$\chi^2 = 1,8(2), p = 0,596$
Психомоторная скорость	$\chi^2 = 1,4(2), p = 0,647$	Память эмоциональная	$\chi^2 = 3,0(2), p = 0,504$
Навыки планирования	$\chi^2 = 6,3(2), p = 0,234$	Память нейтральная	$\chi^2 = 4,3(2), p = 0,364$
Скорость чтения	$\chi^2 = 1,1(2), p = 0,706$	Распознавание эмоциональное	$\chi^2 = 7,2(2), p = 0,219$
Называние цветов	$\chi^2 = 3,9(2), p = 0,453$	Распознавание нейтральное	$\chi^2 = 1,0(2), p = 0,709$

### 3.4. Формализация критериев качества ремиссии

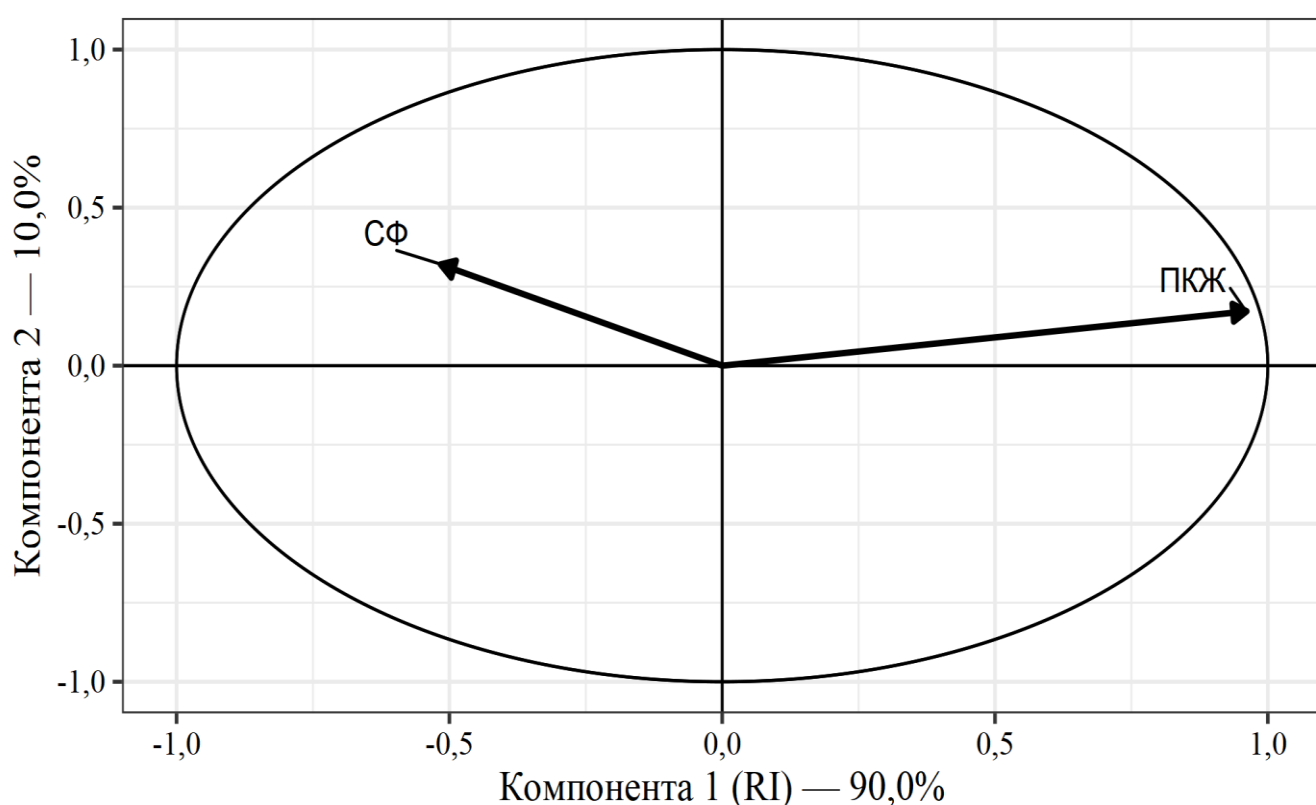
#### 3.4.1. Индекс восстановления – количественная характеристика качества ремиссии

Полученные результаты свидетельствуют, что пациенты с рекуррентной депрессией, соответствовавшие критериям ремиссии по МКБ-10 являются гетерогенной группой, включающей состояния полной ремиссии, неполной ремиссии, субдепрессии. При полной ремиссии выявлялись пациенты, у которых снижены различные компоненты социального функционирования, качества жизни и когнитивных функций. Также не во всех случаях функциональные характеристики пациентов при полной ремиссии отличались от неполной ремиссии, которая, в свою очередь, не во всём отличалась от субдепрессивного состояния. Таким образом, сведение оценки качества ремиссии к оценке наличия и структуры резидуальной симптоматики не позволяет корректно и полно оценить ремиссию, ограничивает представление о жизнедеятельности пациента вне обострения рекуррентной депрессии. Необходим дополнительный показатель, характеризующий ремиссию.

Для поставленной цели наиболее подходит RI, так как данный показатель оценивается независимо от текущей выраженности резидуальной симптоматики и включает в себя только оценку социального функционирования и качества жизни. Так как в основе вычислений RI лежат качество жизни и социальное функционирование [180], в текущей работе использовались психологический компонент качества жизни (SF-36) и общая дезадаптация по WHODAS 2.0. Невключение в расчёт RI физического компонента качества жизни связано с отсутствием статистически значимой межгрупповой разницы по данному показателю.

Для вычисления RI использовался метод главных компонент. Всего было получено 2 компоненты. RI соответствовал первой компоненте, характеризовался нормальным распределением ( $W = 1,0$ ,  $p = 0,175$ ) со средним баллом 0,00 (0,55).

Большее значение по индексу соответствовало лучшему функциональному состоянию пациента. Величины социальной дезадаптации ( $\eta^2 = 72,2\%$ ,  $p < 0,001^*$ ) и психологического компонента качества жизни ( $\eta^2 = 96,9\%$ ,  $p < 0,001^*$ ) статистически значимо ассоциированы с показателем RI. На Рисунке 3 представлена проекция вклада функциональной дезадаптации и качества жизни на RI.



Примечание: ПКЖ — психологический компонент качества жизни (SF-36),  
СФ — общий балл социальной дезадаптации (WHODAS 2.0), RI — индекс восстановления

Рисунок 3 – Проекция психологического компонента качества жизни и социального функционирования на индекс восстановления

Для дальнейших расчётов использовались значения главной компоненты, так как в ней содержится большая часть информации (90,0 % объяснённой дисперсии). Обоснование количественной оценки функционального статуса пациентов в ремиссии позволило точно сформулировать критерии функциональной ремиссии.

Ремиссия считалась функциональной в случае соответствия порогу нормы в 45 Т-баллов по психологическому компоненту качества жизни и 8 баллам по WHODAS 2.0 в координатах RI. Соотношение клинической и функциональной характеристик ремиссии представлено в Таблице 25.

Таблица 25 – Сопоставление клинической и функциональной характеристик ремиссии рекуррентной депрессии

Ремиссия	Нефункциональная (n (%))	Функциональная (n (%))	Статистика критерия
Полная	21 (55,3 %)	17 (44,7 %)	$\chi^2 = 16,9(2), p < 0,001^*$
Неполная	16 (84,2 %)	3 (15,8 %)	–
Субдепрессия	24 (100,0 %)	0 (0,0 %)	–

В ходе оценки соотношения типа ремиссии и функционального состояния установлено, что функциональная ремиссия формировалась преимущественно при полной ремиссии. Также установлено, что при субдепрессивном состоянии функциональная ремиссия не встречалась. Данное обстоятельство является косвенным подтверждением валидности полученного показателя. Стоит отметить, что у небольшой доли пациентов при неполной ремиссии была выявлена функциональная ремиссия. Так как количество таких наблюдений крайне мало (всего три пациента), возможно существование данной подгруппы связано с погрешностью измерений исследуемых параметров.

Из полученных данных следует, что функциональная ремиссия – это, преимущественно, полная ремиссия. В то же время не всякая полная ремиссия являлась функциональной. Это позволило проверить гипотезу о том, что ремиссию следует называть качественной только в случае, если она полная и функциональная одновременно, что ассоциировано с меньшим риском обострения.

Для проверки гипотезы было выполнено проспективное наблюдение за пациентами в течение одного года с момента осмотра. Оценка риска обострения базировалась на различных подходах к определению ремиссии. Первый подход

основывался на разделении ремиссии на полную и неполную, в качестве группы сравнения выступали субдепрессивные пациенты. Во втором подходе полная и неполная ремиссии объединялись и сравнивались с субдепрессивной группой. В третьем подходе пациенты в ремиссии группировались по их функциональному статусу, субдепрессивные больные исключались из анализа. В четвёртом подходе учитывался и клинический, и функциональный статус ремиссии. Распределение обострений или рецидивов в зависимости от выбранного подхода представлено в Таблице 26.

Таблица 26 – Характеристика исхода ремиссии рекуррентной депрессии в течение 12-и месяцев с момента наблюдения

Ремиссия	Доля не обострившихся (n (%))	Доля обострившихся (n (%))	Время обострения, месяц (Md [Q1;Q3])
Развёрнуто:	–	–	–
Полная	17 (44,7 %)	21 (55,3 %)	4,0 [3,0;8,0]
Субдепрессия	2 (8,3 %)	22 (91,7 %)	2,0 [0,0;2,8]
Неполная	7 (36,8 %)	12 (63,2 %)	3,0 [0,0;5,2]
Клинически:	–	–	–
Субдепрессия	2 (8,3 %)	22 (91,7 %)	2,0 [0,0;2,8]
Полная + Неполная	24 (42,1 %)	33 (57,9 %)	3,0 [3,0;7,0]
Функциональная:	–	–	–
Нет	10 (27,0 %)	27 (73,0 %)	3,0 [3,0;5,5]
Да	14 (70,0 %)	6 (30,0 %)	5,5 [0,8;8,0]
Функциональная и полная:	–	–	–
Нет	12 (30,0 %)	28 (70,0 %)	3,0 [2,2;5,2]
Да	12 (70,6 %)	5 (29,4 %)	8,0 [3,0;8,0]

Для количественной оценки риска обострения за 12 месяцев была применена логистическая регрессия. Модели 1–2 включали в себя 81 пациента, модели 3–5 – 57 пациентов (исключена субдепрессивная группа). В первой модели оценивался риск обострения в зависимости от полученной категоризации



ремиссии: «полная – неполная – субдепрессия». Во второй модели оценивался риск между пациентами в ремиссии и субдепрессии. В третьей модели сравнивался риск обострения между полной и неполной ремиссиями. В четвертой модели анализировалась связь риска с функциональным состоянием пациентов, в пятой модели – с комбинацией функциональной и полной ремиссий пациентов. Все модели составлены с учётом максимального соответствия моделям, полученным авторами RI [180]. Результаты моделирования представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Оценка риска обострения в зависимости от характеристики ремиссии рекуррентной депрессии в течение 12-и месяцев наблюдения

Параметры модели	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5
Ремиссия:	Полная	Полная + неполная	Полная	Функциональная	Функциональная + полная
Константа (b(se))	-0,21(0,33) [p = 0,517]	-0,32(0,27) [p = 0,235]	-0,21(0,33) [p = 0,517]	0,85(0,49) [p = 0,082]	0,88(0,53) [p = 0,100]
Субдепрессия (b(se))	2,19(0,81) [p = 0,007]	2,08(0,79) [p = 0,008]	–	–	–
Неполная (b(se))	0,33(0,58) [p = 0,570]	–	0,33(0,58) [p = 0,570]	–	–
Нефункциональная (b(se))	–	–	–	1,84(0,61) [p = 0,003*]	–
Нефункциональная или неполная (b(se))	–	–	–	–	1,72(0,63) [p = 0,007]
Значимость модели	$\chi^2 = 7,3(2)$ , p = 0,026	$\chi^2 = 7,0(1)$ , p = 0,008	$\chi^2 = 0,3(1)$ , p = 0,570	$\chi^2 = 9,0(1)$ , p = 0,003*	$\chi^2 = 7,4(1)$ , p = 0,007
AIC	97,03	95,36	81,27	71,62	73,47
Параметры/остатки	3/78	2/79	2/55	2/55	2/55

Только в модели 4 был преодолен предустановленный уровень значимости. Также были сформулированы предварительные выводы о прогностической ценности характеристик ремиссии. AIC модели 2 ниже, чем AIC модели 1, из чего следует, что модель 2 превосходит модель 1. Из модели 2 следует, что пациенты в субдепрессии имели больший риск обострения, чем пациенты в ремиссии в целом. Отсутствие разницы в риске обострения между полной и неполной ремиссиями косвенно подтверждается статистической незначимостью модели 3.

В ряду моделей 3–5 наименьший АІС у модели 4, из чего следует, что функциональный статус пациентов является ключевой характеристикой для прогнозирования рецидива. Смешивание функционального статуса с клиническим, предварительно, ухудшает качество модели. Для проверки предварительных выводов была выполнена оценка риска обострения с учётом времени его наступления (регрессия Кокса). Данные выполненного анализа по тем же пяти моделям представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Оценка риска обострения в зависимости от времени и характеристики ремиссии рекуррентной депрессии

Параметры модели	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5
Ремиссия:	Полная	Полная + неполная	Полная	Функциональная	Функциональная + полная
Субдепрессия (b(se))	1,51(0,32) [p < 0,001*]	1,37(0,29) [p < 0,001*]	–	–	–
Неполная (b(se))	0,40(0,36) [p = 0,267]	–	0,42(0,36) [p = 0,250]	–	–
Нефункциональная (b(se))	–	–	–	1,40(0,46) [p = 0,002*]	–
Нефункциональная или неполная (b(se))	–	–	–	–	1,43(0,49) [p = 0,004*]
Значимость модели	$\chi^2 = 20,9(2)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 19,7(1)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 1,3(1)$ , p = 0,260	$\chi^2 = 11,7(1)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 11,1(1)$ , p < 0,001*
АІС	389,73	388,92	225,69	215,22	215,84
Качество модели	R <sup>2</sup> = 0,23	R <sup>2</sup> = 0,22	R <sup>2</sup> = 0,02	R <sup>2</sup> = 0,19	R <sup>2</sup> = 0,18
Обострения (n (%))	55 (67,9 %)	55 (67,9 %)	33 (57,9 %)	33 (57,9 %)	33 (57,9 %)

Предварительно сформулированный вывод подтвердился. Так, существует статистически значимая разница в риске обострения между пациентами в ремиссии и субдепрессии (модель 2), в то время как разницы между пациентами в полной и неполной ремиссии нет (модели 1 и 3). У пациентов в ремиссии риск обострения зависит либо от функциональной характеристики ремиссии (модель 4) либо от её качества (модель 5). Так как АІС модели 4 меньше, чем у модели 5, ей следует отдать предпочтение в оценке риска обострения при ремиссии.

Для окончательного прояснения роли функционального состояния пациентов в прогнозировании риска обострения был выполнен анализ

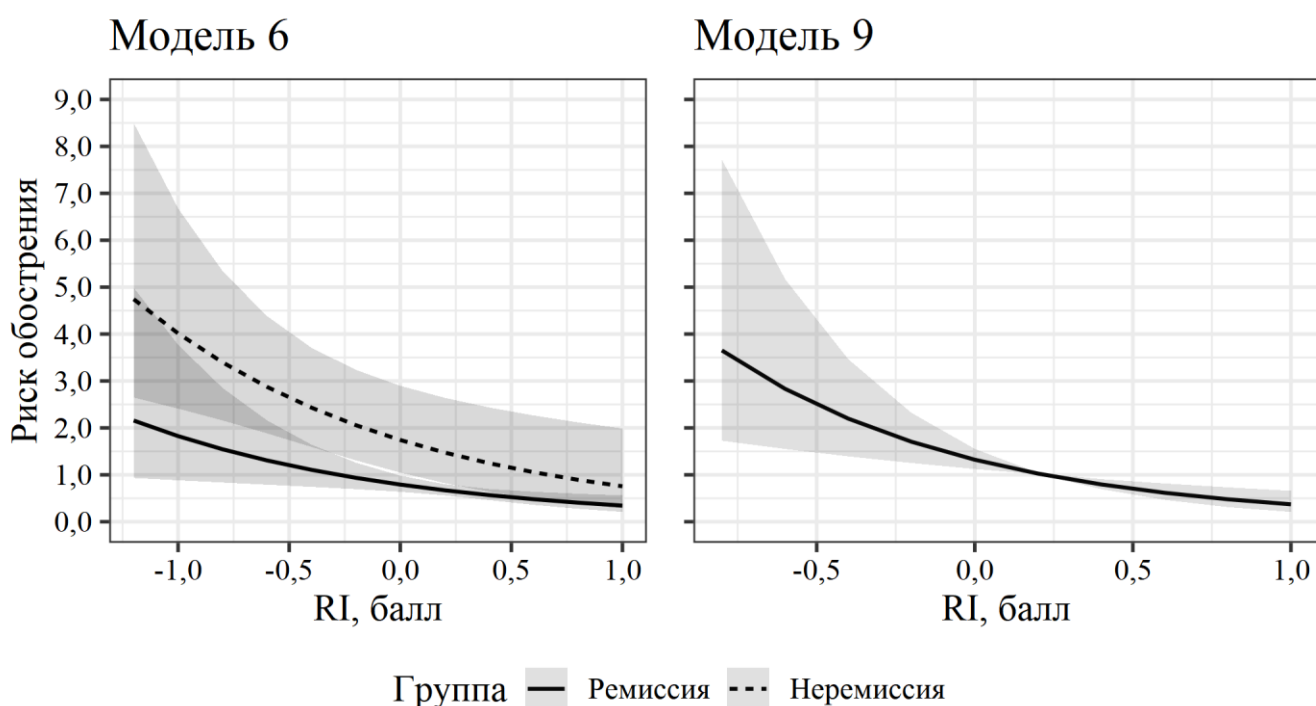
«выживаемости», с использованием непосредственно RI в качестве предиктора обострения. Модель 6 содержит в себе два предиктора обострения: RI и принадлежность к ремиссии или субдепрессии. В модели 7 только один предиктор – RI. Расчёт моделей производился на полной выборке (81 пациент). В модели 8 анализировался риск обострения в зависимости от RI и клинической характеристики ремиссии (полная или неполная). В модели 9, как и в модели 7, в качестве предиктора выступал только RI. Модели 8–9 выполнены на 57 пациентах. Характеристики моделей 6–9 приведены в Таблице 29.

Все представленные модели статистически значимо отличались от нулевых моделей. В модели 6 коэффициент регрессии, связывающий клиническое состояние пациентов с обострением статистически не значим. Однако удаление незначимого коэффициента приводит к увеличению AIC, что показано на модели 7. В этой связи следует отдать предпочтение модели 6, в которой риск обострения связан с нарушением функционального статуса и клиническим состоянием. Сохранение незначимого коэффициента в модели можно объяснить необходимостью учёта влияния резидуальной симптоматики на риск обострения при MADRS > 14 баллов.

Таблица 29 – Оценка риска обострения в зависимости от времени, функционального статуса и клинической характеристики ремиссии рекуррентной депрессии

Параметры модели	Модель 6	Модель 7	Модель 8	Модель 9
Ремиссия:	Полная + неполная	–	Полная	–
RI (b(se))	-0,84(0,30) [p = 0,005*]	-1,19(0,25) [p < 0,001*]	-1,32(0,42) [p = 0,001*]	-1,27(0,37) [p < 0,001*]
Субдепрессия (b(se))	0,79(0,37) [p = 0,033]	–	–	–
Неполная (b(se))	–	–	-0,12(0,40) [p = 0,769]	–
Значимость модели	$\chi^2 = 27,7(2)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 23,2(1)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 11,3(2)$ , p = 0,004*	$\chi^2 = 11,2(1)$ , p < 0,001*
AIC	382,93	385,34	217,70	215,79
Качество модели	R <sup>2</sup> = 0,29	R <sup>2</sup> = 0,25	R <sup>2</sup> = 0,18	R <sup>2</sup> = 0,18
Обострения (n (%))	55 (67,9 %)	55 (67,9 %)	33 (57,9 %)	33 (57,9 %)

В паре моделей 8 и 9 ситуация обратная. Как и в модели 3, не выявлено статистически значимой разницы в риске обострения между полной и неполной ремиссиями. При исключении данного фактора (модель 9) психосоциальный фактор остался статистически значимым и АИС модели уменьшился. В связи с этим предпочтительной моделью является модель 9. Таким образом, гипотеза о том, что минимальный риск обострения наблюдается при полной и функциональной ремиссии одновременно, должна быть отклонена. В дальнейшем под качественной ремиссией подразумевалась функциональная ремиссия, так как в модели 9 показана наименьшая вероятность обострения, которая зависит от функционального статуса как при полной, так и неполной ремиссии. На Рисунке 4 продемонстрирована зависимость вероятности обострения от RI и типа ремиссии (модели 6 и 9).



Примечание: серая область — 95%-й доверительный интервал, RI — индекс восстановления

Рисунок 4 – Зависимость риска обострения от функционального и клинического статусов при рекуррентной депрессии в фазе ремиссии

### 3.4.2. Ассоциация качества ремиссии с когнитивными функциями и резидуальной симптоматикой

Для анализа соотношения качества ремиссии пациентов с отдельными резидуальными симптомами был выполнен корреляционный анализ. Первая часть анализа содержала корреляции между RI и симптомами по MADRS только при ремиссии, тогда как вторая часть анализа выполнялась на всех наблюдениях. В Таблице 30 представлен результат корреляционного анализа между RI и резидуальной симптоматикой по MADRS.

Таблица 30 – Ассоциация качества ремиссии с резидуальной симптоматикой по MADRS при рекуррентной депрессии в фазе ремиссии

Резидуальные симптомы	Ремиссия (n = 57)	Ремиссия и субдепрессия (n = 81)
Объективная подавленность	$r = -0,12, p = 0,472$	$r = -0,36, p = 0,001^*$
Субъективная подавленность	$r = -0,21, p = 0,191$	$r = -0,45, p < 0,001^*$
Внутреннее напряжение	$r = -0,12, p = 0,472$	$r = -0,22, p = 0,065$
Ухудшение сна	$r = -0,09, p = 0,577$	$r = -0,19, p = 0,085$
Снижение аппетита	$r = 0,01, p = 0,932$	$r = -0,20, p = 0,076$
Рассеянность	$r = -0,24, p = 0,137$	$r = -0,44, p < 0,001^*$
Апатия	$r = -0,27, p = 0,136$	$r = -0,48, p < 0,001^*$
Ангедония	$r = -0,42, p = 0,011$	$r = -0,53, p < 0,001^*$
Идеи малоценности	$r = -0,25, p = 0,137$	$r = -0,52, p < 0,001^*$
Суицидные мысли	$r = -0,33, p = 0,066$	$r = -0,50, p < 0,001^*$

Статистически значимых корреляций между мерой качества ремиссии и резидуальными симптомами при ремиссии не выявлено. При включении в анализ пациентов с субдепрессией результаты изменились. Только 3 из 10 оцениваемых резидуальных симптомов по MADRS не ассоциированы с качеством ремиссии. Наибольшая связь обнаружена с ключевым симптомом депрессии – ангедонией. Более слабая ассоциация выявлена с идеями уничтожения и суицидными мыслями.

Астенодепрессивные проявления в виде повышенной утомляемости, рассеянности, гипотимии также умеренно связаны с функциональным состоянием пациентов. Разная корреляционная картина объясняется меньшими различиями между полной и неполной ремиссиями в сравнении с различиями между ремиссией и субдепрессией.

Межгрупповые различия между клиническими типами ремиссии не были обнаружены, поэтому корреляции между когнициями и качеством ремиссии выполнялись на всех доступных наблюдениях. В Таблице 31 представлен результат корреляционного анализа между RI и когнитивными функциями.

Таблица 31 – Ассоциация качества ремиссии с когнитивными функциями по ВАС-А при рекуррентной депрессии в фазе ремиссии (n = 81)

Когнитивные функции	Статистика критерия	Симуляция р-значений: доля значимых (n (%))
Слухоречевая память	$r = 0,07, p = 0,684$	2 (0,2 %)
Оперативная память	$r = 0,16, p = 0,455$	305 (33,2 %)
Моторные навыки	$r = 0,06, p = 0,719$	7 (0,8 %)
Беглость речи	$r = 0,09, p = 0,652$	15 (1,6 %)
Психомоторная скорость	$r = 0,10, p = 0,652$	26 (2,8 %)
Навыки планирования	$r = -0,23, p = 0,291$	565 (61,4 %)
Скорость чтения	$r = -0,11, p = 0,652$	43 (4,7 %)
Называние цветов	$r = 0,24, p = 0,291$	591 (64,2 %)
Цветные нейтральные слова	$r = 0,17, p = 0,455$	345 (37,5 %)
Цветные эмоциональные слова	$r = 0,21, p = 0,321$	488 (53,0 %)
Научение эмоциональное	$r = -0,05, p = 0,786$	1 (0,1 %)
Научение нейтральное	$r = 0,09, p = 0,652$	27 (2,9 %)
Память эмоциональная	$r = 0,02, p = 0,895$	0 (0,0 %)
Память нейтральная	$r = 0,09, p = 0,652$	14 (1,5 %)
Распознавание эмоциональное	$r = -0,12, p = 0,652$	102 (11,1 %)
Распознавание нейтральное	$r = 0,01, p = 0,944$	0 (0,0 %)

В целом не было выявлено статистически значимой ассоциации между когнитивными функциями и функциональным статусом. Тем не менее сделать вывод об отсутствии достоверной связи не представляется возможным. Было выдвинуто предположение, что действительные корреляции имели слабый характер, который невозможно распознать после процедуры коррекции значимости. Для проверки данного предположения была произведена симуляция корреляционного анализа на псевдовыборках с последовательным увеличением размера до 1000 наблюдений.

Для получения средневзвешенной оценки генератор случайных чисел перезапускался 100 раз. Доля статистически значимых корреляций из общего числа перевыборок также представлена в Таблице 31. На Рисунке 5 продемонстрирована динамика р-значений в ходе симуляции корреляционного анализа.

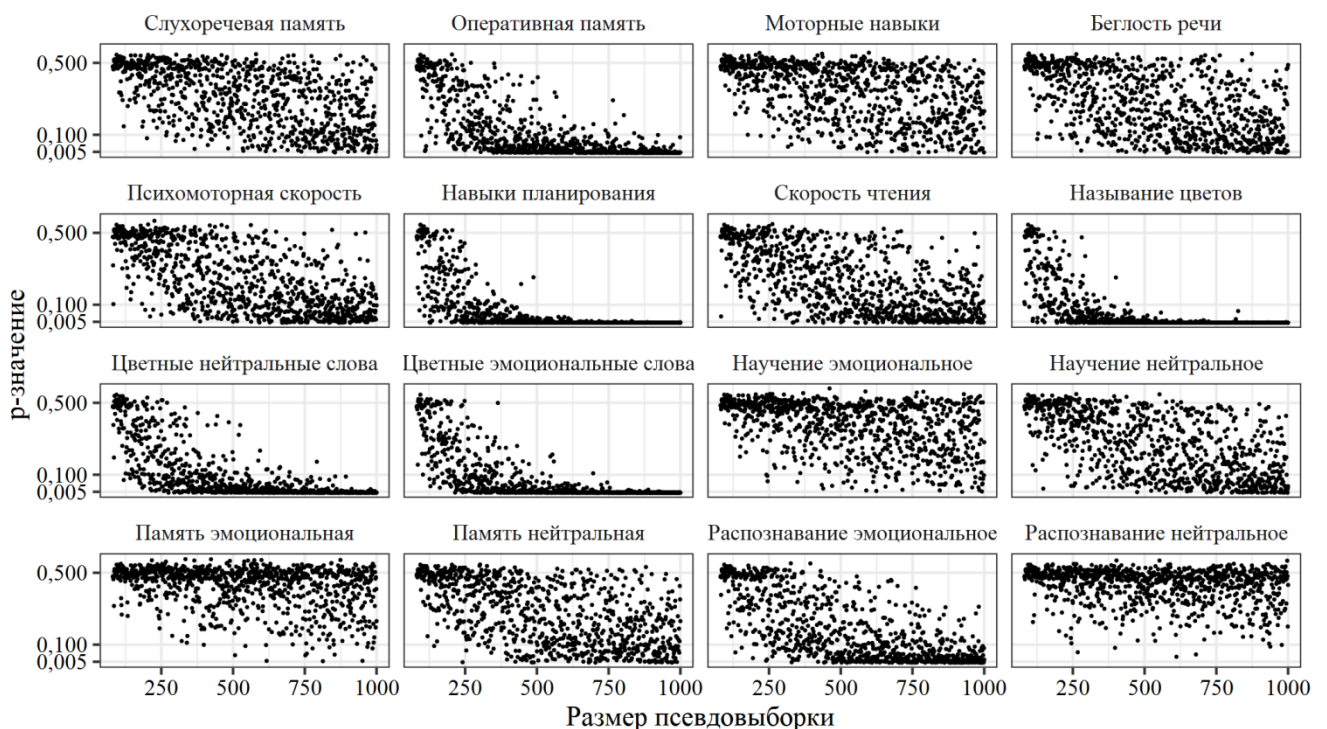
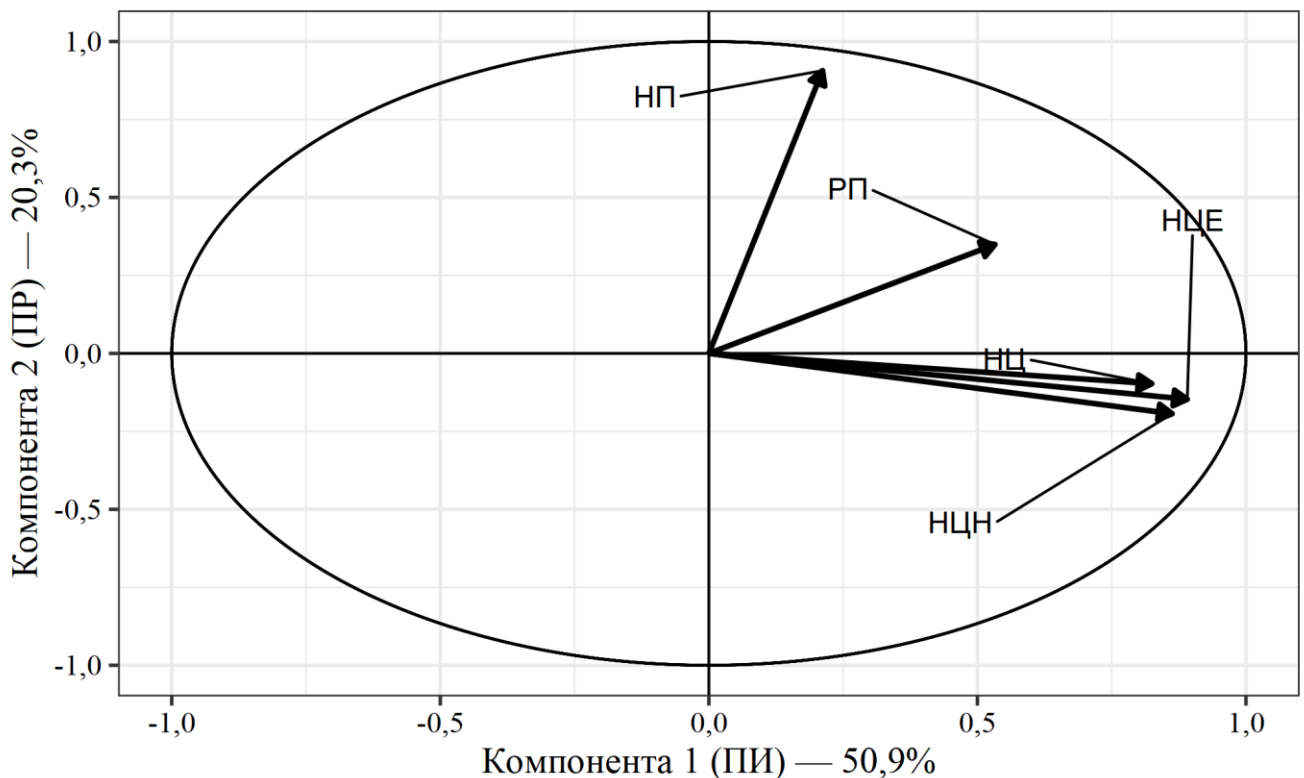


Рисунок 5 – Динамика корреляционной значимости между когнитивными функциями и функциональным статусом при симуляции выборки

В результате симуляция установлено, что только часть когниций в пределе 1000 наблюдений коррелировала с RI. Это функции, связанные с устойчивостью к интерференции (3 субтеста Струпа), навыками планирования и рабочей памятью. Остальные когниции, несмотря на интенсивную симуляцию, слабо сходились к статистической значимости на 1000 наблюдений или не сходились вовсе. Полученный результат позволил сформулировать гипотезу о наличии скрытой предиктивной связи между когнитивными функциями и функциональным статусом. Для выделения наиболее значимых когнитивных характеристик использовался метод главных компонент. Соотношение когнитивных функций с первыми двумя главными компонентами представлено на Рисунке 6.



Примечание:

НП — навыки планирования, РП — рабочая память, НЦ — цветные символы,  
 НЦН — цветные нейтральные слова, НЦЕ — цветные эмоциональные слова,  
 ПИ — преодоление интерференции, ПР — принятие решений

Рисунок 6 – Распределение навыков планирования, рабочей памяти, устойчивости интерференции в пространстве главных компонент



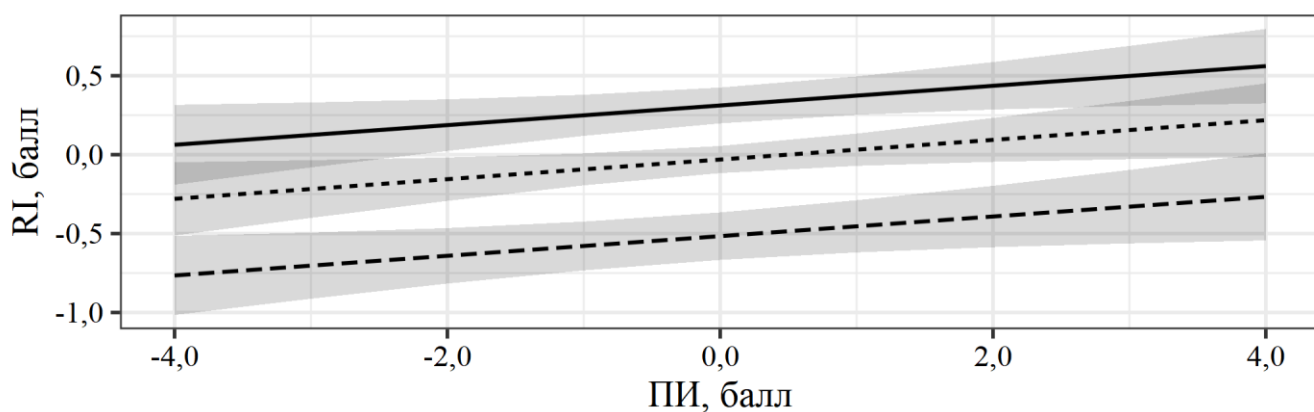
Всего было получено 5 компонент. Первая компонента характеризовалась 50,9 % объяснённой дисперсией, включала в себя цветные эмоциональные слова ( $\eta^2 = 79,3 \%$ ,  $p < 0,001^*$ ), цветные нейтральные слова ( $\eta^2 = 74,4 \%$ ,  $p < 0,001^*$ ), цветные символы ( $\eta^2 = 68,0 \%$ ,  $p < 0,001^*$ ), рабочую память ( $\eta^2 = 28,4 \%$ ,  $p < 0,001^*$ ). Вторая компонента характеризовалась 20,3 % объяснённой дисперсией, включала в себя навыки планирования ( $\eta^2 = 82,2 \%$ ,  $p < 0,001^*$ ) и рабочую память ( $\eta^2 = 12,2 \%$ ,  $p = 0,001^*$ ). В целом выделенные когнитивные факторы относятся к исполнительным функциям больных. Так, первая компонента отражала способность преодолевать интерференцию (ПИ) (среднее значение – 0,00 (1,61) баллов), тогда как вторая компонента – способность планировать и принимать решения (ПР) (среднее значение – 0,00 (1,01) баллов).

В Таблице 32 представлены регрессионные модели, связывающие функциональный статус с клиническим и когнитивным факторами. Функциональный статус оценивался по RI, клинический фактор – общим баллом по MADRS, когнитивные факторы – по ПИ и ПР.

Все модели статистически значимо отличались от нулевых моделей, имели нормальное распределение остатков и характеризовались гомоскедастичностью. В модели 10 статистически значимо влияние только резидуальной симптоматики на RI. Эффекты от исполнительных функций оказались незначимы. При исключении ПР качество модели увеличилось, снизился AIC, однако влияние ПИ на RI оставалось статистически незначимым (модель 11). В модели 12 удалён когнитивный фактор, из-за чего увеличился AIC и упало качество модели. В связи с этим оптимальной следует признать модель 11. Из этого следует, что ПИ значимо влияет на функциональный статус, однако сила данного влияния подвержена большей вариации, в отличие от устойчивого влияния резидуальной симптоматики. На Рисунке 7 представлена зависимость RI от ПИ и резидуальной симптоматики по MADRS согласно модели 11.

Таблица 32 – Зависимость функционального статуса от выраженности резидуальной симптоматики (MADRS) и исполнительных функций

Параметры модели	Модель 10	Модель 11	Модель 12
Константа (b(se))	0,59(0,09) [p < 0,001*]	0,60(0,08) [p < 0,001*]	0,62(0,09) [p < 0,001*]
MADRS (b(se))	-0,06(0,01) [p < 0,001*]	-0,06(0,01) [p < 0,001*]	-0,06(0,01) [p < 0,001*]
ПИ (b(se))	0,06(0,03) [p = 0,027]	0,06(0,03) [p = 0,027]	–
ПР (b(se))	-0,03(0,04) [p = 0,499]	–	–
Значимость модели	F = 26,0(4 77), p < 0,001*	F = 39,1(3 78), p < 0,001*	F = 69,4(2 79), p < 0,001*
AIC	85,02	83,50	86,62
Качество модели	R <sup>2</sup> = 0,48	R <sup>2</sup> = 0,49	R <sup>2</sup> = 0,46
Критерий Шапиро-Уилка	W = 1,0, p = 0,409	W = 1,0, p = 0,483	W = 1,0, p = 0,462
Критерий Бреуш-Пагана	$\chi^2 = 0,4(3)$ , p = 0,945	$\chi^2 = 0,4(2)$ , p = 0,832	$\chi^2 = 0,9(1)$ , p = 0,332
Параметры/остатки	4/77	3/78	2/79



MADRS, балл — 5 — 11 — 19,5

Примечание: серая область — 95%-й доверительный интервал  
RI — индекс восстановления, ПИ — преодоление интерференции

Рисунок 7 – Зависимость функционального статуса от когнитивного и клинического факторов

### 3.4.3. Ассоциация трудоспособности с функциональным статусом, когнитивными функциями и резидуальной симптоматикой

В качестве отдельного вопроса была рассмотрена ассоциация нарушений трудоспособности с клинико-функциональными характеристиками больных. Выявлена статистически значимая корреляция между RI и абсентеизмом ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,001^*$ ) и презентеизмом ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,001^*$ ) у работающих или учащихся. В Таблице 33 представлен результат корреляционного анализа между характеристиками трудоспособности и резидуальной симптоматикой по MADRS.

Таблица 33 – Ассоциация абсентеизма и презентеизма с резидуальной симптоматикой по MADRS при рекуррентной депрессии в фазе ремиссии ( $n = 65$ )

Резидуальные симптомы	Абсентеизм (статистика критерия)	Презентеизм (статистика критерия)
Объективная подавленность	$r = -0,05$ , $p = 0,786$	$r = 0,16$ , $p = 0,279$
Субъективная подавленность	$r = 0,06$ , $p = 0,786$	$r = 0,16$ , $p = 0,279$
Внутреннее напряжение	$r = -0,02$ , $p = 0,903$	$r = -0,08$ , $p = 0,524$
Ухудшение сна	$r = 0,20$ , $p = 0,399$	$r = 0,15$ , $p = 0,279$
Снижение аппетита	$r = -0,13$ , $p = 0,447$	$r = 0,25$ , $p = 0,096$
Рассеянность	$r = 0,24$ , $p = 0,399$	$r = 0,27$ , $p = 0,081$
Апатия	$r = 0,16$ , $p = 0,399$	$r = 0,14$ , $p = 0,286$
Ангедония	$r = 0,13$ , $p = 0,447$	$r = 0,29$ , $p = 0,068$
Идеи малоценности	$r = 0,17$ , $p = 0,399$	$r = 0,29$ , $p = 0,068$
Суицидные мысли	$r = 0,17$ , $p = 0,399$	$r = 0,31$ , $p = 0,068$
Общий балл	$r = 0,19$ , $p = 0,123$	$r = 0,33$ , $p = 0,008$

Данных, свидетельствующих о статистически значимой ассоциации между резидуальными симптомами и абсентеизмом или презентеизмом, получено не было. В Таблице 34 представлен результат корреляционного анализа между характеристиками трудоспособности и когнитивными функциями.

Таблица 34 – Ассоциация абсентезима и презентеизма с когнитивными функциями по ВАС-А при ремиссии рекуррентной депрессии (n = 65)

Когнитивные функции	Абсентеизм (статистика критерия)	Презентеизм (статистика критерия)
Слухоречевая память	$r = 0,01, p = 0,947$	$r = 0,05, p = 0,735$
Оперативная память	$r = -0,10, p = 0,947$	$r = 0,05, p = 0,735$
Моторные навыки	$r = 0,04, p = 0,947$	$r = -0,09, p = 0,735$
Беглость речи	$r = -0,01, p = 0,947$	$r = -0,11, p = 0,735$
Психомоторная скорость	$r = 0,01, p = 0,947$	$r = -0,06, p = 0,735$
Навыки планирования	$r = -0,16, p = 0,947$	$r = -0,06, p = 0,735$
Скорость чтения	$r = 0,13, p = 0,947$	$r = 0,20, p = 0,567$
Называние цветов	$r = 0,02, p = 0,947$	$r = 0,02, p = 0,876$
Цветные нейтральные слова	$r = -0,05, p = 0,947$	$r = -0,12, p = 0,735$
Цветные эмоциональные слова	$r = 0,02, p = 0,947$	$r = -0,16, p = 0,567$
Научение эмоциональное	$r = -0,10, p = 0,947$	$r = 0,17, p = 0,567$
Научение нейтральное	$r = 0,09, p = 0,947$	$r = 0,17, p = 0,567$
Память эмоциональная	$r = -0,06, p = 0,947$	$r = 0,09, p = 0,735$
Память нейтральная	$r = -0,01, p = 0,947$	$r = 0,07, p = 0,735$
Распознавание эмоциональное	$r = 0,10, p = 0,947$	$r = 0,17, p = 0,567$
Распознавание нейтральное	$r = 0,26, p = 0,631$	$r = 0,22, p = 0,567$

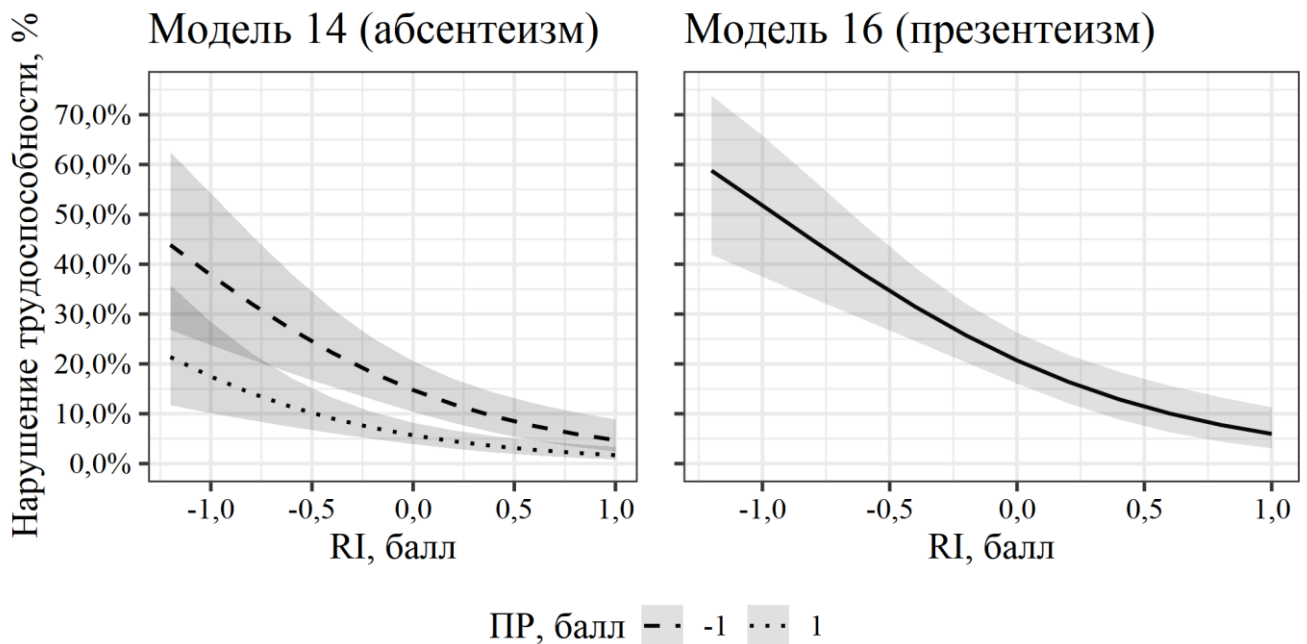
Связи между характеристиками трудоспособности и когнитивными функциями получено не было. Несмотря на это, выявлены значимые корреляции между абсентеизмом, презентеизмом и RI, который, в свою очередь, связан с ПИ. Было предположено существование опосредованной зависимости характеристик трудоспособности от когний. Также корреляция между презентеизмом и общим баллом по MADRS имела близкое к значимому р-значение. Поэтому предполагалась ассоциация между презентеизмом и общей тяжестью резидуальной симптоматики. Для проверки предположений использовалась бета-регрессия. Результаты моделирования представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Зависимость характеристик трудоспособности от функционального статуса (RI), выраженности резидуальной симптоматики (MADRS) и исполнительных функций

Параметры модели	Модель 13	Модель 14	Модель 15	Модель 16
Характеристика:	Абсентеизм	Абсентеизм	Презентеизм	Презентеизм
Константа (b(se))	-2,10(0,35) [p < 0,001*]	-2,28(0,15) [p < 0,001*]	-1,43(0,34) [p < 0,001*]	-1,34(0,16) [p < 0,001*]
MADRS (b(se))	-0,02(0,03) [p = 0,535]	–	0,01(0,03) [p = 0,779]	–
RI (b(se))	-1,42(0,37) [p < 0,001*]	-1,26(0,28) [p < 0,001*]	-1,32(0,38) [p < 0,001*]	-1,42(0,29) [p < 0,001*]
ПИ (b(se))	0,01(0,09) [p = 0,912]	–	0,01(0,09) [p = 0,923]	–
ПР (b(se))	-0,54(0,13) [p < 0,001*]	-0,53(0,14) [p < 0,001*]	-0,16(0,14) [p = 0,252]	–
φ Константа (b(se))	1,57(0,45) [p < 0,001*]	1,97(0,19) [p < 0,001*]	1,52(0,40) [p < 0,001*]	1,06(0,18) [p < 0,001*]
φ MADRS (b(se))	0,04(0,04) [p = 0,294]	–	-0,04(0,03) [p = 0,228]	–
φ RI (b(se))	1,32(0,47) [p = 0,005*]	1,10(0,34) [p = 0,001*]	0,20(0,43) [p = 0,635]	0,66(0,31) [p = 0,031]
φ ПИ (b(se))	0,08(0,12) [p = 0,498]	–	0,09(0,10) [p = 0,362]	–
φ ПР (b(se))	0,49(0,15) [p = 0,001*]	0,50(0,15) [p < 0,001*]	0,08(0,15) [p = 0,580]	–
Значимость модели	$\chi^2 = 31,4(4)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 31,4(2)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 24,8(4)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 24,8(4)$ , p < 0,001*
AIC	-176,16	-182,68	-87,08	-87,08
Качество модели	R <sup>2</sup> = 0,25	R <sup>2</sup> = 0,25	R <sup>2</sup> = 0,31	R <sup>2</sup> = 0,31
Параметры/остатки	63/55	63/59	63/55	63/55

В качестве зависимой переменной выступали выраженность презентеизма и абсентеизма, в качестве предикторов – выраженность резидуальной симптоматики (MADRS), функциональный статус (RI), исполнительные функции (ПИ и ПР). Так как в парах моделей 13–14 и 15–16, наименьшие AIC в моделях 14 и 16, то им было отдано предпочтение для интерпретации. Согласно модели 14, абсентеизм значимо зависит от функционального состояния и сохранности способности принимать решения. В соответствии с моделью 16, презентеизм пациентов зависит только от функционального состояния.

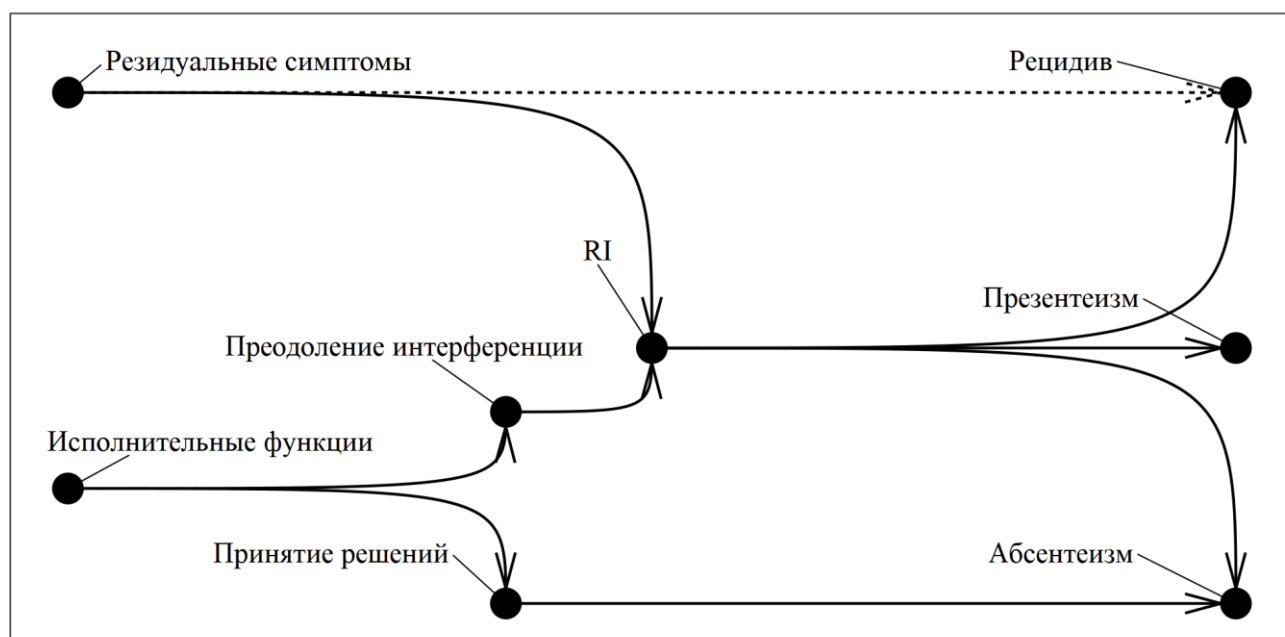
На Рисунке 8 представлена динамика абсентеизма и презентеизма в зависимости от RI и ПР.



Примечание: серая область — 95%-й доверительный интервал,  
RI — индекс восстановления, ПР — принятие решений

Рисунок 8 – Зависимость характеристик трудоспособности от функционального статуса (RI) и навыков планирования

Полученные соотношения между выраженностью резидуальной симптоматики, функциональным статусом, когнитивными функциями, характеристиками трудоспособности, риском обострения (модели 6, 9, 11, 14 и 16) позволили сформулировать концептуальную модель, представленную на Рисунке 9. Качество ремиссии, измеряемое при помощи RI, является интегральной характеристикой, от которой зависят риск обострения, эффективность использования рабочего времени и проводимое на работе время. Качество ремиссии зависит от выраженности резидуальной симптоматики и способности фокусировать внимание на релевантной информации. Существенная выраженность резидуальной симптоматики является дополнительным фактором риска рецидива. Сохранность навыков планирования оказывает влияние на количество пропущенного рабочего времени.



Примечание: пунктирная линия — прямое влияние при MADRS > 14 баллов, RI — индекс восстановления

Рисунок 9 – Модель соотношений клинических, когнитивных, функциональных характеристик и исходов болезни при ремиссии в депрессии

### 3.5. Определение потребности в медицинской помощи в зависимости от качества ремиссии

Для оценки потребности в медицинской помощи использовался следующий подход к качеству ремиссии:

- Если ремиссия являлась функциональной (как полная, так и неполная), она считалась качественной;
- Если ремиссия являлась нефункциональной (как полная, так и неполная), она считалась некачественной;
- Пациенты в субдепрессии рассматривались отдельно.

На момент исследования регулярно посещали участкового психиатра 50,6 % пациентов, психотерапевта – 32,1 % пациентов, психолога – 19,8 % пациентов. Также пациенты обращались за помощью в коммерческие структуры: 22,2 % обращались к психиатру, 19,8 % – к психотерапевту, 9,9 % – к психологу. Так как по стандарту частота психотерапии составляет 0,1, частота психологической помощи равняется 0,05, очевидно несоответствие реальной практики стандарту.

Структура обращаемости за медицинской помощью в зависимости от качества ремиссии представлена в Таблице 36. В целом обращаемость к специалистам в области психического здоровья имела одинаковую структуру вне зависимости от качества ремиссии. Во всех группах прослеживается больший удельный вес услуг, оказываемый специалистами ПНД, крайне редко встречаются пациенты, которые получали помощь как в ПНД, так и в частном порядке. В структуре оказываемой помощи наиболее часто обращались к психиатрам, реже всего – к психологам.

Таблица 36 – Характеристика обращаемости за помощью при ремиссии рекуррентной депрессии

Специалист	Место обращения	Качественная ремиссия (n (%))	Некачественная ремиссия (n (%))	Субдепрессия (n (%))	Статистика критерия
Психиатр	ПНД	8 (40,0 %)	12 (32,4 %)	10 (41,7 %)	$\chi^2 = 7,4(6)$ , $p = 0,701$
–	Частная клиника	4 (20,0 %)	1 (2,7 %)	2 (8,3 %)	–
–	ПНД и частная клиника	1 (5,0 %)	6 (16,2 %)	4 (16,7 %)	–
–	Не посещает	7 (35,0 %)	18 (48,6 %)	8 (33,3 %)	–
Психолог	ПНД	3 (15,0 %)	6 (16,2 %)	6 (25,0 %)	$\chi^2 = 2,2(6)$ , $p = 0,905$
–	Частная клиника	2 (10,0 %)	3 (8,1 %)	2 (8,3 %)	–
–	ПНД и частная клиника	–	1 (2,7 %)	–	–
–	Не посещает	15 (75,0 %)	27 (73,0 %)	16 (66,7 %)	–
Психотерапевт	ПНД	5 (25,0 %)	8 (21,6 %)	9 (37,5 %)	$\chi^2 = 5,6(6)$ , $p = 0,701$
–	Частная клиника	4 (20,0 %)	3 (8,1 %)	5 (20,8 %)	–
–	ПНД и частная клиника	1 (5,0 %)	2 (5,4 %)	1 (4,2 %)	–
–	Не посещает	10 (50,0 %)	24 (64,9 %)	9 (37,5 %)	–



Для оценки влияния терапии на ремиссию был выполнен анализ получаемой терапии с учётом анатомо-терапевтической-химической классификации (АТХ) препаратов. В Таблице 37 дана структура получаемых препаратов у всех исследованных пациентов.

Таблица 37 – Характеристика поддерживающей терапии антидепрессантами при ремиссии рекуррентной депрессии

Препарат	Частота назначения (n (%))	АТХ (частота)	Стационарный этап (частота)	Амбулаторный этап (частота)	Этап ремиссии (частота)
Амитриптилин	2 (2,5 %)	0,09	0,32	0,60	0,70
Венлафаксин	9 (11,1 %)	0,28	0,21	0,15	–
Вортиоксетин	1 (1,2 %)	0,28	–	–	–
Дулоксетин	1 (1,2 %)	0,28	0,21	0,15	–
Имипрамин	1 (1,2 %)	0,09	0,32	–	0,70
Кломипрамин	4 (4,9 %)	0,09	0,32	0,60	0,70
Миансерин	4 (4,9 %)	0,28	0,21	0,15	–
Миртазапин	2 (2,5 %)	0,28	0,21	0,15	0,15
Пароксетин	6 (7,4 %)	0,27	0,42	0,05	0,46
Пипофезин	1 (1,2 %)	0,28	0,21	0,15	0,15
Сертралин	3 (3,7 %)	0,27	0,42	–	0,46
Тразодон	5 (6,2 %)	0,28	–	0,15	–
Флувоксамин	2 (2,5 %)	0,27	0,42	–	–
Флуоксетин	7 (8,6 %)	0,27	0,42	0,05	0,46
Эсциталопрам	4 (4,9 %)	0,27	0,42	–	0,46

Согласно полученным данным, в повседневной практике назначают не менее шести наименований антидепрессантов, которые не соответствуют стандарту помощи в фазе ремиссии. Только один препарат не входит в стандарт лечения на всех этапах оказания помощи – вортиоксетин. Также обращает на себя внимание относительно равномерное распределение частот получаемых антидепрессантов, что противоречит стандарту, в котором доля назначения

трициклических антидепрессантов определена на уровне 0,70. Несоблюдение стандарта, с одной стороны, является маркером ненадлежащего оказания медицинской помощи. С другой стороны, стандарт для пациентов в ремиссии не согласуется с другими стандартами и международным рекомендациям. Из всех получаемых антидепрессантов только у пипофезина нет широкой международной апробации для лечения больных депрессией.

Была проанализирована встречаемость получаемых нейролептиков в фазе ремиссии. В Таблице 38 дана структура получаемых препаратов у всех исследованных пациентов.

Таблица 38 – Характеристика поддерживающей терапии антипсихотиками при ремиссии рекуррентной депрессии

Препарат	Частота назначения (n (%))	АТХ (частота)	Стационарный этап (частота)	Амбулаторный этап (частота)	Этап ремиссии (частота)
Алимемазин	5 (6,2 %)	0,06	0,01	–	–
Арипипразол	2 (2,5 %)	0,02	0,07	–	–
Галоперидол	3 (3,7 %)	0,04	0,01	–	–
Кветиапин	8 (9,9 %)	0,10	0,15	0,05	–
Перициазин	1 (1,2 %)	0,04	0,02	–	0,20
Сульпирид	7 (8,6 %)	0,10	0,03	0,01	0,02
Тиаприд	1 (1,2 %)	0,10	0,03	–	–
Тиоридазин	2 (2,5 %)	0,04	0,02	0,40	0,20
Трифлуоперазин	1 (1,2 %)	0,01	0,04	–	–
Флупентиксол	4 (4,9 %)	0,07	0,03	–	–
Хлорпротиксен	2 (2,5 %)	0,07	0,03	–	–

Из полученных данных следует, что пациенты получали широкий спектр антипсихотиков в качестве поддерживающей терапии, повторяя стандарт специализированной помощи. Однако в других стандартах, в том числе для стандарта в фазе ремиссии, они практически не показаны. Врачи в амбулаторных условиях либо не отменяют аугментацию антипсихотиками, придерживаясь

преимущества в оказании помощи, либо руководствуются стандартом для стационара, который позволяет комплексно оказывать помощь пациентам. В тоже время обнаружена избыточность применяемого спектра антипсихотиков, так как только для арипипразола и кветиапина показана эффективная аугментация [141].

Также был выполнен анализ соответствия других препаратов стандартам лечения. В Таблице 39 дана структура получаемых препаратов у всех исследованных пациентов.

Таблица 39 – Характеристика поддерживающей терапии препаратами разных групп при ремиссии рекуррентной депрессии

Препарат	Частота назначения (n (%))	АТХ (частота)	Стационарный этап (частота)	Амбулаторный этап (частота)	Этап ремиссии (частота)
Аминофенил масляная кислота	2 (2,5 %)	0,04	–	–	–
Бипериден	1 (1,2 %)	0,02	0,60	–	–
Бромдигидрохлор фенилбензодиазепин	2 (2,5 %)	0,04	0,30	–	–
Вальпроевая кислота	12 (14,8 %)	0,15	0,11	0,60	0,40
Гидроксизин	2 (2,5 %)	0,02	0,01	–	0,10
Гопантенная кислота	1 (1,2 %)	0,04	–	1,00	–
Карбамазепин	9 (11,1 %)	0,11	0,16	0,80	0,60
Клоназепам	1 (1,2 %)	0,01	0,01	0,10	–
Ламотриджин	2 (2,5 %)	0,02	0,01	–	–
Тригексифенидил	1 (1,2 %)	0,02	0,60	1,00	–
Этифоксин	1 (1,2 %)	0,04	–	–	–

Как и в случае с антидепрессантами и антипсихотиками, наблюдалась ситуация преимущественного соответствия получаемого лечения стационарному и амбулаторному этапу. В целом, выявлено несоответствие между практикой лечения, которая следует принципу преимущественности и стандартом оказания помощи в фазе ремиссии. Для оценки влияния получаемой терапии на функциональное состояние был выполнен анализ соответствия получаемой

терапии современным подходам. На первом этапе рассчитывалось общее количество препаратов, которые пациенту назначались в связи с заболеванием. На втором этапе вычислялось количество препаратов, которые:

- Входили в перечень антидепрессантов рекомендаций WFSBP;
- Входили в перечень аугментации с доказательным уровнем «А» или «В» рекомендаций WFSBP;
- Являлись дополнительными для данной нозологии (М-холинолитики, транквилизаторы).

На третьем этапе вычислялось отношение соответствующих рекомендациям препаратов к их общему количеству. Если данное соотношение не равнялось единице, то лечение оценивалось как несоответствующее. Отсутствие поддерживающей терапии считалось как несоответствующее лечение во всех случаях. В остальных случаях терапия определялась как частично соответствующая.

В ходе выполненного анализа установлено, что только 18,5 % получаемой терапии соответствовало современным подходам к лечению, 44,4 % терапии частично соответствовало, и 37,0 % назначений совершенно не соответствовало общепринятым подходам. В Таблице 40 представлена оценка зависимости качества ремиссии от лечения. Не было выявлено статистически значимой связи между качеством ремиссии и проводимым лечением. Из этого следует, что к пациентам в разном клиническом состоянии применяются сходные подходы к лечению, которые не в полной мере соотносятся с международной практикой.

Таблица 40 – Характеристика лечения при ремиссии рекуррентной депрессии

Получаемая терапия	Некачественная ремиссия (n (%))	Качественная ремиссия (n (%))	Субдепрессия (n (%))	Статистика критерия
Не соответствующая	2 (10,0 %)	1 (2,7 %)	1 (4,2 %)	$\chi^2 = 2,3(4)$ , $p = 0,683$
Частично соответствующая	9 (45,0 %)	18 (48,6 %)	9 (37,5 %)	–
Соответствующая	9 (45,0 %)	18 (48,6 %)	14 (58,3 %)	–

Также была проведена оценка зависимости риска обострения от характера получаемого лечения и потребляемых услуг, результаты которой представлены в Таблице 41. Связи между лечением и риском обострения среди всех обследованных пациентов обнаружено не было. В целом результат показал ограниченную эффективность действующего подхода к оказанию помощи больным с депрессией. Неполный охват поддерживающей терапией не позволяет осуществлять профилактику обострения на этапе ремиссии. Возможный отказ от терапии должен происходить под контролем специалиста в области психического здоровья, чего также не наблюдается в реальной практике.

Таблица 41 – Зависимость риска обострения от получаемого лечения при ремиссии рекуррентной депрессии

Получаемое лечение	Доля не обострившихся (n (%))	Доля обострившихся (n (%))	Статистика критерия
Не соответствующая терапия	1 (3,8 %)	3 (5,5 %)	$\chi^2 = 2,3(4)$ , $p = 0,683$
Частично соответствующая терапия	13 (50,0 %)	23 (41,8 %)	–
Полностью соответствующая терапия	12 (46,2 %)	29 (52,7 %)	–
Посещение психиатра	13 (50,0 %)	35 (63,6 %)	$\chi^2 = 1,8(2)$ , $p = 0,411$
Посещение психолога	5 (19,2 %)	18 (32,7 %)	$\chi^2 = 0,4(2)$ , $p = 0,804$
Посещение психотерапевта	11 (42,3 %)	27 (49,1 %)	$\chi^2 = 4,5(2)$ , $p = 0,107$

Таким образом, выявлено расхождение между показанной пациентам первичной специализированной медико-санитарной помощью и реальным её использованием. Также выявлено отсутствие должной преемственности между различными этапами помощи. Создание системы оказания помощи, которая характеризовалась бы научной обоснованностью, преемственностью на всех этапах, предположительно, позволит улучшить ситуацию.

Единая линия оказания помощи требует создания отдельных стандартов лечения для больных с рекуррентной депрессией. Все стандарты, вне зависимости от этапа лечения, должны содержать в себе все антидепрессанты, обладающие

доказанной эффективностью с расчётом эффективных суточных и курсовых доз. Так как антидепрессанты являются основным методом лечения больных депрессией, то суммарная частота предоставления терапии должна составлять 100 % на всех этапах. Единая линия возможных назначений также требуется для других групп препаратов, которые используются при терапии депрессии. Необходимо включить только те антипсихотики и стабилизаторы настроения, которые изучены и могут применяться при остром состоянии или при продолжении лечения после выписки. Так как присоединение нейролептиков к терапии может вызвать экстрапирамидные нарушения, на всех этапах целесообразно оставить М-холиноблокаторы.

Транквилизаторы и снотворные препараты возможно применять короткими курсами преимущественно при подборе терапии, в связи с чем их целесообразно сохранить в стандартах, если они уже были в каком-либо стандарте. Были оставлены: алпразолам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, гидразинокarbonилметилбромфенилдигидробензодиазепин, диазепам, лоразепам, хлордиазепоксид, гидроксизин, мидазолам, нитразепам, флунифразепам, зопиклон, золпидем, клоназепам. Остальные антиконвульсанты, антипсихотики, антидепрессанты, ноотропы были исключены из предложений. В Таблице А.1 представлен список предлагаемых изменений в лекарственном обеспечении больных рекуррентной депрессией на различных этапах помощи.

В связи со значимым влиянием некоторых препаратов на функциональное состояние организма и наличия риска нежелательных реакций, необходимо учесть в предлагаемых изменениях лабораторно-инструментальное сопровождение. Оценка потребности осуществлялась путём суммирования рассчитанных частот из предлагаемых препаратов, инструкции которых содержали либо рекомендации, либо особые указания по оценке объективного состояния больных. Если такой оценки осуществить не удавалось, то использовались значения, которые встречались в действующих стандартах.

Кроме расширения лабораторно-инструментального сопровождения, предложения коснулись услуг специалистов. Все оказываемые услуги должны

быть обеспечены соответствующим количеством консультаций. За основу взяты исходные значения частот консультаций специалистов и к ним приводились частоты оказываемых ими услуг. Услуги второстепенных специалистов были перераспределены таким образом, чтобы они могли оказать помощь на любом этапе. На каждом этапе учтена потребность психодиагностического исследования для 100 % больных. Также предложено перераспределение услуг между психологом и психотерапевтом: медицинский психолог оказывает психологические услуги, психотерапевт – психотерапевтические. Данное разделение позволяет представить пациенту выбор оказываемых психологических интервенций.

Для перераспределения средств на наиболее эффективные методы лечения, из стационарного звена было исключено действующее физиотерапевтическое лечение (электрофорез, дарсонвализация местная, электросон, цветоимпульсная терапия). На этапе ремиссии исключена арт-терапия, так как предполагалось, что психолог самостоятельно выбирает наиболее подходящий способ консультирования. Кроме этого, был исключён однократный обязательный осмотр больного врачом функциональной диагностики, который был заменён консультацией по необходимости.

В Таблице А.2 приведены предлагаемые изменения в разделах диагностики и обследования больных, в Таблице А.3 приведены изменения, касающиеся этапа наблюдения и лечения. Все указанные цифры приведены из расчёта 30-дневного лечения.

### **3.6. Обоснование комплекса организационных мероприятий, направленных на повышение качества ремиссии**

#### **3.6.1. Модель клинико-экономического анализа**

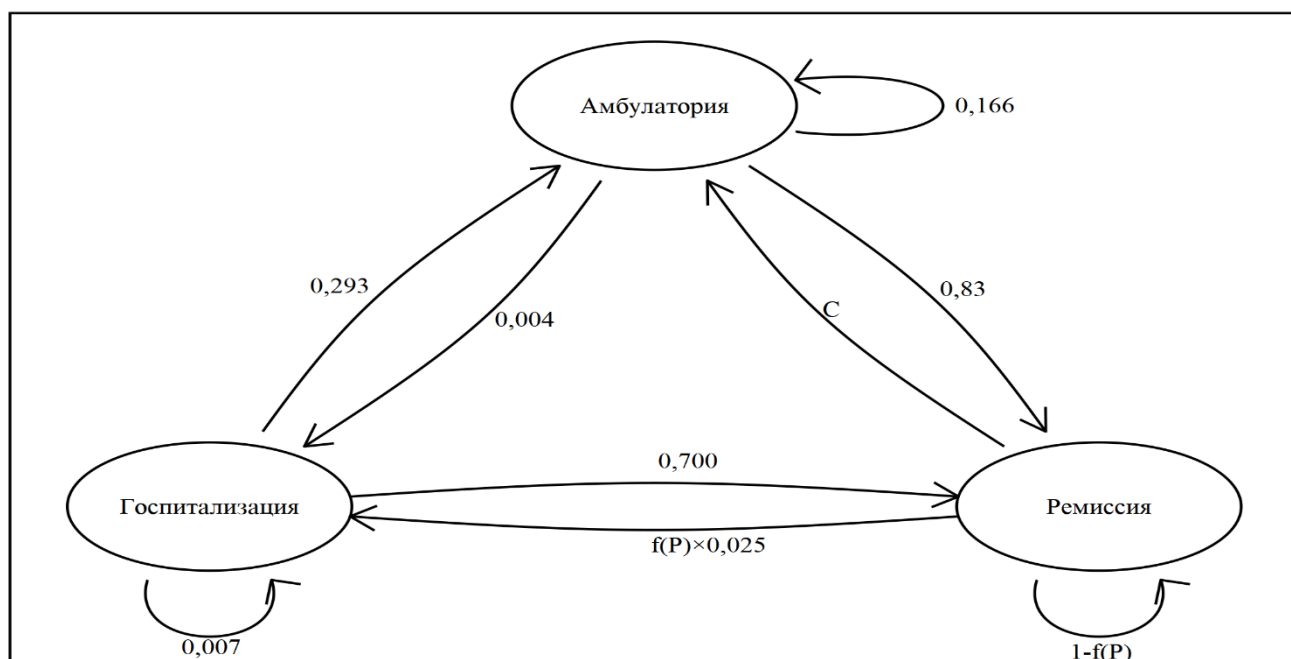
Клинико-экономический анализ основывался на отраслевых стандартах «Клинико-экономического исследования» [27], применяемые в Российской Федерации. Применялась следующая методологическая схема:

- Обозначение цели исследования;
- Выбор альтернатив;
- Выбор методов анализа;
- Определение затрат (издержек);
- Определение критериев эффективности, выбор исходов;
- Проведение анализа основного и альтернативного сценариев;
- Проведение анализа чувствительности;
- Формирование выводов и рекомендаций.

При проведении фармакоэкономического анализа использовался анализ эффективности затрат с расчётом показателя эффективности затрат (CER). Данные по затратам и эффективности получены в результате применения метода моделирования по Маркову [94]. Для расчёта CER использовалось отношение прямых затрат (ПЗ) к эффективности (ЭФ). При превышении ЭФ и ПЗ одного из исследуемых сценариев по сравнению с другим вычислялось инкрементальное соотношение эффективности затрат (ICER). ICER рассчитывался как отношение разницы между ПЗ к разнице ЭФ методов. За ЭФ принята текущая эффективность, наблюдаемая в реальной клинической практике: отсутствие рецидива заболевания в течение одного года наблюдения.

На Рисунке 10 представлена структура модели с использованными вероятностями перехода из одного состояния в другое за один цикл.





Примечание:  $f(P)$  — вероятность обострения,  $C$  — расчётная вероятность, динамика значений  $P$  в зависимости от длительности наблюдения (месяцы): 0,775, 0,686, 0,522, 0,447, 0,388, 0,373, 0,342, 0,290, 0,273, 0,273, 0,273, 0,195

Рисунок 10 – Вероятностная модель переходов между состояниями при рекуррентной депрессии

Предполагалось, что пациент в течение одного месяца (один цикл модели) получает лечение согласно стандартам непрерывно и в полном объёме. В течение наблюдения пациент мог получать лечение в круглосуточном или дневном стационаре, обращаться за амбулаторной помощью по поводу рецидива или для получения поддерживающего лечения. Для отражения постепенного снижения риска рецидива с течением времени использовалась функция выживаемости Каплана—Мейера. Для моделирования риска госпитализации использовалась годовая вероятность 0,26 (приведена к одному циклу модели), которая характеризовала тяжёлую степень депрессивного расстройства [26]. Вероятность перехода в ремиссию после стационарного лечения принята за 0,7, после амбулаторного лечения вероятность ремиссии принята за 0,83 (комбинированная вероятность 0,2 депрессии лёгкой степени и 0,75 депрессии умеренной степени) [26]. Допускалось, что смертность за период наблюдения компенсировалась равным количеством вновь заболевших и не влияла на общее количество больных. Каждый больной включался в модель с фазы ремиссии и у каждого моделировалась собственная продолжительность фазы ремиссии.

Если за 12 последовательных циклов не происходило смены состояния, пациент оценивался как безрецидивный в течение одного года. Предел планирования составил 12 и 36 месяцев.

Расчёт ПЗ основного заболевания включал в себя затраты на Медицинские мероприятия для диагностики, Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением и комбинированную фармакотерапию. В качестве основной стратегии выступили действующие стандарты оказания помощи, в качестве альтернативной – предлагаемые изменения. Предполагалось, что изменения никак не повлияют на текущую частоту функциональных и нефункциональных ремиссий, в связи с чем вероятность рецидива для обеих стратегий была одинаковой. Также учитывались затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность, включая затраты на оплату листков нетрудоспособности, пособия по инвалидности и иные социальные выплаты, предусмотренные действующим законодательством (косвенные затраты). При оценке суммарных затрат за выбранный промежуток времени использовалась ставка дисконтирования в размере 5 % [27], годовая инфляция не учитывалась.

Стоимость услуг специалистов, лабораторно-инструментального сопровождения базировалась на типовой величине платных услуг психоневрологических диспансеров и городских поликлиник города Санкт-Петербурга (Таблица Б.1). Стоимость лекарственных препаратов для жизненно важных лекарственных средств базировалась на актуальных предельных отпускных ценах [16], для остальных лекарственных средств бралась средняя цена по городу [2] (Таблица Б.2). Максимальная сумма больничного пособия в 2019 г. составила 2 150,68 руб. за один день [30; 31]. При этом первые три дня листа нетрудоспособности оплачиваются работодателем [40]. Расчёты производились с допущением, что все пациенты трудоспособны и получали выплаты по листку нетрудоспособности. За 27 дней госпитализации выплаты составят 58 068,36 руб. Стоимость 1 койко-дня принята за 2 700 руб.

### 3.6.2. Результаты фармакоэкономического моделирования

Усреднённые затраты на лекарственное обеспечение каждого больного по действующим стандартам составили 13 035,79 руб. (в том числе 4 217,59 руб. на стационарном этапе, 4 233,88 руб. на амбулаторном этапе, 4 584,32 руб. на этапе ремиссии). Стоимость лабораторного–инструментального сопровождения больных составила 3 410,00 руб. (в том числе 3 125,00 руб. на стационарном этапе, 259,00 руб. на амбулаторном этапе, 26,00 руб. на этапе ремиссии). Услуги психотерапевтов и психологов были оценены в размере 13 485,00 руб. (в том числе 11 000,00 руб. на стационарном этапе, 220,00 руб. на амбулаторном этапе, 2 265,00 руб. на этапе ремиссии). Услуги врачей-психиатров и консультации врачей-специалистов оценены в размере 23 615,33 руб. (в том числе 11 530,00 руб. на стационарном этапе, 3 385,33 руб. на амбулаторном этапе, 8 700,00 руб. на этапе ремиссии). Затраты на другие услуги составили 12 566,67 руб. (в том числе 11 600,00 руб. на стационарном этапе, 266,67 руб. на амбулаторном этапе, 700,00 руб. на этапе ремиссии). Суммарные затраты по трём стандартам (с учётом стоимости койко-дня и листка нетрудоспособности) составили 205 181,15 руб.

Затраты на фармакотерапию при предлагаемых изменениях составили 7 288,20 руб. (в том числе 3 375,76 руб. на стационарном этапе, 2 118,39 руб. на амбулаторном этапе, 1 794,05 руб. на этапе ремиссии). Затраты на лабораторно-инструментальное сопровождение оценены в размере 7 259,70 руб. (в том числе 4 024,40 руб. на стационарном этапе, 2 195,40 руб. на амбулаторном этапе, 1 039,90 руб. на этапе ремиссии). Затраты на психологическую и психотерапевтическую помощь составили 19 272,00 руб. (в том числе 7 480,00 руб. на стационарном этапе, 2 200,00 руб. на амбулаторном этапе, 9 592,00 руб. на этапе ремиссии). Стоимость услуг врачей-специалистов составила 15 483,00 руб. (в том числе 9 402,00 руб. на стационарном этапе, 2 946,00 руб. на амбулаторном этапе, 3 135,00 руб. на этапе ремиссии). Затраты на другие услуги были уменьшены до 3 150,00 руб. на стационарном этапе оказания помощи.

Суммарные затраты по предлагаемым изменениям (с учётом стоимости койко-дня и листка нетрудоспособности) составили 191 521,26 руб.

В ходе прямого сравнения затрат предлагаемых изменений с действующими стандартами установлено, что предложения экономичней на 13 659,89 руб. Экономический эффект подтверждается симуляционной моделью. Так, в течение одного года затраты на лечение больных рекуррентной депрессией по действующим стандартам составляют 1 381 489 644 843,49 руб. (1,333 % ВВП), что в расчёте на одного пациента составляет 171 125,50 руб. Стоимость годового лечения согласно предлагаемым изменениям составила 1 376 970 963 360,59 руб. (1,329 % ВВП), что в расчёте на одного пациента составляет 170 565,77 руб. Таким образом, CER составил –559,73 руб., что подтверждает экономичность предложений при сопоставимой эффективности. При неизменности структуры заболеваемости в течение 36 месяцев экономия средств составила 12 573 976 299,02 руб., чего хватит для дополнительного оказания помощи 73719,2 пациентам.

Для анализа чувствительности использовалось изменение вероятности развития тяжёлой депрессии в пределах 0,16–0,36. В ходе анализа установлено, что снижение доли тяжело депрессивных больных нивелирует экономический эффект предложений (CER равнялся 288,22 руб.), в то время как при увеличении эффективности предложений возрастает (CER равняется –1 521,71 руб.).

В целом можно заключить, что предложенная стратегия единого сопровождения больных доминирует, в перспективе позволит оказать помощь большему числу больных в ближайшие 3 года. Из анализа чувствительности следует, что снижение доли эпизодов депрессии тяжёлой степени выраженности без изменения других характеристик заболевания может привести к росту расходов на лечение.

## Заключение

Результаты проведённого исследования подтвердили существующие разночтения в определении ремиссии рекуррентной депрессии. Полученные результаты укладываются в парадигму определения ремиссии при помощи рейтинговых шкал, которая находится в противоречии с предложениями определять ремиссию клинически [154]. Также они согласуются с предложениями по снижению пороговых оценок для определения ремиссии [200]. Определение ремиссии на уровне 8 баллов по MADRS предлагалось различными исследовательскими коллективами [82; 110; 146], что нашло подтверждение в текущей работе. Было установлено, что граница неполной ремиссии (или «ответа» по E. D. Peselow et al. [146]) по MADRS оптимально определяется на уровне 14 и менее баллов, тем самым подтверждая мнение некоторых исследователей [168].

В то же время осталось неясным, как трактовать состояние несоответствия критериям ремиссии и депрессивного эпизода. Из-за непродолжительной длительности резидуальных симптомов «неремиссия» по своему содержанию тождественна резидуальному циклотимическому симптомокомплексу с симптоматическими пиками [37] или ремиссии со структурой малой депрессии [20]. В контексте сравнения с работами отечественных авторов, выбранный термин «субдепрессия» достаточен для описания промежуточного состояния между неполной ремиссией и депрессией. Однако это противоречит исходной позиции E. D. Peselow et al., так как, по мнению исследовательского коллектива, 15 баллов по MADRS отражают депрессивное состояние [146]. Представляется, что выделение субдепрессии является временным решением и в дальнейшем произойдёт уточнение границ между неполной ремиссией и депрессией.

Также обнажилась проблема терминологии, на которую указывал M. Zimmerman et al. [112]. Понятие «полная ремиссия» подразумевает отсутствие какой-либо резидуальной симптоматики [6; 17; 20; 37]. Несмотря на это, только у 4,9% пациентов не выявлено резидуальных симптомов по MADRS. В таком

случае остальных пациентов следовало бы отнести к группе неполной ремиссии, что противоречит оптимальному критерию определения полной ремиссии. Также другими исследователями выявлялась резидуальная симптоматика при полной ремиссии [49; 66; 167]. Результаты свидетельствуют о том, что полная ремиссия не тождественна асимптоматической ремиссии.

Установлена достоверная связь между клиническим вариантом ремиссии и снижением качества жизни у больных [9; 13]. В целом при полной ремиссии не наблюдается снижение качества жизни больных, в то время как при субдепрессии психологический компонент качества жизни достоверно снижен. Сходные результаты представлялись и ранее [5; 111], однако это не в полной мере согласуется с мнением о сниженном качестве жизни при полной ремиссии [148]. Расхождение можно объяснить различными подходами к определению ремиссии. Отсутствие значимого снижения физического компонента качества жизни также встречалось в других работах [182]. Кроме снижения качества жизни, у пациентов выявлены нарушения социального функционирования [8; 13], глубина которого увеличивается от полной ремиссии до субдепрессии. Это согласуется с исследованием, в котором показаны функциональные нарушения при ремиссии в течение одного года наблюдения [100].

Вне зависимости от типа ремиссии, у работающих или учащихся пациентов выявлен абсентеизм и презентеизм. Проявления снижения трудоспособности имели сопоставимый уровень между группами, что контрастирует с межгрупповыми различиями по качеству жизни и социальному функционированию. Полученный результат только подтверждает мнение о том, что у пациентов в ремиссии трудоспособность снижена [89; 145].

Аналогичная картина выявлена при сравнительном анализе когний у больных. Уровень когнитивных функций не отличался между группами, что, косвенно, указывает на относительную однородность когнитивных нарушений у больных. Нарушение способности преодоления интерференции при полной и неполной ремиссии неярко выражена, тогда как при субдепрессивном состоянии проблемы выходят на первый план. Снижение контроля при торможении ответа

является типичным нарушением у больных с депрессией [61], которое может проявляться в ремиссии [114]. Ухудшения других когнитивных функций, в том числе рабочей памяти и навыков планирования [61; 95], в исследуемых группах обнаружено не было. Аналогичный результат был получен в ходе работы М. Г. Янушко и соавт. [44], из чего можно сделать вывод о наличии популяционных особенностей выраженности когнитивных нарушений в фазе ремиссии.

Из многообразия оцениваемых переменных были выделены ключевые параметры, характеризующие ремиссию. На основе психологического компонента качества жизни и социального функционирования был вычислен RI, который интегрально отражает функциональный статус больных [10; 12]. Сохранность функционального статуса больных является ведущим профилактическим компонентом. Согласно модели 6, риск обострения на каждый балл RI снижается (0,43, 95 %-й ДИ от 0,24 до 0,78). В случае субдепрессивного варианта ремиссии (MADRS > 14 баллов) риск рецидива у больного увеличивается в сравнении с полной и неполной ремиссией (2,20, 95 %-й ДИ от 1,07 до 4,53). Данный результат противоречит выводу W. W. IsHak et al. о том, что за 12 месяцев наблюдения каждый балл RI увеличивает риск обострения (1,68, 95 %-й ДИ от 1,11 до 2,44), а балл по шкале депрессии, наоборот, снижает (0,90, 95 %-й ДИ от 0,82 до 0,94) [180]. Столь противоположные выводы можно объяснить разным подходом к вычислению RI и определению обострения. Авторы сами отметили, что их вывод контринтуитивен [180]. Полученная в ходе исследования модель проще поддаётся интерпретации и согласуется с результатами российских авторов [6; 20].

Также показано, что функциональное состояние связано с резидуальной симптоматикой [12] и когнитивными функциями. Для обоснования связи потребовалось выделение фактора исполнительных функций [8; 9], что близко к подходу, изложенному в работе B. D. Daniel et al. [60] за исключением равномерного распределения рабочей памяти между компонентами исполнительных функций. Нашла подтверждение гипотеза о прямом влиянии

когниций на функциональное состояние больных [56; 59]. Установлено, что торможение ответа прямо влияет на функциональное состояние больных. Данный результат можно рассматривать как ответ на вопрос о том, какие компоненты исполнительных функций влияют на функциональный статус больных [120]. Доказана независимость влияния устойчивости к интерференции на функциональный статус от выраженности резидуальной симптоматики, что подтверждает мнение о когнитивных нарушениях как об отдельной группе симптомов [42; 97].

Функциональное состояние больных является ключевой характеристикой, определяющей трудоспособность больных. Презентеизм и абсентеизм связаны с резидуальной симптоматикой и исполнительными функциями через данный показатель, что подтверждает мнение о важности сохранности исполнительных функций для успешной трудовой деятельности [57; 120; 170]. В качестве находки стоит отметить прямую ассоциацию между навыками планирования и абсентеизмом больных. Затруднения в планировании вынуждают пациентов ограничивать свою трудовую деятельность вне зависимости от их клинического состояния и функциональной сохранности.

Расширены представления о «современной концепцией ремиссии», предложенной Л. С. Канаевой [20], за счёт объективизации функционального статуса, включения характеристик трудоспособности и когнитивных функций, количественной меры риска рецидива. Центральная роль принадлежит RI, который отражает качество ремиссии. Данный показатель позволяет решить существующую проблему отсутствия единого подхода к определению функционального восстановления [158] и функционального диагноза [19]. Возможность количественной оценки качества ремиссии может способствовать реализации объективного мониторинга психического здоровья и улучшению программно-целевого планирования в рамках совершенствования организации помощи [29].

Выполненный анализ получаемых медицинских услуг показал неудовлетворительное обеспечение лекарственными средствами, превышение



потребности в психотерапевтической и психологической помощи запланированных объёмов. Высказывалось мнение, что ограниченность финансовых ресурсов не позволяет оказывать помощь современными препаратами [4]. Однако проведённый фармакоэкономический анализ показал, что это не так. Средства, выделяемые на помощь больным с депрессией, расходуются неэффективно за счёт недостатка в финансировании амбулаторного звена и использовании неэффективных средств лечения. Предлагаемые изменения стандартов позволят экономичней оказывать помощь даже при допущении отсутствия увеличения клинической эффективности. Это особенно важно в свете растущего бремени болезни. Ранее бремя болезни оценивалось в размере 1,26 % ВВП [26], по полученным данным его размер составляет 1,333 % ВВП [14]. Снижение бремени болезни до 1,329 % ВВП без потери эффективности позволит оказать помощь большему числу больных. Предположительно доступ к современному лечению позволит повысить частоту формирования функциональной ремиссии, что также может снизить бремя болезни.

## Выводы

1.1. Несмотря на соответствие больных критериям ремиссии рекуррентной депрессии по МКБ-10, только у 11,1% пациентов не было выявлено резидуальных симптомов.

1.2. Основу резидуальной симптоматики составляют астено-дистимические и диссомнические проявления, которые различным способом сочетаются с факультативной симптоматикой.

1.3. В соответствии с оптимальным критерием ремиссия подразделяется на полную (8 и менее баллов по шкале MADRS), неполную (9–14 баллов по шкале MADRS) и субдепрессивную (15–20 баллов по шкале MADRS).

1.4. Понятие полной ремиссии не тождественно понятию асимптоматической ремиссии.

2.1. Полная ремиссия (46,9% больных) характеризуется минимальными проявлениями резидуальной симптоматики, удовлетворительным качеством жизни, сохранными когнциями, снижением трудовой эффективности, затруднениями при выполнении рутинных действий и при взаимодействии с другими людьми.

2.2. Неполная ремиссия (23,5% больных) характеризуется гетерогенной резидуальной симптоматикой преимущественно апато-депрессивного характера, сохранными когнитивными функциями, снижением отдельных компонентов психологического качества жизни, сохранными когнитивными функциями, социальной и трудовой дезадаптацией, за исключением свободы передвижения и способности обслуживать себя.

2.3. Субдепрессия (29,6% больных) характеризуется гетерогенной резидуальной симптоматикой апато-депрессивного характера и нестойкими идеями малоценности, сниженной устойчивостью к интерференции, ухудшением психологического качества жизни, трудовой и социальной дезадаптацией.

3.1. Количественной характеристикой качества ремиссии является индекс восстановления, который интегрально отражает психологическое качество жизни и функциональный статус пациентов в ремиссии (90,0 % объяснённой дисперсии).

3.2. Качество ремиссии зависит от выраженности резидуальной симптоматики и устойчивости внимания.

3.3. Абсентеизм прямо зависит от качества ремиссии и сохранности навыков планирования.

3.4. Презентеизм прямо зависит от качества ремиссии.

4.1. Текущие подходы к терапии не зависят от качества ремиссии, ориентированы на сохранение преемственности получаемой терапии и частично противоречат стандарту оказания помощи на этапе ремиссии.

4.2. Соответствие поддерживающей терапии международным рекомендациям варьирует от 10,0 % до 29,2 %.

4.3. Смешанные стандарты лечения биполярного аффективного расстройства и рекуррентной депрессии не позволяют обеспечить в полной мере качественную помощь больным рекуррентной депрессией.

5.1. Расходы на отдельные стандарты лечения рекуррентной депрессии с надлежащим обеспечением антидепрессантами, нормотимиками, нейрорепарантами, лабораторно-инструментальной диагностики, психологической помощи составляют 1,329 % ВВП, что меньше действующих расходов (1,333 % ВВП).

5.2. В случае отсутствия повышения клинической эффективности (консервативный сценарий), единая линия оказания помощи позволит дополнительно пролечить 73719,2 пациентов за три года при сопоставимом финансировании.

## Практические рекомендации

1. При определении клинического варианта ремиссии целесообразно ориентироваться на следующие диапазоны значений по MADRS: полная ремиссия соответствует 8 и менее баллам по шкале MADRS, неполная ремиссия соответствует 9–14 баллам по шкале MADRS, субдепрессия соответствует 15–20 баллам по шкале MADRS.

2. Для клинической оценки качества ремиссии следует ориентироваться на следующие показатели: 45 T-баллов и более по психологическому компоненту качества жизни SF-36 и 8 баллов по WHODAS 2.0.

3. Внедрение оценки качества ремиссии в повседневную практику позволит контролировать риск рецидива за счёт принятия заблаговременных мер по его профилактике.

4. При оценке степени утраты трудоспособности следует обращать внимание на выраженность абсентеизма и презентеизма.

5. Тестирование навыков планирования и устойчивости к интерференции может быть рекомендовано в качестве дополнительного метода исследования при экспертизе утраты трудоспособности.

6. Для эффективной экономии бюджетных средств следует увеличить разнообразие антидепрессантов и обеспечить их равномерное распределение между больными.

**Список условных обозначений, символов, сокращений**

- † – Конвертированный балл
- \* – Отклонение нулевой гипотезы при вероятности ошибки первого рода менее 0,005
- AIC – Информационный критерий Акаике
- APA – Американская психиатрическая ассоциация
- b(se) – Нестандартизированный коэффициент регрессии (стандартная ошибка)
- ВАС-А – Краткая батарея оценки когнитивных функций при аффективных расстройствах
- CANMAT – Канадская сеть лечения аффективных и тревожных расстройств
- CER – Показатель эффективности затрат
- CGI-S – Шкала общего клинического впечатления серьёзность
- CCMD-3 – Китайская классификация психических расстройств третьего пересмотра
- DSM-5 – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам пятого пересмотра
- GAF – Шкала глобального функционирования
- HDRS – Шкала Гамильтона для оценки депрессии
- IBI-D – Индекс индивидуального бремени болезни при рекуррентной депрессии
- ICER – Инкрементальное соотношение эффективности затрат
- M( $\sigma$ ) – Среднее арифметическое (стандартное отклонение)
- MADRS – Шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии
- Md [Q1;Q3] – Медиана [1-й квартиль;3-й квартиль]
- n (%) – Абсолютные значения (доля от целого)
- NHCE – Национальный институт здоровья и клинической практики
- p – Вероятность ошибки первого рода
- RI – Индекс восстановления

SCOR-D – Стандартизированная шкала клинического исхода депрессии

SF-12, SF-36 – Краткая шкала для оценки качества жизни

SOFAS – Шкала оценки социального и профессионального функционирования

UI – Интервал неопределённости

VA/DoD – Отдел по делам ветеранов Министерства обороны США

WFSBP – Всемирная федерация обществ биологической психиатрии

WHODAS 2.0 – Шкала оценки уровня инвалидности Всемирной Организации Здравоохранения

АТХ – Анатомо-терапевтическо-химическая классификация

ВВП – Внутренний валовый продукт

ДИ – Доверительный интервал

КПТ – Когнитивно-поведенческая психотерапия

МКБ-10 – Международная Классификация Болезней 10-го пересмотра

МКБ-11 – Международная Классификация Болезней 11-го пересмотра

ПЗ – Прямые затраты

ПИ – Преодоление интерференции

ПР – Принятие решений

ФЗ – Федеральный закон

ЭФ – Экономическая эффективность

**Список литературы**

1. Аведисова А.С. Ремиссия: новая цель терапии и новые методы её оценки / А.С. Аведисова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6. – № 4. – С. 156–158.
2. Аптеки Санкт-Петербурга: справочная, поиск лекарств и цены в аптеках [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pharmindex.ru/new19190.html> (дата обращения: 09.12.2019).
3. Бремя депрессивных расстройств в отечественных психиатрических службах / И.Я. Гурович [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110. – № 3. – С. 77–82.
4. Букреева Н.Д. Перспективы повышения качества оказания психиатрической помощи в Российской Федерации / Н.Д. Букреева // Российский психиатрический журнал. – 2016. – № 1. – С. 4–9.
5. Бунькова К.М. Формирование ремиссии и качество жизни у пациентов с непсихотическими депрессиями / К.М. Бунькова, Т.А. Изюмина, С.А. Репин // Вестник неврологии, психиатрии и психохирургии. – 2014. – № 8. – С. 3–7.
6. Вазагаева Т.И. Качество и стойкость ремиссии при применении антидепрессантов и трансперсональной психотерапии у больных с депрессивными расстройствами / Т.И. Вазагаева // Российский психиатрический журнал. – 2009. – № 6. – С. 58–65.
7. Возрастно-половой состав населения Санкт-Петербурга на 1 января 2017 года: Статистический бюллетень. – Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области (ПЕТРОСТАТ), 2017. – 57 с.
8. Гвоздецкий А.Н. Влияние когнитивных нарушений при рекуррентной депрессии на социальное функционирование больных в ремиссии / А.Н. Гвоздецкий, Н.Н. Петрова, И.М. Акулин // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – Т. 29. – № 1. – С. 5–9.

9. Гвоздецкий А.Н. Влияние когнитивных функций на качество жизни при ремиссии рекуррентной депрессии / А.Н. Гвоздецкий, Н.Н. Петрова, И.М. Акулин // Вестник СурГУ. Медицина. – 2019. – № 1 (39). – С. 61–64.

10. Гвоздецкий А.Н. Влияние когнитивных функций на функциональный статус пациентов при ремиссии рекуррентной депрессии / А.Н. Гвоздецкий // XIV Всероссийская Школа молодых психиатров «Суздаль-2019». – Суздаль, Россия, 2019. – С. 88–91.

11. Гвоздецкий А.Н. Влияние резидуальной симптоматики на когнитивные функции больных рекуррентной депрессией в ремиссии / А.Н. Гвоздецкий, Н.Н. Петрова, И.М. Акулин // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2020. – № 2 (107). – С. 26–33.

12. Гвоздецкий А.Н. Влияние резидуальной симптоматики на функциональный статус пациентов при ремиссии рекуррентной депрессии / А.Н. Гвоздецкий [и др.] // Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии. Выпуск VI. / Под ред. О.В. Лиманкина, С.М. Бабина. – СПб.: Издательство «24 линия», 2019. – С. 139–142.

13. Гвоздецкий А.Н. Оценка ремиссии рекуррентной депрессии как индикатор качества медицинской помощи / А.Н. Гвоздецкий, Н.Н. Петрова, И.М. Акулин // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14. – № 4. – С. 595–599.

14. Гвоздецкий А.Н. Фармакоэкономический анализ стандартов лечения больных рекуррентным депрессивным расстройством в России / А.Н. Гвоздецкий, Н.Н. Петрова, И.М. Акулин // Российский психиатрический журнал. – 2020. – № 4. – С. 77–84.

15. Городничев А.В. Достижение ремиссии как основная цель длительной терапии рекуррентного депрессивного расстройства (анализ данных литературы и результатов оригинального сравнительного рандомизированного исследования антидепрессантов разных поколений) / А.В. Городничев, Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2009. – № 1. – С. 5–10.



16. Государственный реестр цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://farmcom.info/site/reestr> (дата обращения: 09.12.2019).

17. Захарова К.В. Качество и стойкость ремиссии при применении антидепрессантов у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами / К.В. Захарова // Российский психиатрический журнал. – 2008. – № 1. – С. 53–58.

18. Казаковцев Б.А. Профилактика–критерий качества организации психиатрической помощи / Б.А. Казаковцев, Н.К. Демчева, В.И. Михайлов // Психическое Здоровье. – 2015. – Т. 13. – № 9 (112). – С. 3–10.

19. Казаковцев Б.А. Функциональный диагноз и качество психиатрической помощи / Б.А. Казаковцев // Медико-социальные проблемы инвалидности. – 2011. – № 1. – С. 67–71.

20. Канаева Л.С. Современная концепция ремиссии при непсихотических депрессивных расстройствах / Л.С. Канаева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – № 11. – С. 14–22.

21. Кирьянова Е.М. Социальное функционирование и качество жизни психически больных – важнейший показатель эффективности психиатрической помощи / Е.М. Кирьянова, Л.И. Сальникова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20. – № 3. – С. 73–75.

22. Классификация психических и поведенческих расстройств: клинические описания и указания по диагностике / ред. Ю.Л. Нуллер, С.Ю. Циркин. – 2-е изд. – К.: Сфера, 2005. – 308 с.

23. Клинические рекомендации. Рекуррентное депрессивное расстройство, диагностика и лечение // ред. З.И. Кекелидзе, Н.Г. Незнанов. – Москва: Российское общество психиатров, 2014. – С. 51.

24. Клиническое руководство: модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств / ред. В.Н. Краснов, И.Я. Гурович. – М.: МНИИ психиатрии, 1999. – 224 с.

25. Коцюбинский А.П. Многомерная (холистическая) диагностика в психиатрии (биологический, психологический, социальный и функциональный диагнозы) / А.П. Коцюбинский. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. – 285 с.

26. Куликов А.Ю. Анализ стоимости болезни лечения пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, в условиях здравоохранения Российской Федерации / А.Ю. Куликов, Ю.М. Дедюрина // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4. – № 1. – С. 24–33.

27. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 57525-2017 «Клинико-экономические исследования. Общие требования» (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 06.07.2017 №655-ст) [Электронный ресурс]: ЭПС «Система ГАРАНТ». – Режим доступа: <http://base.garant.ru/71980882/> (дата обращения: 10.12.2019).

28. Павличенко А.В. Несоблюдение режима терапии антидепрессантами при рекуррентном депрессивном расстройстве (обзор литературы) / А.В. Павличенко // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 4. – С. 25–29.

29. Петров Д.С. Совершенствование структуры психиатрической помощи – важнейший аспект в повышении уровня общественного здоровья / Д.С. Петров, О.Е. Коновалов, Д.И. Шустов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2011. – № 4. – С. 109–113.

30. Постановление Правительства РФ от 15.11.2017 №1378 «О предельной величине базы для исчисления страховых взносов на обязательное социальное страхование на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством и на обязательное пенсионное страхование с 1 января 2018 г.» [Электронный ресурс]: СПС «КонсультантПлюс». – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_282822/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_282822/) (дата обращения: 09.12.2019).

31. Постановление Правительства РФ от 29.11.2016 №1255 «О предельной величине базы для исчисления страховых взносов на обязательное социальное страхование на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством и на обязательное пенсионное страхование с 1 января 2017 г.» [Электронный

ресурс]: СПС «КонсультантПлюс». – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207893/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207893/) (дата обращения: 09.12.2019).

32. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 №1219н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при депрессиях легкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.03.2013 №27706) [Электронный ресурс]: СПС «КонсультантПлюс». – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_146158/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_146158/) (дата обращения: 11.07.2019).

33. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 №1226н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при депрессиях (ремиссии) в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)» (Зарегистрировано в Минюсте России 11.03.2013 №27603) [Электронный ресурс]: СПС «КонсультантПлюс». – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_144943/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144943/) (дата обращения: 11.07.2019).

34. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 №1419н «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при расстройствах настроения (аффективных расстройствах)» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.02.2013 №27312) [Электронный ресурс]: СПС «КонсультантПлюс». – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_143888/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_143888/) (дата обращения: 11.07.2019).

35. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 №1661н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при депрессии (рецидив) в стационарных условиях» (Зарегистрировано в Минюсте России 07.03.2013 №27565) [Электронный ресурс]: СПС «КонсультантПлюс». – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_146075/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_146075/) (дата обращения: 11.07.2019).

36. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 № 46740)

[Электронный ресурс]: СПС «КонсультантПлюс». – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_216975/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_216975/) (дата обращения: 14.04.2019).

37. Ремиссии при аффективных заболеваниях: эпидемиология, психопатология, клинический и социальный прогноз, вторичная профилактика / А.Б. Смулевич [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114. – № 3. – С. 4–13.

38. Стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами» (ВАС-А) на основе нормативных данных российской популяции / М.Г. Янушко [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2015. – № 2. – С. 68–75.

39. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» (ред. от 06.03.2019) [Электронный ресурс]: СПС «КонсультантПлюс». – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (дата обращения: 22.03.2019).

40. Федеральный закон от 29.12.2006 №255-ФЗ «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» (ред. от 27.12.2018) [Электронный ресурс]: СПС «КонсультантПлюс». – Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_64871/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64871/) (дата обращения: 08.12.2019).

41. Шмуклер А.Б. Опросник для оценки социального функционирования и качества жизни психически больных / А.Б. Шмуклер, И.Я. Гурович // Социальная и клиническая психиатрия. – 1998. – Т. 8. – № 2. – С. 35–40.

42. Шмуклер А.Б. Значение когнитивных нарушений для оценки патогенеза, клинической картины и лечения депрессии / А.Б. Шмуклер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26. – № 4. – С. 57–62.

43. Шмуклер А.Б. Функциональное выздоровление vs ремиссия симптомов – парадигмальный сдвиг терапевтических мишеней у больных с депрессивным расстройством / А.Б. Шмуклер, Г.Э. Мазо // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28. – № 3. – С. 68–73.

44. Янушко М.Г. Показатели когнитивного функционирования у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством / М.Г. Янушко, М.В. Шаманина, М.В. Иванов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т. 27. – № 3. – С. 26-31.
45. A cross-sectional study of functional disabilities and perceived cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder in South Korea: The PERFORM-K study / J.M. Kim [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2016. – Vol. 239. – P. 353–361.
46. A novel process-based approach to improve resilience: Effects of computerized mouse-based (gaze)contingent attention training (MCAT) on reappraisal and rumination / A. Sanchez-Lopez [et al.] // *Behaviour Research and Therapy*. – 2019. – Vol. 118. – P. 110–120.
47. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: A meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes / G.I. Spielmans [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2013. – Vol. 10. – № 3. – P. e1001403.
48. An open-label study of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for partial remission in major depressive disorder / C. Charmsil [et al.] // *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. – 2012. – Vol. 16. – № 2. – P. 98–102.
49. Associations among depression severity, painful physical symptoms, and social and occupational functioning impairment in patients with major depressive disorder: a 3-month, prospective, observational study / E. Harada [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2017. – Vol. 13. – P. 2437–2445.
50. Boulenger J. Residual symptoms of depression: clinical and theoretical implications / J. Boulenger // *European Psychiatry*. – 2004. – Vol. 19. – № 4. – P. 209–213.
51. Bretz F. Multiple comparisons using R / F. Bretz, T. Hothorn, P.H. Westfall. – Boca Raton, FL: CRC Press, 2011. – 187 p.
52. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / A.J. Ferrari [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2013. – Vol. 10. – № 11. – P. e1001547.

53. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 1. Disease burden and principles of care / R.W. Lam [et al.] // *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie.* – 2016. – Vol. 61. – № 9. – P. 510–523.
54. Christensen R.H.B. ordinal–Regression Models for Ordinal Data / R.H.B. Christensen. – R package version 2019.4-25.
55. Chronotherapy for the rapid treatment of depression: A meta-analysis / C. Humpston [et al.] // *Journal of Affective Disorders.* – 2020. – Vol. 261. – P. 91–102.
56. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions / R.S. McIntyre [et al.] // *Depression and Anxiety.* – 2013. – Vol. 30. – № 6. – P. 515–527.
57. Cognitive deficits as a mediator of poor occupational function in remitted major depressive disorder patients / Y.S. Woo [et al.] // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience.* – 2016. – Vol. 14. – № 1. – P. 1–16.
58. Cognitive deficits in the euthymic phase of unipolar depression / M. Preiss [et al.] // *Psychiatry Research.* – 2009. – Vol. 169. – № 3. – P. 235–239.
59. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and Implications for treatment / R.W. Lam [et al.] // *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie.* – 2014. – Vol. 59. – № 12. – P. 649–654.
60. Cognitive impairment and its associations with the path of illness in affective disorders: a comparison between patients with bipolar and unipolar depression in remission / B.D. Daniel [et al.] // *Journal of Psychiatric Practice.* – 2013. – Vol. 19. – № 4. – P. 275–287.
61. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis / E. Bora [et al.] // *Psychological Medicine.* – 2013. – Vol. 43. – № 10. – P. 2017–2026.
62. Cognitive performance in antidepressant-free recurrent major depressive disorder / K.M. Albert [et al.] // *Depression and Anxiety.* – 2018. – Vol. 35. – P. 694–699.

63. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects / E. Karyotaki [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 194. – P. 144–152.
64. Commenges D. Dynamical biostatistical models / D. Commenges, H. Jacqmin-Gadda. – Boca Raton: CRC Press, 2016. – 408 p.
65. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis / A. Cipriani [et al.] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 391. – № 10128. – P. 1357–1366.
66. Comparison of residual depressive symptoms and functional impairment between fully and partially remitted patients with major depressive disorder: a multicenter study / L. Xiao [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2018. – Vol. 261. – P. 547–553.
67. Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: A meta-analysis / J.N. Motter [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 189. – P. 184–191.
68. Computerized cognitive training in young adults with depressive symptoms: Effects on mood, cognition, and everyday functioning / J.N. Motter [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 245. – P. 28–37.
69. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence / E. Frank [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48. – № 9. – P. 851–855.
70. Correlation between depression/anxiety symptom severity and quality of life in patients with major depressive disorder or bipolar disorder / K. Gao [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 244. – P. 9–15.
71. Cribari-Neto F. Beta Regression in R / F. Cribari-Neto, A. Zeileis // *Journal of Statistical Software*. – 2010. – Vol. 34. – № 2. – P. 1–24.
72. Depression severity and quality of life of qualified and unqualified patients with a mood disorder for a research study targeting anhedonia in a clinical sample / K. Gao [et al.] // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 27. – P. 40–47.

73. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 / T.B. Üstün [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2010. – Vol. 88. – № 11. – P. 815–823.

74. Development and validation of the Individual burden of illness Index for major depressive disorder (IBI-D) / W.W. IsHak [et al.] // *Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research*. – 2013. – Vol. 40. – № 2. – P. 76–86.

75. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. – 5th ed. – Arlington, VA Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2013. – 947 p.

76. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis / Y. Li [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2017. – Vol. 253. – P. 373–382.

77. Dinov I.D. *Data science and predictive analytics: biomedical and health applications using R* / I.D. Dinov. – Cham, Switzerland: Springer, 2018. – 832 p.

78. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials / Y. Hayasaka [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 180. – P. 179–184.

79. Early improvement as a resilience signal predicting later remission to antidepressant treatment in patients with major depressive disorder: Systematic review and meta-analysis / S. Wagner [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2017. – Vol. 94. – P. 96–106.

80. Early improvement in positive rather than negative emotion predicts remission from depression after pharmacotherapy / N. Geschwind [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2011. – Vol. 21. – № 3. – P. 241–247.

81. Early normalization of quality of life predicts later remission in depression: Findings from the CO-MED trial / M.K. Jha [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 206. – P. 17–22.

82. Effect of augmentation with olanzapine in outpatients with depression in partial remission with melancholic features: Consecutive case series / K. Nozawa [et al.] // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2011. – Vol. 65. – № 2. – P. 199–202.



83. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis / M. Krause [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29. – № 9. – P. 1003–1022.

84. Efficacy of light therapy versus antidepressant drugs, and of the combination versus monotherapy, in major depressive episodes: A systematic review and meta-analysis / P.A. Geoffroy [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2019. – Vol. 48. – P. 101213.

85. Enns M.W. Assessment, determinants and treatment of work disability due to major depressive disorder / M.W. Enns // *Annals of Depression and Anxiety*. – 2017. – Vol. 4. – № 1. – P. id1082.

86. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH) / B. Stubbs [et al.] // *European Psychiatry*. – 2018. – Vol. 54. – P. 124–144.

87. Eskelinen M. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) in healthy study subjects, in patients with breast disease and breast cancer: a prospective case-control study / M. Eskelinen, P. Ollonen // *Anticancer Research*. – 2011. – Vol. 31. – № 3. – P. 1065–1069.

88. Evidence-based guidelines for interpretation of the Hamilton Rating Scale for Depression / T.A. Furukawa [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 27. – № 5. – P. 531–534.

89. Excess cost of non-remission among outpatients with major depressive disorder / J.-M. Woo [et al.] // *International Journal of Mental Health Systems*. – 2014. – Vol. 8. – P. 42.

90. Executive function deficits associated with current and past major depressive symptoms / K. Bredemeier [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 204. – P. 226–233.

91. Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life / C. Cotrena [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 190. – P. 744–753.

92. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias / F.B. Schuch [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2016. – Vol. 77. – P. 42–51.

93. Factors associated with failure to achieve remission and with relapse after remission in patients with major depressive disorder in the PERFORM study / D. Saragoussi [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2017. – Vol. Volume 13. – P. 2151–2165.

94. Filipović-Pierucci A. Markov models for health economic evaluations: The R package heemod / A. Filipović-Pierucci, K. Zarca, I. Durand-Zaleski // *arXiv:1702.03252 [stat]*. – 2017. – P. 1–32.

95. Fossati P. Is major depression a cognitive disorder? / P. Fossati // *Revue Neurologique*. – 2018. – Vol. 174. – № 4. – P. 212–215.

96. Functional impairment in patients with major depression in clinical remission: results from the VIVAL-D-Rem, a nationwide, naturalistic, cross-sectional survey / E. Sacchetti [et al.] // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 30. – № 3. – P. 129–141.

97. Functional impairment in patients with major depressive disorder: the 2-year PERFORM study / L. Hammer-Helmich [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2018. – Vol. 14. – P. 239–249.

98. Functional recovery in major depressive disorder: focus on early optimized treatment / J. Habert [et al.] // *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. – 2016. – Vol. 18. – № 5. – P. 295–305.

99. Functional recovery in major depressive disorder: Providing early optimal treatment for the individual patient / O.J. Oluboka [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 21. – № 2. – P. 128–144.

100. Functional versus syndromal recovery in patients with major depressive disorder and bipolar disorder / T.Y.G. van der Voort [et al.] // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76. – № 6. – P. 809–814.

101. GCP Network: Depressive Episode [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://gcp.network/en/private/icd-11-guidelines/categories/disorder/depressive-episode> (дата обращения: 12.09.2019).

102. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / H.A. Whiteford [et al.] // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – № 9904. – P. 1575–1586.

103. 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 / T. Vos [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10053. – P. 1545–1602.

104. Goldman H.H. Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning / H.H. Goldman, A.E. Skodol, T.R. Lave // *The American Journal of Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149. – № 9. – P. 1148–1156.

105. Guide to assessment scales in major depressive disorder / G. Alexopoulos [et al.]. – Cham: Springer International Publishing, 2014. – 75 p.

106. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology / W. Guy. – Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976. – 616 p.

107. Hamilton M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – № 1. – P. 56–62.

108. Harrell F.E. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis: Springer series in statistics / F.E. Harrell. – Second edition. – Cham: Springer, 2015. – 582 p.

109. Hasselbalch B.J. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: A systematic review / B.J. Hasselbalch, U. Knorr, L.V. Kessing // *Journal of Affective Disorders*. – 2011. – Vol. 134. – № 1. – P. 20–31.

110. Hawley C.J. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value / C.J. Hawley, T.M. Gale, T. Sivakumaran // *Journal of Affective Disorders*. – 2002. – Vol. 72. – № 2. – P. 177–184.

111. Health-related quality of life in remitted psychotic depression / K.S. Bingham [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 256. – P. 373–379.

112. How should residual symptoms be defined in depressed patients who have remitted? / M. Zimmerman [et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. – 2013. – Vol. 54. – № 2. – P. 91–96.

113. Husson F. Exploratory multivariate analysis by example using R / F. Husson, S. Le, J. Pagès. – 2 edition. – Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 2017. – 262 p.

114. Inhibition and response to error in remitted major depression / M. Aker [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2016. – Vol. 235. – P. 116–122.

115. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders / G.M. Reed [et al.] // *World Psychiatry*. – 2019. – Vol. 18. – № 1. – P. 3–19.

116. Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow up? / L. Pintor [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2004. – Vol. 82. – № 2. – P. 291–296.

117. IsHak W.W. Predicting relapse in major depressive disorder using patient-reported outcomes of depressive symptom severity, functioning, and quality of life in the individual burden of illness index for depression (IBI-D) / W.W. IsHak, J.M. Greenberg, R.M. Cohen // *Journal of Affective Disorders*. – 2013. – Vol. 151. – № 1. – P. 59–65.

118. Joormann J. Examining emotion regulation in depression: A review and future directions / J. Joormann, C.H. Stanton // *Behaviour Research and Therapy*. – 2016. – Vol. 86. – P. 35–49.

119. Kennedy N. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome / N. Kennedy, E.S. Paykel // *Journal of Affective Disorders*. – 2004. – Vol. 80. – № 2-3. – P. 135–144.
120. Knight M.J. The role of cognitive impairment in psychosocial functioning in remitted depression / M.J. Knight, T. Air, B.T. Baune // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – Vol. 235. – P. 129–134.
121. LaChance L.R. Antidepressant foods: An evidence-based nutrient profiling system for depression / L.R. LaChance, D. Ramsey // *World Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 8. – № 3. – P. 97–104.
122. LeMoult J. Depression: A cognitive perspective / J. LeMoult, I.H. Gotlib // *Clinical Psychology Review*. – 2019. – Vol. 69. – P. 51–66.
123. Lisdexamfetamine Dimesylate Augmentation in Adults With Persistent Executive Dysfunction After Partial or Full Remission of Major Depressive Disorder / M. Madhoo [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 39. – № 6. – P. 1388–1398.
124. Malhi G.S. Depression / G.S. Malhi, J.J. Mann // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – № 10161. – P. 2299–2312.
125. McGirr A. Clinical usefulness of therapeutic neuromodulation for major depression / A. McGirr, M.T. Berlim // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 41. – № 3. – P. 485–503.
126. Mediators of the association between depression and role functioning / M.A. Buist-Bouwman [et al.] // *Acta psychiatrica Scandinavica*. – 2008. – Vol. 118. – № 6. – P. 451–458.
127. Modeling continuous response variables using ordinal regression / Q. Liu [et al.] // *Statistics in medicine*. – 2017. – Vol. 36. – № 27. – P. 4316–4335.
128. Möller H.-J. Outcomes in major depressive disorder: The evolving concept of remission and its implications for treatment / H.-J. Möller // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2008. – Vol. 9. – № 2. – P. 102–114.

129. Montgomery S.A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S.A. Montgomery, M. Asberg // *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. – 1979. – Vol. 134. – № 4. – P. 382–389.

130. Moore D.F. *Applied survival analysis using R: Use R!* / D.F. Moore. – Cham: Springer International Publishing, 2016. – 234 p.

131. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Depression: the treatment and management of depression in adults*. / National Institute for Health and Clinical Excellence. – Leicester: British Psychological Society, 2010. – 1179 p.

132. Natural health products, dietary minerals and over-the-counter medications as add-on therapies to antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a review / P. Dome [et al.] // *Brain Research Bulletin*. – 2019. – Vol. 146. – P. 51–78.

133. Neurocognitive impairments and quality of life in unemployed patients with remitted major depressive disorder / Y. Shimizu [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2013. – Vol. 210. – № 3. – P. 913–918.

134. Neurocognitive performance in patients with depression compared to healthy controls: Association of clinical variables and remission state / T.M. Grützner [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2019. – Vol. 271. – P. 343–350.

135. Nierenberg A.A. Treatment effects on residual cognitive symptoms among partially or fully remitted patients with major depressive disorder: A randomized, double-blinded, exploratory study with vortioxetine / A.A. Nierenberg, H. Loft, C.K. Olsen // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 250. – P. 35–42.

136. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: A clinical practice guideline from the American College of Physicians / A. Qaseem [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 164. – № 5. – P. 350–359.

137. Optimal cutoff point of the Hamilton Rating Scale for Depression according to normal levels of social and occupational functioning / I. Romera [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2011. – Vol. 186. – № 1. – P. 133–137.

138. Partial remission indicates poor functioning and a high level of psychiatric symptoms: A 3-phase 6-year follow-up study on major depression / H. Viinamäki [et al.] // *Nordic Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 62. – № 6. – P. 437–443.

139. Patten S.B. Chapter 22 – Could depression be preventable? Evidence and perspectives / S.B. Patten // *Neurobiology of depression* / eds. J. Quevedo, A.F. Carvalho, C.A. Zarate. – Academic Press, 2019. – P. 257–263.

140. Paykel E.S. Partial remission, residual symptoms, and relapse in depression / E.S. Paykel // *Clinical research*. – 2008. – Vol. 10. – № 4. – P. 431–437.

141. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines / M. Bauer [et al.] // *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. – 2017. – Vol. 21. – № 3. – P. 166–176.

142. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. – 3rd ed. – Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA), 2010. – 152 p.

143. Prediabetes, depressive and anxiety symptoms, and risk of type 2 diabetes: A community-based cohort study / S.S. Deschênes [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2016. – Vol. 89. – P. 85–90.

144. Predicting relapse after antidepressant withdrawal – a systematic review / I.M. Berwian [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2017. – Vol. 43. – № 3. – P. 426–437.

145. Predictors of impaired work functioning in employees with major depression in remission / G. de Vries [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 185. – P. 180–187.

146. Prophylactic efficacy of fluoxetine, escitalopram, sertraline, paroxetine, and concomitant psychotherapy in major depressive disorder: Outcome after long-term follow-up / E.D. Peselow [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2015. – Vol. 225. – № 3. – P. 680–686.

147. Psychosocial impairment and recurrence of major depression / D.A. Solomon [et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. – 2004. – Vol. 45. – № 6. – P. 423–430.

148. Quality of life following remission of mental disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / J.M. Rubio [et al.] // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74. – № 5. – P. e445–e450.

149. Quality of life in euthymic patients with unipolar major depressive disorder and bipolar disorder / Q. Bo [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2019. – Vol. 15. – P. 1649–1657.

150. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing / R Core Team. – Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2019. – v3.6.1.

151. Redefine statistical significance / D.J. Benjamin [et al.] // *Nature Human Behaviour*. – 2018. – Vol. 2. – № 1. – P. 6–10.

152. Relapse of major depression after complete and partial remission during a 2-year follow-up / L. Pintor [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2003. – Vol. 73. – № 3. – P. 237–244.

153. Relapse rates after psychotherapy for depression – stable long-term effects? A meta-analysis / C. Steinert [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 168. – P. 107–118.

154. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder / A.J. Rush [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2006. – Vol. 31. – № 9. – P. 1841–1853.

155. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR\*D report / A.A. Nierenberg [et al.] // *Psychological medicine*. – 2010. – Vol. 40. – № 1. – P. 41–50.

156. Residual symptoms in patients with partial versus complete remission of a major depressive disorder episode: patterns of painful physical symptoms in depression / E. Harada [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2016. – Vol. 12. – P. 1599–1607.

157. Response and remission criteria in major depression – A validation of current practice / M. Riedel [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2010. – Vol. 44. – № 15. – P. 1063–1068.



158. Restoring function in major depressive disorder: A systematic review / D.V. Sheehan [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 215. – P. 299–313.
159. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis / J.E.J. Buckman [et al.] // *Clinical Psychology Review*. – 2018. – Vol. 64. – P. 13–38.
160. Robert C.P. *Introducing Monte Carlo methods with R: Use R!* / C.P. Robert, G. Casella. – New York: Springer, 2010. – 283 p.
161. Roiser J.P. Hot and cold cognition in depression / J.P. Roiser, B.J. Sahakian // *CNS Spectrums*. – 2013. – Vol. 18. – № 3. – P. 139–149.
162. Romera I. Remission and functioning in major depressive disorder / I. Romera, V. Perez, I. Gilaberte // *Actas Espanolas de Psiquiatria*. – 2013. – Vol. 41. – № 5. – P. 263–268.
163. Ronold E.H. Facing recovery: Emotional bias in working memory, rumination, relapse, and recurrence of major depression; an experimental paradigm conducted five years after first episode of major depression / E.H. Ronold, J. Joormann, Å. Hammar // *Applied Neuropsychology: Adult*. – 2019. – P. 1–12.
164. Sawamura J. Re-evaluation of the definition of remission on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale based on recovery in health-related quality of life in an observational post-marketing study / J. Sawamura, J. Ishigooka, K. Nishimura // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 14.
165. Seeing the signs: Using the course of residual depressive symptomatology to predict patterns of relapse and recurrence of major depressive disorder / F.E.A. Verhoeven [et al.] // *Depression and Anxiety*. – 02 2018. – Vol. 35. – № 2. – P. 148–159.
166. Sensitivity to change, discriminative performance, and cutoff criteria to define remission for embedded short scales of the Hamilton depression rating scale (HAM-D) / J. Ballesteros [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2007. – Vol. 102. – № 1-3. – P. 93–99.

167. Social and occupational functioning impairment in patients in partial versus complete remission of a major depressive disorder episode. A six-month prospective epidemiological study / I. Romera [et al.] // *European Psychiatry*. – 2010. – Vol. 25. – № 1. – P. 58–65.

168. Standardized clinical outcome rating scale for depression for use in clinical practice / M. Zimmerman [et al.] // *Depression and Anxiety*. – 2005. – Vol. 22. – № 1. – P. 36–40.

169. Symptomatic recovery and social functioning in major depression / T.A. Furukawa [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2001. – Vol. 103. – № 4. – P. 257–261.

170. Systematic review of neurocognition and occupational functioning in major depressive disorder / V.C. Evans [et al.] // *Neuropsychiatry*. – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 97–105.

171. *Templ M. Simulation for data science with R: harness actionable insights from your data with computational statistics and simulations using R: Community experience distilled* / M. Templ. – Birmingham: Packt Publishing, 2016. – 379 p.

172. The Brief Assessment of Cognition In Affective Disorders (BAC-A): Performance of patients with bipolar depression and healthy controls / R.S.E. Keefe [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 166. – P. 86–92.

173. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature / K.M. Johnston [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 242. – P. 195–210.

174. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010) / P.E. Greenberg [et al.] // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76. – № 2. – P. 155–162.

175. The effect of prolonged duration of untreated depression on antidepressant treatment outcome / J.D. Bukh [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2013. – Vol. 145. – № 1. – P. 42–48.

176. The effect of remission status on work functioning in employed patients treated for major depressive disorder / D. Sarfati [et al.] // *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. – 2017. – Vol. 29. – № 1. – P. 11–16.

177. The effects of computerized cognitive control training on community adults with depressed mood / A.W. Calkins [et al.] // *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*. – 2015. – Vol. 43. – № 5. – P. 578–589.

178. The interplay between emotional exhaustion, common mental disorders, functioning and health care use in the working population / M. Tuithof [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2017. – Vol. 100. – P. 8–14.

179. The Montgomery Åsberg and the Hamilton ratings of depression: A comparison of measures / T. Carmody [et al.] // *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. – 2006. – Vol. 16. – № 8. – P. 601–611.

180. The recovery index: A novel approach to measuring recovery and predicting remission in major depressive disorder / W.W. IsHak [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 208. – P. 369–374.

181. The relationship between social cognition and executive function in major depressive disorder in high-functioning adolescents and young adults / K. Förster [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2018. – Vol. 263. – P. 139–146.

182. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression / B.T. Baune [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2010. – Vol. 176. – № 2-3. – P. 183-189.

183. Translating the HAM-D into the MADRS and vice versa with equipercentile linking / S. Leucht [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – Vol. 226. – P. 326–331.

184. Treatment of neurocognitive symptoms in unipolar depression: A systematic review and future perspectives / E. Salagre [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 221. – P. 205–221.

185. Trivedi M.H. Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment / M.H. Trivedi, T.L. Greer // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – Vols 152–154. – P. 19–27.

186. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey / ed. M.E. Maruish. – (3rd ed.). – Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2011. – 330 p.

187. VA/DoD clinical practice guideline for management of major depressive disorder (MDD). – Version 3.0. – Washington, DC: Department of Veteran Affairs and Department of Defense, 2016. – 173 p.

188. Wang Y. The equivalence between Mann—Whitney Wilcoxon test and score test based on the proportional odds model for ordinal responses / Y. Wang, L. Tian // 2017 4th International Conference on Industrial Economics System and Industrial Security Engineering (IEIS). – Kyoto, Japan: IEEE, 2017. – P. 1-5.

189. What does the HAMD mean? / S. Leucht [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2013. – Vol. 148. – № 2-3. – P. 243–248.

190. What does the MADRS mean? Equipercetile linking with the CGI using a company database of mirtazapine studies / S. Leucht [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 210. – P. 287–293.

191. What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder? / B. Bandelow [et al.] // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67. – № 9. – P. 1428–1434.

192. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates / World Health Organization. – Geneva, 2017.

193. World Health Organization. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (дата обращения: 17.04.2019).

194. Zimmerman 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 / M. Zimmerman, I. Chelminski, M. Posternak // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 2004. – Vol. 192. – № 9. – P. 595–601.

195. Zimmerman 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 / M. Zimmerman, I. Chelminski, M. Posternak // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2004. – Vol. 19. – № 1. – P. 1–7.

196. Zimmerman M. Defining remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale / M. Zimmerman, M.A. Posternak, I. Chelminski // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – № 2. – P. 163–168.

197. Zimmerman M. 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 / M. Zimmerman, M.A. Posternak, I. Chelminski // *Journal of Psychiatric Research*. – 2004. – Vol. 38. – № 6. – P. 577–582.

198. Zimmerman M. Implications of using different cut-offs on symptom severity scales to define remission from depression: / M. Zimmerman, M.A. Posternak, I. Chelminski // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2004. – Vol. 19. – № 4. – P. 215–220.

199. Zimmerman M. Is the cutoff to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high? / M. Zimmerman, M.A. Posternak, I. Chelminski // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 2005. – Vol. 193. – № 3. – P. 170–175.

200. Zwart P.L. de. Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: a systematic review / P.L. de Zwart, B.F. Jeronimus, P. de Jonge // *Epidemiology and psychiatric sciences*. – 2018. – P. 1–19.

201. Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Diseases. (in Chinese) CCMD-3). – Third edition. – Jinan: Shandong Science and Technology Press, 2001. – 100 p.

202. Walesiak M. Uogólniona miara odległości GDM w statystycznej analizie wielowymiarowej z wykorzystaniem programu R / M. Walesiak, Uniwersytet Ekonomiczny (Wrocław), Wydawnictwo. – Wrocław: Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego, 2016. – 168 p.

**Приложение А (справочное) Предлагаемые изменения в стандарты оказания помощи при рекуррентной депрессии**

Таблица А.1: Предлагаемые изменения в лекарственном обеспечении больных рекуррентной депрессии

Препарат	Частота по АТХ	ССД Стационарный этап	ССД амбулаторный этап	ССД этап ремиссии
Амитриптилин	0,21	200	150	100
Имипрамин	0,21	200	150	100
Кломипрамин	0,21	200	150	100
Мапротилин	0,21	100	100	100
Пароксетин	0,32	20	20	20
Сертралин	0,32	150	100	50
Флувоксамин	0,32	300	100	100
Флуоксетин	0,32	40	20	20
Циталопрам	0,32	40	30	30
Эсциталопрам	0,32	20	20	20
Миртазапин	0,47	45	45	45
Дулоксетин	0,47	120	60	60
Венлафаксин	0,47	150	150	75
Милнаципран	0,47	100	100	100
Миансерин	0,47	90	60	60
Агомелатин	0,47	50	50	50
Тианептин	0,47	37,5	37,5	37,5
Тразодон	0,47	600	450	150
Вортиоксетин	0,47	10	10	10
Ламотриджин	0,10	100	100	100
Лития карбонат	0,10	800	800	800
Оланзапин	0,04	10	10	10
Кветиапин	0,04	300	200	200
Арипипразол	0,06	10	10	10
Рисперидон	0,06	2	2	2
Карипразин	0,06	3	3	3
Бипериден	0,02	6	6	6
Тригексифенидил	0,02	6	6	6

### Продолжение Приложения А

Таблица А.2: Предлагаемые изменения медицинских мероприятий для диагностики заболевания, состояния больных рекуррентной депрессии

Услуга	Стационарный этап (частота (кратность))	Амбулаторный этап (частота (кратность))	Этап ремиссии (частота (кратность))
Приём (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	0,01 (1)	0,01 (1)	0,01 (1)
Приём (осмотр, консультация) врача-психотерапевта первичный	0,15 (1)	–	0,21 (1)
Приём (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	0,01 (1)	0,01 (1)	0,01 (1)
Приём (осмотр, консультация) врача функциональной диагностики первичный	0,01 (1)	0,01 (1)	0,01 (1)
Приём (осмотр, консультация) медицинского психолога первичный	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Проведение реакции Вассермана (RW)	1 (1)	–	–
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1 (1)	0,26 (1)	–
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1 (1)	0,05 (1)	–
Анализ мочи общий	1 (1)	0,1 (1)	–
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0,38 (1)	0,38 (1)	–
Регистрация электрокардиограммы	0,38 (1)	0,38 (1)	–
Электроэнцефалография	0,01 (1)	0,01 (1)	–
Реоэнцефалография	0,01 (1)	0,01 (1)	–
Тестологическое психодиагностическое обследование	1 (1)	1 (1)	1 (1)

### Продолжение Приложения А

Таблица А.3: Предлагаемые изменения медицинских услуг для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением больных рекуррентной депрессии

Исследование	Стационарный этап (частота (кратность))	Амбулаторный этап (частота (кратность))	Этап ремиссии (частота (кратность))
Приём (осмотр, консультация) врача-психиатра повторный	1 (12)	1 (3)	1 (3)
Приём (осмотр, консультация) врача-психотерапевта повторный	0,15 (9)	–	0,21 (9)
Приём (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный	0,15 (10)	–	0,21 (10)
Приём (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,01 (2)	0,01 (1)	0,01 (1)
Приём (осмотр, консультация) врача функциональной диагностики повторный	0,01 (2)	0,01 (1)	0,01 (1)
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	0,01 (2)	0,01 (1)	0,01 (1)
Внутримышечное введение лекарственных препаратов	0,7 (10)	–	–
Внутривенное введение лекарственных препаратов	0,7 (10)	–	–
Анализ мочи общий	0,1 (1)	0,1 (1)	0,1 (1)
Исследование уровня лития в крови	0,1 (4)	0,1 (4)	0,1 (2)
Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	0,2 (2)	0,2 (2)	0,2 (1)
Исследование уровня общего белка в крови	0,2 (2)	0,2 (2)	0,2 (1)
Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови	0,2 (2)	0,2 (2)	0,2 (1)
Исследование уровня общего билирубина в крови	0,2 (2)	0,2 (2)	0,2 (1)



## Продолжение Таблицы А.3

Исследование	Стационарный этап (частота (кратность))	Амбулаторный этап (частота (кратность))	Этап ремиссии (частота (кратность))
Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови	0,2 (2)	0,2 (2)	0,2 (1)
Исследование уровня глюкозы в крови	0,55 (2)	0,55 (2)	0,55 (1)
Исследование уровня триглицеридов в крови	0,5 (2)	0,5 (2)	0,5 (1)
Исследование уровня пролактина в крови	0,08 (1)	0,08 (1)	0,08 (1)
Определение активности щелочной фосфатазы в крови	0,2 (2)	0,2 (2)	0,2 (1)
Общий (клинический) анализ крови развернутый	0,26 (2)	0,26 (2)	0,26 (1)
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	0,38 (1)	0,38 (1)	0,38 (1)
Регистрация электрокардиограммы	0,38 (1)	0,38 (1)	0,38 (1)
Электроэнцефалография	0,01 (1)	0,01 (1)	0,01 (1)
Реоэнцефалография	0,01 (1)	0,01 (1)	0,01 (1)
Психологическая адаптация	0,15 (10)	–	0,21 (10)
Психотерапия	0,15 (10)	–	0,21 (10)

**Приложение Б (справочное) Использованные цены на лекарственные препараты и услуги в фармакоэкономическом анализе**

Таблица Б.1: Использованные цена на лекарственные препараты в фармакоэкономическом анализе

Препарат	Цена, руб.	Доза, мг	Количество таблеток/ампул, шт.	Количество в упаковке, шт.
Н-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон	870,13	100,0	10	3
Агомелатин	2542,65	25,0	14	7
Алимемазин	814,75	5,0	25	2
Алпразолам	825,00	1,0	10	5
Амисульприд	3644,83	200,0	10	3
Амитриптилин	35,63	25,0	50	1
Арипипразол	3416,25	15,0	15	2
Ацетиламиноянтарная кислота	3771,94	250,0	10	3
Ацетилкарнитин	570,00	295,0	10	6
Бипериден	184,00	2,0	20	5
Бромдигидрохлорфенилбензо diaзепин	133,60	2,5	10	5
Вальпроевая кислота	163,72	500,0	10	3
Венлафаксин	1119,20	75,0	14	2
Винпоцетин	542,69	10,0	15	6
Вортиоксетин	2283,36	20,0	14	2
Галоперидол	47,82	5,0	25	2
Гамма-аминомасляная кислота	201,89	250,0	10	10
Гидразинокарбонилметилбром фенилдигидробенз diaзепин	650,00	50,0	30	1
Гидроксизин	230,46	25,0	25	1
Гинкго двулопастного листьев экстракт	641,22	40,0	15	6
Гинкго двулопастного листья	641,22	40,0	15	6
Глицин	53,94	250,0	10	3
Глутаминовая кислота	83,71	250,0	60	1
Гопантенная кислота	316,27	250,0	50	1
Деанола ацеглумат	442,70	200,0	100	1
Диазепам	18,80	5,0	20	1
Доксиламин	318,26	15,0	10	3
Дулоксетин	1968,74	60,0	14	2
Зипрасидон	6000,00	80,0	10	3
Золпидем	3326,00	10,0	10	2
Зопиклон	194,83	7,5	20	1
Зуклопентиксол	311,52	25,0	50	1

## Продолжение Таблицы Б.1

Препарат	Цена, руб.	Доза, мг	Количество таблеток/ампул, шт.	Количество в упаковке, шт.
Идебенон	1123,93	45,0	10	6
Имипрамин	286,02	25,0	50	1
Карбамазепин	221,05	400,0	10	5
Карипразин	7990,00	4,5	7	4
Кветиапин	10748,40	400,0	10	6
Клозапин	1325,00	100,0	10	5
Кломипрамин	561,08	75,0	10	2
Клоназепам	77,20	2,0	10	3
Ламотриджин	1858,41	100,0	10	3
Леветирацетам	3260,30	1000,0	10	6
Левомепромазин	159,14	25,0	50	1
Лития карбонат	130,61	300,0	10	5
Лоразепам	131,59	1,0	25	1
Мапротилин	68,60	25,0	10	10
Миансерин	1170,44	30,0	10	2
Мидазолам	253,00	5,0	1	10
Милнаципран	2413,83	50,0	14	4
Миртазапин	1296,63	45,0	10	3
Никотиноил гамма-аминомасляная кислота	113,55	50,0	30	1
Нитразепам	38,72	5,0	10	2
Оксазепам	62,16	10,0	10	5
Оскарбазепин	1193,72	600,0	10	5
Оланзапин	2359,34	10,0	7	4
Палиперидон	8893,73	9,0	7	4
Пароксетин	1685,20	20,0	10	10
Перициазин	178,80	10,0	10	5
Перфеназин	299,35	10,0	10	5
Пипофезин	537,93	25,0	250	1
Пирацетам	77,80	1200,0	20	1
Пирацетам+Циннаризин	243,50	425,0	10	6
Полипептиды коры головного мозга скота	1079,00	10,0	10	1
Промазин	758,15	25,0	10	5
Рисперидон	1172,25	4,0	10	6
Сертиндол	6774,23	20,0	14	2
Сертралин	973,86	100,0	14	2
Сульпирид	200,77	200,0	10	3
Тианептин	1084,83	12,5	30	1
Тиаприд	985,02	100,0	10	2
Тиопроперазин	—	10,0	10	2
Тиоридазин	525,68	25,0	25	4
Топирамат	1996,30	100,0	60	1

## Продолжение Таблицы Б.1

Препарат	Цена, руб,	Доза, мг	Количество таблеток/ампул, шт,	Количество в упаковке, шт.
Тразодон	790,16	150,0	10	2
Тригексифенидил	63,61	2,0	10	5
Трифлуоперазин	53,23	5,0	100	1
Флувоксамин	2082,23	100,0	15	2
Флунитразепам	–	1,0	30	1
Флуоксетин	108,86	20,0	15	2
Флупентиксол	908,74	5,0	100	1
Флуфеназин	302,16	25,0	5	1
Фонтурацетам	1273,50	100,0	10	5
Хлордиазепоксид	486,70	10,0	25	2
Хлорпромазин	208,24	100,0	10	1
Хлорпротиксен	435,54	50,0	50	1
Циталопрам	2001,13	40,0	14	2
Эсциталопрам	2115,95	20,0	14	2
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	564,00	250,0	10	4

## Продолжение Приложения Б

Таблица Б.2: Используемые цены на оказываемые услуги в фармакоэкономическом анализе

Услуга	Цена, руб,
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1040
Анализ мочи общий	250
Арттерапия	700
Внутривенное введение лекарственных препаратов	250
Внутримышечное введение лекарственных препаратов	200
Воздействие излучением видимого диапазона через зрительный анализатор (цветоимпульсная терапия)	900
Дарсонвализация местная при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	450
Исследование уровня глюкозы в крови	250
Исследование уровня лития в крови	700
Исследование уровня общего белка в крови	200
Исследование уровня общего билирубина в крови	250
Исследование уровня пролактина в крови	505
Исследование уровня триглицеридов в крови	250
Общий (клинический) анализ крови развернутый	400
Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	200
Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови	200
Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови	185
Определение активности щелочной фосфатазы в крови	195
Приём (осмотр, консультация) врача функциональной диагностики первичный	900
Приём (осмотр, консультация) врача функциональной диагностики повторный	700
Приём (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	800
Приём (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	700

## Продолжение Таблицы Б.2

Услуга	Цена, руб.
Приём (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный	800
Приём (осмотр, консультация) врача-психиатра повторный	700
Приём (осмотр, консультация) врача-психотерапевта первичный	900
Приём (осмотр, консультация) врача-психотерапевта повторный	800
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	800
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	700
Приём (осмотр, консультация) врача-физиотерапевта	1000
Приём (осмотр, консультация) медицинского психолога первичный	1100
Приём (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный	1000
Проведение реакции Вассермана (RW)	320
Психологическая адаптация	900
Психотерапия	900
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	100
Регистрация электрокардиограммы	450
Реоэнцефалография	600
Тестологическое психодиагностическое обследование	1100
Электросон	500
Электрофорез лекарственных препаратов при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	350
Электроэнцефалография	700

SAINT-PETERSBURG STATE UNIVERSITY

*On the rights of the manuscript*

**GVOZDETCKII ANTON NIKOLAEVICH**

**STANDARDIZED ASSESSMENT AND WAYS TO IMPROVE  
QUALITIES OF REMISSION OF RECURRENT DEPRESSION**

14.01.06 Psychiatry

14.02.03 Public health and healthcare

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences

Translation from Russian

Thesis advisors:

Doctor of Medical Sciences,

Professor N. N. Petrova

Doctor of Medical Sciences,

Professor I. M. Akulin

Saint-Petersburg

2020

## Contents

Introduction.....	146
Protected statements .....	150
Chapter 1. Review of the literature .....	152
1.1. Remission in clinical characteristics of major depressive disorder .....	152
1.2. Criteria of remission via categorical approach .....	156
1.3. Criteria of remission via dimensional approach .....	158
1.4. Limitations of approaches to the definition of remission.....	163
1.5. Burden of recurrent depression and remission quality.....	164
1.6. Cognitive deficit in depression and its role in the burden of disease .....	166
1.7. Medical treatment for recurrent depression .....	169
1.8. Clinical guidelines and standards for recurrent depression.....	170
Chapter 2. Materials and methods .....	173
2.1. Clinical material .....	173
2.2. Methods.....	175
2.3. Methods of statistical analysis and mathematical modeling .....	179
Chapter 3. Results .....	182
3.1. Comparison analysis of the remission criteria .....	182
3.2. Clinical and functional characteristics of patients with recurrent depression in different types of remission .....	188
3.3. A comparative clinical and functional characteristic of patients in different types of remission.....	199
3.4. Formalization of the remission quality criteria.....	203
3.5. Determining the need for health care based on the quality of the remission ....	221
3.6. Rationale for a set of organizational measures aimed at improving the quality of remissions.....	230
Conclusion .....	235
Findings .....	239



List of symbols, typographical conventions, abbreviations.....	242
References.....	244
Appendix A (informative) Proposed changes to standards of care for major depressive disorder .....	268
Appendix B (informative) Used prices for drugs and services in pharmacoeconomic analysis .....	272

## Introduction

**Actuality of the problem.** Mental and substance use disorders have leading role (22,9 % (95 % uncertainty interval (UI) 18,6–27,2)) in the years lived with disability [102]. Moreover, depressive disorders constitute 40,5 % (95 % UI 31,7–49,2) of decreases of disability adjusted life-year [102]. In 2005 it was officially registered 183 million cases of depressive disorders, and the number has risen to 216 million cases to 2015 [103]. Specialists of the World Health Organisation suggest that the number of cases is 322 million cases [192]. In the Russian Federation, the number of registered cases of depressive disorders was 7 815 714, which constituted 5,5 % of the population (2015) [192].

Depressive disorders have a leading role in decreases of disability adjusted life-year in patents aged 20–54 years [103], which is a significant challenge for the global economy. In Russia evaluations of the burden of disease vary between 0,01 % [3] and 1,26 % of the gross domestic product (GDP) [26]. Economical loss of the United States is estimated at 210,5 billions of dollars, 48–50 % of which apply to disability [174]. Additional factors worsening economic burden include resistance to treatment [173], type 2 diabetes [143], suicidal risks, and cardiovascular diseases [52]. Such a high level of burden of disease indicates the necessity of further investigation and development of actions decreasing economic losses.

The implementation of antidepressant therapy enabled achievement controlled reduction of depressive symptoms to its curing. Remission has become the goal of treatment [1]. Evaluation of treatment efficacy required the operationalization of remission criteria, which led to a unified approach to defining remission [69]. As a consequence, maintenance of vaguely long time remission is a recognized strategy of treatment [24; 141] aimed at minimization of economic losses and patients' suffering. However, the increase of economic burden related to major depressive disorder shows the low efficacy of this strategy. There are clinical and preclinical reasons for the phenomena.

In some patients, depressive symptoms can not be fully treated, and residual symptoms persist. The presence of residual symptoms define full (syndromal) and partial forms (symptomatic) of remission [37]. Either remissions' type includes the risk of relapse, which probability is increasing over time [116; 152]. Besides, a decrease of social functions, absence of pharmacological and psychotherapeutic treatment [6; 20]. Thus, the achievement of full remission is an important but insufficient condition of the minimization of relapse' risk.

In recent years, predictors of relapse in remitted patients include impairments of social functioning and alterations of quality of life [117; 180]. Nevertheless, causes of the decrease of social functioning in fully remitted patients are not confined to residual symptoms but include its relations with social functioning [169] and quality of life [148]. Independent predictors of alteration of social functioning also include cognitive deficits in the group [43; 59].

The relation between cognitive deficits and different remissions type need to be further investigated. The data on typical cognitive deficits profile is controversial [60; 134], which usually includes impairments of the processing speed, executive functions, and working memory deficits in patients with major depressive disorder [122]. The phenomenon of cognitive bias towards emotional information increases contradictions, e.g. increase of learning of information related to emotionally negative events in patients with the major depressive disorder [95]. Thus, the relation between cognitive functioning and remissions' type, social functioning also needs to be further investigated.

In spite of the big body of findings of remission, unsolved theoretical problems make difficult research on depressive disorders. Also, it makes a difficult introduction to modern treatment strategies in public health. There are a lot of approaches towards the definition of remission [200], which put obstacles in the way of comparison of studies' data and in the way of choice of treatments' strategy. The place of residual symptoms is not clarified in definition of remission [194; 195]. The absence of a valid procedure for assessing restoring function makes it difficult for the realization of the

recovery approach [43]. Also, it is not clear how the concept of recovery relates to the concept of «quality of remission», that is usual for Russian authors [6; 15].

Practical aspect of the problem is slowed renovation of standards of treatment patients in remission state. Thus, last version was established in 2012 [33], whereas clinical recommendations of Russian society of psychiatrists was established in 2014 [23]. Logic obsolescence of standards make difficult the amelioration of medical care. In this relation, it is necessary to analyze both factual realization of standards and its correspondence to modern recommendations.

**The study aims** to develop clinical and functional criteria of remissions' quality, practical and evidence-based recommendations for the improvement of remissions' quality in patients with major depressive disorder.

**Studies' objectives:**

1. To define the correspondence between the mental state of out-patients with major depressive disorder and used criteria of remission;
2. To describe clinical symptoms, quality of life, employment status and cognitive functions in patients in different remissions' type;
3. To frame criteria of qualitative remission of major depressive disorder;
4. To reveal patients' necessity in treatment in connection with the level of remissions' quality;
5. To justify the package of organizational measures aimed to improve remissions' quality.

**Actuality.** For the first time, author conducts a comparative analysis of different criteria of remission in patients with recurrent depression. Authors establish an advantage of the dimensional approach to define remission over a categorical approach in major depressive disorder. Heterogeneity of remission state is shown. The optimal way to distinguish between full and partial remission is justified. The boundaries of the subdepressive version of remission for the Russian population have been determined for the first time. Incomplete remission was found to be clinically intermediate between complete remission and subdepression.

For the first time, authors conduct calculation of the recovery index in the Russian population. The recovery index is a quantitative characteristic of remissions' quality, which allows us to consider it as a predictor of relapse and disability. The dependence of the quality of remission on its clinical version has been established. It is shown that the non-functional type of remission is associated with an elevated risk of relapse. It is established that the severity of the residual symptomatology is independent of the functional status as a predictor of exacerbation.

The data on cognitive functioning in the remission state were widened. The author show that executive functions' deficit has a key role in the cognitive functioning of depressive patients. In particular, the study shows the correlation between task-interference ability and residual symptoms, remissions' quality. Also, the data reveals the relation between absenteeism and planning, decision-making ability.

During the analysis of organizational aspects of outpatient care, it was found that preventive therapy with antidepressants does not meet the standard of care, which is more consistent with international recommendations. During the analysis of therapy with other drugs it was found that both the standard of care and international recommendations in most cases do not correspond to the standard of care.

The first time, author suggest legislatively based treatment strategies, which unify modern findings in psychopharmacology and psychotherapy of depression. Author suggest, that there are many factors decreasing economic burden even if the quality of the remission is not improved.. These factors include implementation of evident-based pharmacological treatment, exaggerating of financial support of laboratory service, an increase of psychological and psychotherapeutic treatment.

The study showed the possibility of adopting standard criteria for remission and its gradation using the clinical-scale method. The feasibility of introducing an indicator that incorporates the psychological component of quality of life and social functioning of patients into practical health care was shown. The possibility to determine an individual prediction of relapse and labor efficiency may become the basis for personalized therapy. In addition, the introduction of the proposed criteria of qualitative

remission will allow to separate patients into groups for individualization of observation and targeted correction of treatment.

Introduction of the proposals developed in the course of the research on creation of a single line of care for patients with recurring depression will allow to increase the availability of medical care with its simultaneous cheapening. Presumably, the introduction of modern therapy methods will lead to the increase of treatment efficiency.

### **Protected statements**

1. A dimensional approach is preferable to a categorical one for determining qualitative remission of recurrent depression.

2. In the line of "complete remission - incomplete remission - subdepression" there is a progressive increase in the severity of residual symptoms, impairment of quality of life and social functioning.

3. The quality of remission depends on the severity of the residual symptomatic and attention stability. The quality of remission determines the risk of disease recurrence. The quality of remission and the safety of planning skills impact on the current reduction in work capacity.

4. Patients in remission need primary medical and specialized care, characterized by modern psychopharmacotherapy, laboratory and instrumental support, psychological and psychotherapeutic aid.

5. Creation of a unified line of care for patients with recurrent depression is necessary to implement the continuity of care, improve access to care and increase its economic efficiency.

**Confidence level and validity of the results.** The representativeness of the sample (81 cases), valid methods corresponding to the study aims, modern mathematical and statistical methods provide the confidence level.

**Author's contribution to the study.** The author independently carried out the analysis of domestic and foreign literature on the studied problem, developed the design of the research, made a comprehensive examination of patients with subsequent analysis of the results, proposed changes to existing standards, made a comparative pharmacoeconomic analysis of current standards with developed proposals. Interpretation, presentation of received data, formulation of conclusions and practical recommendations were carried out with direct personal participation of the author. The participation of the author in the collection of information – 100 %, in statistical analysis and mathematical modeling – 100 %, in generalization and analysis of material – 95 %.

**Publications and approbation of the results.** Authors composed seven articles, three of which are in journal recommended by the Supreme Attestation Commission, one article indexed in the international database «Scopus». Authors present studies' statements and results on Russian and international conferences: the 6th international conference «Psychotherapy and psycho-social work in psychiatry» devoted to the 110th anniversary of P.P. Kashenko Saint-Petersburg psychiatric hospital (13.06.19-14.06.19).

**Volume and structure of work.** The material of the dissertation is presented on 142 pages of typewritten text. The work contains an introduction, three chapters, discussion, conclusions, a list of symbols, a list of literature and annexes. Dissertation is illustrated with 41 tables and 10 figures. The appendix contains the reference information presented in five tables. The list of literature includes 202 titles, including 44 domestic and 158 foreign sources.

## Chapter 1. Review of the literature

### 1.1. Remission in clinical characteristics of major depressive disorder

A major depressive disorder is characterized by mental change including depressive phase and intermission. The depressive phase corresponds to the depressive episode in terms of manifestations, which is determined by the criteria of the used classification of mental disorders. In Russia there is the International Classification of Diseases of the 10th revision (ICD-10). According to the criteria, a patient has depressive episodes when 2 symptoms from 3 obligatory symptoms are present (lowering of mood, reduction of energy, and decrease in activity) and at least two from additional symptoms (capacity for enjoyment, interest, and concentration, marked tiredness after even minimum effort is common, sleep and appetite disturbances, ideas of guilt or worthlessness, suicidal ideas) [22]. Also, somatic symptoms are established that should be used to clarify the diagnosis, they include loss of interest and pleasurable feelings, loss of weight, marked psychomotor retardation, agitation, loss of libido, depression worst in the morning [22].

The widely used Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5) characterized depressive phase by 5 symptoms including no less than 1 obligatory symptom (lowering of mood, anhedonia) [75]. Additional symptoms include loss of weight, changing of appetite (increase and decrease), sleep disturbance (insomnia or hypersomnia), psychomotor agitation or retardation, fatigue or loss of energy, feelings of worthlessness, diminished ability to think or concentrate; indecisiveness, recurrent thoughts of death, recurrent suicidal ideation without a specific plan, or a suicide attempt or specific plan for committing suicide [75]. Chinese classification of mental disorders (CCMD-3) include 1 obligatory symptom – hypothymia [201]. For diagnosis presence of 4 symptoms must be (anhedonia, asthenia, psychomotor agitation or retardation, feelings of worthlessness, diminished ability to



think or concentrate, suicidal ideation, sleep and appetite disturbances, loss of libido) [201].

A recently published International Classification of Disease 11th revision (ICD-11) is based on the ICD-10 in consideration of the experience of DSM-5's use. All symptoms are divided into 3 groups: affective, cognitive, neurovegetative symptoms [115]. Affective symptoms include lowering of mood and anhedonia. Cognitive symptoms are difficulty concentrating, feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt, hopelessness, recurrent thoughts of death or suicide. The neurovegetative group consists of changes in appetite or sleep, psychomotor agitation or retardation, and reduced energy or fatigue [101]. At least 5 symptoms including one affective symptom must present for diagnosis [101].

In the classifications reviewed several distinctions were revealed, despite the similarity of the phenomenological approach to depression. Thus, of the three main symptoms according to ICD-10, asthenia is not the main symptom in other classifications, and anhedonia is not among the main symptoms in the Chinese classification. Moreover, somatic symptoms only clarify diagnostics based on the ICD-10, whereas its fully participate in diagnosis in accordance with other classifications. Only the ICD-11 divides symptoms into groups by functional disturbances.

There are similarities between classifications. All of them present criteria of symptoms' duration (in common, at least 2 weeks), social criteria (change in social functioning correlated with symptoms; severity). Social functioning remains little changed during a mild episode of depressive disorder, whereas it is significantly reduced during a severe episode. However, there are not specified ways of measuring social functioning, which results in clinical assessment of social functioning.

Intermission follows depressive episodes. Intermission is the space of time between paroxysms of the disease. It is a complete recovery of mental functions within no less than 6 months [25]. Besides, criteria implicitly assume that social functioning completely recovers during intermission [25; 43]. A further shift to depressive episodes

defined as relapse or recurrence and different authors have different meanings in them. Some authors claim that relapse is the impairment that may resemble earlier morbid conditions [25]. The definition takes into account the possibility of symptoms' change and it is not connected with temporal criteria.

Another division of relapse and recurrence is based on the onset. E. Frank et al. [69] define relapse both as the return of symptoms during remission which precedes a period of improvement. The authors define recurrence as the repeated return of symptoms which follows recovery [15; 37]. The approach defines recovery as a period when symptoms absence [200]. The authors also propose the terms «response» and «recovery» [69]. The response is a reduction of symptoms that corresponds to a relative magnitude [25]. Treatments' efficacy defines the magnitude [154]. According to Vazogaeva T. I. partial response is 25 % reductions of symptoms from the primary level, and the full response is 50 % reductions of symptoms from the primary level [6]. However, approaches do not concept remissions length, and authors' suggestions vary. A. J. Rush et al. revise existing remissions' criteria and suppose that the optimal duration of recovery is 3 weeks [154]. The ICD-10 and the ICD-11 do not specified remissions' duration [22; 193]. Remission length corresponds to 2 months in accordance with the DSM-5 [75].

The term «recovery» is also discrepant. Firstly, recovery has been defined as prolonged remission which does not dependent on treatment [154]. The term corresponds to approach, which is common in oncology. Since the risk of relapse tends to converge to the risk in health population. Some authors define such outcomes as the cure [200]. Further authors show that impairment of social functioning influence on relapses' risk [117; 147; 158; 180]. Thus, they broaden the term «recovery» until functional restoring [37; 124]. This point of view contradicts to approach which includes the concept of intermission and statement about the absence of worsening of symptoms in patients with depressive disorders [43]. The «recovery» approach limits cure duration by the time of onset, whereas Russian authors state that cure comes after 5 years of clinical and social well-being [25].

Ways of symptoms' severity estimation are significant in the description of remissions' role in clinical characteristics. Response to treatment (50 % reductions of scores) does not always correspond to remission, in spite of the term signify symptoms' reduction [25]. The contradiction is related to the subdivision of symptomatic (defines the beginning of the episode), asymptomatic (determines the start of full remission), and inter-symptomatic periods [69]. Figure 1 shows the relation between remission and other components of the depressive phase.

Concepts of remission and intermission overlap (Figure 1). The width of the definition of terms determines the extent of its overlapping. Remission starts before intermission, assuming that remission is the end of the symptomatic period. On the other hand, remission starts at the same time with intermission, assuming that remission is a symptoms' reduction to asymptomatic level. Relapse or recovery follow remission. Recovery corresponds to remission in a narrow sense. Relapse and recurrence are similar, only the preceding stage is different. Remission precedes relapse, and recovery precedes recurrence.

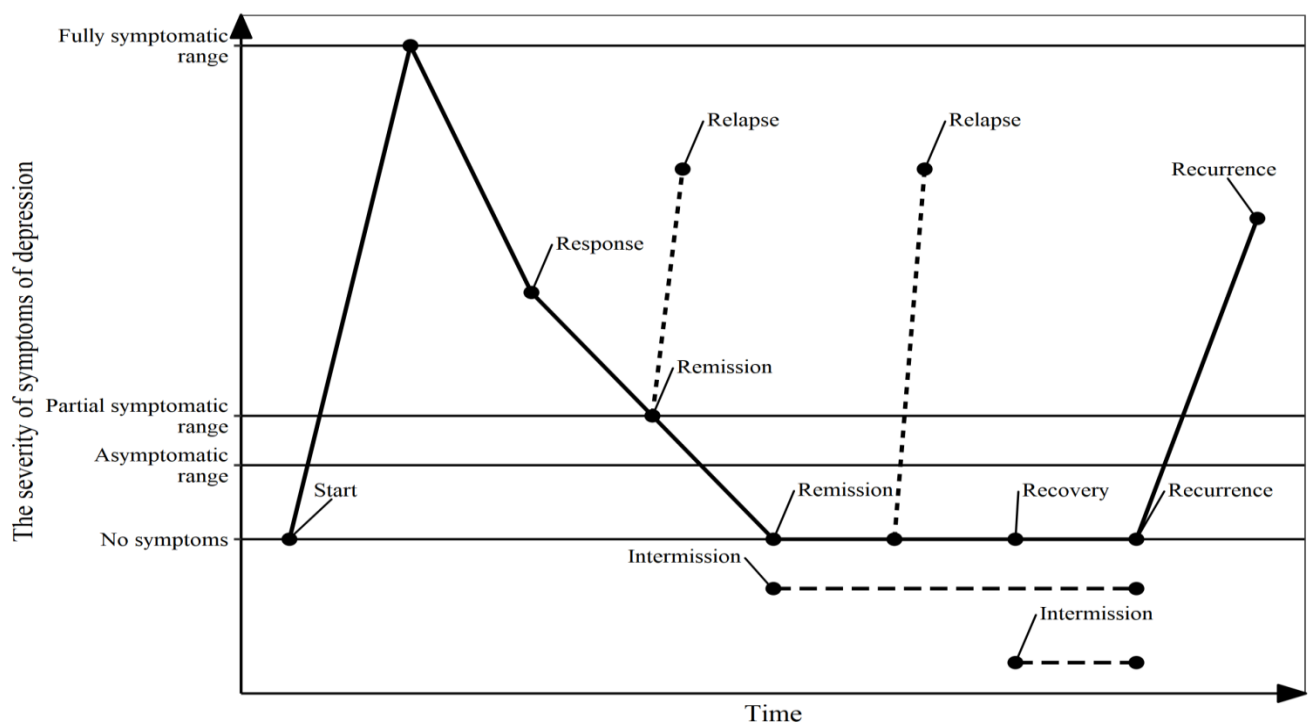


Figure 1 – The course of the major depressive disorder

Social functioning is not included in the definition of remission, which based on the lack of findings of the relation between symptoms' reduction and recovery of social functioning [154]. The authors suggest that remission can be separated from recovery by duration (4 months) [154]. However, the approach does not receive empirical confirmation [200]. This approach also disregards that social functioning can improve in conjunction with symptoms' reduction. If we except social functioning from intermission, concepts of remission and intermission have the same meaning (symptoms' reduction during the period between relapses). If the term remission is broadened by social functioning recovery, remission is equivalent to intermission. In the case there is no difference between relapse and recurrence, from patients 'point of view. Moreover, it becomes possible to define recurrence without preceding recovery.

There is no clarity on remissions' duration. Authors suggest that remission can last 2 months [75], 3 weeks [154], or 2 weeks [200] that indicates the need to monitor the condition after symptoms' reduction. Taking into account contradictions the difficulty of distinguishing recovery from remission and intermission, remission can last a vaguely long time without functional recovery. Also, remissions 'duration can correspond to a formal period of observation.

## **1.2. Criteria of remission via categorical approach**

There are two global approaches to defining a concept of remission: categorical (clinical-psychopathological or typological) approach and dimensional (operational or standardized) approach [25]. The first one evaluates remission by a phenomenological description of patients' condition. The dimensional approach estimates remission by the severity of separates symptoms. The categorical approach is common in Russian psychiatric tradition. Also, the classifications of disease indirectly trace the categorical approach [25]. Dimensional approach is implemented by the use of clinical scales.

In accordance with ICD-10, remission is the inconsistency with the criteria of depressive episodes [22]. At least remission can be established when there is only one

main symptom or when the total number of symptoms is no more than three or when the duration of a shallow depressive symptom is less than three weeks [22]. ICD-10 does not distinguish partial and complete remission. Also, diagnostic challenge is a case when patients' condition does not correspond to both criteria of mild depressive episode and remissions' criteria. The CCMD-3 does not include remission, although it includes the relief of affective disorder [201]. The CCMD-3 is based on the ICD-10. Thus, it is expected that remission is also the inconsistency with the criteria of the depressive episodes. In this case, the criteria can be redefined as follows: less than four additional symptoms or no hypothyrias, or the duration of the symptoms is less than two weeks [201]. As well as in the ICD-10 the CCMD-3 does not distinguish full and partial remission. The DSM-5 decides full and partial remission, which differs from other classifications [75]. The DSM-5 mentions 2 ways of defining partial remission. The first way includes the inconsistency with the criteria of the depressive episode. The second way supposes the absence of depressive symptoms for the period up to 2 months. Absence of depressive symptoms for more than 2 months corresponds to complete remission [75]. Minimal correspondence to partial remission includes the following variants: the absence of lowering of mood and anhedonia; the presence of less than 4 depressive symptoms (including essential symptoms); no less than 2 weeks of mild symptoms [75]. Both the ICD-11 and DSM-5 distinguish full and partial remission [115]. The ICD-11 defines partial remission as inconsistency with criteria of depressive episode in presence of essential depressive symptoms [193]. The full remission is defined as inconsistency with the criteria of depressive episodes in the absence of essential depressive symptoms [193]. Table 1 shows the summarizing of the remissions' criteria.

Russian authors also have suggestions about remissions' criteria. They distinguish full (asymptomatic or syndromal) and partial (symptomatic) remissions [17; 20; 37]. Remissions' diagnostics correspond to the dimensional approach (7 and fewer scores in the Hamilton depression rating scale, HDRS) [17].

Table 1 – Characteristics of the criteria for remission set forth in international classifications

Reference	Criteria	Comment
ICD-10 [22]	1 out of 3 main symptoms, only 3 symptoms, duration – less than 2 weeks	There is no division into full and partial remissions
CCMD-3 [201]	No main symptom, 3 or less additional symptoms, duration – less than 2 weeks	No definition of remission
DSM-5 [75]	No major symptoms, only 4 symptoms, duration – less than 2 weeks	Partial remission lasts up to 2 months, full – more than 2 months, provided there are no significant manifestations of depression
ICD-11 [193]	No major symptoms, only 4 symptoms, duration – less than 2 weeks	Partial remission may contain significant symptoms of depression, full remission does not contain

Patients are divided along with predominant residual symptoms when remission diagnoses. Authors distinguish 4 types of remission: asymptomatic (HDRS = 0 scores), asthenic, anxious, hypothyric [17]. The typology was compiled by using a dimensional approach. The asymptomatic remission is the absence of symptoms. The monosymptomatic remission is the presence of one isolated symptom. The polysymptomatic remission is the sum of symptoms including lowering of mood and depressive symptoms [20].

### 1.3. Criteria of remission via dimensional approach

The dimensional approach determines remission as threshold values on the Hamilton Depression Assessment Scales (HDRS, HAMD–17) [107] and Montgomery–Asberg (MADRS) [129]. The wide use of these scales in research practice determines their choice for the estimation of remissions [15; 197]. Also, the ability to convert scores from one scale to another allows direct comparison of research results [179; 183; 197]. Further, the symbol «†» will indicate the use of transformed scores in research when only one of the scales is used.

First, the authors used the HDRS scale to determine the asymptomatic and partially symptomatic ranges: 0–7 and 8–14 scores, respectively [69]. The frontiers of

full and partial remission are not constant in research practice. For example, some researchers extend the frontiers of partial remission. I. Romera et al. define the upper of partial remission as 8–15 scores according to HDRS [167]. The authors sometimes use a higher boundary of incomplete remission – 18 scores on HDRS [48; 156]. The authors define remission on the MADRS in a similar way. Partial remission corresponds to 20 or less MADRS scores, which is equivalent to mild depression [82].

At the same time, some authors are lowering the limits of partial remission. For example, remission corresponds to 18 or fewer scores on the MADRS scale [123], to 13 or fewer scores [116] or 10 or fewer scores [135] on the HDRS scale. At the same time, some authors point out that remission corresponds to 8 or fewer scores on the MADRS scale [146]. The same paper indicates that there is a gap between remission and non-remission. This gap corresponds to the range of 9–15 scores on the MADRS scale and can correspond to partial remission [146]. Table 2 summarizes data on remission criteria in accordance with the dimensional approach.

More precisely, authors separate remission from non-remission by using external criteria. These criteria include quality of life, social functioning, and clinical assessment of treatment. The use of the Clinical Global Impression – Severity scale (CGI-S) [106] shows that remission optimally corresponds to <9 or <10 and fewer scores on the MADRS scale [110]. Analogical study of B. Bandelow et al. shows both that remission optimally corresponds to 5 and fewer scores on the MADRS scale and that 11 and fewer scores on the MADRS scale is less optimal [191]. Classically remission corresponds to 7 and fewer scores on the HDRS scale, which is associated with the highest score of clinical assessment [166]. Findings of M. Riedel et al. are slightly different from previous results. Remission corresponds to 7 and fewer scores on the MADRS scale or to 6 and fewer scores on the HAMD-17 scale [157]. The results of S. Leucht et al. also partly differ from the previous ones. One point on the CGI-S scale corresponds to 5 and fewer scores on the HDRS scale, whereas 2 scores on the CGI-S scale correspond to 6–8 scores on the HDRS scale [189]. The minimal severity of the disease (3 scores on the CGI-S) correspond to 11 and more scores on the HDRS [189]. Results show the

existence of intermediate range (8–10 scores on the HDRS and 2–3 scores on the CGI-S), which correspond neither remission nor depression. The authors do not explain the difference. A similar study was conducted using the MADRS [190]. One point on the CGI-S scale corresponds to 2–4 scores on the MADRS, 2 scores on the CGI-S scale correspond to 6–7 scores on the MADRS, 3 scores on the CGI-S correspond to 14–15 scores on the MADRS. There are similar intermediate ranges (8–13 scores on the MADRS) which the authors do not explain.

Table 2 – Characterization of remission criteria in accordance with threshold values of rating scales

Reference	HDRS, score	MADRS, score	Comment
E. Frank et al. [69]	$\leq 7$	$\leq 10 \dagger$	Full remission
–	$\leq 14$	$\leq 19 \dagger$	Partial remission
I. Romera et al. [167]	$\leq 7$	$\leq 10 \dagger$	Full remission
–	$\leq 15$	$\leq 21 \dagger$	Partial remission
C. Charnsil et al. [48]	$\leq 7$	$\leq 10 \dagger$	Full remission
–	$\leq 18$	$\leq 25 \dagger$	Partial remission
E. Harada et al. [156]	$\leq 7$	$\leq 10 \dagger$	Full remission
–	$\leq 18$	$\leq 25 \dagger$	Partial remission
K. Nozawa et al. [82]	$\leq 6 \dagger$	$\leq 8$	Full remission
–	$\leq 14 \dagger$	$\leq 20$	Partial remission
M. Madhoo et al. [123]	$\leq 13 \dagger$	$\leq 18$	Partial remission
L. Pintor et al. [116]	$\leq 7$	$\leq 10 \dagger$	Full remission
–	$\leq 13$	$\leq 18 \dagger$	Partial remission
A. A. Nierenberg et al. [135]	$\leq 7$	$\leq 10 \dagger$	Full remission
–	$\leq 10$	$\leq 14 \dagger$	Partial remission
E. D. Peselow et al. [146]	$\leq 6 \dagger$	$\leq 8$	Remission (Full remission)
–	$\leq 10 \dagger$	$\leq 14$	Response (partial remission)



Studies that used the functional characteristics of patients state demonstrated heterogeneity of remission state. By using quality of life assessment (SF-12 and SF-36) [186], the study shows that the level of the quality of life is significantly higher in patients with 4 or less HAMD-17 scores compared to patients with HAMD-17 5–7 scores [96; 164]. However, all these patients were formally in remission (7 scores on HAMD-17). The use of the Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) has the same result [104]. The social recovery prediction corresponds to 5 and fewer scores on the HDRS [137]. The Global Assessment of Functioning (GAF) scale is the basis for defining the lowest bound of the remission [104]. In this case, the remission corresponds to 2 and fewer scores on the HDRS [199] or 4 and fewer scores on the MADRS [196]. Table 3 summarises the remissions criteria depending on the external assessment.

The external validation provides the basis for the next set of criteria for the remission. The approach focuses on the clinical characteristics of remission. The use of Standardised Clinical Outcome Review (Depression, SCOR-D) shows that remission corresponds to 2 scores on the HDRS and the MADRS [168]. MADRS score increase correlates with higher functional impairment in patients. This pattern is discontinued at 4–5 scores on SCOR-D. Thus, 14 scores on MADRS (SCOR-D = 3) do not meet the criteria for both remission and depression.

The following criteria are based on an assessment of depressive symptoms in healthy individuals. In the case, remission corresponds to 4 or fewer scores on the MADRS which is the equivalent of the mean value in a healthy sample whereas 9 or fewer scores correspond to one standard deviation [195]. Analogical analysis of the HDRS that 7 and fewer scores characterize 84 % of the healthy population, and 9 and fewer scores characterize 97,5 % of the healthy population [194]. Also, studies show that the lower severity of any symptoms is associated with better psychosocial functioning [199]. Table 4 summarize remissions criteria depending on external clinical evaluations.

Table 3 – Characterization of criteria for remission depending on external clinical and functional characteristics

Reference	HDRS, score	MADRS, score	Comment
C. J. Hawley et al. [110]	$\leq 6 \dagger$	$\leq 9$	CGI-S = 1, the misclassification model
–	$\leq 6 \dagger$	$\leq 8$	CGI-S = 2, the borderline distribution model
B. Bandelow et al. [191]	$\leq 3 \dagger$	$\leq 5$	CGI-S = 1
–	$\leq 8 \dagger$	$\leq 11$	CGI-S $\leq 2$
J. Ballesteros et al. [166]	$\leq 7$	$\leq 10 \dagger$	CGI = 1
M. Riedel et al. [157]	$\leq 6$	$\leq 7$	CGI-S = 1
S. Leucht et al. [189]	$\leq 7$	$\leq 10 \dagger$	CGI-S = 2
–	$\leq 10$	$\leq 14 \dagger$	CGI-S < 3
S. Leucht et al. [190]	$\leq 5 \dagger$	$\leq 7$	CGI-S = 2
–	$\leq 9 \dagger$	$\leq 13$	CGI-S < 3
E. Sacchetti et al. [96]	$\leq 4$	$\leq 6 \dagger$	SF-12
J. Sawamura et al. [164]	$\leq 4$	$\leq 6 \dagger$	SF-36
I. Romera et al. [137]	$\leq 5$	$\leq 7 \dagger$	SOFAS $\geq 80$
M. Zimmerman et al. [199]	$\leq 2$	$\leq 3 \dagger$	GAF
M. Zimmerman et al. [196]	$\leq 3 \dagger$	$\leq 4$	GAF

Table 4 – Characterization of criteria for remission depending on clinical and population characteristics

Reference	HDRS, score	MADRS, score	Comment
M. Zimmerman et al. [168]	$\leq 2$	$\leq 2$	SCOR-D = 1
–	$\leq 10$	$\leq 14$	SCOR-D = 3
M. Zimmerman et al. [195]	$\leq 3 \dagger$	$\leq 4$	Mean value
–	$\leq 6 \dagger$	$\leq 9$	+1 standart deviation
M. Zimmerman et al. [194]	$\leq 7$	$\leq 10 \dagger$	84 % health control
–	$\leq 10$	$\leq 14 \dagger$	97,5 % health control

#### 1.4. Limitations of approaches to the definition of remission

Despite the unity of terminology, there are significant differences in the definition of remission. Many studies are aimed at defining remission, but do not differentiate partial and full remission. As a result term «non-remission» appears. For example, E. D. Peselow et al. include cases in which patients have responded to therapy [146]. Basing on external criteria definitions of remission tend to extend the concept to recovery. The approach of external validation indicates that remission is an independent clinical condition that has different social and clinical implications for the patient. Defining the limits of remission using psychometric scales results in crossing the limits of incomplete remission and mild depression. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NIHCE) proposed the following limits for HDRS: 0–7 for no depression, 8–13 for threshold values, 14–18 for mild depression, 19–22 for moderate depression, 23 or more for severe depression [131]. A comparison of partial remission limits (proposed by E. Frank et al. [69]) reveals that some patients fall within the depression range (14 scores) which fully covers the partially symptomatic range of E. Frank et al. [69]. In contrast, another classification indicates that a range of 8–15 HDRS scores corresponds to mild depression [88], which fully covers the partial symptomatic range on E. Frank et al. [69]. This approach does not clinically separate incomplete remission from mild depression because patients belong to two ranges simultaneously [198].

On the other hand, it is important that depressive symptoms can occur in a healthy sample. This limits the ability to reliably determine the residual symptoms of recurring depression from an individual's reaction to life circumstances. The reason is that clinical scales and criteria for the depressive episode are not consistent [128]. These arguments justify the opinion that it is necessary to determine remission by key symptoms of depression [154].

A consequence of this is the problem of how to classify patients who fit the criteria for remission but have residual symptoms. M. Zimmerman et al. [112] stress

this challenge in particular, one score on any of the scales indicates remission with residual symptomatology according to Russian authors [6; 15; 20; 37]. In this case, healthy individuals should not gain more than 0 scores on any depression rating scale, which is not consistent with the studies [87]. This approach is reflected in the proposals to limit the diagnostics of the remission by two scores using HDRS [199].

### **1.5. Burden of recurrent depression and remission quality**

The burden of the disease consists of 3 components: severity and duration of residual symptoms, impairment of psychosocial functioning, and quality of life [74]. Childhood abuse [159], comorbid anxiety disorders, depressive episodes in the past also contribute to exacerbation [117]. A further relapse of the disease deepens the burden through the need for care or premature death by suicide.

The components of the disease burden are reflected in financial losses. For example, in Russia, the disease burden on GDP for 2010 is 0,01 % [3]. According to alternative calculations, the disease burden reaches 1,26 % of GDP [26]. The economic losses from the disease in the USA were 210,5 billion dollars (2010), of which 48–50 % of the costs were due to reduced working capacity [174]. There is a difference in the burden between patients in remission and non-remission. Medical costs are comparable between groups, while non-medical costs are 1,76 times lower in remission patients [89]. Integrally, the burden of disease is second in the disability-adjusted loss of life rating for persons aged 20 to 54 years [103].

As has been shown earlier, there is uncertainty about what to consider to be the residual symptoms in remission and what to consider to be the remission. In spite of the controversy, various authors have shown the negative impact of residual symptoms and incomplete remission on the course of the disease. Comparative analysis of the remission types showed that incomplete remission is characterized by an unfavorable flow. During 2 years of observation, 67,6 % of patients with incomplete remission had relapses [152]. During 4 years of observation, the relapse percentage increased

to 91,4 % [116]. In the same time period, the relapse frequencies at full remission were 15,2 % and 51,3 %, respectively [116; 152]. A similar study has shown similar dynamics of relapses [119]. In the first year, the percentage of relapses was 20 %, while in the second year it was 42 % in the full remission group. For partial remission, the percentages of relapses were 42 % and 56 %, respectively. A high prevalence of incomplete remission (18–45 %) in patients who have responded to therapy [50] exacerbates the risk of relapse. Also, the variety of residual symptoms causes a relapse of the disease [155]. In general, there is consensus that resistive symptomatology in remission is an important predictor of relapse [140; 159; 165].

The next component of the burden of disease is the impairment of social functioning. A comparison of full and partial remission shows that social functioning is disrupted deeper in partial remission [49; 66; 138; 162]. A similar analysis showed a decrease in the quality of life in partial remission compared to full remission [96]. In case of incomplete remission, indirect costs due to disability are 3,12 times higher than for patients in complete remission [167]. The comparison of those who achieved and those who did not achieve remission gave the same results. The median for non-medical costs is 2,58 times higher in patients who do not meet the criteria of full remission [89].

Comparative analysis of complete and partial remission supports the hypothesis of the negative impact of residual symptoms on social functioning and quality of life. However, it is not possible to explain the impairment in the daily life of the patients only by residual symptomatology. According to T. Y. G. van der Voort et al., social disfunctioning persist for more than one year when remission is reached [100]. Despite the fact that the quality of life at full remission may fall within the normative range [70; 72; 164], it does not correspond to the average level in the population [96; 148; 149].

The shift from achieving remission to achieving functional recovery [43] and numerous attempts to define remission through social functioning reflect the increasing interest of researchers in the disease burden. Russian researchers use the term «remission quality» to describe remission of major depression. The narrow interpretation of this concept is the equation of remission quality with its clinical

characteristics of «full/incomplete» [15]. Some authors imply that the quality of the remission includes both full and functional remissions [6; 17]. Remission steadiness is considered as an integral characteristic of the remission quality [20]. In summary, features of qualitative remission repeat the set of factors that constitute the burden of disease on patients in the remission phase. A comparison of remission quality characteristics with the Individual Burden Index of Recursive Depression (IBI-D) [74] and later developed RI supports this conclusion [180]. IBI-D includes the severity of depressive symptoms, social functioning, and quality of life, while RI includes only social functioning and quality of life. Integral characteristics are significantly associated with the risk of relapse [117; 180]. This is similar to the opinion about the importance of remission resistance [20].

### **1.6. Cognitive deficit in depression and its role in the burden of disease**

Despite achieving remission, patients experience difficulties in performing their duties [145]. The South Korean research team has not found a correlation between the severity of depressive symptoms with presenteeism and absenteeism [45]. Some authors support this position [158; 176], which contradicts the widely accepted evidence on the negative effects of residual symptoms on work capacity [66; 85]. The weak link between the reduction of depressive symptoms and the return to the social functioning of patients encouraged researchers to look for other factors that explain the lack of expected outcomes. One such factor is cognitive deficit [91].

Subjective complaints about their intellectual invalidity are an important predictor of the adverse course of remission. Study D. Saragoussi and colleagues have shown that the negative impact of the complaints is almost comparable to the impact of residual symptomatology on the risk of relapse [93]. In a study conducted in six European countries, an association between subjectively assessed cognitive impairment and the ability to work of patients was found. More than 25 % of work productivity losses were associated with residual cognitive complaints (concentration disorder, difficulties in

perceiving, and understanding other people's speech) [126]. A similar result was obtained in the two-year observation of L. Hammer-Helmich et al.: the fact of the negative influence of subjective cognitive impairments on work capacity and social functioning was confirmed irrespective of the manifestations of residual symptoms [97].

Objective cognitive status in patients with recurrent depression is also important. Cognitive deficit in patients with recurrent depression is characterized by a reduction of process speed, executive functions, and working memory [122; 185]. Other authors among cognitive deficits highlight disturbances in process speed, verbal memory, and executive functions (particularly, response inhibition) [61]. However, the data on the cognitive deficit in this category of patients are contradictory. For example, patients who have never been treated for a current depressive episode had only decreased process speed (motor and ideatoric retardation), while the executive functions and working memory did not differ from the norm [62]. The authors suggest that the result shows that the reduction of cognitive speed is a basic characteristic for patients. However, this contradicts earlier findings that impaired response inhibition is correlated with actual depressive symptoms [90].

The findings of studies of cognitive impairment in patients in remission are also mixed. B. D. Daniel et al. have shown that individuals in total remission of recurrent depression are characterized by a decrease in executive functions and working memory in comparison with the norm [60]. This is consistent with an earlier study [58] but is not confirmed in the research of another research team [134]. Attempts to assess the relationship between objective cognitive status and the psychosocial functioning of patients in remission led to the following results. The impairment of executive functions negatively affects the working capacity of patients [120]. However, it is not clear what exactly executive functions influence it. Preservation of verbal memory is connected with a higher quality of life of patients [133]. Verbal, visual-spatial, working memory, and executive functions are independent predictors of patients' social and working functioning [57]. Some studies demonstrate that cognitive functions are not related to the components of quality of life [149], but are related to the labor status [182].

One of the reasons for the contradictions is that emotional lability affects the cognitive functions of patients (attention bias) [11]. The authors differentiate «cold» and «hot» cognitive functions. «Cold» cognitive functions participate in information processing without considering the emotional component [161]. Measuring «cold functions» suggests that neutral stimuli (numbers, emotionally neutral words) do not elicit an emotional response. Therefore, the result depends only on the sustainability of cognitive abilities. Adding emotional stimuli during the task allows the assessment of «hot» cognition [161]. For example, depressed patients are characterized by higher rates of verbal memory on negative information [95]. Studies demonstrate an association between attention, memory, ability to suppress information and rumination, decreased self-esteem, and fixation on negative information [118]. The influence of maladaptive cognitive strategies on «cold» cognitions can explain these results. For example, the study demonstrated the negative impact of rumination and biased evaluations on the functioning of working memory in patients in remission [163]. Also, the presence of rumination in remission increased the risk of exacerbation by 1,16 times, so cognitive dysregulation of emotions is one of the factors of relapse [159]. Maintaining heightened emotional reactivity even in remission can change the results of neuropsychological tests, as the subject is not free from his or her own emotions and reflections. This reactivity is manifested in a different structure of connections between social cognitions and cognitive functions at different stages of the disease [181].

Another limitation of the research is the division of cognitive functions into subjective and objective ones. Data on the relationship between objective cognitive functions and social functioning are limited [59; 170]. In this connection, it is necessary to conduct research on the relationships between objective cognitive functions and the psychosocial functioning of patients in remission [109]. The pronounced influence of subjective cognitive impairments on everyday activity cannot be considered as adequate, as this influence is closely related to bias and misjudgment of own capabilities [59].



### 1.7. Medical treatment for recurrent depression

The main method of treatment of recurrent depression is the prescription of drugs belonging to the antidepressant group (thymoanaleptics) [24]. The following well studied medications have been approved for use in Russia: amitriptyline, mirtazapine, duloxetine, venlafaxine, paroxetine, milnacipran, fluvoxamine, escitalopram, sertraline, vortioxetine, agomelatine, fluoxetine, citalopram, trazodone, clomipramine, mianserin [65; 78; 83]. Treatment of depression should be initiated as early as possible, as the late start of treatment increases the risk of chronization [175]. In the case of the optimally chosen therapy, faster reduction of depressive symptoms [79], recovery of positive emotions [80], and quality of life are observed [81]. Thus, timely treatment increases the probability of achieving remission and functional recovery [98; 99].

In addition to antidepressants, it is possible to use drugs from other groups in the treatment of recurrent depression. According to the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), augmentation is possible with the following drugs: lithium carbonate, aripiprazole, quetiapine, brexspiprazole (not registered in the Russian Federation) (evidence level A); olanzapine, risperidone, cariprazine, triiodothyronine, lamotrigine, modafinil (not registered in the Russian Federation) (evidence level B); levothyroxine, carbamazepine, valproic acid, bromocriptine, pergolide, methylphenidate (not registered in Russian Federation), buspirone, omega-3 fatty acids, S-adenosyl methionine (evidence level C) [141].

In addition to psychopharmacotherapy, psychotherapeutic treatment is widely used. Psychotherapeutic intervention is effective both for patients in acute conditions and at the stage of supportive treatment [63]. Cognitive-behavioral psychotherapy (CBT) is the most studied and effective, being comparable to second-generation antidepressants [136]. The combination of CBT and antidepressants also significantly reduces the risk of relapse [146]. In general, the long-term effect of psychotherapy consists in reducing the risk of relapse by 1,96 times [153]. In recent years cognitive remediation has been actively developing. The use of computer technologies for

training the cognitive functions of patients allows them to improve cognitions, daily functioning [67; 68], and regulation of emotions [46; 177]. The pro-cognitive effect of this approach is especially important, as only a limited number of drugs have a proven pro-cognitive effect (duloxetine and vortioxetine) [184].

Alternative methods of depression treatment require further study in order to make a decision about their broad application. However, studies have found the following. The authors demonstrated a small antidepressant effect for both repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation [125]. Light therapy in combination with antidepressants increases the response to therapy in seasonal and non-seasonal depression current variants [84]. Chronotherapy has a rapid antidepressant effect [55], which may be useful in certain clinical situations. The importance of a healthy lifestyle in the comprehensive treatment of depression has been shown. Systematic physical activity reduces the severity of depressive experiences [92]. In this regard, aerobic or anaerobic exercises are recommended 2–3 times a week of 45–60 minutes [86]. A balanced diet generally reduces the risk of depression, while a «Western» diet style increases it [76]. Adequate intake of food containing folate, iron, long-chain omega-3 fatty acids, magnesium, potassium, selenium, thiamine, vitamin A, vitamin B6, vitamin B12, vitamin C and zinc is the basis for a healthy diet for depressed patients [121]. The antidepressant effect of each of the nutrients separately requires further study [132].

### **1.8. Clinical guidelines and standards for recurrent depression**

The principles of treatment of recurrent depression are governed by clinical guidelines that are developed by professional communities. Known clinical guidelines have been issued by the Canadian Network for the Treatment of Affective and Anxiety Disorders (CANMAT) [53], NIHCE [131], the Veterans Affairs Division of the US Department of Defense (VA/DoD) [187], and the American Psychiatric Association (APA) [142]. In Russia, the first clinical guidelines for the treatment of recurrent

depression were developed in 2014 by the Russian Society of Psychiatrists [23], but they have not been approved by the Scientific and Practical Council by the federally authorized executive body.

Despite variations in specific issues of patient management, the goal of acute-phase depression treatment is to achieve remission and restore functional status [23; 131; 142; 187]. Then it is recommended to continue supportive therapy for 6–9 months [23; 131; 142; 187]. The duration of prophylactic therapy varies: time periods from one year [23; 187] to two years or more are specified [53; 131]. The WFSBP recommendations extend the minimum duration of prevention therapy to 5–10 years for patients with a high risk of relapse [141]. It should be noted that the preventive side of treatment is difficult to implement in current conditions [139]. The reasons for difficulties include the absence of compliance in patients [28] and the absence of objective neurobiological markers of treatment response [144]. In spite of this, preventive treatment continues to be a component of psychiatric care quality [18].

Recently, the relevance of using psychometric scales for objectifying the condition of patients with recurrent depression has increased. Some clinical recommendations suggest only the use of clinical scales for symptom evaluation [23; 131; 187], while others suggest evaluation of other aspects of patients' health [53; 142]. The second approach focuses on the quality of life and social functioning of patients, in which both IBI-D and RI can be used. Because some authors consider the social functioning and quality of life of patients as a criterion for the quality of medical care [21], the introduction of objective indicators in everyday practice can improve the quality of care. In Russia, the objectification of patients' condition has been partially realized only in hospital conditions, which corresponds to the criteria of medical care quality assessment [36].

According to paragraph 1 of article 37 of Federal Law No. 323 «On the fundamentals of health protection of citizens in the Russian Federation» (FL-323) medical care is provided in accordance with the procedures for providing care and clinical recommendations, taking into account the standards of medical care [39].

Clinical recommendations and standards determine the direct scope of care and treatment tactics for patients. According to paragraph 14 of Article 37 of the FL-323, the standard of medical care is developed based on approved clinical recommendations [39]. As of the beginning of 2019, there are no duly approved clinical recommendations for the treatment of recurrent depression. At the same time, since 2012 there have been standards for the provision of depression care: ambulance care [34], inpatient care [35], outpatient care [32], and assistance in the remission phase [33]. The standards are nonspecific for bipolar affective disorder, recurrent depression, depressive episodes, other mood disorders, mixed anxiety and depressive disorder. The consequence is a situation where the volume of care is planned for the above-mentioned nosologies and there are no clinical recommendations for its use. The outcome of the situation is the possibility of not receiving scientifically grounded medical care while formally meeting the standard. For example, for patients in remission peritiazine, thioridazine, and sulfide are acceptable [33], while at the same time there are no drugs (risperidone, quetiapine, olanzapine, and aripiprazole) for which the effectiveness of augmentation has been proven [47]. Also, the standard does not provide comprehensive laboratory and instrumental support, which may be required when prescribing individual drugs.

An important limitation of existing standards is the lack of continuity in the provision of assistance at various stages. For example, there are only 10 thymoanaleptics in remission for patients [33], while 14 are available for the outpatient stage [32] and 16 for the inpatient stage [35]. The requirement of constant intake of drugs for at least six months determines the need for an uninterrupted drug intake at all stages of care. Absence of data on the planned volume of assistance in the standards may lead to the following consequences: unjustified change of the received therapy, unjustified increase in the number of medical commissions, by the decision of which it is possible to prescribe a drug not complying with the standard (paragraph 15, Article 37 of the FL-323) [39].

## Chapter 2. Materials and methods

### 2.1. Clinical material

According to the data of the Department of the Federal State Statistics Service for St. Petersburg and Leningrad Region, on January 1, 2017, the population of St. Petersburg was 5 281 579 people, 2 469 849 of which correspond to the age range of 20–50 years [7]. According to the disease prevalence of 5,5 % [192], at least 80 patients should be observed (margin of error 5,0 %, 95 % confidence interval (CI)).

Eighty-one patients (23,5 % males and 76,5 % females) diagnosed with F33.4 «Major depressive disorder, recurrent, in remission», according to ICD-10 criteria participated in the study. The average age of the patients was 31,6 (10,7) years. At that, 55,6 % of patients corresponded to the age range of 20–29 years, 14,8 % of patients – to the age range of 30–39 years, 29,6 % of patients – to the age range of 40–50 years. 28,4 % of the patients were married, 12,3 % were divorced, the rest (59,3 %) were never married. 34,6 % of those surveyed had children.

46,9 % of patients had higher education, 29,6 % had incomplete higher education, 14,8 % had vocational secondary education, and 8,6 % had completed secondary education. 19,8 % of patients were not engaged in labor or educational activities. At the time of the survey, 13,6 % of patients were studying, 14,8 % were unskilled workers and 22,2 % were highly qualified workers. The rest of the patients were engaged in other areas of activity: creative work, employees, and managers. None of the patients had any disability from mental illness.

The average duration of the disease was 9,3 (7,1) years, duration of depressive phases – 2,9 [2,0;3,5] months. The number of depressive episodes was 4,0 [3,0;6,0]. The percentage of patients with delusional ideas against the background of the depressive episode was 28,4 %. Some patients (6,2 %) had hallucinations on the depression background. 19,8 % of patients have made at least one suicide attempt in the past.

11,1 % of patients underwent outpatient care, the rest 88,9 % of patients consulted for treatment. In the previous year, 28,4 % of patients visited a psychoneurological dispensary (PND) 1–2 times, 6,2 % – 3–4 times, 23,5 % – five or more times. 42,0 % of patients did not seek help in the PND. Only 11,1 % of patients have not had a hospitalization in a psychiatric hospital in the last 5 years. On the other hand, 84,0 % of patients have not been received inpatient treatment during the last 5 years.

The structure of supportive therapy was the following. Tricyclic antidepressants (TCA) were prescribed in 8,6 % of cases, selective serotonin back captures inhibitors (SSRI) in 27,2 % and other antidepressants in 25,9 %. Augmentation by normotimics was found in 29,6 % of patients. The addition of first-generation antipsychotics to maintenance therapy was observed in 22,2 % of patients, and second-generation antipsychotics were used in 21,0 % of patients. Tranquilizers were used in 6,2 % of patients. In addition to the above groups of drugs, 3,7 % of patients received nootropics and 2,5 % received cholinolytics.

Each patient read and signed the informed consent (approved by the St. Petersburg State University Ethics Committee, Protocol №71 of 01.02.2017, Protocol №79 of 17.01.2018) before participating in the study.

The inclusion criteria were:

- Age at the time of the selection visit: from 20 to 50 years included;
- The patient's native language is Russian, home communication takes place in it, and the patient received secondary education in it;
- The patient has completed secondary, secondary specialized, incomplete, or complete higher education;
- The patient reappears to the outpatient department for psychiatric care concerning mood disorders;
- The patient is legally entitled to participate in the study because of his or her legal capacity and agrees to sign an informed consent;
- The patient's neurological condition is not an obstacle to participate in the study.

The exclusion criteria were:

- The patient participates in a clinical trial of an experimental drug, treatment method or medical equipment;
- The patient has disorders or personality traits that may affect treatment compliance or determine an increased risk of impulsive, conflictual, sexually disinhibited and aggressive behavior (including verbal aggression);
- High risk of suicidal behavior;
- The patient experiences relatively constant or pronounced impairment of consciousness, speech, and behavior, acute psychotic symptoms, pronounced side effects of treatment;
- The patient is exposed to other factors that seriously affect the establishment and maintenance of long-term productive contact;
- The patient has been diagnosed with at least one neurological condition, past or present, including but not limited to: seizures, stroke, head trauma, ataxic or dizzying disorders, dementia or neurodegenerative disorders, and observed pathological electrical activity of the brain;
- The patient has a clinically significant eating disorder;
- Patient is under investigation or on compulsory psychiatric treatment by court order;
- The patient has a pronounced, unstable, or other medical condition, including a pregnancy condition that is itself, or the treatment of which may affect the research.

## **2.2. Methods**

The study used catamnestic, clinical-psychopathological, clinical-scale, psychometric methods. The authors used the questionnaire of social functioning and quality of life in a psychiatric patient as an information collection form [41].

The clinical and psychopathological approach to the evaluation of residual symptoms is based on the criteria of the depressive episode of the international

classification. None of the patients showed any persistent symptoms of mild depression within two weeks. Therefore, the time limits for the detection of residual symptoms were extended to one month.

The temporal criteria for remission were considered for all patients. In this connection, the authors used the Montgomery—Asberg Scale to evaluate the residual symptomatology and remission type (Montgomery—Asberg Depression Rating Scale, MADRS; permission for use was obtained from MD Stuart Montgomery dated 16.12.2016) [129]. The MADRS allows one to estimate the following symptoms: apparent sadness, reported sadness, inner tension, reduced sleep, reduced appetite, concentration difficulty, lassitude, inability to feel, pessimistic thoughts, suicidal thoughts. Each depressive symptom is ranked between 0–6 scores. A score of 0 indicates no symptoms, while a score of 6 indicates maximum symptom manifestations. The maximum score on the scale is 60 scores. The authors chose MADRS because it has a comparable sensitivity to the Hamilton scale, with fewer questions [105].

Cognitive functions were assessed by using the «Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders battery» (BAC-A; license number 0010-385) [172]. This test battery is designed specifically for patients with affective disorder and was adapted in Russia [38]. The theoretical basis of the battery was the conception of «cold» and «hot» cognition [38]. Normal cut-off point selected 40 T-scores.

The section on «cold» functions includes an assessment of verbal memory, working memory (Digit Sequencing subtest), motor skills (Token Motor subtest), verbal fluency, mental process speed (Symbol Coding subtest), executive functions (Tower of London subtest). To evaluate the verbal memory, a 15-word list is read out to the client, after which they should immediately play it back in random order. The task was repeated 5 times and the final grade was the sum of correctly reproduced words for all trials. The working memory was evaluated by using the «Number Sequence» task: the patient was read out an arbitrary number sequence, which he or she was supposed to reproduce in order from the smallest number to the largest number. The number of digits in the sequence varied from 2 to 8, with 4 tasks for each length. The final score



consisted of the sum of correct answers. During the motor test with chips, the subjects were required to put the chips with both hands simultaneously for 60 seconds. The final score was the number of correctly placed chips in the container. The task of verbal fluency includes three steps. The first subject is asked to name as many words belonging to the category of «animals» as possible, the second subject is asked to name the words beginning with the letter B, and the third subject is asked to name the words beginning with the letter C. The total number of correctly pronounced words is the final grade for this task. The «Coding» subtest is intended for complex estimation of the speed of mental processes. For 90 seconds, the patient is asked to place numbers under each symbol according to the key. The number of correctly filled cells acts as the final grade. The «Tower of London» subtest is designed to evaluate planning skills. The patient was shown simultaneously pictures of the balls on the rods. The patient was required to determine within 20 seconds the minimum number of steps required to obtain the second picture from the first. The final score is the sum of correctly completed tests.

The role of emotional dysregulation («hot» cognitions) is assessed in tasks on affective interference and emotion inhibition. The first class of tasks consisted of three items. In the first one Specialist reads 20 words to the patient, of which 10 words were vegetables and fruits and the other 10 words were emotionally colored. By analogy with the task of verbal learning, the patient was asked to reproduce words that he or she could remember. The task is repeated three times, the sum of correctly reproduced words for emotional and neutral words is counted separately. The second task involves replaying emotional and neutral words separately without first reading the list of words. The number of correctly reproduced words is also counted separately for emotional and neutral words. The third task started after 20 minutes from the moment the previous task was completed. The patient was read out 40 words, 20 of which were in the original task, and 20 were not. The number of words correctly recognized was counted separately for emotional and neutral lists.

The second class of tasks includes 4 ones, for each of which there is a separate stimulus material. For the first three tasks, the symbols «[», words with neutral and emotional coloring are printed in color ink. The fourth sheet contained neutral words printed in black ink. The patient's task was to name the colors with which the words or symbols were printed as soon as possible in the first three tasks. Working with the fourth sheet, the patient had to read the words as quickly as possible. It took 30 seconds to complete each task. The sum of correctly named colors and read words was the final grade for each task.

The quality of life of patients was studied using the Short Form 36 Health Survey (SF-36; license number QM036312) [186]. The scale independently evaluates the psychological (mental component summary) and physical component quality of life (physical component summary). The psychological component is referred to:

- Vitality;
- Social functioning;
- Role-emotional functioning;
- Mental health.

The physical component includes:

- Physical functioning;
- Role-physical functioning;
- Bodily pain;
- General health.

The estimation for each domain was presented in T-scores, the boundary of the norm on the individual profile was 45 T-scores [186].

Social functioning and functional status were assessed using the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0) [73]. Russian version provided by WHO representative on 15.03.17.

The scale evaluates the following socially significant areas of life activity:

- Understanding and communicating;
- Mobility;
- Self-care;
- Getting along;
- Life activities;
- Participation in society.

The border of the norm is set to 8 or less scores [100]. The scale includes three questions aimed at assessing the patient's loss of time during active work over the last 30 days. Question H1 estimates the total number of days a patient has had difficulty in their daily life. Question H2 estimates the number of days when a patient was unable to go to work or perform normal activities due to the illness. Question H3 estimates the number of days the patient has had to reduce the amount and efficiency of doing routine activities or work due to the illness. For workers, an H2 score was equivalent to absenteeism (the number of days the patient did not attend or was less than necessary to attend work), and an H3 score was equivalent to presenteeism (the number of days the patient's efficiency or work was reduced while at work) [178].

The recovery index (RI) is designed to assess the outcome of patient treatment, which is calculated based on the quality of life and social functioning [180]. In the current work, the index was calculated by using the method of principal components, while the original work used the item response theory [180]. This is due to the fact that the final indicators of quality of life according to SF-36 [186] and social functioning according to WHODAS 2.0 [73] were initially obtained using the item response theory. In this connection, the stage of transformation of initial answers was redundant.

### **2.3. Methods of statistical analysis and mathematical modeling**

Absolute values and percentages of the integer – n (%) were used to describe categorical variables. Variables having continuous nature of distribution were described

by the mean and standard deviation ( $M(\sigma)$ ), discrete variables and ordered data – median, 1–3 quartiles ( $Md [Q1; Q3]$ ). A comparison of the parameter with the normative value was conducted by Mann—Whitney single-sample criterion (statistics  $U$ ). Pearson’s chi-square criterion ( $\chi^2$  (degree of freedom) statistics) was used to evaluate the intergroup frequency distribution. The association between interval and ordered variables were estimated by Spearman’s correlation coefficient ( $r$  statistics). For pseudo-sampling simulation, we used resampling with replacement [77; 160]. The significance of the obtained pseudo-samples was estimated by bootstrap [171].

The calculation of integral indicators for qualitative characteristics was carried out by multiple analyses of matches. The calculation for clinical scale and psychometric characteristics was calculated by the method of principal components [113]. For clinical and scale characteristics positional normalization in the range  $[-1;1]$  was preliminary performed. For psychometric characteristics standardization was conducted [202]. The quality of representation was estimated by the square of the correlation between the indicator and the analyzed component (statistics  $\eta^2$ ).

Relations between dependent variables and independent variables were studied by using regression equations. For a binary or ordered dependent variable proportional odds logistic regression was used ( $\chi^2$  (degree of freedom) statistics [54]). Beta regression was used for the dependent variable distributed in the interval  $(0;1)$  ( $\chi^2$ (freedom degree) statistics [71]). The Cox proportional hazards model we used to analyze the risk of relapse (statistics of  $\chi^2$  (degree of freedom) [130]). Linear regression ( $F(\text{numerator denominator})$  statistics) was used to evaluate the relationship between a continuous variable and predictors. The homoscedasticity of the linear model was estimated by the Breusch—Pagan test ( $\chi^2$  statistics), normality of the distribution of the residuals by Shapiro—Wilk test ( $W$  statistics). The model quality was described by the determination coefficient or its analog ( $R^2$  statistics) according to the software implementation. The optimal models were selected using the Akaike Information Criterion (AIC) [64]. The strength of the relationship between the predictor and the dependent variable was described by non-standardized regression coefficients and their

standard errors (b(se)). Transformed regression coefficients with 95 % CIs were used for visualization of the results.

Since regression models are an extension of classical tests, an intergroup analysis was performed using regression models. For example, Mann—Whitney test is a special case of the proportional odds ordinal logistic model [108; 188], and Student's t-test is a variant of linear regression [108]. The intergroup comparison of continuous and ordered data was conducted using ordered logistic regression [127]. Intergroup comparison of data belonging to the interval (0;1) was carried out with the use of the beta regression [71]. If the models were considered statistically significant, the intergroup difference was estimated by the difference of regression coefficients (b(se)). [51].

In the case of multiple testing of hypotheses, the Benjamini—Hochberg correction was used [51]. Null hypotheses were rejected when the error probability of the first type ( $p$ ) is less than 0,005 ( $p < 0,005$ ) [151]. The sign «\*» indicates cases of rejection of the null hypothesis. The final decision about the statistical significance of the results was made based on the sum of the obtained results. Calculations were performed on programming language R v3.6.1 [150].

## Chapter 3. Results

### 3.1. Comparison analysis of the remission criteria

The average length of the remission was 5,0 [3,0;6,0] months. According to anamnestic data, the shortest duration of the remission was one month, the maximum duration was 60 months. The median of time elapsed since the last depressive episode was 5,0 [3,0;6,0] months. It follows that all patients met the time criteria requirement for remission (no persistent depressive symptoms within a two-week period) [22].

Table 5 presents the frequency of residual symptoms in patients.

Table 5 – Characteristics of residual depressive symptoms in remission of recurrent depression (n = 81)

Residual symptoms	Frequency (n (%))
Depressed mood	50 (61,7 %)
Anhedonia	39 (48,1 %)
Eating disorders	28 (34,6 %)
Circadian rhythm imbalances	47 (58,0 %)
Motor activity disorders	28 (34,6 %)
Fatigue and loss of energy	45 (55,6 %)
Feeling worthless	42 (51,9 %)
Diminished concentration	41 (50,6 %)
Suicidal thoughts	15 (18,5 %)
Loss of libido	35 (43,2 %)

The clinical analysis found that only 11,1 % of patients had no residual symptoms. In 8,6 % of patients, one residual symptom was found. In the rest the residual symptoms were polysymptomatic. Problems with the «sleep-waking» cycle, phenomena of the asthenic circle, hypothyria, self- and future uncertainty, problems with concentration disturbed patients in more than 50,0 % of cases. 48,1 % of patients experienced a

decline in their ability to enjoy daily activities. Problems with libido, increased or decreased motor activity, decreased or increased appetite, and changes in body weight by more than 5 % in the month preceding the study were in the range of 34,6–43,2 % of cases. Fragmental thoughts on suicidal topics were found in 18,5 % of patients.

Table 6 presents the frequency and severity of residual symptoms in the patients under study.

Table 6 – Characterization of residual depressive symptoms by MADRS (n = 81)

Residual symptoms	Frequency (n (%))	Score (Md [Q1;Q3])
Apparent sadness	43 (53,1 %)	1,0 [0,0;2,0]
Reported sadness	46 (56,8 %)	1,0 [0,0;2,0]
Inner tension	52 (64,2 %)	2,0 [0,0;3,0]
Reduced sleep	31 (38,3 %)	0,0 [0,0;2,0]
Reduced appetite	14 (17,3 %)	0,0 [0,0;0,0]
Concentration difficulty	42 (51,9 %)	1,0 [0,0;2,0]
Lassitude	59 (72,8 %)	2,0 [0,0;3,0]
Inability to feel	40 (49,4 %)	0,0 [0,0;2,0]
Pessimistic thoughts	43 (53,1 %)	1,0 [0,0;2,0]
Suicidal thoughts	15 (18,5 %)	0,0 [0,0;0,0]

The MADRS analysis of the residual symptomatology showed the following results. Only 4,9 % of patients had no residual symptoms, 4,9 % had one residual symptom. The rest of the patients had polysymptomatic residual symptoms. The average MADRS score was 9,0 [5,0;16,0].

Lassitude is the most frequent residual symptom (72,8 %), which is manifested by difficulties to start an activity or maintain its proper level for a long time. The second most pronounced residual symptom (64,2 %) is the inner tension. In almost 50,0 % of cases, there are symptoms associated with typical manifestations of depression (hypothymia, pessimistic thoughts, inability to feel) and cognitive difficulties.

The rarest (less than 20,0 %) residual symptoms are related to eating behavior problems and suicidal thoughts.

In both the clinical-psychopathological and the clinical-scale approach, patients in the remission phase had residual symptoms. However, a direct comparison of results is not possible. This is due to the different number of assessed symptoms and the different approaches to their interpretation. For example, the MADRS scale suggests an assessment of hypothymia at different scores on the scale, while the clinical assessment of hypothymia is based on the sum of the symptoms. Clinical-scale assessment involves the evaluation of the severity of each residual symptom. The psychopathological analysis focuses on the presence or absence of symptomatology. In addition, the clinical assessment notes the presence of key depressive symptoms, while on the MADRS scale all symptoms are equally important. At the same time, both approaches suggest different remission criteria. Therefore, the authors have compared different approaches to defining remission with the data set. The following remission criteria were selected:

- All the criteria for remission set out in ICB-10, ICB-11, DSM-5, CCMD-3;
- All criteria considered, for which original MADRS data have been published;
- L. S. Kanaeva's approach [20] adapted to MADRS.

If the criteria did not suggest a division into «complete» and «partial» remissions, the general category «remission» was used. When the data did not meet the remission criteria, the authors used the «non-remission» category. Table 7 shows the distribution of patients who met different remission criteria.

All cases were characterized by differences in the distribution of patients relative to the criteria for remission. Since the categories «remission», «nonremission», «full remission», and «partial remission» overlapped, multiple correspondence analysis of matches were used to extract the optimal criterion for remission from those considered. 20 components were obtained. The first five components sufficiently described all the remission criteria (84,2 % of the explained inertia). The first two components contain most of the information about the remission categories (65,7 % of the explained inertia).



Table 7 – Characteristics of patients' meeting various criteria for remission of recurrent depression (n = 81)

Source	Remission (n (%))	Non-remission (n (%))	Full remission (n (%))	Partial remission (n (%))
ICD-10 [22]	54 (66,7 %)	27 (33,3 %)	–	–
CCMD-3 [201]	46 (56,8 %)	35 (43,2 %)	–	–
DSM-5 [75]	–	38 (46,9 %)	26 (32,1 %)	17 (21,0 %)
ICD-11 [193]	–	39 (48,1 %)	9 (11,1 %)	33 (40,7 %)
C. J. Hawley et al. ( $\leq 9$ scores) [110]	43 (53,1 %)	38 (46,9 %)	–	–
K. Nozawa et al. [82]	–	–	38 (46,9 %)	43 (53,1 %)
E. D. Peselow et al. [146]	–	24 (29,6 %)	38 (46,9 %)	19 (23,5 %)
C. J. Hawley et al. ( $\leq 8$ scores) [110]	38 (46,9 %)	43 (53,1 %)	–	–
S. Leucht et al. [190]	–	27 (33,3 %)	32 (39,5 %)	22 (27,2 %)
M. Riedel et al. [157]	32 (39,5 %)	49 (60,5 %)	–	–
M. Zimmerman et al. ( $\leq 4$ score) [195]	14 (17,3 %)	67 (82,7 %)	–	–
M. Zimmerman et al. ( $\leq 9$ score) [195]	43 (53,1 %)	38 (46,9 %)	–	–
M. Zimmerman et al. [168]	–	24 (29,6 %)	8 (9,9 %)	49 (60,5 %)
B. Bandelow et al. [191]	–	32 (39,5 %)	22 (27,2 %)	27 (33,3 %)
L. S. Kanaeva [20]	–	37 (45,7 %)	4 (4,9 %)	40 (49,4 %)

According to the data obtained, the criteria based on a dimensional approach are the most representative (works by E. D. Peselow et al. [146], S. Leucht et al. [190] and B. Bandelow et al. [191]). All criteria based on the categorical approach were inferior to those of the dimensional approach. Thus, clinical and scale evaluation has an advantage over the clinical and psychopathological approach. The most informative approach to remission classification ( $\eta^2 = 89,7\%$ ,  $p < 0,001^*$ ) was used by E. D. Peselow et al. [146].

The criterion that reliably separates «remission» from «nonremission» is based on a MADRS score of 9 or less [110; 195]. This approach is less representative of the leading criterion ( $\eta^2 = 83,4\%$ ,  $p < 0,001^*$ ). The fact that the approach is presented in the

first component is sufficient for a simple delineation of states. A synthesis of the first two components and the representation of the remission criteria in the other components are given in Table 8.

In the subsequent section, we will use the clinical definition of remission which is based on the criteria proposed by E. D. Peselow et al [146]:

- If the total MADRS score was 8 or less, the remission was considered complete;
- If the total MADRS score belonged to a range of 9–14, the remission is considered incomplete (in the original «response»);
- If the total MADRS score was greater than 14, the patient’s condition was assessed as sub-depressive (in the original «non-remission» or «depression»).

Table 8 – Characteristics of consistency between different criteria for remission of recurrent depression (n = 81)

Source	First component	Second component	Component percentage (n (%))
E. D. Peselow et al. [146]	$\eta^2 = 89,7 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 50,9 \%$ , $p < 0,001^*$	4 (80,0 %)
S. Leucht et al. [190]	$\eta^2 = 88,3 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 65,6 \%$ , $p < 0,001^*$	2 (40,0 %)
B. Bandelow et al. [191]	$\eta^2 = 87,4 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 58,7 \%$ , $p < 0,001^*$	2 (40,0 %)
L. S. Kanaeva [20]	$\eta^2 = 85,7 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 17,8 \%$ , $p = 0,001^*$	3 (60,0 %)
C. J. Hawley et al. ( $\leq 9$ scores) [110]	$\eta^2 = 83,4 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 0,1 \%$ , $p = 0,853$	1 (20,0 %)
K. Nozawa et al. [82]	$\eta^2 = 78,8 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 5,0 \%$ , $p = 0,072$	1 (20,0 %)
DSM-5 [75]	$\eta^2 = 73,9 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 42,6 \%$ , $p < 0,001^*$	3 (60,0 %)
M. Zimmerman et al. [168]	$\eta^2 = 71,1 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 55,7 \%$ , $p < 0,001^*$	3 (60,0 %)
M. Riedel et al. [157]	$\eta^2 = 68,4 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 15,9 \%$ , $p < 0,001^*$	2 (40,0 %)
ICD-11 [193]	$\eta^2 = 66,1 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 30,5 \%$ , $p < 0,001^*$	4 (80,0 %)
CCMD-3 [201]	$\eta^2 = 55,9 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 8,1 \%$ , $p = 0,017$	2 (40,0 %)
ICD-10 [22]	$\eta^2 = 47,7 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 9,9 \%$ , $p = 0,009$	1 (20,0 %)
M. Zimmerman et al. ( $\leq 4$ scores) [195]	$\eta^2 = 29,9 \%$ , $p < 0,001^*$	$\eta^2 = 26,6 \%$ , $p < 0,001^*$	3 (60,0 %)

Figure 2 shows the distribution of clinical types of remission in the main component space. Projection on the plane of the remission variants shows that the complete remission and sub-depression are located at the opposite parts of the abscissa axis and have no intersections along with the principal component. On the contrary, partial remission partially overlaps with both sub-depression and complete remission states. Thus, partial remission, as an intermediate between complete and sub-depressive conditions, is an independent clinical variant of the remission.

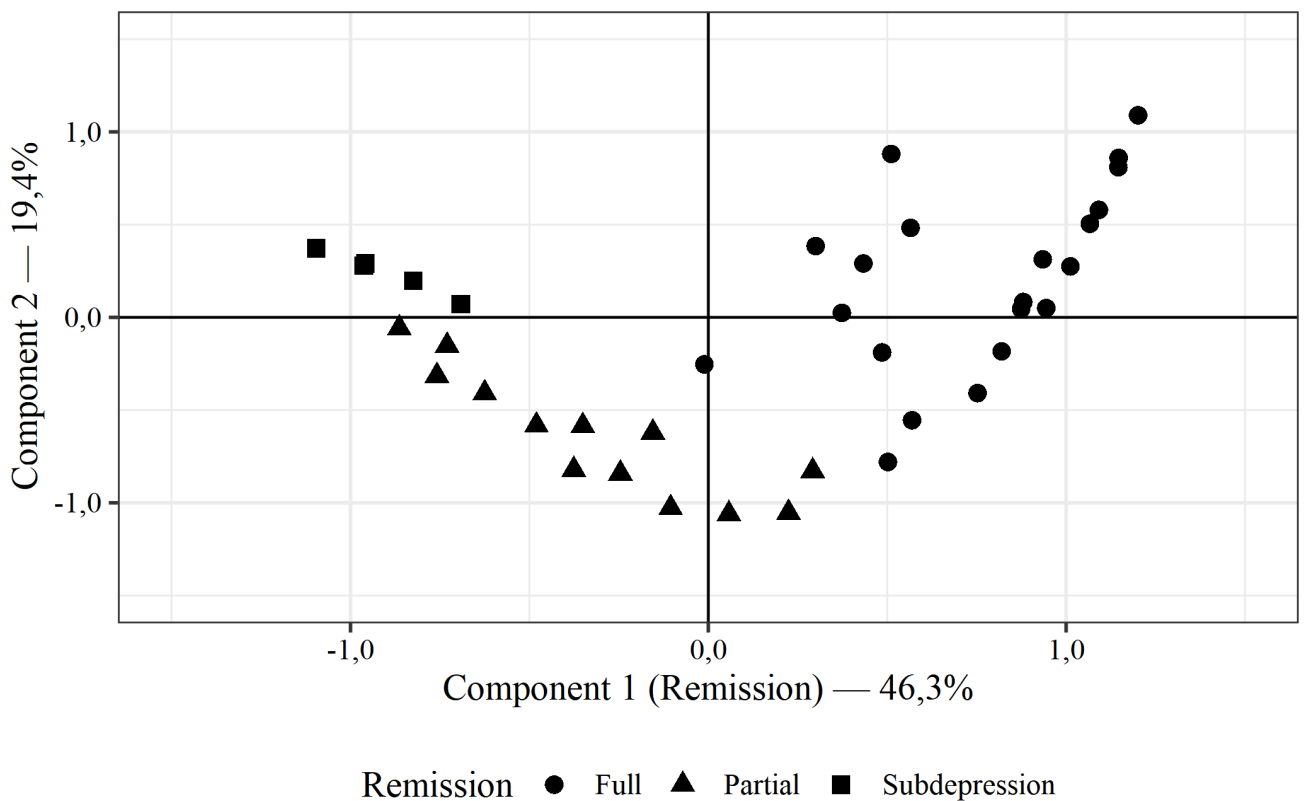


Figure 2 – Distribution of clinical variants of remission in the main component space

## **3.2. Clinical and functional characteristics of patients with recurrent depression in different types of remission**

### **3.2.1. Patient characteristics in full remission**

In total, the complete remission group includes 38 patients. The proportion of men was 23,7% and women 76,3%. The average age in the group was 34,3 (11,2) years, the disease's duration was 9,0 [4,2;14,5] years. In this group, the average number of depressive phases was 4,0 [2,2;6,0]. Since the last episode of depression, 5,0 [3,2;6,7] months have passed. 18,4% of the patients had no work or educational activity. MADRS assessment of residual depressive symptomatology confirmed minimal depressive symptoms. The minimum severity was 5,0 [3,0;7,0] scores, which is consistent with full remission criteria for E. D. Peselow et al. [146].

Table 9 shows the frequency and severity of residual symptoms in full remission according to MADRS. According to the results, patients most often had anxious and asthenic symptoms and decreased concentration (> 30%). Residual symptoms related to major symptoms of depression, night sleep problems and ideas of self-esteem were less common. Reduced appetite was the most common, with no suicidal ideas.

Table 10 shows the quality of life characteristic of complete remission. All parameters of quality of life did not overpass the limits of normative values in patients of this group. Despite this, some patients had a decrease in one of the parameters. This decrease did not affect the overall quality of life assessment.

Table 9 – Characteristics of residual depressive symptoms by MADRS in full remission of recurrent depression (n = 38)

Residual symptoms	Frequency (n (%))	Score (Md [Q1;Q3])
Apparent sadness	9 (23,7 %)	0,0 [0,0;0,0]
Reported sadness	10 (26,3 %)	0,0 [0,0;0,8]
Inner tension	18 (47,4 %)	0,0 [0,0;2,0]
Reduced sleep	11 (28,9 %)	0,0 [0,0;1,0]
Reduced appetite	2 (5,3 %)	0,0 [0,0;0,0]
Concentration difficulty	13 (34,2 %)	0,0 [0,0;1,0]
Lassitude	20 (52,6 %)	1,0 [0,0;2,0]
Inability to feel	9 (23,7 %)	0,0 [0,0;0,0]
Pessimistic thoughts	11 (28,9 %)	0,0 [0,0;1,0]
Suicidal thoughts	–	0,0 [0,0;0,0]

Table 10 – Characteristics of quality of life by SF-36 in full remission of recurrent depression (n = 38)

Quality of life domains	Lower than normal (n (%))	T-score (M (σ))	Comparison with the norm border
Physical functioning	6 (15,8 %)	52,2 (6,8)	U = 672,0, p = 1,000
Role functioning (physical)	19 (50,0 %)	46,6 (6,7)	U = 443,0, p = 1,000
Bodily pain	5 (13,2 %)	53,7 (8,7)	U = 668,0, p = 1,000
General health	13 (34,2 %)	49,4 (9,3)	U = 496,0, p = 1,000
Vitality	3 (7,9 %)	53,8 (7,9)	U = 701,0, p = 1,000
Social functioning	14 (36,8 %)	47,4 (8,3)	U = 463,0, p = 1,000
Role functioning (emotional)	18 (47,4 %)	45,6 (8,3)	U = 431,0, p = 1,000
Mental health	15 (39,5 %)	46,6 (8,5)	U = 439,0, p = 1,000
Physical component summary	4 (10,5 %)	52,5 (6,8)	U = 687,0, p = 1,000
Mental component summary	19 (50,0 %)	46,2 (9,4)	U = 432,0, p = 1,000

Table 11 shows the characteristics of social functioning in full remission. In contrast to the quality of life, social functioning in full remission is generally reduced. Patients had no obvious problems with freedom of movement and self-care. Patients had difficulties in getting in contact with other people and the need to perform daily chores at home. Patients engaged in training or work activities (31 (81,6 %)) also experienced restrictions in performing their duties. Loss of work efficiency was manifested both in absenteeism (3,3 [0,6;11,7] % of time) and in presenteeism (13,3 [0,6;20,0] % of time).

Table 11 – Social functioning characteristics based on WHODAS 2.0 in full remission (n = 38)

Areas of social functioning	Lower than normal (n (%))	Score (Md [Q1;Q3])	Comparison with the norm border
Cognition	26 (68,4 %)	15,0 [5,0;19,6]	U = 535,0, p = 0,015
Mobility	15 (39,5 %)	6,2 [0,0;15,2]	U = 363,0, p = 0,638
Self-care	19 (50,0 %)	4,1 [0,0;10,0]	U = 285,0, p = 0,898
Getting along	24 (63,2 %)	16,7 [0,0;33,6]	U = 594,0, p = 0,001*
Life activities (domestic)	29 (76,3 %)	28,5 [10,0;50,0]	U = 651,0, p < 0,001*
Life activities (work)	17 (54,8 %)	14,3 [0,0;34,2]	U = 355,0, p = 0,025
Participation	35 (92,1 %)	29,2 [17,7;40,6]	U = 726,0, p < 0,001*
General disability	29 (76,3 %)	17,0 [9,7;27,1]	U = 665,0, p < 0,001*

Table 12 shows the characteristics of cognitive status in full remission. The cognitive functioning of patients did not go over the limits of normative values. Nevertheless, the ability to overcome interference (naming colors on neutral and emotional stimuli) is strongly distinguished from other p-values. On the one hand, these values have not reached the accepted level of significance. On the other hand, the majority of p-values, except for these two, were unified after the correction procedure. The findings may indicate that some patients have a diminished rate of emotional information processing. The large proportion of patients with formal inconsistency with the normative range indicates a «soft» decrease in these parameters in the group.

Table 12 – Characteristics of cognitive functioning according to BAC-A in full remission of recurrent depression (n = 38)

Cognitive functions	Lower than normal (n (%))	T-score (M ( $\sigma$ ))	Comparison with the norm border
Verbal memory	4 (10,5 %)	50,1 (9,5)	U = 690,0, p = 1,000
Digit sequencing	14 (36,8 %)	44,5 (11,1)	U = 516,0, p = 1,000
Token motor task	21 (55,3 %)	39,2 (13,2)	U = 325,0, p = 0,514
Verbal fluency	5 (13,2 %)	51,4 (8,5)	U = 715,0, p = 1,000
Symbol coding	12 (31,6 %)	45,3 (11,6)	U = 538,0, p = 1,000
Tower of London	20 (52,6 %)	37,4 (11,6)	U = 292,0, p = 0,275
Word naming	17 (44,7 %)	40,8 (16,8)	U = 394,0, p = 1,000
Color naming	19 (50,0 %)	37,4 (11,3)	U = 289,0, p = 0,274
Neutral color naming	25 (65,8 %)	35,3 (13,3)	U = 224,0, p = 0,055
Emotional color naming	24 (63,2 %)	34,1 (14,9)	U = 228,0, p = 0,057
Total affective words	8 (21,1 %)	50,2 (13,3)	U = 634,0, p = 1,000
Total non-affective words	5 (13,2 %)	51,8 (11,0)	U = 688,0, p = 1,000
Cued affective memory	13 (34,2 %)	45,0 (15,4)	U = 512,0, p = 1,000
Cued non-affective memory	5 (13,2 %)	53,5 (11,6)	U = 699,0, p = 1,000
Delayed affective memory	15 (39,5 %)	36,6 (25,3)	U = 412,0, p = 1,000
Delayed non-affective memory	11 (28,9 %)	43,1 (17,2)	U = 503,0, p = 1,000

### 3.2.2. Characteristics of patients in incomplete remission

19 patients were in the partial remission group. The percentage of men was 21,1% and women 78,9%. The mean age in the group was 29,6 (9,1) years, the duration of the disease was 7,0 [3,5;11,0] years. In this group the average number of depressive phases was 5,0 [3,0;7,0]. Since the last episode of depression, 6,0 [5,0;8,5] months have passed. 26,3% of patients were not engaged in working or educational activities. The MADRS characteristics of residual symptoms are shown in Table 13.

Table 13 – Characteristics of residual depressive symptoms according to MADRS in partial remission of recurrent depression (n = 19)

Residual symptoms	Frequency (n (%))	Score (Md [Q1;Q3])
Apparent sadness	13 (68,4 %)	1,0 [0,0;2,0]
Reported sadness	14 (73,7 %)	1,0 [0,5;2,0]
Inner tension	15 (78,9 %)	2,0 [1,0;3,0]
Reduced sleep	6 (31,6 %)	0,0 [0,0;2,0]
Reduced appetite	2 (10,5 %)	0,0 [0,0;0,0]
Concentration difficulty	11 (57,9 %)	1,0 [0,0;3,0]
Lassitude	16 (84,2 %)	2,0 [2,0;2,5]
Inability to feel	11 (57,9 %)	1,0 [0,0;2,0]
Pessimistic thoughts	10 (52,6 %)	1,0 [0,0;1,0]
Suicidal thoughts	3 (15,8 %)	0,0 [0,0;0,0]

The average MADRS score was 11,0 [9,5;12,5]. Patients most often had asthenic (> 80 %) and residual anxiety-depressant circle symptoms (> 70 %). The manifestation of these residual symptoms was also highest in this group. Reduced appetite and thoughts of death were the most rare. The frequency and severity of other symptoms varied considerably.

Table 14 shows the quality of life characteristic at partial remission. Formally, the quality of life of patients statistically did not differ from the normative indicators. However, the share of patients with reduced two components of psychological quality of life exceeded 60 %. This fact is not satisfactory. Strongly differing p-values from the rest of parameters of role functioning and mental health indirectly indicate decrease in quality of life due to the psychological component.



Table 14 – Characteristics of quality of life according to SF-36 in incomplete remission of recurrent depression (n = 19)

Quality of life domains	Lower than normal (n (%))	T-score (M ( $\sigma$ ))	Comparison with the norm border
Physical functioning	1 (5,3 %)	52,8 (4,3)	U = 188,0, p = 1,000
Role functioning (physical)	7 (36,8 %)	45,7 (7,6)	U = 106,0, p = 0,835
Bodily pain	8 (42,1 %)	49,6 (8,8)	U = 133,0, p = 1,000
General health	8 (42,1 %)	42,9 (9,9)	U = 73,0, p = 0,534
Vitality	9 (47,4 %)	44,3 (9,9)	U = 92,0, p = 0,669
Social functioning	7 (36,8 %)	44,9 (7,2)	U = 90,0, p = 0,669
Role functioning (emotional)	13 (68,4 %)	41,1 (5,6)	U = 34,0, p = 0,023
Mental health	12 (63,2 %)	39,6 (8,2)	U = 40,0, p = 0,037
Physical component summary	2 (10,5 %)	51,7 (5,8)	U = 184,0, p = 1,000
Mental component summary	12 (63,2 %)	38,4 (8,5)	U = 35,0, p = 0,014

Table 15 shows the characteristic of disability at partial remission. All patients had difficulties in interacting with the world. Problems in solving household problems and in contact with others were less frequent (> 80 %). Patients engaged in training or work activities (14 (73,7 %)) also had problems in performing their work. Difficulties were manifested in absenteeism (10,0 [0,6;16,7] % of time loss) and presenteeism (16,7 [6,7;33,3] % of time loss).

Table 15 – Characteristics of social functioning by WHODAS 2.0 in partial remission of recurrent depression (n = 19)

Areas of social functioning	Lower than normal (n (%))	Score (Md [Q1;Q3])	Comparison with the norm border
Cognition	15 (78,9 %)	15,0 [10,0;30,0]	U = 164,0, p = 0,004*
Mobility	6 (31,6 %)	6,2 [0,0;12,5]	U = 87,0, p = 0,635
Self-care	11 (57,9 %)	10,0 [0,0;10,0]	U = 98,0, p = 0,536
Getting along	16 (84,2 %)	25,0 [16,7;54,2]	U = 184,0, p < 0,001*
Life activities (domestic)	16 (84,2 %)	30,0 [10,0;55,0]	U = 175,0, p = 0,002*
Life activities (work)	11 (78,6 %)	28,6 [21,4;42,9]	U = 99,0, p = 0,003*
Participation	19 (100,0 %)	33,3 [20,8;54,2]	U = 190,0, p < 0,001*
General disability	18 (94,7 %)	23,6 [18,9;34,4]	U = 188,0, p < 0,001*

Table 16 – Characteristics of cognitive functioning according to BAC-A in incomplete remission of recurrent depression (n = 19)

Cognitive functions	Lower than normal (n (%))	T-score (M (σ))	Comparison with the norm border
Verbal memory	2 (10,5 %)	50,2 (8,1)	U = 185,0, p = 1,000
Digit sequencing	10 (52,6 %)	42,0 (12,1)	U = 108,0, p = 1,000
Token motor task	6 (31,6 %)	45,6 (12,2)	U = 144,0, p = 1,000
Verbal fluency	1 (5,3 %)	52,3 (8,7)	U = 187,0, p = 1,000
Symbol coding	7 (36,8 %)	45,8 (12,2)	U = 140,0, p = 1,000
Tower of London	5 (26,3 %)	43,1 (21,6)	U = 136,0, p = 1,000
Word naming	8 (42,1 %)	45,9 (16,7)	U = 128,0, p = 1,000
Color naming	8 (42,1 %)	41,0 (10,3)	U = 119,0, p = 1,000
Neutral color naming	9 (47,4 %)	40,2 (9,5)	U = 100,0, p = 1,000
Emotional color naming	12 (63,2 %)	37,1 (10,5)	U = 62,0, p = 0,298
Total affective words	7 (36,8 %)	45,8 (13,1)	U = 139,0, p = 1,000
Total non-affective words	4 (21,1 %)	49,1 (10,2)	U = 171,0, p = 1,000
Cued affective memory	11 (57,9 %)	38,2 (15,9)	U = 85,0, p = 0,749
Cued non-affective memory	2 (10,5 %)	50,8 (10,0)	U = 178,0, p = 1,000
Delayed affective memory	13 (68,4 %)	28,7 (18,7)	U = 43,0, p = 0,087
Delayed non-affective memory	2 (10,5 %)	47,3 (11,4)	U = 161,0, p = 1,000

Table 16 describes cognitive functioning in partial remission. As with full remission, cognitive functions did not go over normative values. But cognitions related to attention interference (name of colors) and recognition of emotional information were reduced in more than 60 % of cases. These data may be an indirect indication of a «soft» decrease in these cognitive functions in incomplete remission.

### **3.2.3. Characteristics of patients in sub-depression cases**

The group of sub-depressive patients consisted of 24 patients. The percentage of men was 25,0 % and women 75,0 %. The mean age in the group was 28,8 (10,2) years, the duration of the disease was 8,0 [4,8;11,2] years. In patients of this group, the average number of depressive phases was 5,0 [2,8;6,2]. Since the last depression episode, 4,8 [2,0;5,3] months have passed. 16,7 % of patients were not engaged in work or educational activities. The average MADRS score was higher than the threshold for determining remission (19,5 [18,0;20,0] scores). However, mismatching the temporal criteria of depressive symptoms (2-week period of persistent symptoms) did not allow diagnosing depression. Table 17 presents the frequency of residual symptoms in patients and their MADRS severity.

According to MADRS estimates, patients with sub-depression are most likely to experience increased fatigue, which was combined with decreased mood and ideas of low value (>90 %). Anhedonia, external manifestations of hypothyria, anxiety, and cognitive impairments were slightly less common, but in a large number of cases ( $\geq 75$  %).

Table 17 – Characteristics of Residual Depressive Symptoms by MADRS in Sub-depression of Recurrent Depression (n = 24)

Residual symptoms	Frequency (n (%))	Score (Md [Q1;Q3])
Apparent sadness	21 (87,5 %)	2,0 [1,0;2,0]
Reported sadness	22 (91,7 %)	2,0 [2,0;3,0]
Inner tension	19 (79,2 %)	2,0 [1,0;3,0]
Reduced sleep	14 (58,3 %)	1,5 [0,0;3,0]
Reduced appetite	10 (41,7 %)	0,0 [0,0;2,0]
Concentration difficulty	18 (75,0 %)	2,5 [0,8;3,0]
Lassitude	23 (95,8 %)	3,0 [2,8;4,0]
Inability to feel	20 (83,3 %)	2,0 [1,8;3,0]
Pessimistic thoughts	22 (91,7 %)	2,0 [2,0;3,0]
Suicidal thoughts	12 (50,0 %)	0,5 [0,0;2,0]

Table 18 – Characteristics of Quality of life according to SF-36 in patients with sub-depression (n = 24)

Quality of life domains	Lower than normal (n (%))	T-score (M ( $\sigma$ ))	Comparison with the norm border
Physical functioning	7 (29,2 %)	45,6 (10,0)	U = 201,0, p = 0,930
Role functioning (physical)	18 (75,0 %)	39,6 (9,5)	U = 63,0, p = 0,009
Bodily pain	13 (54,2 %)	42,7 (9,8)	U = 100,0, p = 0,084
General health	17 (70,8 %)	39,7 (10,0)	U = 44,5, p = 0,009
Vitality	19 (79,2 %)	37,9 (8,8)	U = 48,0, p = 0,003*
Social functioning	22 (91,7 %)	34,8 (8,4)	U = 9,0, p < 0,001*
Role functioning (emotional)	21 (87,5 %)	32,2 (10,1)	U = 12,0, p < 0,001*
Mental health	23 (95,8 %)	30,1 (9,0)	U = 1,0, p < 0,001*
Physical component summary	8 (33,3 %)	47,3 (9,1)	U = 203,0, p = 0,936
Mental component summary	23 (95,8 %)	28,8 (8,5)	U = 1,0, p < 0,001*

Patients in a sub-depressive state experience a decline in all components of the psychological quality of life, which is illustrated in Table 18. In addition to these

indicators, two indicators of the physical component of quality of life are close to the level of statistically significant difference with the norm: role functioning and general health status.

Characteristics of social functioning are given in Table 19. The social functioning of subdepressive patients was reduced in all spheres. Patients experienced the greatest difficulties in performing routine household work and social interaction. In contrast to other groups of patients, difficulties in self-service and physical activity were revealed in patients of this group. This result is consistent with the quality of life analysis of patients in subdepression. Somatic pathology is not the cause of physical functioning impairment in these patients (patients with actual somatic pathology or other medical condition that could affect the quality of life and social functioning assessments were excluded from the study). Working patients (20 (83,3 %)) had difficulties in performing their professional duties. The expression of absenteeism was 10,0 [0,6;13,3] % of time loss, presenteeism was 28,3 [13,3;52,5] % of the time.

Table 19 – Characteristics of Social Functioning by WHODAS 2.0 in Recurrent Depression Subdepression (n = 24)

Areas of social functioning	Lower than normal (n (%))	Score (Md [Q1;Q3])	Comparison with the norm border
Cognition	22 (91,7 %)	26,6 [20,0;60,0]	U = 295,0, p < 0,001*
Mobility	19 (79,2 %)	20,7 [14,9;43,8]	U = 281,0, p < 0,001*
Self-care	18 (75,0 %)	18,4 [6,7;40,0]	U = 249,0, p = 0,002*
Getting along	23 (95,8 %)	50,4 [33,3;83,3]	U = 298,0, p < 0,001*
Life activities (domestic)	24 (100,0 %)	70,0 [40,0;90,0]	U = 300,0, p < 0,001*
Life activities (work)	18 (90,0 %)	50,0 [35,9;64,3]	U = 207,0, p < 0,001*
Participation	24 (100,0 %)	42,8 [29,2;59,4]	U = 300,0, p < 0,001*
General disability	24 (100,0 %)	40,1 [28,9;55,2]	U = 300,0, p < 0,001*

Table 20 shows the characteristics of cognitive functioning. In the sub-depressive state, an objective decrease in resistance to interference (a decrease in the color naming test of emotionally neutral stimuli) was revealed. At the level of statistical trends, patients had a decrease in color naming test scores of emotional and character stimuli. Other cognitive indicators corresponded to normative levels.

Table 20 – Characteristics of cognitive functioning based on BAC-A in subdepression of recurrent depression (n = 24)

Cognitive functions	Lower than normal (n (%))	T-score (M ( $\sigma$ ))	Comparison with the norm border
Verbal memory	4 (16,7 %)	48,7 (12,1)	U = 244,0, p = 1,000
Digit sequencing	13 (54,2 %)	39,6 (12,9)	U = 140,0, p = 0,699
Token motor task	14 (58,3 %)	36,7 (16,1)	U = 107,0, p = 0,256
Verbal fluency	3 (12,5 %)	49,8 (8,9)	U = 276,0, p = 1,000
Symbol coding	11 (45,8 %)	40,4 (17,0)	U = 164,0, p = 0,976
Tower of London	9 (37,5 %)	40,3 (17,6)	U = 173,0, p = 0,999
Word naming	11 (45,8 %)	43,0 (13,9)	U = 188,0, p = 1,000
Color naming	14 (58,3 %)	33,4 (13,6)	U = 86,0, p = 0,090
Neutral color naming	19 (79,2 %)	30,6 (10,8)	U = 27,0, p = 0,002*
Emotional color naming	16 (66,7 %)	30,9 (11,4)	U = 50,0, p = 0,010
Total affective words	5 (20,8 %)	51,2 (10,4)	U = 275,0, p = 1,000
Total non-affective words	6 (25,0 %)	48,9 (12,8)	U = 250,0, p = 1,000
Cued affective memory	9 (37,5 %)	42,2 (16,1)	U = 196,0, p = 1,000
Cued non-affective memory	8 (33,3 %)	46,8 (13,0)	U = 228,0, p = 1,000
Delayed affective memory	7 (29,2 %)	42,5 (19,4)	U = 197,0, p = 1,000
Delayed non-affective memory	8 (33,3 %)	40,2 (19,0)	U = 172,0, p = 0,999

### 3.3. A comparative clinical and functional characteristic of patients in different types of remission

The intergroup analysis of the residual symptomatology severity according to MADRS was conducted by using ordered logistic regression. The results of the intergroup comparison are shown in Table 21.

Table 21 – Intergroup comparison of MADRS syndrome in different remission types of recurrent depression

Residual symptoms	Model statistics	Full remission– subdepression (b(se))	Full remission– partial remission (b(se))	Partial remission– subdepression (b(se))
Apparent sadness	$\chi^2 = 27,7(2)$ , $p < 0,001^*$	$-3,01(0,58)$ , $p < 0,001^*$	$-2,06(0,59)$ , $p < 0,001^*$	$-0,95(0,58)$ , $p = 0,101$
Reported sadness	$\chi^2 = 38,6(2)$ , $p < 0,001^*$	$-3,95(0,64)$ , $p < 0,001^*$	$-2,41(0,60)$ , $p < 0,001^*$	$-1,54(0,60)$ , $p = 0,010$
Inner tension	$\chi^2 = 14,0(2)$ , $p = 0,001^*$	$-1,74(0,51)$ , $p = 0,002^*$	$-1,50(0,52)$ , $p = 0,006$	$-0,24(0,54)$ , $p = 0,658$
Reduced sleep	$\chi^2 = 6,1(2)$ , $p = 0,047$	–	–	–
Reduced appetite	$\chi^2 = 10,7(2)$ , $p = 0,006$	–	–	–
Concentration difficulty	$\chi^2 = 15,9(2)$ , $p < 0,001^*$	$-2,08(0,52)$ , $p < 0,001^*$	$-1,11(0,55)$ , $p = 0,062$	$-0,97(0,57)$ , $p = 0,088$
Lassitude	$\chi^2 = 36,0(2)$ , $p < 0,001^*$	$-3,56(0,60)$ , $p < 0,001^*$	$-1,93(0,55)$ , $p < 0,001^*$	$-1,63(0,57)$ , $p = 0,005^*$
Inability to feel	$\chi^2 = 28,3(2)$ , $p < 0,001^*$	$-3,12(0,59)$ , $p < 0,001^*$	$-1,59(0,57)$ , $p = 0,008$	$-1,54(0,58)$ , $p = 0,008$
Pessimistic thoughts	$\chi^2 = 30,5(2)$ , $p < 0,001^*$	$-3,38(0,62)$ , $p < 0,001^*$	$-0,87(0,55)$ , $p = 0,115$	$-2,51(0,64)$ , $p < 0,001^*$
Suicidal thoughts	$\chi^2 = 5,6(1)$ , $p = 0,020$	–	–	–

The analysis included a comparison of the severity of the residual symptoms and provided the following results. Patients of investigated subgroups had the same severity of symptoms of reduced appetite, sleep disturbance. Patients in complete remission group had significantly less pronounced symptoms of internal tension, concentration disorder, and anhedonia than in subdepression. Patients in partial remission had an

intermediate position between the two groups and were not significantly different from them.

The manifestations of apathy in the form of fatigue and difficulties in doing anything are related to the remission type. Thus, in full remission, this symptom was the least pronounced, and therefore there are significant differences with the other two groups. Patients in partial remission had lower rates of these residual symptoms than patients in subdepression.

Patients in complete remission had the least pronounced symptoms of hypothyria, which significantly differed from both patients in partial remission and subdepressive patients. The expression of ideas of low value was significantly higher in subdepression in comparison with patients in remission (both in full and partial remission).

Since the patients in complete remission had no suicidal ideation, this group was excluded from the analysis for this residual symptom. Intergroup analysis of patients in partial remission and subdepression did not reveal statistically significant differences in the severity of suicidal ideas.

For the comparative analysis of quality of life, the authors used ordered logistic regression. Table 22 shows the results of the intergroup analysis. The physical component of the quality of life did not differ between groups. For three components of this domain, there was a statistically significant difference between patients in full remission and subdepression. Physical functioning, pain intensity, and overall health were higher in total remission. Patients in partial remission occupied an intermediate position in these parameters and did not differ statistically significantly from the other two groups.

By contrast, the psychological component of quality of life significantly differed between the groups. Thus, the total psychological component in both subgroups of remission was statistically significantly higher than in the subgroup of subdepression. Differences between patients in complete and partial remission by this indicator were at



the threshold of statistical significance. The result suggests a similar quality of life in full and partial remission.

Table 22 – Intergroup comparison of quality of life using SF-36 in remission of recurrent depression

Quality of life domains	Model statistics	Full remission–subdepression (b(se))	Full remission–partial remission (b(se))	Partial remission–subdepression (b(se))
Physical functioning	$\chi^2 = 13,0(2)$ , p = 0,002*	1,70(0,49), p = 0,002*	0,22(0,49), p = 0,645	1,48(0,54), p = 0,009
Role functioning (physical)	$\chi^2 = 9,4(2)$ , p = 0,010	–	–	–
Bodily pain	$\chi^2 = 17,3(2)$ , p < 0,001*	2,08(0,50), p < 0,001*	0,98(0,51), p = 0,056	1,10(0,55), p = 0,056
General health	$\chi^2 = 13,7(2)$ , p = 0,001*	1,78(0,49), p < 0,001*	0,97(0,50), p = 0,079	0,81(0,55), p = 0,139
Vitality	$\chi^2 = 31,9(2)$ , p < 0,001*	3,10(0,56), p < 0,001*	1,76(0,53), p = 0,002*	1,34(0,58), p = 0,020
Social functioning	$\chi^2 = 25,2(2)$ , p < 0,001*	2,67(0,54), p < 0,001*	0,50(0,49), p = 0,308	2,17(0,59), p < 0,001*
Role functioning (emotional)	$\chi^2 = 26,2(2)$ , p < 0,001*	2,91(0,57), p < 0,001*	0,98(0,48), p = 0,041	1,93(0,58), p = 0,001*
Mental health	$\chi^2 = 32,4(2)$ , p < 0,001*	3,16(0,56), p < 0,001*	1,39(0,51), p = 0,006	1,77(0,57), p = 0,003*
Physical component summary	$\chi^2 = 8,0(2)$ , p = 0,018	–	–	–
Mental component summary	$\chi^2 = 34,0(2)$ , p < 0,001*	3,27(0,56), p < 0,001*	1,40(0,51), p = 0,006	1,87(0,58), p = 0,002*

A detailed analysis of the psychological quality of life showed that patients in partial remission have similarities both with patients in full remission and with subdepressive patients. The vital activity rate in total remission was significantly higher compared to the other two subgroups, which did not differ from each other. Social functioning, role-playing (emotional), and mental health were significantly lower in subdepressive patients, while there were no differences between the two in remission. It is worth noting that the difference in mental health scores between patients in full and partial remission is nearly statistically significant.

Beta regression was used to analyze social functioning and loss of labor efficiency. Table 23 reflects the result of the comparison of social functioning and working capacity.

Table 23 – Intergroup comparison of social performance using WHODAS 2.0 in remission of recurrent depression

Areas of social functioning	Model statistics	Full remission–subdepression (b(se))	Full remission–partial remission (b(se))	Partial remission–subdepression (b(se))
Cognition	$\chi^2 = 22,9(2)$ , $p < 0,001^*$	$-0,22(0,04)$ , $p < 0,001^*$	$-0,05(0,04)$ , $p = 0,211$	$-0,17(0,05)$ , $p = 0,001^*$
Mobility	$\chi^2 = 15,5(2)$ , $p < 0,001^*$	$-0,19(0,05)$ , $p < 0,001^*$	$-0,01(0,04)$ , $p = 0,880$	$-0,18(0,05)$ , $p = 0,001^*$
Self-care	$\chi^2 = 7,6(2)$ , $p = 0,028$	–	–	–
Getting along	$\chi^2 = 22,6(2)$ , $p < 0,001^*$	$-0,33(0,06)$ , $p < 0,001^*$	$-0,12(0,06)$ , $p = 0,059$	$-0,21(0,08)$ , $p = 0,010$
Life activities (domestic)	$\chi^2 = 25,9(2)$ , $p < 0,001^*$	$-0,38(0,07)$ , $p < 0,001^*$	$-0,03(0,07)$ , $p = 0,691$	$-0,35(0,08)$ , $p < 0,001^*$
Life activities (work)	$\chi^2 = 13,1(2)$ , $p = 0,002^*$	$-0,26(0,07)$ , $p < 0,001^*$	$-0,10(0,07)$ , $p = 0,158$	$-0,16(0,09)$ , $p = 0,091$
Participation	$\chi^2 = 16,1(2)$ , $p < 0,001^*$	$-0,20(0,05)$ , $p < 0,001^*$	$-0,08(0,05)$ , $p = 0,099$	$-0,12(0,06)$ , $p = 0,053$
General disability	$\chi^2 = 34,6(2)$ , $p < 0,001^*$	$-0,25(0,04)$ , $p < 0,001^*$	$-0,07(0,04)$ , $p = 0,067$	$-0,18(0,04)$ , $p < 0,001^*$
Absenteeism	$\chi^2 = 1,6(2)$ , $p = 0,444$	–	–	–
Presenteeism	$\chi^2 = 6,6(2)$ , $p = 0,042$	–	–	–

The intergroup comparison revealed parameters that do not differ statistically significantly between the subgroups. These include self-service skills, for workers – absenteeism and presenteeism. For all other parameters, statistically significant improvements in social functioning in full remission over subdepression were found. Also, no differences between full remission and partial remission were found for all indicators.

The total level of social adaptation at partial remission is lower than at subdepression. This is manifested by better functional conservation in cognitive processes, mobility, and household management. Nevertheless, the analysis did not

reveal a statistically significant difference between partial remission and subdepression in such areas of social functioning as interaction with people, the performance of work duties (for the employed), and participation in public life.

Intergroup analysis of cognitive functions was performed by ordered logistic regression. The analysis revealed that cognitive functioning does not statistically differ between groups, as shown in Table 24. The result suggests that cognitive functioning in remission is homogeneous regardless of the clinical variant.

Table 24 – Inter-group comparison of cognitive functions using BAC-A in remission of recurrent depression

Cognitive functions	Model statistics	Emotional color naming	Model statistics
Verbal memory	$\chi^2 = 0,0(2)$ , $p = 0,977$	Total affective words	$\chi^2 = 7,4(2)$ , $p = 0,219$
Digit sequencing	$\chi^2 = 2,5(2)$ , $p = 0,575$	Total non-affective words	$\chi^2 = 1,5(2)$ , $p = 0,647$
Token motor task	$\chi^2 = 4,4(2)$ , $p = 0,364$	Cued affective memory	$\chi^2 = 2,0(2)$ , $p = 0,596$
Verbal fluency	$\chi^2 = 0,4(2)$ , $p = 0,875$	Cued non-affective memory	$\chi^2 = 1,8(2)$ , $p = 0,596$
Symbol coding	$\chi^2 = 1,4(2)$ , $p = 0,647$	Delayed affective memory	$\chi^2 = 3,0(2)$ , $p = 0,504$
Tower of London	$\chi^2 = 6,3(2)$ , $p = 0,234$	Delayed non-affective memory	$\chi^2 = 4,3(2)$ , $p = 0,364$
Word naming	$\chi^2 = 1,1(2)$ , $p = 0,706$	Emotional color naming	$\chi^2 = 7,2(2)$ , $p = 0,219$
Color naming	$\chi^2 = 3,9(2)$ , $p = 0,453$	Total affective words	$\chi^2 = 1,0(2)$ , $p = 0,709$

### 3.4. Formalization of the remission quality criteria

#### 3.4.1. Recovery Index – a quantitative characteristic of the remission' quality

The results suggest that patients with recurrent depression who met the criteria for ICD-10 remission are a heterogeneous group that includes states of full remission, partial remission and subdepression. Patients in complete remission have impairments in various components of social functioning, quality of life, and cognitive functions. Also, functional characteristics of patients in complete remission differed only partially from those of patients in incomplete remission. The last ones only partially differed

from subdepressive patients. Thus, narrowing the definition of remission quality to evaluate the presence and structure of residual symptomatology does not allow a correct and complete assessment of remission. This limits the understanding of the patient's vital activity beyond the relapse of recurrent depression. It is necessary to have an additional parameter that characterizes remission.

RI is most suitable for this purpose, because this indicator does not depend on the current severity of residual symptoms, includes only an assessment of social functioning and quality of life. Since RI computations are based on the quality of life and social functioning [180], the current work used the psychological component of quality of life (SF-36) and general disability according to WHODAS 2.0. The fact that RI calculation does not include the physical component of the quality of life is due to the absence of statistically significant intergroup differences on this indicator.

The principal component analysis was used to calculate RI. In total, 2 components were obtained. RI corresponded to the first component and was characterized by normal distribution ( $W = 1,0$ ,  $p = 0,175$ ) with average score of 0,00 (0,55). The higher index value corresponded to the better functional state of the patient. The values of social maladaptation ( $\eta^2 = 72,2\%$ ,  $p < 0,001^*$ ) and the psychological component of the quality of life ( $\eta^2 = 96,9\%$ ,  $p < 0,001^*$ ) were statistically significantly associated with the RI index. Figure 3 shows a projection of the contribution of functional maladaptation and quality of life on RI.

For further calculations, the values of the first principal component were used, as it contains most of the information (90,0 % explained dispersion). The substantiation of the quantitative evaluation of the functional status of patients in remission made it possible to formulate precisely the criteria of functional remission.

The authors considered remission to be functional when the psychological component of quality of life corresponded to the norm threshold of 45 T-scores and the WHODAS 2.0 score corresponded to 8 scores in RI coordinates. The ratio of clinical and functional remission characteristics is presented in Table 25.

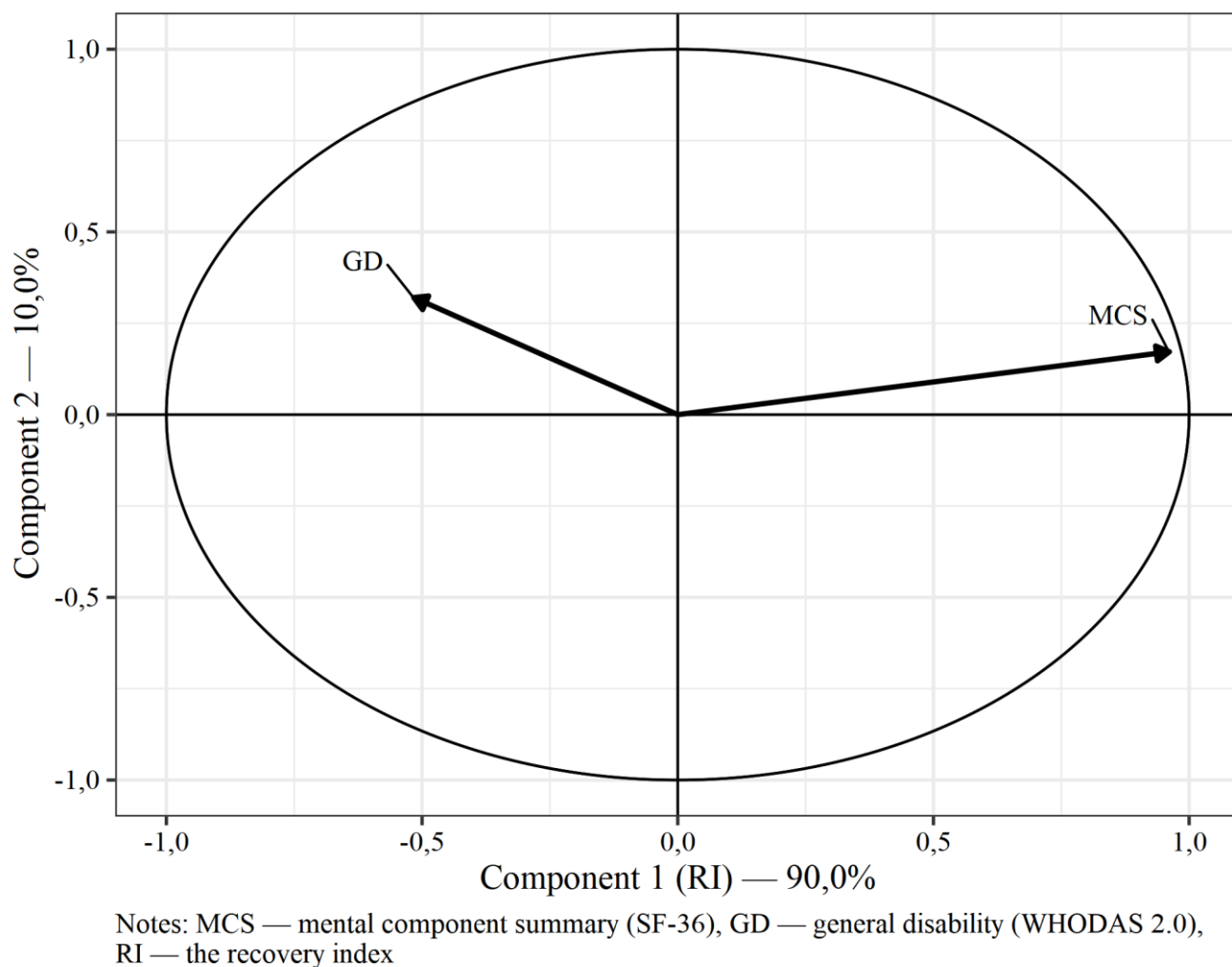


Figure 3 – Projection of the psychological component of quality of life and social functioning on the recovery index

Table 25 – Comparison of Clinical and Functional Characteristics of Remission of Recurrent Depression

Remission	Nonfunctional (n (%))	Functional (n (%))	Test statistics
Full	21 (55,3 %)	17 (44,7 %)	$\chi^2 = 16,9(2), p < 0,001^*$
Partial	16 (84,2 %)	3 (15,8 %)	–
Subdepression	24 (100,0 %)	0 (0,0 %)	–

The analysis of the relation between type of remission and functional state showed that functional remission was mostly formed in case of complete remission. It also found that functional remission did not occur in the subdepressive state. This fact is

an indirect verification of the validity of the obtained indicator. It should be noted that in a small proportion of patients with incomplete remission functional remission was revealed. Since the number of such cases is very small (only three patients), it is possible that this subgroup exists due to the measurement error of the parameters under study.

The findings demonstrate that functional remission is mainly a full remission. At the same time, not any complete remission was functional. This allowed us to test the hypothesis that a remission should be called qualitative only if it is full and functional at the same time. Such remission is associated with lower risk of relapse.

The hypothesis verification included prospective patient monitoring within one year. The risk assessment of relapse was based on different approaches to determine remission. The first approach was based on the division of remission into full and partial, with subdepressive patients as the comparison group. In the second approach, full and partial remissions were combined and compared with the subdepressive group. In the third approach, patients in remission were grouped according to their functional status and subdepressed patients were excluded from the analysis. The fourth approach considered both the clinical and functional status of remission. Table 26 shows the distribution of relapses depending on the selected approach.

The assessment of the risk of relapse over 12 months included the use of logistic regression. Models 1–2 included 81 patients, models 3–5 – 57 patients (subdepressive group excluded). The first model evaluated the risk of relapse depending on the obtained classification of remission: «full – partial – subdepression». The second model evaluated the risk between patients in remission and subdepression. In the third model, we compared the risk of relapse between full and partial remissions. In the fourth model we analyzed the risk relationship with the functional state of patients, in the fifth model we analyzed the combination of functional and complete remissions in patients. All models were compiled taking into account maximum correspondence to the models obtained by RI authors [180]. The results of the modeling are presented in Table 27.

Table 26 – Characteristics of the outcome of remission of recurrent depression within 12 months of observation

Remission	Percentage of patients without relapse (n (%))	Percentage of relapsed patients (n (%))	Duration of Relapse, months (Md [Q1;Q3])
Subgroups:	–	–	–
Full	17 (44,7 %)	21 (55,3 %)	4,0 [3,0;8,0]
Subdepression	2 (8,3 %)	22 (91,7 %)	2,0 [0,0;2,8]
Partial	7 (36,8 %)	12 (63,2 %)	3,0 [0,0;5,2]
Clinical:	–	–	–
Subdepression	2 (8,3 %)	22 (91,7 %)	2,0 [0,0;2,8]
Full + Partial	24 (42,1 %)	33 (57,9 %)	3,0 [3,0;7,0]
Functional:	–	–	–
No	10 (27,0 %)	27 (73,0 %)	3,0 [3,0;5,5]
Yes	14 (70,0 %)	6 (30,0 %)	5,5 [0,8;8,0]
Functional and full:	–	–	–
No	12 (30,0 %)	28 (70,0 %)	3,0 [2,2;5,2]
Yes	12 (70,6 %)	5 (29,4 %)	8,0 [3,0;8,0]

Table 27 – Evaluation of the risk of exacerbation based on the remission characteristics of recurrent depression during 12 months of observation

Parameters	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5
Remission:	Full	Full + partial	Full	Functional	Functional + full
Intercept (b(se))	-0,21(0,33) [p = 0,517]	-0,32(0,27) [p = 0,235]	-0,21(0,33) [p = 0,517]	0,85(0,49) [p = 0,082]	0,88(0,53) [p = 0,100]
Subdepression (b(se))	2,19(0,81) [p = 0,007]	2,08(0,79) [p = 0,008]	–	–	–
Partial (b(se))	0,33(0,58) [p = 0,570]	–	0,33(0,58) [p = 0,570]	–	–
Non functional (b(se))	–	–	–	1,84(0,61) [p = 0,003*]	–
Non functional or partial (b(se))	–	–	–	–	1,72(0,63) [p = 0,007]
Model significance	$\chi^2 = 7,3(2)$ , p = 0,026	$\chi^2 = 7,0(1)$ , p = 0,008	$\chi^2 = 0,3(1)$ , p = 0,570	$\chi^2 = 9,0(1)$ , p = 0,003*	$\chi^2 = 7,4(1)$ , p = 0,007
AIC	97,03	95,36	81,27	71,62	73,47
Parameters/residuals	3/78	2/79	2/55	2/55	2/55

Only the values of Model 4 have reached the preset significance level. The author have formulated preliminary conclusions about the predictive importance of the remission characteristics. The AIC of model 2 is lower than the AIC of model 1, i.e. model 2 is stronger than model 1. The model 2 indicates that patients in subdepression had a higher risk of relapse than patients in remission. The statistical insignificance of Model 3 indirectly confirms the absence of any difference in the risk of exacerbation between complete and incomplete remissions. Of the models 3–5, the smallest AIC has model 4. This indicates that the functional status of patients is a key characteristic for predicting exacerbation. Preliminarily, mixing functional status with clinical status impairs model predictive strength. The author tested the preliminary conclusions by analyzing the «survival» of Cox's regression, during which the risk of exacerbation was assessed taking into account the time of its onset. Table 28 shows the data of the performed analysis for five models.

Table 28 – Evaluation of the risk of exacerbation as a function of time and characteristics of remission of recurrent depression

Model parameters	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5
Remission:	Full	Full + partial	Full	Functional	Functional + full
Subdepression (b(se))	1,51(0,32) [p < 0,001*]	1,37(0,29) [p < 0,001*]	–	–	–
Partial (b(se))	0,40(0,36) [p = 0,267]	–	0,42(0,36) [p = 0,250]	–	–
Non functional (b(se))	–	–	–	1,40(0,46) [p = 0,002*]	–
Non functional or partial (b(se))	–	–	–	–	1,43(0,49) [p = 0,004*]
Model significance	$\chi^2 = 20,9(2)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 19,7(1)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 1,3(1)$ , p = 0,260	$\chi^2 = 11,7(1)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 11,1(1)$ , p < 0,001*
AIC	389,73	388,92	225,69	215,22	215,84
Model quality	R <sup>2</sup> = 0,23	R <sup>2</sup> = 0,22	R <sup>2</sup> = 0,02	R <sup>2</sup> = 0,19	R <sup>2</sup> = 0,18
Relapses (n (%))	55 (67,9 %)	55 (67,9 %)	33 (57,9 %)	33 (57,9 %)	33 (57,9 %)

The data confirmed the conclusion. Thus, there is a statistically significant difference in the risk of exacerbation between patients in remission and subdepression



(Model 2), while there is no difference between patients in complete and incomplete remission (Model 1 and 3). In remission, the risk of relapse depends on either the functional characteristics of remission (Model 4) or the remission quality (Model 5). Since the AIC model 4 is smaller than model 5, model 4 is preferable in assessing the risk of exacerbation in remission.

For the final clarification of the role of patients' functional state in predicting the risk of relapse, the author performed the analysis of «survival». RI served as a predictor of exacerbation. Model 6 includes two predictors of exacerbation: RI and affiliation to remission or subdepression. In Model 7, RI is the only one predictor. The models were calculated in a full sample (81 patients). Model 8 analyzed the risk of exacerbation as a function of RI and clinical characteristics of remission (full or partial). In model 9, as in model 7, only RI was used as a predictor. The Models 8–9 were performed in 57 patients. Table 29 reflects the characteristics of the Models 6–9.

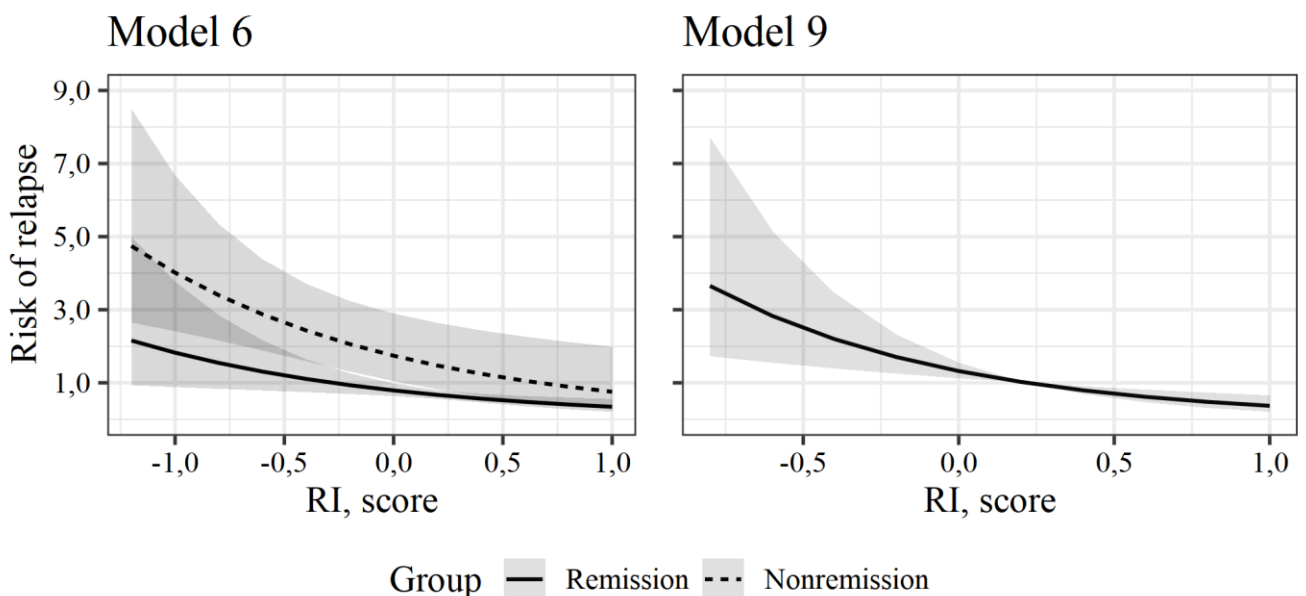
Table 29 – Assessment of the risk of exacerbation as a function of time, functional status and clinical characteristics of remission of recurrent depression

Model parameters	Model 6	Model 7	Model 8	Model 9
Remission	Full + partial	–	Full	–
RI (b(se))	–0,84(0,30) [p = 0,005*]	–1,19(0,25) [p < 0,001*]	–1,32(0,42) [p = 0,001*]	–1,27(0,37) [p < 0,001*]
Subdepression (b(se))	0,79(0,37) [p = 0,033]	–	–	–
Partial (b(se))	–	–	–0,12(0,40) [p = 0,769]	–
Model significance	$\chi^2 = 27,7(2)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 23,2(1)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 11,3(2)$ , p = 0,004*	$\chi^2 = 11,2(1)$ , p < 0,001*
AIC	382,93	385,34	217,70	215,79
Model quality	R <sup>2</sup> = 0,29	R <sup>2</sup> = 0,25	R <sup>2</sup> = 0,18	R <sup>2</sup> = 0,18
Relapses (n (%))	55 (67,9 %)	55 (67,9 %)	33 (57,9 %)	33 (57,9 %)

All presented models statistically significantly differed from null models. In model 6, the regression coefficient connecting the clinical state of patients with relapse is statistically insignificant. However, removal of the insignificant coefficient leads to

the AIC increase, which is demonstrated by model 7. In this regard, model 6 has an advantage that suggests a connection between relapse and functional status, the clinical state. The need to take into account the effect of residual symptoms on the risk of exacerbation (at MADRS > 14 scores) explains the persistence of a negligible factor in the model.

In models 8 and 9, the situation is the opposite. The analysis showed no statistically significant difference in the risk of relapse between complete and incomplete remissions. By excluding this factor (model 9), the psychosocial factor left statistically significant and the AIC model decreased. For this reason, model 9 is preferable. Thus, the modeling does not support the hypothesis that the minimum risk of exacerbation is observed in full and functional remission simultaneously. Model 9 shows that the smallest risk of exacerbation depends on the functional status of both full and partial remissions. Thus, we will refer to functional remission further in this paper as qualitative remission. Figure 4 shows the dependence of the exacerbation probability on RI and type of remission (models 6 and 9).



Notes: shade area — 95% confidence interval, RI — the recovery index

Figure 4 – Dependence of risk of relapse on functional and clinical status in recurrent depression in remission phase

### 3.4.2. The association of remission quality with cognitive functions and residual symptomatology

A correlation analysis was carried out to analyze the ratio of the quality of remission with individual residual symptoms in patients. The first part of the analysis contained correlations between RI and symptoms by MADRS in patients in remission. The second part of the analysis was performed in a full sample. Table 30 shows the result of the correlation analysis between RI and residual symptoms.

Table 30 – Association of the quality of remission with residual symptoms by MADRS in recurrent depression in remission state

Residual symptoms	Remission (n = 57)	Remission and subdepression (n = 81)
Apparent sadness	$r = -0,12, p = 0,472$	$r = -0,36, p = 0,001^*$
Reported sadness	$r = -0,21, p = 0,191$	$r = -0,45, p < 0,001^*$
Inner tension	$r = -0,12, p = 0,472$	$r = -0,22, p = 0,065$
Reduced sleep	$r = -0,09, p = 0,577$	$r = -0,19, p = 0,085$
Reduced appetite	$r = 0,01, p = 0,932$	$r = -0,20, p = 0,076$
Concentration difficulty	$r = -0,24, p = 0,137$	$r = -0,44, p < 0,001^*$
Lassitude	$r = -0,27, p = 0,136$	$r = -0,48, p < 0,001^*$
Inability to feel	$r = -0,42, p = 0,011$	$r = -0,53, p < 0,001^*$
Pessimistic thoughts	$r = -0,25, p = 0,137$	$r = -0,52, p < 0,001^*$
Suicidal thoughts	$r = -0,33, p = 0,066$	$r = -0,50, p < 0,001^*$

Correlations between the remission quality measure and residual symptoms are not significant in the case of remission. The inclusion of subdepressive patients changed the findings. Only 3 out of 10 residual symptoms by MADRS are not associated with remission quality. The parameter of remission quality is most associated with anhedonia. To a lesser extent, remission quality is associated with pessimistic and suicidal thoughts.

Asteno-depressive manifestations in the form of increased fatigue, distraction, and hypothyria are also moderately related to the functional status of patients. The different correlation pattern is explained by smaller differences between complete and incomplete remissions compared to differences between remission and subdepression.

Intergroup differences between clinical types of remission were not found, so correlations between cognitions and remission quality were performed on all available observations. Table 31 shows the result of the correlation analysis between RI and cognitive functions.

Table 31 – Association of Remission Quality with BAC-A Cognitive Functions in Recurrent Depression in Remission Phase (n = 81)

Cognitive functions	Test statistics	Simulation of p-values: percentage of significant (n (%))
Verbal memory	$r = 0,07, p = 0,684$	2 (0,2 %)
Digit sequencing	$r = 0,16, p = 0,455$	305 (33,2 %)
Token motor task	$r = 0,06, p = 0,719$	7 (0,8 %)
Verbal fluency	$r = 0,09, p = 0,652$	15 (1,6 %)
Symbol coding	$r = 0,10, p = 0,652$	26 (2,8 %)
Tower of London	$r = -0,23, p = 0,291$	565 (61,4 %)
Word naming	$r = -0,11, p = 0,652$	43 (4,7 %)
Color naming	$r = 0,24, p = 0,291$	591 (64,2 %)
Neutral color naming	$r = 0,17, p = 0,455$	345 (37,5 %)
Emotional color naming	$r = 0,21, p = 0,321$	488 (53,0 %)
Total affective words	$r = -0,05, p = 0,786$	1 (0,1 %)
Total non-affective words	$r = 0,09, p = 0,652$	27 (2,9 %)
Cued affective memory	$r = 0,02, p = 0,895$	0 (0,0 %)
Cued non-affective memory	$r = 0,09, p = 0,652$	14 (1,5 %)
Delayed affective memory	$r = -0,12, p = 0,652$	102 (11,1 %)
Delayed non-affective memory	$r = 0,01, p = 0,944$	0 (0,0 %)

In general, the relationship between cognitive functions and functional status has not reached the level of statistical significance. However, the authors have not concluded that there is no valid correlation between cognitive functions and functional status. We suggested that correlations were weak and could not be recognized after the significance correction procedure. To test this assumption, a simulation of the correlation analysis was performed. The simulation was performed on pseudo-samples with a sequential increase in size to 1000 observations.

To obtain the weighted average, the random number generator was restarted 100 times. Table 31 shows the share of statistically significant correlations from the total number of resampling. Figure 5 shows the dynamics of p-values during the simulation of the correlation analysis.

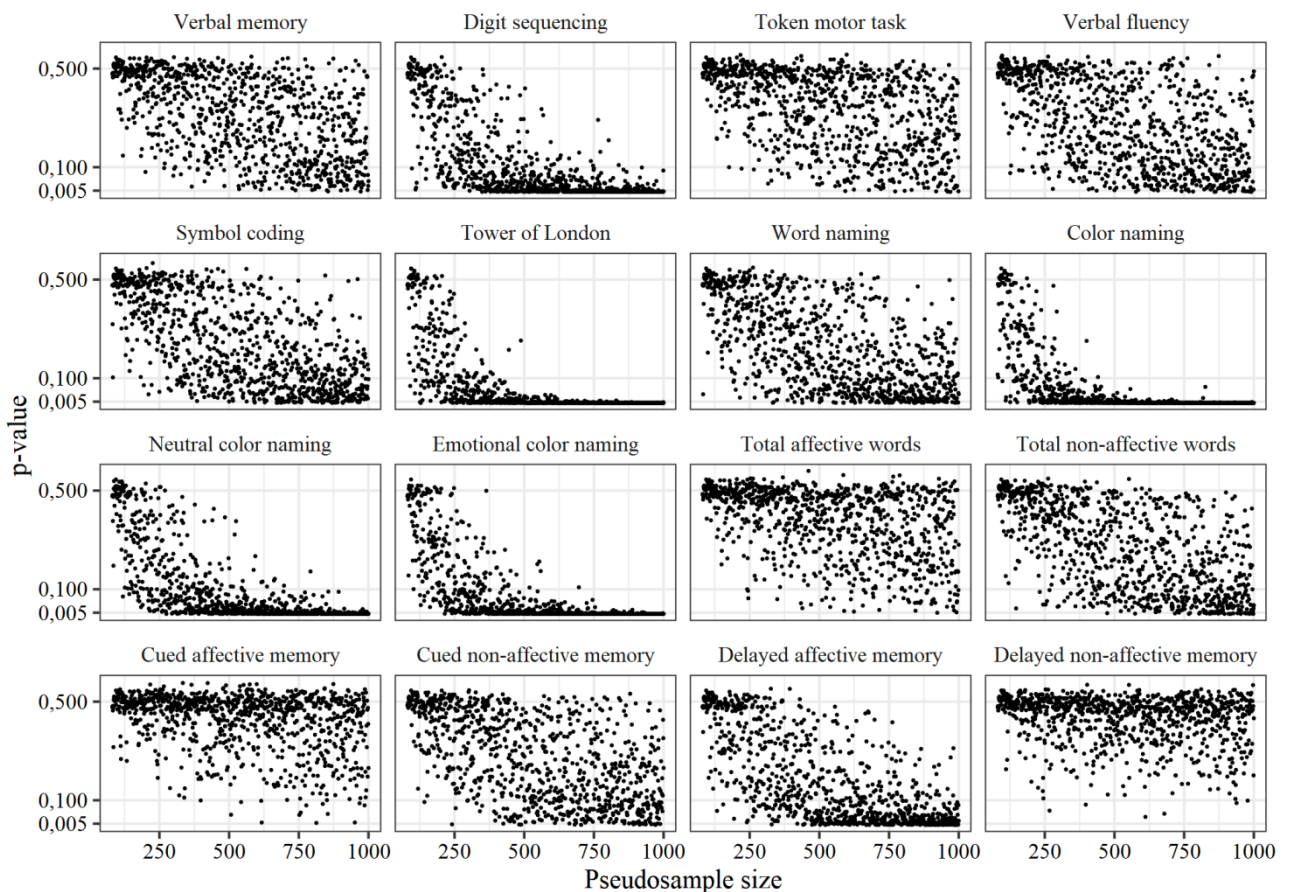
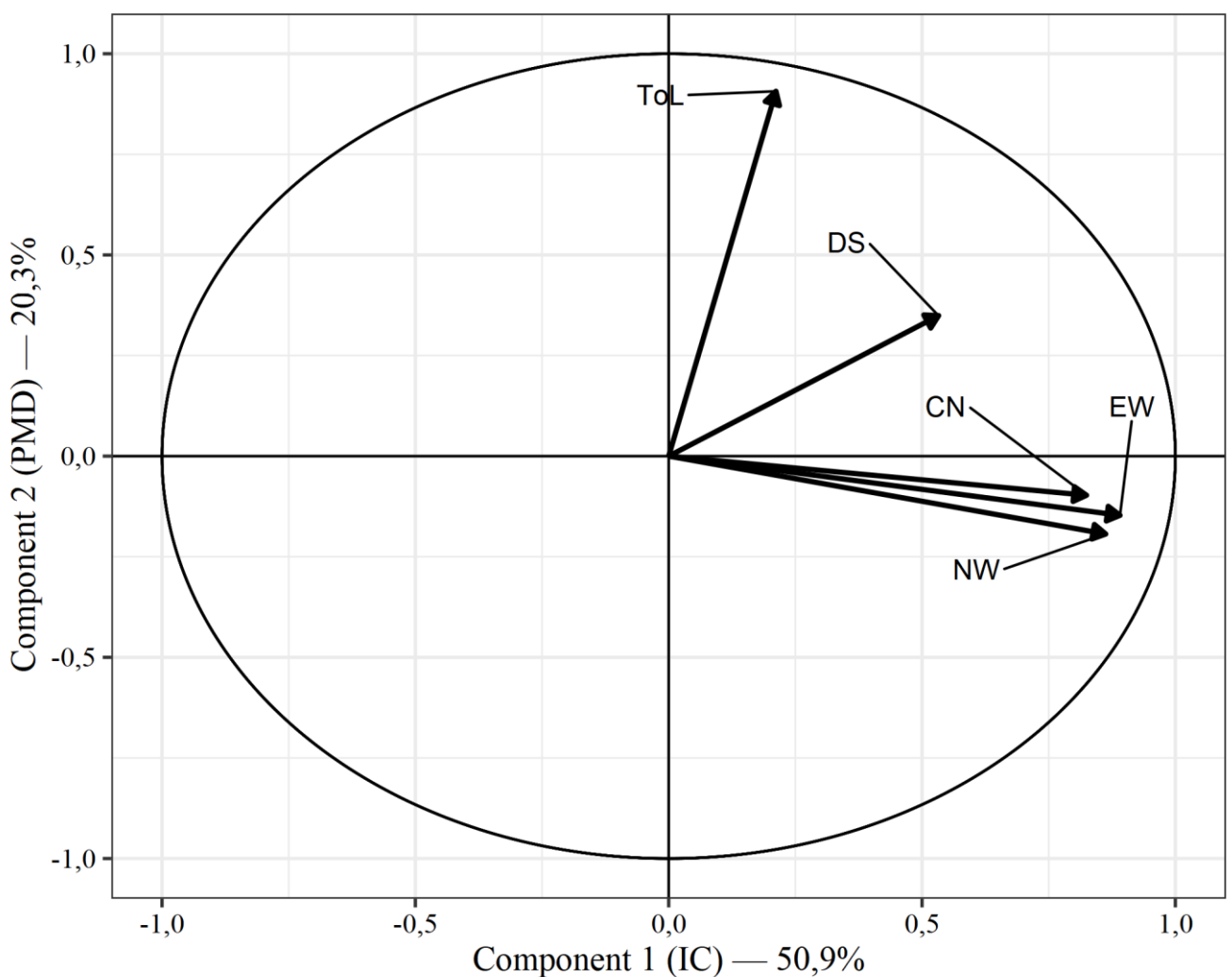


Figure 5 – Dynamics of correlated significance between cognitive functions and functional status in sample simulations

The simulation showed that only part of the cognitions within the limit of 1000 observations correlated with RI. These functions include interference control, planning skills, and working memory. The rest of the cognitions, despite intensive simulation, did not reach statistical significance in the 1000 observations. The result obtained allowed us to formulate a hypothesis that there is a hidden predictive connection between cognitive functions and functional status. The principal component analysis was used to identify the most significant cognitive characteristics. Figure 6 shows the correlation between cognitive functions and the first two main components.



Notes: IC — interference control, PMD — plan and make decisions, CN — color naming, ToL — Tower of London, DS — Digit Sequencing, NW — neutral words, EW — emotional words

Figure 6 – Distribution of planning skills, working memory, interference control in the principal component space.

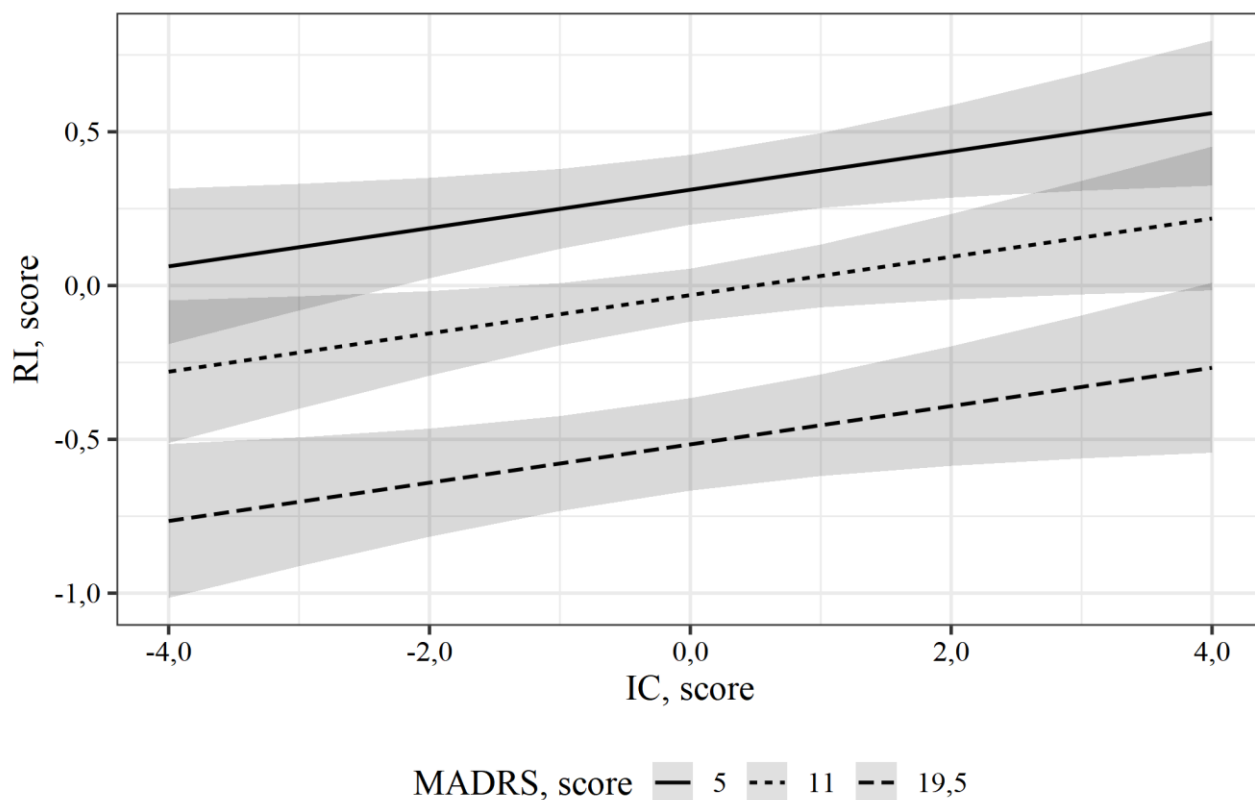
In total, 5 components were received. The first component was characterized by 50,9% of the explained dispersion. It included emotional words ( $\eta^2 = 79,3\%$ ,  $p < 0,001^*$ ), neutral words ( $\eta^2 = 74,4\%$ ,  $p < 0,001^*$ ), color naming ( $\eta^2 = 68,0\%$ ,  $p < 0,001^*$ ), Digit Sequencing ( $\eta^2 = 28,4\%$ ,  $p < 0,001^*$ ). The second component was characterized by 20.3% of the explained dispersion. It included Tower of London ( $\eta^2 = 82,2\%$ ,  $p < 0,001^*$ ) and Digit Sequencing ( $\eta^2 = 12,2\%$ ,  $p < 0,001^*$ ). Selected cognitive factors belong to the executive functions of patients. We assume that: the first component reflects interference control (IC) (mean value – 0,00 (1,61) scores); the second component reflects ability to plan and make decisions (PMD) (mean value – 0,00 (1,01) scores).

Table 32 presents regression models that link functional status with clinical and cognitive factors. The evaluation of functional status included RI. The evaluation of clinical factors included a MADRS score. Cognitive factor evaluation included RI and IC.

All models differed statistically significantly from zero models. It had normal residuals distribution and were homoscedastical. Model 10 showed statistically significant effect of only residual symptomatology on RI. The effects of executive functions were insignificant. When PMD was excluded, the quality of the model increased and AIC decreased, but the effect of IC on RI remained statistically insignificant (model 11). Model 12 did not include a cognitive factor, which increased the AIC and reduced the model quality. Therefore, Model 11 is the most optimal model. It follows that RI has a significant effect on functional status. In contrast to the steady influence of residual symptoms, the strength of this influence varies greatly. Figure 7 shows the relation between RI, IC, and residual symptoms according to MADRS (model 11).

Table 32 – Relation of functional status, the severity of residual symptomatology (MADRS) and executive functions

Model characteristics	Model 10	Model 11	Model 12
Constant (b(se))	0,59(0,09) [p < 0,001*]	0,60(0,08) [p < 0,001*]	0,62(0,09) [p < 0,001*]
MADRS (b(se))	-0,06(0,01) [p < 0,001*]	-0,06(0,01) [p < 0,001*]	-0,06(0,01) [p < 0,001*]
IC (b(se))	0,06(0,03) [p = 0,027]	0,06(0,03) [p = 0,027]	–
PMD (b(se))	-0,03(0,04) [p = 0,499]	–	–
Model significance	F = 26,0(4 77), p < 0,001*	F = 39,1(3 78), p < 0,001*	F = 69,4(2 79), p < 0,001*
AIC	85,02	83,50	86,62
Model quality	R <sup>2</sup> = 0,48	R <sup>2</sup> = 0,49	R <sup>2</sup> = 0,46
Shapiro-Wilk test	W = 1,0, p = 0,409	W = 1,0, p = 0,483	W = 1,0, p = 0,462
Breusch-Pagan test	$\chi^2 = 0,4(3)$ , p = 0,945	$\chi^2 = 0,4(2)$ , p = 0,832	$\chi^2 = 0,9(1)$ , p = 0,332
Parameters/residuals	4/77	3/78	2/79



Notes: shade area — 95% confidence interval  
RI — the recovery index, IC — interference control

Figure 7 – Relationship of functional status to cognitive and clinical factors



### 3.4.3. Relationship of work capacity with functional status, cognitive functions, and residual symptomatology

We have examined the connection between work capacity impairment and clinical and functional characteristics of the patients. In general, the analysis revealed a statistically significant correlations between RI and absenteeism ( $r = -0,39$ ,  $p = 0,001^*$ ), between RI and presenteeism ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,001^*$ ) in workers or students. Table 33 presents the result of an analysis of the correlation between work capacity characteristics and MADRS residual symptomatology.

Table 33 – Association of absenteeism and presenteeism with MADRS for recurrent depression in remission ( $n = 65$ )

Residual symptoms	Absenteeism (test statistics)	Presenteeism (test statistics)
Apparent sadness	$r = -0,05$ , $p = 0,786$	$r = 0,16$ , $p = 0,279$
Reported sadness	$r = 0,06$ , $p = 0,786$	$r = 0,16$ , $p = 0,279$
Inner tension	$r = -0,02$ , $p = 0,903$	$r = -0,08$ , $p = 0,524$
Reduced sleep	$r = 0,20$ , $p = 0,399$	$r = 0,15$ , $p = 0,279$
Reduced appetite	$r = -0,13$ , $p = 0,447$	$r = 0,25$ , $p = 0,096$
Concentration difficulty	$r = 0,24$ , $p = 0,399$	$r = 0,27$ , $p = 0,081$
Lassitude	$r = 0,16$ , $p = 0,399$	$r = 0,14$ , $p = 0,286$
Inability to feel	$r = 0,13$ , $p = 0,447$	$r = 0,29$ , $p = 0,068$
Pessimistic thoughts	$r = 0,17$ , $p = 0,399$	$r = 0,29$ , $p = 0,068$
Suicidal thoughts	$r = 0,17$ , $p = 0,399$	$r = 0,31$ , $p = 0,068$
Total score	$r = 0,19$ , $p = 0,123$	$r = 0,33$ , $p = 0,008$

The findings have not confirmed a connection between the residual symptoms and absenteeism or presenteeism. Table 34 presents the result of an analysis of correlations between workability characteristics and cognitive functions.

Table 34 – Association of absenteeism and presenteeism with BAC-A cognitive functions in remission of recurrent depression (n = 65)

Cognitive functions	Absenteeism (test statistics)	Presenteeism (test statistics)
Verbal memory	$r = 0,01, p = 0,947$	$r = 0,05, p = 0,735$
Digit sequencing	$r = -0,10, p = 0,947$	$r = 0,05, p = 0,735$
Token motor task	$r = 0,04, p = 0,947$	$r = -0,09, p = 0,735$
Verbal fluency	$r = -0,01, p = 0,947$	$r = -0,11, p = 0,735$
Symbol coding	$r = 0,01, p = 0,947$	$r = -0,06, p = 0,735$
Tower of London	$r = -0,16, p = 0,947$	$r = -0,06, p = 0,735$
Word naming	$r = 0,13, p = 0,947$	$r = 0,20, p = 0,567$
Color naming	$r = 0,02, p = 0,947$	$r = 0,02, p = 0,876$
Neutral color naming	$r = -0,05, p = 0,947$	$r = -0,12, p = 0,735$
Emotional color naming	$r = 0,02, p = 0,947$	$r = -0,16, p = 0,567$
Total affective words	$r = -0,10, p = 0,947$	$r = 0,17, p = 0,567$
Total non-affective words	$r = 0,09, p = 0,947$	$r = 0,17, p = 0,567$
Cued affective memory	$r = -0,06, p = 0,947$	$r = 0,09, p = 0,735$
Cued non-affective memory	$r = -0,01, p = 0,947$	$r = 0,07, p = 0,735$
Delayed affective memory	$r = 0,10, p = 0,947$	$r = 0,17, p = 0,567$
Delayed non-affective memory	$r = 0,26, p = 0,631$	$r = 0,22, p = 0,567$

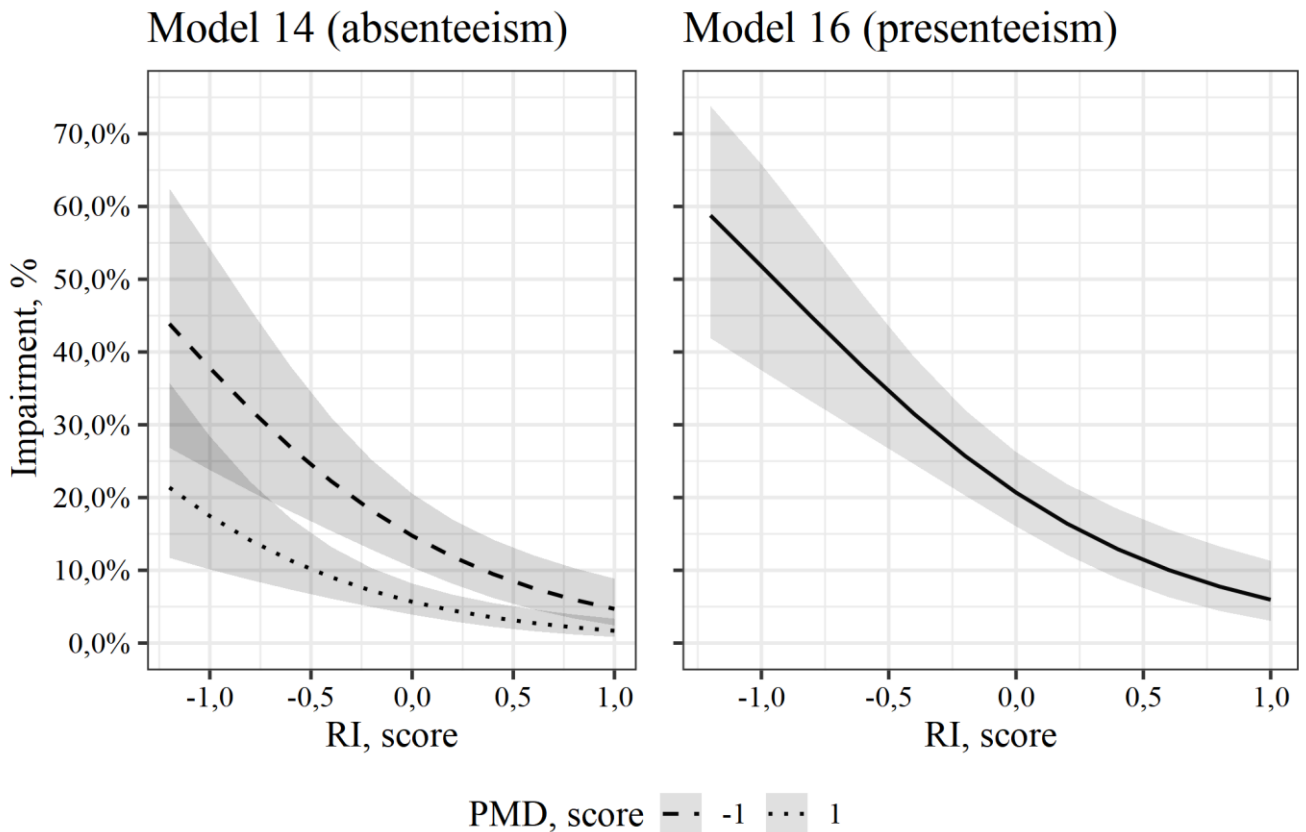
The analysis did not show any correlation between work capacity characteristics and cognitive functions. Nevertheless, significant correlations between absenteeism, presenteeism, and RI were found. At the same time, RI was linked to PMD. We assumed that cognitions indirectly affect work capacity characteristics. Also, the correlation between presenteeism and total MADRS score was close to a significant p-value. We suggest the existence of a correlation between presenteeism and the overall severity of residual symptoms. Beta regression was used to test the assumptions. Table 35 shows the modeling results.

Table 35 – Relationship of work capacity characteristics to functional status (RI), residual symptomatology severity (MADRS) and executive functions

Model characteristics	Model 13	Model 14	Model 15	Model 16
Parameter	absenteeism	absenteeism	presenteeism	presenteeism
Constant (b(se))	-2,10(0,35) [p < 0,001*]	-2,28(0,15) [p < 0,001*]	-1,43(0,34) [p < 0,001*]	-1,34(0,16) [p < 0,001*]
MADRS (b(se))	-0,02(0,03) [p = 0,535]	–	0,01(0,03) [p = 0,779]	–
RI (b(se))	-1,42(0,37) [p < 0,001*]	-1,26(0,28) [p < 0,001*]	-1,32(0,38) [p < 0,001*]	-1,42(0,29) [p < 0,001*]
IC (b(se))	0,01(0,09) [p = 0,912]	–	0,01(0,09) [p = 0,923]	–
PMD (b(se))	-0,54(0,13) [p < 0,001*]	-0,53(0,14) [p < 0,001*]	-0,16(0,14) [p = 0,252]	–
φ Intercept (b(se))	1,57(0,45) [p < 0,001*]	1,97(0,19) [p < 0,001*]	1,52(0,40) [p < 0,001*]	1,06(0,18) [p < 0,001*]
φ MADRS (b(se))	0,04(0,04) [p = 0,294]	–	-0,04(0,03) [p = 0,228]	–
φ RI (b(se))	1,32(0,47) [p = 0,005*]	1,10(0,34) [p = 0,001*]	0,20(0,43) [p = 0,635]	0,66(0,31) [p = 0,031]
φ IC (b(se))	0,08(0,12) [p = 0,498]	–	0,09(0,10) [p = 0,362]	–
φ PMD (b(se))	0,49(0,15) [p = 0,001*]	0,50(0,15) [p < 0,001*]	0,08(0,15) [p = 0,580]	–
Model significance	$\chi^2 = 31,4(4)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 31,4(2)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 24,8(4)$ , p < 0,001*	$\chi^2 = 24,8(4)$ , p < 0,001*
AIC	-176,16	-182,68	-87,08	-87,08
Model quality	R <sup>2</sup> = 0,25	R <sup>2</sup> = 0,25	R <sup>2</sup> = 0,31	R <sup>2</sup> = 0,31
Parameters/ residuals	63/55	63/59	63/55	63/55

Presenteeism and absenteeism were the dependent variables. The predictors were the expression of residual symptoms (MADRS), functional status (RI), and executive functions (IC and PMD). In pairs of models 13–14 and 15–16, the smallest AICs had models 14 and 16. They were preferred for interpretation. According to Model 14, absenteeism is significantly correlated with functional status and the preservation of decision-making ability. According to Model 16, patients' presenteeism is only related to functional status.

Figure 8 shows the dynamics of absenteeism and presenteeism as a function of RI and PMD.

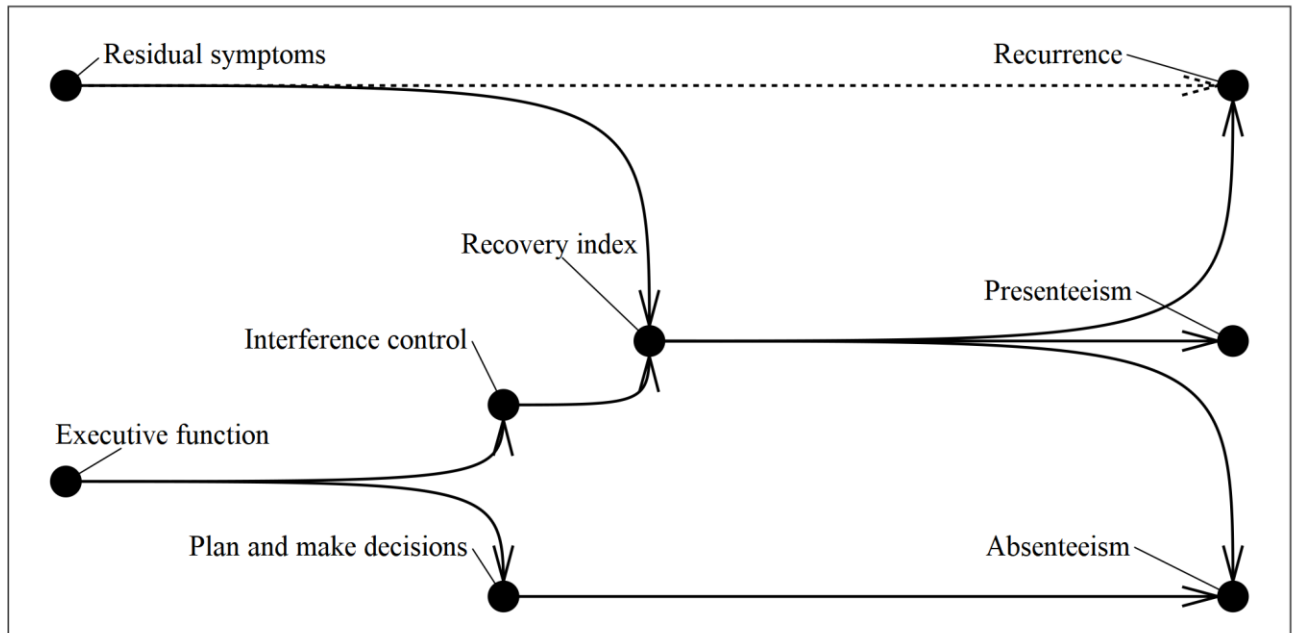


Notes: shade area — 95% confidence interval,

RI — the recovery index, PMD — plan and make decisions

Figure 8 – Relationship of work capacity characteristics to functional status (RI) and planning skills

The resulting relations between the severity of residual symptoms, functional status, cognitive functions, work capacity characteristics, and risk of relapse (models 6, 9, 11, 14, and 16) enabled the formulation of the conceptual model. Figure 9 reflects this model. The quality of remission (according to RI) is an integral characteristic of remission on which the risk of relapse, the efficiency of working time use, and the time spent at work depend. It depends on the severity of the residual symptomatic and IC. The significant severity of the residual symptomatic is an additional factor in the risk of relapse. PMD influences on missed work time.



Notes: dashed line — direct influence (MADRS > 14 score)

Figure 9 – Model of ratios of clinical, cognitive, functional and outcome in depression remission

### 3.5. Determining the need for health care based on the quality of the remission

To assess the need for health care we suggest the following approach to the quality of remission:

- If the remission was functional (both full and partial), it was considered to be of good quality;
- If the remission was non-functional (both complete and partial), it was considered to be of poor quality;
- Patients in subdepression were treated separately.

At the time of the study, 50,6 % of patients were regularly visited by a district psychiatrist, 32,1 % by a psychotherapist, and 19,8 % by a psychologist. Patients also asked for help from commercial organizations: 22,2 % went to a psychiatrist, 19,8 % – to a psychotherapist, 9,9 % – to a psychologist. As the frequency of psychotherapy according to the standard is 0,1, the frequency of psychological aid is 0,05, it is obvious that the actual practice does not meet the standard.

The structure of demand for medical aid depending on the quality of remission is presented in Table 36. Regardless of the quality of remission, the structure of demand for mental health care was the same. In all groups, there was a higher proportion of care provided by the specialist community, with very few patients receiving care both in the state outpatient clinic and in private. In the care structure patients the most frequently consulted with psychiatrists. Patients the least frequently consulted with psychologists.

Table 36 – Characteristics of treatment seeking in remission of recurrent depression

Specialist	Place of Treatment	Qualitative remission (n (%))	Non qualitative remission (n (%))	Subdepression (n (%))	Test statistics
Psychiatrist	State clinic	8 (40,0 %)	12 (32,4 %)	10 (41,7 %)	$\chi^2 = 7,4(6)$ , $p = 0,701$
–	Private clinic	4 (20,0 %)	1 (2,7 %)	2 (8,3 %)	
–	State and private clinic	1 (5,0 %)	6 (16,2 %)	4 (16,7 %)	
–	Not visit	7 (35,0 %)	18 (48,6 %)	8 (33,3 %)	
Psychologist	State	3 (15,0 %)	6 (16,2 %)	6 (25,0 %)	$\chi^2 = 2,2(6)$ , $p = 0,905$
–	Private clinic	2 (10,0 %)	3 (8,1 %)	2 (8,3 %)	
–	State and private clinic	–	1 (2,7 %)	–	
–	Not visit	15 (75,0 %)	27 (73,0 %)	16 (66,7 %)	
Psychotherapist	State	5 (25,0 %)	8 (21,6 %)	9 (37,5 %)	$\chi^2 = 5,6(6)$ , $p = 0,701$
–	Private clinic	4 (20,0 %)	3 (8,1 %)	5 (20,8 %)	
–	State and private clinic	1 (5,0 %)	2 (5,4 %)	1 (4,2 %)	
–	Not visit	10 (50,0 %)	24 (64,9 %)	9 (37,5 %)	

To assess the effect of therapy on remission, an analysis of the received therapy was performed taking into account the anatomical-therapeutic-chemical classification (ATC) of drugs. Table 37 shows the structure of the drugs received in all the patients studied.

Table 37 – Characteristics of antidepressant maintenance therapy in remission of recurrent depression

Medication	Frequency of prescription (n (%))	ATC (frequency)	Inpatient stage (frequency)	Outpatient stage (frequency)	Remission stage (frequency)
Amitriptyline	2 (2,5 %)	0,09	0,32	0,60	0,70
Venlafaxine	9 (11,1 %)	0,28	0,21	0,15	–
Vortioxetine	1 (1,2 %)	0,28	–	–	–
Duloxetine	1 (1,2 %)	0,28	0,21	0,15	–
Imipramine	1 (1,2 %)	0,09	0,32	–	0,70
Clomipramine	4 (4,9 %)	0,09	0,32	0,60	0,70
Mianserin	4 (4,9 %)	0,28	0,21	0,15	–
Mirtazapine	2 (2,5 %)	0,28	0,21	0,15	0,15
Paroxetine	6 (7,4 %)	0,27	0,42	0,05	0,46
Pipofezine	1 (1,2 %)	0,28	0,21	0,15	0,15
Sertraline	3 (3,7 %)	0,27	0,42	–	0,46
Trazodone	5 (6,2 %)	0,28	–	0,15	–
Fluvoxamine	2 (2,5 %)	0,27	0,42	–	–
Fluoxetine	7 (8,6 %)	0,27	0,42	0,05	0,46
Escitalopram	4 (4,9 %)	0,27	0,42	–	0,46

According to the data received, physicians routinely prescribe at least six antidepressants that do not meet the standard of care in the remission phase. The vortioxetine is not included in the standard of care at all stages of care. The distribution of the frequency of antidepressants received is relatively homogeneous. It contradicts the standard, in which the percentage of prescription of tricyclic antidepressants is set at 0,70. Lack of compliance with the standard is a marker of inappropriate medical care. Also, the standard is not consistent with other standards and international recommendations. Of all antidepressants received, the only pipofezine does not have a broad international approbation for the treatment of depressed patients.

The occurrence of the neuroleptics to treat patients in remission has been analyzed. Table 38 shows the structure of the drugs received in all the patients studied.

Table 38 – Characterization of maintenance therapy with antipsychotics in remission of recurrent depression

Medication	Frequency of prescription (n (%))	ATC (frequency)	Inpatient stage (frequency)	Outpatient stage (frequency)	Remission stage (frequency)
Alimemazine	5 (6,2 %)	0,06	0,01	–	–
Aripiprazole	2 (2,5 %)	0,02	0,07	–	–
Haloperidol	3 (3,7 %)	0,04	0,01	–	–
Quetiapine	8 (9,9 %)	0,10	0,15	0,05	–
Periciazine	1 (1,2 %)	0,04	0,02	–	0,20
Sulpiride	7 (8,6 %)	0,10	0,03	0,01	0,02
Tiapride	1 (1,2 %)	0,10	0,03	–	–
Thioridazine	2 (2,5 %)	0,04	0,02	0,40	0,20
Trifluoperazine	1 (1,2 %)	0,01	0,04	–	–
Flupentixol	4 (4,9 %)	0,07	0,03	–	–
Chlorprothixene	2 (2,5 %)	0,07	0,03	–	–

The data show that patients received a wide range of antipsychotics as support therapy. It repeats the standard of specialized care. But it contradicts other standards, including the ones for patients in the remission. In an outpatient setting doctors either do not eliminate augmentation with antipsychotics, maintaining continuity of care, or are guided by an inpatient standard that allows for comprehensive patient care. At the same time, findings show the redundancy of the applied spectrum of antipsychotics. Only aripiprazole and quetiapine augmentation are effective for treatment [141].

The compliance of other drugs with treatment standards was also analyzed. Table 39 shows the structure of the obtained drugs in all investigated patients.



Table 39 – Characteristics of maintenance therapy with medications of different groups in remission of recurrent depression

Medication	Frequency of prescription (n (%))	ATC (frequency)	Inpatient stage (frequency)	Outpatient stage (frequency)	Remission stage (frequency)
Aminophenylbutyric acid	2 (2,5 %)	0,04	–	–	–
Biperiden	1 (1,2 %)	0,02	0,60	–	–
Bromdihydrochlor phenylbenzodiazepine	2 (2,5 %)	0,04	0,30	–	–
Valproic acid	12 (14,8 %)	0,15	0,11	0,60	0,40
Hydroxyzine	2 (2,5 %)	0,02	0,01	–	0,10
Hopantenic acid	1 (1,2 %)	0,04	–	1,00	–
Carbamazepine	9 (11,1 %)	0,11	0,16	0,80	0,60
Clonazepam	1 (1,2 %)	0,01	0,01	0,10	–
Lamotrigine	2 (2,5 %)	0,02	0,01	–	–
Trihexyphenidyl	1 (1,2 %)	0,02	0,60	1,00	–
Etifoxine	1 (1,2 %)	0,04	–	–	–

Similarly, the treatment corresponded primarily to the inpatient and outpatient stages. In general, there was an inconsistency between treatment practice (which follows the principle of continuity) and the standard of care in the remission phase. To estimate the influence of the received therapy on the functional condition the analysis of correspondence of the received therapy to the modern approaches was performed. At the first stage, the total number of drugs that the patient was prescribed in connection with the disease was calculated. At the second stage, the number of drugs was calculated that:

- Medications included in the list of antidepressants recommended by the WFSBP;
- Medications were on the WFSBP recommendation's «A» or «B» level evidence-based augmentation list;
- Medications were additional for this nosology (M-cholinolytics, tranquilizers).

At the third stage, the ratio of recommended drugs to their total amount was calculated. If this ratio was not equal to one, the treatment was assessed as inadequate. Lack of maintenance therapy was considered inappropriate in all cases. In other cases, the therapy was defined as partially appropriate.

In the analysis carried out, only 18,5 % of the therapy received corresponded to the current treatment approaches, 44,4 % of the therapy partially corresponded and 37,0 % of the prescriptions were completely inappropriate. Table 40 provides an assessment of the treatment dependency on remission quality. No statistically significant relationship between remission quality and treatment has been identified. It follows that patients in different clinical states have similar treatment approaches, which are not fully aligned with international practice.

Table 40 – Treatment characteristics in remission of recurrent depression

Received treatment	Non qualitative remission (n (%))	Qualitative remission (n (%))	Subdepression (n (%))	Test statistics
Not appropriate therapy	2 (10,0 %)	1 (2,7 %)	1 (4,2 %)	$\chi^2 = 2,3(4)$ , $p = 0,683$
Partially appropriate therapy	9 (45,0 %)	18 (48,6 %)	9 (37,5 %)	–
Fully appropriate therapy	9 (45,0 %)	18 (48,6 %)	14 (58,3 %)	–

Also, an assessment was made of the dependence of the risk of relapse on the treatment received and the services consumed. Table 41 shows the results. No relationship was found between treatment and risk of relapse among all patients examined. In general the result showed limited effectiveness of the current approach to care for depressed patients. Incomplete coverage of maintenance therapy does not allow for the prevention of exacerbation in remission. Mental health professionals should monitor the possible rejection of therapy, which is also not the case in real practice.

Table 41 – Relationship of the risk of exacerbation to the treatment received in remission of recurrent depression

Received treatment	Percentage of patients without relapse (n (%))	Percentage of relapsed patients (n (%))	Test statistics
Not appropriate therapy	1 (3,8 %)	3 (5,5 %)	$\chi^2 = 2,3(4)$ , $p = 0,683$
Partially appropriate therapy	13 (50,0 %)	23 (41,8 %)	–
Fully appropriate therapy	12 (46,2 %)	29 (52,7 %)	–
Psychiatrist consultation	13 (50,0 %)	35 (63,6 %)	$\chi^2 = 1,8(2)$ , $p = 0,411$
Psychologist consultation	5 (19,2 %)	18 (32,7 %)	$\chi^2 = 0,4(2)$ , $p = 0,804$
Psychotherapist consultation	11 (42,3 %)	27 (49,1 %)	$\chi^2 = 4,5(2)$ , $p = 0,107$

Thus, the discrepancy between primary specialized medical care shown to patients and its real use is revealed. It also revealed the lack of proper continuity between different stages of care. Establishment of care system, which would be characterized by scientific validity, continuity at all stages, presumably, would improve the situation.

The unified line of care requires specific treatment standards for patients with recurrent depression. We suggest that all standards, regardless of the stage of treatment, should contain antidepressants with proven efficacy (with calculating effective daily and course doses). Since antidepressants therapy is the primary method of treatment for depressed patients, the total frequency of therapy prescriptions should be 100 %. Also, it is necessary to create the unified plan of possible prescriptions for drugs from other groups that are used in the treatment of depression. Standards should include only those antipsychotics and mood stabilizers that have been studied and can be used for acute conditions or for continued treatment after discharge. Since the addition of neuroleptics to therapy may cause extrapyramidal disorders, it is advisable to leave antimuscarinic agents at all stages.

Tranquilizers and sleeping drugs can be used in short courses mainly in the selection of therapy. Thus, it is reasonable to keep them in standards if they were already in any standard. We assume that alprazolam,

bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine, hydrazinocarbonyl methylbromphenyl digidrobenzodiazepine, diazepam, lorazepam, chlordiazepoxide, hydroxyzine, midazolam, nitrazepam, flunitrazepam, zopiclone, zolpidem, clonazepam should be left in the standard. The rest of the anticonvulsants, antipsychotics, antidepressants, nootropics were excluded from the suggestions. Table A.1 presents a list of proposed changes in the provision of medication to patients with recurrent depression at various stages of care.

Due to the significant influence of some drugs on the functional state of the body and the presence of risk of undesirable reactions, it is necessary to take into account laboratory and instrumental support in the proposed changes. We carried out the needs assessment by means of summing up the calculated frequencies of the proposed medication (the instructions of which contained either recommendations or special instructions for assessment of the patients' objective state). If such an assessment could not be carried out, the values that were found in the current standards were used.

In addition to expanding the laboratory and instrumental support, the proposals touched upon the services of specialists. All services should be provided with an appropriate number of consultations. The initial values of the frequencies of professional consultations were taken as a basis, and the frequencies of services provided by specialists were given as a result. The services of secondary specialists were redistributed so that they could provide assistance at any stage. At each stage, the need for a psychodiagnostic study for 100 % of patients was taken into account. Redistribution of services between a psychologist and a psychotherapist was also proposed: a medical psychologist provides psychological services, and a psychotherapist provides psychotherapeutic services. This division makes it possible to present the patient with a choice of psychological interventions.

In order to redistribute funds to the most effective methods of treatment, existing physiotherapeutic treatment (electrophoresis, darsonvalization, electric sleep therapy, color pulse therapy) has been excluded from the inpatient unit. At the stage of remission, art therapy was excluded because. Since we assumed that the psychologist

would independently choose the most appropriate method of consultation. In addition, we exclude a single mandatory examination of the patient by a functional diagnostics physician and replaced by a consultation if necessary.

Table A.2 shows the proposed changes in the sections of diagnosis and examination of patients, and Table A.3 shows the changes concerning the observation and treatment phase. All these figures are based on a 30-day treatment calculation.

### **3.6. Rationale for a set of organizational measures aimed at improving the quality of remissions**

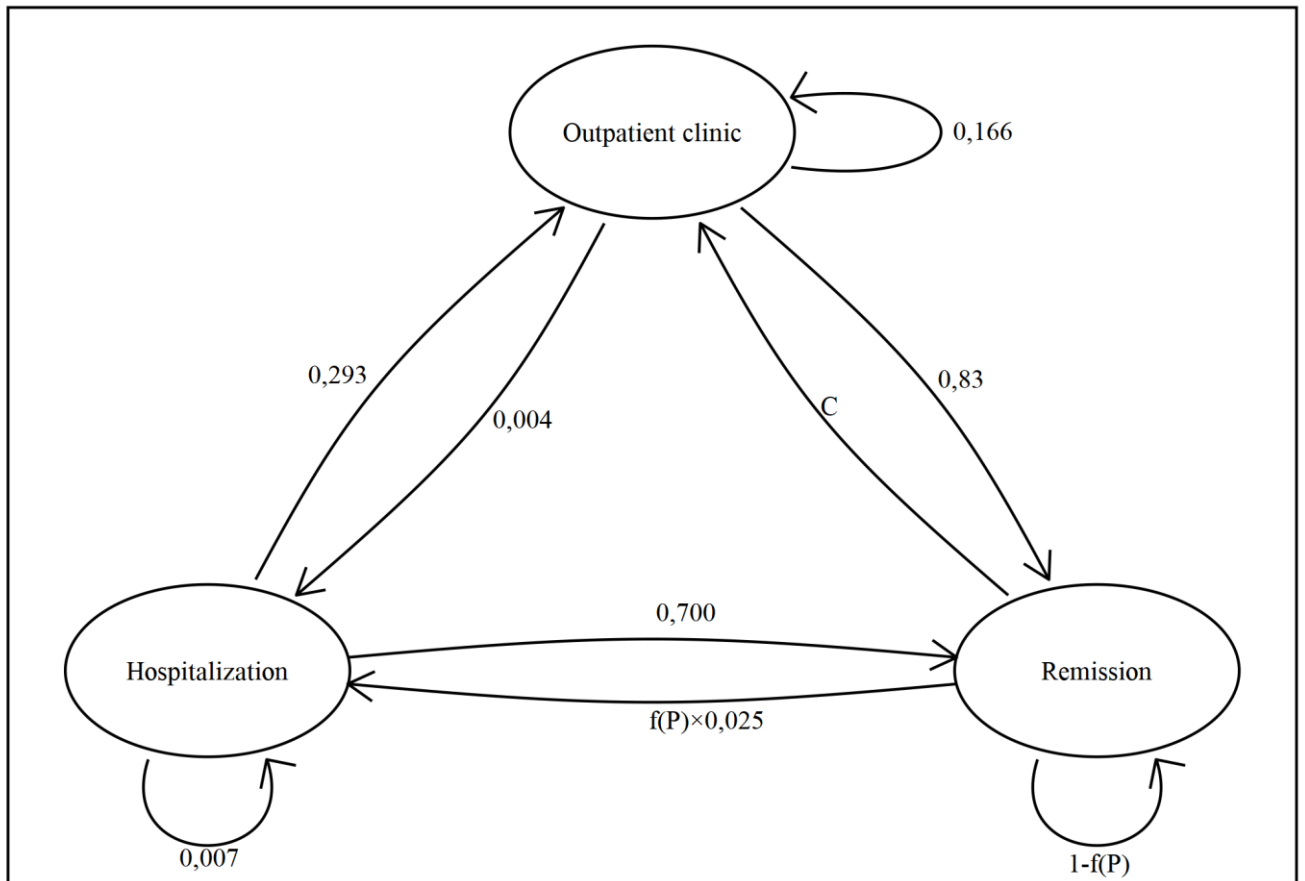
#### **3.6.1. Clinical and economic analysis model**

Clinical and economic analysis was based on industry standards of Clinical and Economic Research [27] applied in the Russian Federation. The following methodological scheme was applied:

- Designation of the research objective;
- Selection of alternatives;
- Selection of analysis methods;
- Determination of costs (expenses);
- Definition of efficiency criteria, choice of outcomes;
- Conducting baseline and alternative scenario analysis;
- Conducting sensitivity analysis;
- Formulation of conclusions and recommendations.

When conducting pharmacoeconomic analysis, we used cost-efficiency analysis with calculation of cost efficiency index (CER). We obtained the data on costs and efficiency by applying the Markov modeling method [94]. For the calculation of CER, the ratio of direct costs (DC) to efficiency (EF) was used. When EF and DC are exceeded in one of the scenarios under study, the incremental cost-efficiency ratio (ICER) is calculated in comparison with the other scenario. We calculated ICER as the ratio of the difference between DC and the difference of EF methods. The current efficacy observed in real clinical practice is taken for EF: no recurrence of the disease during one year of observation

Figure 10 shows the model structure with the used probabilities of transition from one state to another in 1 cycle.



Notes:  $f(P)$  — relapse probability,  $C$  — estimated probability, dynamics of  $P$  values depending on observation duration (months): 0,775, 0,686, 0,522, 0,447, 0,388, 0,373, 0,342, 0,290, 0,273, 0,273, 0,273, 0,195

Figure 10 – Probabilistic model of condition transitions in recurrent depression

It was assumed that the patient within one month (1 cycle of the model) was treated according to the standards continuously and in full. During the observation, the patient could receive treatment in a 24-hour or day hospital, seek outpatient care for relapse or receive supportive treatment. We used the survival function of Kaplan—Meyer to reflect a gradual reduction in relapse risk over time. An annual probability of 0,26 was used to simulate the risk of hospitalization (brought to cycle 1 of the model), which characterized a severe degree of depressive disorder [26]. The probability of transition to remission after inpatient treatment is accepted as 0.7, after outpatient treatment the probability of remission is accepted as 0.83 (combined probability of 0.2 mild depression and 0.75 moderate depression). [26]. It was assumed that mortality during the observation period was compensated by an equal number of newcomers and did not affect the total number of patients. Each patient was included in the model from

the remission phase and each had its own remission phase duration. If there were no changes in the condition during 12 consecutive cycles, the patient was assessed as having no recurrence within 1 year. The planning limits were 12 and 36 months.

The calculation of the DC of the underlying disease included the cost of Medical Actions for Diagnosis, Medical Services for Treatment, Condition and Control, and Combined Pharmacotherapy. Current standards of care were used as the main strategy, and proposed changes were used as an alternative. It was assumed that the changes would not affect the current frequency of functional and non-functional remissions. That is, the probability of relapse was the same for both strategies. Costs for the period of a patient's absence from work due to illness or disability, including the cost of sick leaves, disability benefits and other social payments provided for by the current legislation (indirect costs) were also taken into account.. A discount rate of 5 % [27] was used to estimate total costs for a selected period of time, annual inflation was not taken into account.

The cost of specialists' services and laboratory and instrumental support was based on the standard value of paid services of psychoneurological clinics and urban polyclinics in St. Petersburg (Table B.1). The cost of medicinal products for essential medicines was based on the current marginal selling prices [16], for other medicinal products, the average price was taken for the city [2] (Table B.2). The maximum amount of hospital benefit in 2019 was 2 150,68 rubles per day [30; 31]. At the same time the first three days of forms for incapacity to work are paid by the employer [40]. Calculations were made on the assumption that all patients are able to work and received the sick leave payments. For 27 days of hospitalization the payments will make 58 068,36 rubles. The cost of 1 bed-day was taken for 2 700 rubles.



### 3.6.2. Results of pharmacoeconomic modelling

The average cost of medicine for each patient according to current standards was 13 035,79 rubles (including 4 217,59 rubles at the inpatient stage, 4 233,88 rubles at the outpatient stage, and 4 584,32 rubles at the remission stage). The cost of laboratory and instrumental support of patients was 3 410,00 rubles (including 3 125,00 rubles at the inpatient stage, 259,00 rubles at the outpatient stage, 26,00 rubles at the stage of remission). The services of psychotherapists and psychologists were estimated at 13 485,00 rubles (including 11 000,00 rubles at the inpatient stage, 220,00 rubles at the outpatient stage and 2 265,00 rubles at the remission stage). The services of psychiatrists and specialist consultations were estimated at 23 615,33 rubles (including 11 530,00 rubles at the inpatient stage, 3 385,33 rubles at the outpatient stage, and 8 700,00 rubles at the remission stage). The cost of other services was 12 566,67 rubles (including 11 600,00 rubles at the inpatient stage, 266,67 rubles at the outpatient stage and 700,00 rubles at the remission stage). The total cost of the three standards (taking into account the cost of a bed-day and a sick list) amounted to 205 181,15 rubles.

Costs of pharmacotherapy with the proposed changes were 7 288,20 rubles (including 3 375,76 rubles at the inpatient stage, 2 118,39 rubles at the outpatient stage, 1 794,05 rubles at the remission stage). The cost of laboratory and instrumental support was estimated at 7 259,70 rubles (including 4 024,40 rubles at the inpatient stage, 2 195,40 rubles at the outpatient stage, 1 039,90 rubles at the remission stage). The cost of psychological and psychotherapeutic assistance was 19 272,00 rubles (including 7 480,00 rubles at the inpatient stage, 2 200,00 rubles at the outpatient stage, and 9 592,00 rubles at the remission stage). The cost of specialized medical services was 15 483,00 rubles (including 9 402,00 rubles at the inpatient stage, 2 946,00 rubles at the outpatient stage, 3 135,00 rubles at the remission stage). The cost of other services was reduced to 3 150,00 rubles at the inpatient stage. On the whole, the total costs of the

proposed changes (taking into account the cost of a bed-day and a sick list) reached 191 567,45 rubles.

In the course of direct comparison of the costs of the proposed changes with the current standards, it was established that the proposals are more economical by 13 659,89 rubles. The economic effect is confirmed by the simulation model. Thus, during one year the costs of treatment of patients with recurrent depression according to the current standards amounted to 1 381 489 644 843,49 rubles (1,333% of GDP), which is 171 125,50 rubles per patient. The cost of annual treatment according to the proposed changes amounted to 1 376 970 963 360,59 rubles (1,329 % of GDP), which is 170 416,23 rubles per patient. Thus, CER summed up  $-559,73$  rubles, which confirms the economy of the proposals with comparable efficiency. While the morbidity structure remained unchanged for 36 months, the savings amounted to 12 573 976 299,02 rubles, which is enough to provide additional assistance to 73719,2 patients.

For sensitivity analysis, a change in the probability of severe depression in the range of 0,16–0,36 was used. In the course of the analysis, it was found out that reduction of the share of seriously depressed patients reduces the economic effect of proposals (CER was equal to 288,22 rubles) while increasing the effectiveness of proposals increases (CER was equal to  $-1 521,71$  rubles).

On the whole, it can be concluded that the proposed unified patient support strategy dominates. In the future, it will allow us to help more patients in the next 3 years. Sensitivity analysis shows that reducing the proportion of episodes of severe depression without changing other characteristics of the disease may lead to increased treatment costs.

## Conclusion

The results of the study confirmed existing differences in the definition of remission of recurrent depression. The results are consistent with a paradigm for defining remission using rating scales. That contradicts the proposals for defining remission clinically [154]. The results are also consistent with proposals to reduce threshold ratings for determining remission [200]. The definition of remission at the level of 8 scores according to MADRS has been proposed by various research teams [82; 110; 146], and it is confirmed in the current work. It has been found that the limit of incomplete remission (or «response» by E. D. Peselow et al. [146]) under MADRS is 14 or less scores, confirming the opinion of some researchers [168].

At the same time, it remains unclear how to interpret the state of non-compliance with the criteria for remission and the depressive episode. Because of the short duration of residual symptoms, «non-remission» is identical to the residual cyclothymic syndrome with symptomatic peaks [37] or to remission with a minor depressive structure [20]. In the context of comparison with the works of Russian authors, the chosen term «subdepression» is sufficient to describe the intermediate state between partial remission and depression. However, it contradicts the original position of E. D. Peselow et al. because the researchers suggest that 15 MADRS scores reflect a depressive state [146]. Subdepression seems to be a temporary solution and the boundaries between incomplete remission and depression need be further clarified.

The problem of terminology pointed out by Zimmerman et al. was revealed [112]. The concept of «full remission» implies the absence of any residual symptoms [6; 17; 20; 37]. However, only 4,9 % of patients have no MADRS symptoms. In this case, the rest of the patients should be assigned to the group of incomplete remission, which contradicts the optimal criteria for determining complete remission. Other researchers have also identified residual symptoms in complete remission [49; 66; 167]. In general, the results indicate that full remission is not identical to asymptomatic remission.

A reliable relationship has been established between the clinical variant of remission and the declining quality of life in patients [9; 13]. In full remission there is no decrease in the quality of life of patients, while in subdepression the psychological component of quality of life is significantly reduced. Similar results were presented earlier [5; 111], but this contradicts with the opinion about reduced quality of life in full remission [148]. The discrepancy can be explained by different approaches to determining remission. Other work also confirm the absence of a significant reduction in the physical component of the quality of life [182]. In addition to a decrease in the quality of life, patients have disorders of social functioning [8; 13], which severity increases from complete remission to subdepression. This is consistent with a study showing functional disorders in remission during 1 year of observation [100].

Regardless remissions' type, absenteeism and presenteeism were found in working or studying patients. The disability was comparable between groups, which contrasts with intergroup differences in quality of life and social functioning. The obtained result only confirms the opinion that the ability to work reduced in remission patients [89; 145].

A similar picture was revealed in comparative analysis of cognitions in patients. The level of cognitive functions did not differ between groups, which, indirectly, indicates a relative homogeneity of cognitive disorders in patients. The impairment of interference control in full and partial remission is not clearly revealed, while in subdepressive state the problems come to the fore. Reduced control in response inhibition is a typical impairment in depressed patients [61], which may manifest itself in remission [114]. No impairment of other cognitive functions, including working memory and planning skills, was found in the study groups [61; 95]. A similar result was obtained in the work of M. G. Yanushko et al. [44], from which it can be concluded that there are population features of cognitive impairment in the remission phase.

From the variety of variables assessed, the key parameters characterizing the remission were identified. Based on the mental component of quality of life and social functioning, RI was calculated, which integrally reflects the functional status of

patients [10; 12]. Preservation of patients' functional status is a leading preventive component. According to model 6, the risk of relapse is reduced in combination with the RI score (0,43, 95 % CI from 0,24 to 0,78). In the case of a subdepressive version of remission (MADRS > 14 scores), the risk of relapse in a patient increases in comparison with complete and incomplete remission (2,20, 95 % CI from 1,07 to 4,53). This result contradicts the conclusion of WW IsHak et al that in 12 months of observation, each RI score increases the risk of exacerbation (1,68, 95 % CI 1,11 to 2,44), while the depression scale decreases (0,90, 95% CI from 0,82 to 0,94) [180]. Such opposite conclusions can be explained by a different approach to calculating RI and determining relapse. The authors themselves noted that their conclusion is counterintuitive [180]. The model obtained in the course of the research is easier to interpret and agrees with the results of Russian authors [6; 20].

It has also been shown that there is an association between functional state and residual symptomatology [12] and cognitive functions. To substantiate the connection, we identify the factor of executive functions [8; 9], which is close to the approach described in B. D. Daniel et al. [60] except for the homogeneous distribution of the working memory among the components of the executive functions. The findings confirmed the hypothesis about the influence of cognitions on the functional state of patients [56; 59]. It has been established that response inhibition directly influences the patients' functional state. This result answers the question about which components of executive functions influence the functional status of patients [120]. It is proved that the influence of interference control on the functional status is independent from the severity of residual symptomatology. This confirms the opinion about cognitive disorders as a separate group of symptoms [42; 97].

The functional state of patients is the key characteristic determining the ability to work of patients. Presenteeism and absenteeism are related to the residual symptomatology and executive functions through this indicator, which confirms the opinion about the importance of executive function preservation for successful work capacity [57; 120; 170]. As a finding, it is worth noting the direct association between

planning skills and absenteeism. Difficulties in planning force patients to limit their working activity regardless of their clinical state and functional integrity.

The concept of the «modern concept of remission» proposed by L. S. Kanaeva [20] has been expanded by objectivizing the functional status, including the characteristics of working capacity and cognitive functions, and quantitative measure of the risk of relapse. The central role belongs to RI, which reflects the quality of remission. The given indicator allows us to solve an existing problem of the absence of the uniform approach to the definition of functional restoration [158] and a functional diagnosis [19]. The possibility of a quantitative assessment of remission quality can contribute to the implementation of objective monitoring of mental health and improve program-targeted planning within the framework of improving the organization of care [29].

The analysis of the received medical services has shown unsatisfactory providing of medicines, exceeding demand in psychotherapeutic and psychological help of the planned volumes. The opinion was expressed that limited financial resources make it difficult to provide assistance with modern drugs [4]. However, the pharmacoeconomic analysis carried out showed that this is not the case. The funds allocated to care for depressed patients are ineffectively spent due to the lack of outpatient financing and the use of ineffective treatment means. The proposed changes in standards will make it possible to provide care more cost-effectively even if there is no increase in clinical efficiency. This is particularly important in case of the growing burden of disease. Previously, the burden of disease was estimated at 1,26 % of GDP [26], and according to the data received it is 1,333% of GDP [14]. Reducing the burden of disease to 1,329% of GDP without loss of efficacy will help a bigger number of patients. Presumably, access to modern treatment will increase the frequency of functional remission, which can also reduce the burden of disease.

## Findings

1.1. Although patients met the criteria for ICD-10 remission of recurrent depression, only 11,1 % of patients did not show any residual symptoms.

1.2. The basis of residual symptoms in remission are asthenic and sleep disorders, which are combined with various facultative symptomatology.

1.3 The optimal criterion divides remission into full (8 or less MADRS scores), partial (9–14 MADRS scores), and sub-depression (15–20 MADRS scores).

1.4. The concept of complete remission is not identical to that of asymptomatic remission.

2.1. Complete remission (46,9 % of patients) is characterized by minimal manifestations of the main symptoms of depression, satisfactory quality of life, preserve cognitive functions, reduced work efficiency, difficulties in performing routine activities and interaction with other people.

2.2. Incomplete remission (23,5 % of patients) is characterized by heterogeneous residual symptoms of mainly apathetic and depressive nature, preserved cognitive functions, reduction of individual components of psychological quality of life, social and labor disadaptation, except for movement and ability to serve themselves.

2.3. Subdepression (29,6 % of patients) is characterized by heterogeneous reactive symptoms of apathetic and depressive nature and pessimistic thoughts, reduced resistance to interference, impairment of psychological quality of life, work and social disadaptation.

3.1. A quantitative characteristic of remission' quality is the recovery index, which integrally reflects the psychological quality of life and functional status of patients in remission (90,0 % of the explained dispersion).

3.2. The quality of remission depends on the severity of residual symptoms and sustained attention.

3.3. Absenteeism depends on the quality of remission and the planning skills.

3.4. Presenteeism depends on the quality of the remission.

4.1. Current approaches to therapy do not depend on the quality of remission, are focused on maintaining the continuity of treatment and partly contradict the standard of care in remission.

4.2. The compliance of maintenance therapy with international recommendations varies from 10,0 % to 29,2 %.

4.3. Mixed standards for the treatment of bipolar affective disorder and recurrent depression do not allow for the full implementation of quality care for patients with recurrent depression.

5.1. The costs of certain standards of treatment of recurrent depression with adequate provision of antidepressants, normotimics, neuroleptics, laboratory and instrumental diagnostics, and psychological care make 1,329 % of GDP, which is less than the current expenditures (1,333 % of GDP).

5.2. In the absence of improved clinical efficacy (a conservative scenario), the unified line of care would allow an additional 73719,2 patients to be treated over three years with comparable funding.



### **Practical recommendations**

1. When determining the clinical version of the remission, it is reasonable to focus on the following ranges of MADRS values: full remission corresponds to 8 or less MADRS scores, partial remission corresponds to 9–14 MADRS scores, and subdepression corresponds to 15–20 MADRS scores.

2. The clinical assessment of the quality of the remission should be based on the following indicators: 45 T-scores and more on the psychological component of quality of life SF-36 and 8 scores on WHODAS 2.0.

3. The implementation of the recovery index into everyday practice will allow controlling the risk of relapse by taking early measures to prevent relapse.

4. In assessing the degree of disability, attention should be paid to the severity of absenteeism and presenteeism.

5. Testing of planning skills and resistance to interference can be recommended as an additional diagnostic method in the evaluation of disability.

6. For effective budget savings, the diversity of antidepressants should be increased and patients should be equally provided with them.

## List of symbols, typographical conventions, abbreviations

† – Converted score

\* – Rejection of the null hypothesis at the probability of the first type error is less than 0,005

AIC – Akaike Information Criterion

APA – American Psychiatric Association

b(se) – Unstandardized coefficients (standart error)

BAC-A – the Brief Assessment of Cognition in Affective Disorders battery

CANMAT – the Canadian Network for the Treatment of Affective and Anxiety Disorders

CER – cost efficiency index

CGI-S – the Clinical Global Impression – Severity scale

CCMD-3 – Chinese classification of mental disorders

DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition

GAF – the Global Assessment of Functioning

HDRS – the Hamilton depression rating scale

IBI-D – the Individual Burden Index of Recursive Depression

ICER – incremental cost-efficiency ratio

M( $\sigma$ ) – the mean and standard deviation

MADRS – the Montgomery—Asberg Depression Rating Scale

Md [Q1;Q3] – median, 1–3 quartiles]

n (%) – absolute value (percentages)

NIHCE – the National Institute for Health and Clinical Excellence

p – the probability of the first type error

RI – the recovery index

SCOR-D – the Standardised Clinical Outcome Review (depression)

SF-12, SF-36 – the Short Form

SOFAS – the Social and Occupational Functioning Assessment Scale

UI – uncertainty interval

VA/DoD – the Veterans Affairs Division of the US Department of Defense

WFSBP – the World Federation of Societies of Biological Psychiatry

WHODAS 2.0 – the World Health Organization Disability Assessment

#### Schedule 2.0

ATC – the anatomical and therapeutic-chemical classification

GDP – the gross domestic product

CI – confidence interval

CBT – cognitive-behavioral psychotherapy

ICD-10 – International Classification of Disease 10th revision

ICD-11 – International Classification of Disease 11th revision

DC – direct costs

IC – interference control

PMD – plan and make decisions

FL – the Federal Law

EF – efficiency

## References

1. Avedisova A.S. Remissiya: novaya cel' terapii i novy'e metody' eyo ocenki [Remission: new purpose of therapy and new methods of its evaluation] / A.S. Avedisova // Psixiatriya i psixofarmakoterapiya [Psychiatry and psychopharmacology]. – 2004. – Vol. 6. – № 4. – P. 156–158. (In Russ.)
2. Apteki Sankt-Peterburga: spravochnaya, poisk lekarstv i ceny' v aptekax [Electronic resource]. – Available at: <https://www.pharmindex.ru/new19190.html> (Accessed: 09.12.2019). (In Russ.)
3. The burden of depressive disorders in Russian psychiatric services / I.Ya. Gurovich [et al.] // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2010. – Vol. 110. – № 3. – P. 77–82. (In Russ.)
4. Bukreeva N.D. Outlook for improved quality of psychiatric care in the Russian Federation / N.D. Bukreeva // Russian journal of psychiatry. – 2016. – № 1. – P. 4–9. (In Russ.)
5. Bunjkova K.M. Formation of remission and life quality of patients with nonpsychotic depression / K.M. Bunjkova, T.A. Izumina, S.A. Repin // Vestnik nevrologii, psixiatrii i nejrohirurgii [Newsletter of neurology, psychiatry and neurosurgery]. – 2014. – № 8. – P. 3–7. (In Russ.)
6. Vazagaeva T.I. Quality of remission and its persistence while using antidepressants and transpersonal psychotherapy in depressive patients / T.I. Vazagaeva // Russian journal of psychiatry. – 2009. – № 6. – P. 58–65. (In Russ.)
7. Vozrastno-polovoj sostav naseleniya Sankt-Peterburga na 1 yanvarya 2017 goda: Statisticheskij byulleten'. – Upravlenie Federal'noj sluzhby' gosudarstvennoj statistiki po g. Sankt-Peterburgu i Leningradskoj oblasti (PETROSTAT), 2017. – 57 p. (In Russ.)
8. Gvozdetskii A.N. Cognitive deficit predict social performance in remitted patients with major depressive disorder/ A.N. Gvozdetskii, N.N. Petrova, I.M. Akulin // Social and clinical psychiatry. – 2019. – Vol. 29. – № 1. – P. 5–9. (In Russ.)

9. Gvozdetsky A.N. Cognitive functions effect on quality of life during remission of recurrent depression / A.N. Gvozdetsky, N.N. Petrova, I.M. Akulin // Vestnik SurGU. Medicina – 2019. – № 1 (39). – P. 61-64. (In Russ.)

10. Gvozdetskiy A.N. Vliyanie kognitivny`x funkciy na funkcional`ny`j status pacientov pri remissii rekurrentnoj depressii [The effect of cognitive functions on the functional status of patients with remission of recurrent depression] / A.N. Gvozdetskiy // XIV Vserossiyskaya Shkola molody`x psixiatrov «Suzdal`-2019» [The 14th School for Early Career Psychiatrists]. – Suzdal, Russia, 2019. – P. 88–91. (In Russ.)

11. Gvozdetsky A.N. Influence of residual symptoms on cognitive functions of patients with recurrent depression in remission / A.N. Gvozdetsky, N.N. Petrova, I.M. Akulin // Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. – 2020. – № 2 (107). – P. 26–33. (In Russ.)

12. Gvozdetsky A.N. Vliyanie rezidual`noj simptomatiki na funkcional`ny`j status pacientov pri remissii rekurrentnoj depressii [The effect of residual symptoms on the functional status of patients with remission of recurrent depression] / A.N. Gvozdetskiy [et al.] // Psixoterapiya i psixosocial`naya rabota v psixiatrii [Psychotherapy and psychosocial work in psychiatry]. Vol. VI. / Ed. O.V. Limankin, S.M. Babin. – SPb.: Izdatel`stvo «24 liniya», 2019. – P. 139–142. (In Russ.)

13. Gvozdetskiy A.N. Assessment of remission of recurrent depression as an indicator of quality of medical aid / A.N. Gvozdetskiy, N.N. Petrova, I.M. Akulin // Medical News of North Caucasus. – 2019. – Vol. 14. – № 4. – P. 595–599. (In Russ.)

14. Gvozdetskiy A.N. Pharmacological-economic analysis of the standards of treatment for patients with recurrent depressive disorder in Russia / A.N. Gvozdetskiy, N.N. Petrova, I.M. Akulin // Russian Journal of Psychiatry. – 2020. – № 4. – P. 77–84.

15. Gorodnichev A.V. Dostizhenie remissii kak osnovnaya cel` dlitel`noj terapii rekurrentnogo depressivnogo rasstrojstva (analiz danny`x literatury` i rezul`tatov original`nogo sravnitel`nogo randomizirovannogo issledovaniya antidepressantov razny`x pokolenij) [Achieving remission as the main goal of long-term treatment of recursive depressive disorder (analysis of the literature and the results of an original

comparative randomized study of antidepressants from different generations)] / A.V. Gorodnichev, E.G. Kostyukova, S.N. Mosolov // *Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv* [Modern therapy for mental disorders]. – 2009. – № 1. – P. 5–10. (In Russ.)

16. Gosudarstvenny`j reestr cen na zhiznenno neobxodimy`e i vazhnejshie lekarstvenny`e preparaty` [Electronic resource]. – Available at: <http://farmcom.info/site/reestr> (Accessed: 09.12.2019). (In Russ.)

17. Zakharova K.V. Quality and persistence of remission in non-psychotic depressed patients receiving antidepressant medications / K.V. Zakharova // *Russian journal of psychiatry*. – 2008. – № 1. – P. 53–58. (In Russ.)

18. Kazakovtsev B.A. Prevention – is a quality criteria of the organization of mental health care / B.A. Kazakovtzev, N.K. Demcheva, V.I. Mikhailov // *Mental health*. – 2015. – Vol. 13. – № 9 (112). – P. 3–10. (In Russ.)

19. Kazakovtsev B.A. Functional diagnosis and the quality of psychiatric help / B.A. Kazakovtsev // *Medical-Social Problems of Disability*. – 2011. – № 1. – P. 67–71. (In Russ.)

20. Kanaeva L.S. The modern concept of remission in non-psychotic depressive disorders / L.S. Kanaeva // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. – 2013. – Vol. 113. – № 11. – P. 14–22. (In Russ.)

21. Kiryanova E.M. Psychiatric patients' social functioning and quality of life as an important indicator of mental health care effectiveness / E.M. Kiryanova, L.I. Salnikova // *Social and clinical psychiatry*. – 2010. – Vol. 20. – № 3. – P. 73–75. (In Russ.)

22. Klassifikaciya psixicheskix i povedencheskix rasstrojstv: klinicheskie opisaniya i ukazaniya po diagnostike [Classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines] / ed. Yu.L. Nuller, S.U. Cirkin. – 2-d edition. – K.: Sphera, 2005. – 308 p. (In Russ.)

23. Klinicheskie rekomendacii. Rekurrentnoe depressivnoe rasstrojstvo, diagnostika i lechenie [Clinical references. Recursive depressive disorder, diagnosis and

treatment] // ed. Z.I. Kekelidze, N.G. Neznanov. – Moscow: Russian Society of Psychiatrists, 2014. – P. 51. (In Russ.)

24. Klinicheskoe rukovodstvo: modeli diagnostiki i lecheniya psixicheskix i povedencheskix rasstrojstv [Clinical Manual: Models for the diagnosis and treatment of mental and behavioural disorders] / ed. V.N. Krasnov, I.Ya. Gurovich. – M.: MNII of Psychiatry, 1999. – 224 p. (In Russ.)

25. Kotsyubinsky A.P. Mnogomernaya (xolisticheskaya) diagnostika v psixiatrii (biologicheskij, psixologicheskij, social`ny`j i funkcional`ny`j diagnozy`) [Multidimensional (holistic) diagnosis in psychiatry (biological, psychological, social and functional diagnoses)] / A.P. Kotsyubinsky. – Saint-Petersburg: SpecLit, 2017. – 285 p. (In Russ.)

26. Kulikov A.Yu. Cost of illness analysis of depressive disorders patience in russian federation healthcare / A.Yu. Kulikov, U.M. Dedurina // FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology. – 2011. – Vol. 4. – № 1. – P. 24–33. (In Russ.)

27. Nacional`ny`j standart RF GOST R 57525-2017 «Kliniko-e`konomicheskie issledovaniya. Obshhie trebovaniya» (utv. i vveden v dejstvie prikazom Federal`nogo agentstva po texnicheskomu regulirovaniyu i metrologii ot 06.07.2017 №655-st) [Electronic resource]: E`PS «LAS GARANT». – Available at: <http://base.garant.ru/71980882/> (Accessed: 10.12.2019). (In Russ.)

28. Pavlichenko A.V. Non-adherence to antidepressants in recurrent depressive disorder: a review / A.V. Pavlichenko // Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv [Modern therapy for mental disorders]. – 2017. – № 4. – P. 25–29. (In Russ.)

29. Petrov D.C. The improvement of psychiatric service structure as the most important factor in increasing the level of public health / D.C. Petrov, O.E. Konovalov, D.I. Shustov // I.P. Pavlov Russian medical biological herald. – 2011. – № 4. – P. 109–113. (In Russ.)

30. Postanovlenie Pravitel`stva RF ot 15.11.2017 №1378 «O predel`noj velichine bazy` dlya ischisleniya straxovy`x vnosov na obyazatel`noe social`noe straxovanie na

sluchaj vremennoj netrudosposobnosti i v svyazi s materinstvom i na obyazatel'noe pensionnoe straxovanie s 1 yanvary 2018 g.» [Electronic resource]: LAS «ConsultantPlus». – Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_282822/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_282822/) (Accessed: 09.12.2019). (In Russ.)

31. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 29.11.2016 №1255 «O predel'noj velichine bazy` dlya ischisleniya straxovy`x vnosov na obyazatel'noe social'noe straxovanie na sluchaj vremennoj netrudosposobnosti i v svyazi s materinstvom i na obyazatel'noe pensionnoe straxovanie s 1 yanvary 2017 g.» [Electronic resource]: LAS «ConsultantPlus». – Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_207893/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207893/) (Accessed: 09.12.2019). (In Russ.)

32. Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.12.2012 №1219n «Ob utverzhdenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi pri depressiyax legkoj i srednej stepeni tyazhesti i smeshannom trevozhnom i depressivnom rasstrojstve v ambulatorny`x usloviyax psixonevrologicheskogo dispansera (dispansernogo otdeleniya, kabineta)» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 15.03.2013 №27706): [Electronic resource]: LAS «ConsultantPlus». – Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_146158/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_146158/) (Accessed: 11.07.2019). (In Russ.)

33. Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.12.2012 №1226n «Ob utverzhdenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi pri depressiyax (remissii) v ambulatorny`x usloviyax psixonevrologicheskogo dispansera (dispansernogo otdeleniya, kabineta)» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 11.03.2013 №27603): LAS «ConsultantPlus». Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_144943/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144943/) (Accessed: 11.07.2019). (In Russ.)

34. Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.12.2012 №1219n «Ob utverzhdenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi pri depressiyax legkoj i srednej stepeni tyazhesti i smeshannom trevozhnom i depressivnom rasstrojstve v ambulatorny`x usloviyax psixonevrologicheskogo dispansera (dispansernogo otdeleniya, kabineta)» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 15.03.2013 №27706): LAS «ConsultantPlus».



Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_146158/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_146158/) (Accessed: 11.07.2019). (In Russ.)

35. Prikaz Minzdrava Rossii ot 29.12.2012 №1661n «Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshhi pri depressii (recidiv) v stacionarny`x usloviyax» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 07.03.2013 №27565): LAS «ConsultantPlus». Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_146075/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_146075/) (Accessed: 11.07.2019). (In Russ.)

36. Prikaz Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii ot 10.05.2017 g. № 203n «Ob utverzhdenii kriteriev ocenki kachestva medicinskoj pomoshhi» (Zaregistrovano v Minyuste Rossii 17.05.2017 № 46740) [Electronic resource]: LAS «ConsultantPlus». – Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_216975/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_216975/) (Accessed: 14.04.2019). (In Russ.)

37. Remissions in affective disorders: epidemiology, psychopathology, clinical and social prognosis, treatment / A.B. Smulevich [et al.] // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2014. – Vol. 114. – № 3. – P. 4–13.

38. Standardization of the scale «Brief assessment of cognition in patients with affective disorders» (BAC-A) on the basis of normative data for Russian population / M.G. Yanushko [et al.] // – Russian journal of psychiatry. – 2015. – № 2. – P. 68–75.

39. Federal'nyj zakon ot 21.11.2011 №323-F3 «Ob osnovax oxrany` zdorov`ya grazhdan Rossijskoj Federacii» (red. ot 06.03.2019) [Electronic resource]: LAS «ConsultantPlus». – Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/) (Accessed: 22.03.2019). (In Russ.)

40. Federal'nyj zakon ot 29.12.2006 №255-FZ «Ob obyazatel'nom social'nom strahovanii na sluchaj vremennoj netrudosposobnosti i v svyazi s materinstvom» (red. ot 27.12.2018) [Electronic resource]: LAS «ConsultantPlus». – Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_64871/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64871/) (Accessed: 08.12.2019). (In Russ.)

41. Shmukler A.B. Oprosnik dlya ocenki social'nogo funkcionirovaniya i kachestva zhizni psihicheski bol'nyh [Questionnaire to assess the social functioning and quality of life of mentally ill people] / A.B. Shmukler, I.Yu. Gurovich // Social and clinical psychiatry. – 1998. – Vol. 8. – № 2. – P. 35–40. (In Russ.)

42. Shmukler A.B. Role of cognitive disturbances in evaluation of pathogenesis, clinical picture and treatment of depression / A.B. Shmukler // Social and clinical psychiatry. – 2016. – Vol. 26. – № 4. – P. 57–62. (In Russ.)

43. Shmukler A.B. Functional recovery vs. remission of symptoms: shift in the paradigm of treatment targets in patients with depressive disorder / A.B. Shmukler, G.E. Mazo // Social and clinical psychiatry. – 2018. – Vol. 28. – № 3. – P. 68–73. (In Russ.)

44. Yanushko M.G. Cognitive functioning parameters in patients with recurrent depressive disorder / M.G. Yanushko, M.V. Shamanina, M.V. Ivanov // Social and clinic psychiatry. – 2017. – Vol. 27. – № 3. – P. 26-31. (In Russ.)

45. A cross-sectional study of functional disabilities and perceived cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder in South Korea: The PERFORM-K study / J.M. Kim [et al.] // Psychiatry Research. – 2016. – Vol. 239. – P. 353–361.

46. A novel process-based approach to improve resilience: Effects of computerized mouse-based (gaze)contingent attention training (MCAT) on reappraisal and rumination / A. Sanchez-Lopez [et al.] // Behaviour Research and Therapy. – 2019. – Vol. 118. – P. 110–120.

47. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: A meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes / G.I. Spielmans [et al.] // PLoS Medicine. – 2013. – Vol. 10. – № 3. – P. e1001403.

48. An open-label study of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for partial remission in major depressive disorder / C. Charnsil [et al.] // International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. – 2012. – Vol. 16. – № 2. – P. 98–102.

49. Associations among depression severity, painful physical symptoms, and social and occupational functioning impairment in patients with major depressive disorder: a 3-month, prospective, observational study / E. Harada [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2017. – Vol. 13. – P. 2437–2445.

50. Boulenger J. Residual symptoms of depression: clinical and theoretical implications / J. Boulenger // *European Psychiatry*. – 2004. – Vol. 19. – № 4. – P. 209–213.

51. Bretz F. Multiple comparisons using R / F. Bretz, T. Hothorn, P.H. Westfall. – Boca Raton, FL: CRC Press, 2011. – 187 p.

52. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / A.J. Ferrari [et al.] // *PLoS Medicine*. – 2013. – Vol. 10. – № 11. – P. e1001547.

53. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 1. Disease burden and principles of care / R.W. Lam [et al.] // *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*. – 2016. – Vol. 61. – № 9. – P. 510–523.

54. Christensen R.H.B. ordinal–Regression Models for Ordinal Data / R.H.B. Christensen. – R package version 2019.4-25.

55. Chronotherapy for the rapid treatment of depression: A meta-analysis / C. Humpston [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 261. – P. 91–102.

56. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions / R.S. McIntyre [et al.] // *Depression and Anxiety*. – 2013. – Vol. 30. – № 6. – P. 515–527.

57. Cognitive deficits as a mediator of poor occupational function in remitted major depressive disorder patients / Y.S. Woo [et al.] // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. – 2016. – Vol. 14. – № 1. – P. 1–16.

58. Cognitive deficits in the euthymic phase of unipolar depression / M. Preiss [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2009. – Vol. 169. – № 3. – P. 235–239.

59. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and Implications for treatment / R.W. Lam [et al.] // *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie*. – 2014. – Vol. 59. – № 12. – P. 649–654.

60. Cognitive impairment and its associations with the path of illness in affective disorders: a comparison between patients with bipolar and unipolar depression in remission / B.D. Daniel [et al.] // *Journal of Psychiatric Practice*. – 2013. – Vol. 19. – № 4. – P. 275–287.

61. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis / E. Bora [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2013. – Vol. 43. – № 10. – P. 2017–2026.

62. Cognitive performance in antidepressant-free recurrent major depressive disorder / K.M. Albert [et al.] // *Depression and Anxiety*. – 2018. – Vol. 35. – P. 694–699.

63. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects / E. Karyotaki [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 194. – P. 144–152.

64. Commenges D. Dynamical biostatistical models / D. Commenges, H. Jacqmin-Gadda. – Boca Raton: CRC Press, 2016. – 408 p.

65. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis / A. Cipriani [et al.] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 391. – № 10128. – P. 1357–1366.

66. Comparison of residual depressive symptoms and functional impairment between fully and partially remitted patients with major depressive disorder: a multicenter study / L. Xiao [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2018. – Vol. 261. – P. 547–553.

67. Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: A meta-analysis / J.N. Motter [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 189. – P. 184–191.

68. Computerized cognitive training in young adults with depressive symptoms: Effects on mood, cognition, and everyday functioning / J.N. Motter [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 245. – P. 28–37.

69. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence / E. Frank [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48. – № 9. – P. 851–855.

70. Correlation between depression/anxiety symptom severity and quality of life in patients with major depressive disorder or bipolar disorder / K. Gao [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 244. – P. 9–15.

71. Cribari-Neto F. Beta Regression in R / F. Cribari-Neto, A. Zeileis // *Journal of Statistical Software*. – 2010. – Vol. 34. – № 2. – P. 1–24.

72. Depression severity and quality of life of qualified and unqualified patients with a mood disorder for a research study targeting anhedonia in a clinical sample / K. Gao [et al.] // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 27. – P. 40–47.

73. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 / T.B. Üstün [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2010. – Vol. 88. – № 11. – P. 815–823.

74. Development and validation of the Individual burden of illness Index for major depressive disorder (IBI-D) / W.W. IsHak [et al.] // *Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research*. – 2013. – Vol. 40. – № 2. – P. 76–86.

75. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. – 5th ed. – Arlington, VA Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2013. – 947 p.

76. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis / Y. Li [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2017. – Vol. 253. – P. 373–382.

77. Dinov I.D. Data science and predictive analytics: biomedical and health applications using R / I.D. Dinov. – Cham, Switzerland: Springer, 2018. – 832 p.

78. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials / Y. Hayasaka [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 180. – P. 179–184.

79. Early improvement as a resilience signal predicting later remission to antidepressant treatment in patients with major depressive disorder: Systematic review and meta-analysis / S. Wagner [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2017. – Vol. 94. – P. 96–106.

80. Early improvement in positive rather than negative emotion predicts remission from depression after pharmacotherapy / N. Geschwind [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2011. – Vol. 21. – № 3. – P. 241–247.

81. Early normalization of quality of life predicts later remission in depression: Findings from the CO-MED trial / M.K. Jha [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 206. – P. 17–22.

82. Effect of augmentation with olanzapine in outpatients with depression in partial remission with melancholic features: Consecutive case series / K. Nozawa [et al.] // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2011. – Vol. 65. – № 2. – P. 199–202.

83. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis / M. Krause [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29. – № 9. – P. 1003–1022.

84. Efficacy of light therapy versus antidepressant drugs, and of the combination versus monotherapy, in major depressive episodes: A systematic review and meta-analysis / P.A. Geoffroy [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2019. – Vol. 48. – P. 101213.

85. Enns M.W. Assessment, determinants and treatment of work disability due to major depressive disorder / M.W. Enns // *Annals of Depression and Anxiety*. – 2017. – Vol. 4. – № 1. – P. id1082.

86. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and Position Statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH) / B. Stubbs [et al.] // *European Psychiatry*. – 2018. – Vol. 54. – P. 124–144.

87. Eskelinen M. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) in healthy study subjects, in patients with breast disease and breast cancer: a prospective case-control study / M. Eskelinen, P. Ollonen // *Anticancer Research*. – 2011. – Vol. 31. – № 3. – P. 1065–1069.

88. Evidence-based guidelines for interpretation of the Hamilton Rating Scale for Depression / T.A. Furukawa [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2007. – Vol. 27. – № 5. – P. 531–534.

89. Excess cost of non-remission among outpatients with major depressive disorder / J.-M. Woo [et al.] // *International Journal of Mental Health Systems*. – 2014. – Vol. 8. – P. 42.

90. Executive function deficits associated with current and past major depressive symptoms / K. Bredemeier [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 204. – P. 226–233.

91. Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life / C. Cotrena [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – Vol. 190. – P. 744–753.

92. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias / F.B. Schuch [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2016. – Vol. 77. – P. 42–51.

93. Factors associated with failure to achieve remission and with relapse after remission in patients with major depressive disorder in the PERFORM study / D. Saragoussi [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2017. – Vol. Volume 13. – P. 2151–2165.

94. Filipović-Pierucci A. Markov models for health economic evaluations: The R package heemod / A. Filipović-Pierucci, K. Zarca, I. Durand-Zaleski // arXiv:1702.03252 [stat]. – 2017. – P. 1–32.

95. Fossati P. Is major depression a cognitive disorder? / P. Fossati // *Revue Neurologique*. – 2018. – Vol. 174. – № 4. – P. 212–215.

96. Functional impairment in patients with major depression in clinical remission: results from the VIVAL-D-Rem, a nationwide, naturalistic, cross-sectional survey / E. Sacchetti [et al.] // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 30. – № 3. – P. 129–141.

97. Functional impairment in patients with major depressive disorder: the 2-year PERFORM study / L. Hammer-Helmich [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2018. – Vol. 14. – P. 239–249.

98. Functional recovery in major depressive disorder: focus on early optimized treatment / J. Habert [et al.] // *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. – 2016. – Vol. 18. – № 5. – P. 295–305.

99. Functional recovery in major depressive disorder: Providing early optimal treatment for the individual patient / O.J. Oluboka [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 21. – № 2. – P. 128–144.

100. Functional versus syndromal recovery in patients with major depressive disorder and bipolar disorder / T.Y.G. van der Voort [et al.] // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76. – № 6. – P. 809–814.

101. GCP Network: Depressive Episode [Electronic resource]. – Available at: <https://gcp.network/en/private/icd-11-guidelines/categories/disorder/depressive-episode> (Accessed: 12.09.2019).

102. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / H.A. Whiteford [et al.] // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – № 9904. – P. 1575–1586.



103. 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 / T. Vos [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10053. – P. 1545–1602.

104. Goldman H.H. Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning / H.H. Goldman, A.E. Skodol, T.R. Lave // *The American Journal of Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149. – № 9. – P. 1148–1156.

105. Guide to assessment scales in major depressive disorder / G. Alexopoulos [et al.]. – Cham: Springer International Publishing, 2014. – 75 p.

106. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology / W. Guy. – Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976. – 616 p.

107. Hamilton M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – № 1. – P. 56–62.

108. Harrell F.E. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis: Springer series in statistics / F.E. Harrell. – Second edition. – Cham: Springer, 2015. – 582 p.

109. Hasselbalch B.J. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: A systematic review / B.J. Hasselbalch, U. Knorr, L.V. Kessing // *Journal of Affective Disorders*. – 2011. – Vol. 134. – № 1. – P. 20–31.

110. Hawley C.J. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value / C.J. Hawley, T.M. Gale, T. Sivakumaran // *Journal of Affective Disorders*. – 2002. – Vol. 72. – № 2. – P. 177–184.

111. Health-related quality of life in remitted psychotic depression / K.S. Bingham [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 256. – P. 373–379.

112. How should residual symptoms be defined in depressed patients who have remitted? / M. Zimmerman [et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. – 2013. – Vol. 54. – № 2. – P. 91–96.

113. Husson F. Exploratory multivariate analysis by example using R / F. Husson, S. Le, J. Pagès. – 2 edition. – Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 2017. – 262 p.

114. Inhibition and response to error in remitted major depression / M. Aker [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2016. – Vol. 235. – P. 116–122.

115. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders / G.M. Reed [et al.] // *World Psychiatry*. – 2019. – Vol. 18. – № 1. – P. 3–19.

116. Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow up? / L. Pintor [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2004. – Vol. 82. – № 2. – P. 291–296.

117. IsHak W.W. Predicting relapse in major depressive disorder using patient-reported outcomes of depressive symptom severity, functioning, and quality of life in the individual burden of illness index for depression (IBI-D) / W.W. IsHak, J.M. Greenberg, R.M. Cohen // *Journal of Affective Disorders*. – 2013. – Vol. 151. – № 1. – P. 59–65.

118. Joormann J. Examining emotion regulation in depression: A review and future directions / J. Joormann, C.H. Stanton // *Behaviour Research and Therapy*. – 2016. – Vol. 86. – P. 35–49.

119. Kennedy N. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome / N. Kennedy, E.S. Paykel // *Journal of Affective Disorders*. – 2004. – Vol. 80. – № 2–3. – P. 135–144.

120. Knight M.J. The role of cognitive impairment in psychosocial functioning in remitted depression / M.J. Knight, T. Air, B.T. Baune // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – Vol. 235. – P. 129–134.

121. LaChance L.R. Antidepressant foods: An evidence-based nutrient profiling system for depression / L.R. LaChance, D. Ramsey // *World Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 8. – № 3. – P. 97–104.

122. LeMoult J. Depression: A cognitive perspective / J. LeMoult, I.H. Gotlib // *Clinical Psychology Review*. – 2019. – Vol. 69. – P. 51–66.

123. Lisdexamfetamine Dimesylate Augmentation in Adults With Persistent Executive Dysfunction After Partial or Full Remission of Major Depressive Disorder / M. Madhoo [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 39. – № 6. – P. 1388–1398.

124. Malhi G.S. Depression / G.S. Malhi, J.J. Mann // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – № 10161. – P. 2299–2312.

125. McGirr A. Clinical usefulness of therapeutic neuromodulation for major depression / A. McGirr, M.T. Berlim // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 41. – № 3. – P. 485–503.

126. Mediators of the association between depression and role functioning / M.A. Buist-Bouwman [et al.] // *Acta psychiatrica Scandinavica*. – 2008. – Vol. 118. – № 6. – P. 451–458.

127. Modeling continuous response variables using ordinal regression / Q. Liu [et al.] // *Statistics in medicine*. – 2017. – Vol. 36. – № 27. – P. 4316–4335.

128. Möller H.-J. Outcomes in major depressive disorder: The evolving concept of remission and its implications for treatment / H.-J. Möller // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2008. – Vol. 9. – № 2. – P. 102–114.

129. Montgomery S.A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S.A. Montgomery, M. Asberg // *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. – 1979. – Vol. 134. – № 4. – P. 382–389.

130. Moore D.F. Applied survival analysis using R: Use R! / D.F. Moore. – Cham: Springer International Publishing, 2016. – 234 p.

131. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression: the treatment and management of depression in adults. / National Institute for Health and Clinical Excellence. – Leicester: British Psychological Society, 2010. – 1179 p.

132. Natural health products, dietary minerals and over-the-counter medications as add-on therapies to antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a review / P. Dome [et al.] // *Brain Research Bulletin*. – 2019. – Vol. 146. – P. 51–78.

133. Neurocognitive impairments and quality of life in unemployed patients with remitted major depressive disorder / Y. Shimizu [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2013. – Vol. 210. – № 3. – P. 913–918.

134. Neurocognitive performance in patients with depression compared to healthy controls: Association of clinical variables and remission state / T.M. Grützner [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2019. – Vol. 271. – P. 343–350.

135. Nierenberg A.A. Treatment effects on residual cognitive symptoms among partially or fully remitted patients with major depressive disorder: A randomized, double-blinded, exploratory study with vortioxetine / A.A. Nierenberg, H. Loft, C.K. Olsen // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 250. – P. 35–42.

136. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: A clinical practice guideline from the American College of Physicians / A. Qaseem [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 164. – № 5. – P. 350–359.

137. Optimal cutoff point of the Hamilton Rating Scale for Depression according to normal levels of social and occupational functioning / I. Romera [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2011. – Vol. 186. – № 1. – P. 133–137.

138. Partial remission indicates poor functioning and a high level of psychiatric symptoms: A 3-phase 6-year follow-up study on major depression / H. Viinamäki [et al.] // *Nordic Journal of Psychiatry*. – 2008. – Vol. 62. – № 6. – P. 437–443.

139. Patten S.B. Chapter 22 – Could depression be preventable? Evidence and perspectives / S.B. Patten // *Neurobiology of depression* / eds. J. Quevedo, A.F. Carvalho, C.A. Zarate. – Academic Press, 2019. – P. 257–263.

140. Paykel E.S. Partial remission, residual symptoms, and relapse in depression / E.S. Paykel // *Clinical research*. – 2008. – Vol. 10. – № 4. – P. 431–437.

141. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines / M. Bauer [et al.] // *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. – 2017. – Vol. 21. – № 3. – P. 166–176.

142. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. – 3rd ed. – Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA), 2010. – 152 p.

143. Prediabetes, depressive and anxiety symptoms, and risk of type 2 diabetes: A community-based cohort study / S.S. Deschênes [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2016. – Vol. 89. – P. 85–90.

144. Predicting relapse after antidepressant withdrawal – a systematic review / I.M. Berwian [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2017. – Vol. 43. – № 3. – P. 426–437.

145. Predictors of impaired work functioning in employees with major depression in remission / G. de Vries [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 185. – P. 180–187.

146. Prophylactic efficacy of fluoxetine, escitalopram, sertraline, paroxetine, and concomitant psychotherapy in major depressive disorder: Outcome after long-term follow-up / E.D. Peselow [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2015. – Vol. 225. – № 3. – P. 680–686.

147. Psychosocial impairment and recurrence of major depression / D.A. Solomon [et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. – 2004. – Vol. 45. – № 6. – P. 423–430.

148. Quality of life following remission of mental disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / J.M. Rubio [et al.] // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74. – № 5. – P. e445–e450.

149. Quality of life in euthymic patients with unipolar major depressive disorder and bipolar disorder / Q. Bo [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2019. – Vol. 15. – P. 1649–1657.

150. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing / R Core Team. – Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2019. – v3.6.1.

151. Redefine statistical significance / D.J. Benjamin [et al.] // *Nature Human Behaviour*. – 2018. – Vol. 2. – № 1. – P. 6–10.

152. Relapse of major depression after complete and partial remission during a 2-year follow-up / L. Pintor [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2003. – Vol. 73. – № 3. – P. 237–244.

153. Relapse rates after psychotherapy for depression – stable long-term effects? A meta-analysis / C. Steinert [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 168. – P. 107–118.

154. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder / A.J. Rush [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2006. – Vol. 31. – № 9. – P. 1841–1853.

155. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR\*D report / A.A. Nierenberg [et al.] // *Psychological medicine*. – 2010. – Vol. 40. – № 1. – P. 41–50.

156. Residual symptoms in patients with partial versus complete remission of a major depressive disorder episode: patterns of painful physical symptoms in depression / E. Harada [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2016. – Vol. 12. – P. 1599–1607.

157. Response and remission criteria in major depression – A validation of current practice / M. Riedel [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2010. – Vol. 44. – № 15. – P. 1063–1068.

158. Restoring function in major depressive disorder: A systematic review / D.V. Sheehan [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 215. – P. 299–313.

159. Risk factors for relapse and recurrence of depression in adults and how they operate: A four-phase systematic review and meta-synthesis / J.E.J. Buckman [et al.] // *Clinical Psychology Review*. – 2018. – Vol. 64. – P. 13–38.

160. Robert C.P. *Introducing Monte Carlo methods with R: Use R!* / C.P. Robert, G. Casella. – New York: Springer, 2010. – 283 p.

161. Roiser J.P. Hot and cold cognition in depression / J.P. Roiser, B.J. Sahakian // *CNS Spectrums*. – 2013. – Vol. 18. – № 3. – P. 139–149.

162. Romera I. Remission and functioning in major depressive disorder / I. Romera, V. Perez, I. Gilaberte // *Actas Espanolas de Psiquiatria*. – 2013. – Vol. 41. – № 5. – P. 263–268.

163. Ronold E.H. Facing recovery: Emotional bias in working memory, rumination, relapse, and recurrence of major depression; an experimental paradigm conducted five years after first episode of major depression / E.H. Ronold, J. Joormann, Å. Hammar // *Applied Neuropsychology: Adult*. – 2019. – P. 1–12.

164. Sawamura J. Re-evaluation of the definition of remission on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale based on recovery in health-related quality of life in an observational post-marketing study / J. Sawamura, J. Ishigooka, K. Nishimura // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 14.

165. Seeing the signs: Using the course of residual depressive symptomatology to predict patterns of relapse and recurrence of major depressive disorder / F.E.A. Verhoeven [et al.] // *Depression and Anxiety*. – 02 2018. – Vol. 35. – № 2. – P. 148–159.

166. Sensitivity to change, discriminative performance, and cutoff criteria to define remission for embedded short scales of the Hamilton depression rating scale (HAMD) / J. Ballesteros [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2007. – Vol. 102. – № 1-3. – P. 93–99.

167. Social and occupational functioning impairment in patients in partial versus complete remission of a major depressive disorder episode. A six-month prospective epidemiological study / I. Romera [et al.] // *European Psychiatry*. – 2010. – Vol. 25. – № 1. – P. 58–65.

168. Standardized clinical outcome rating scale for depression for use in clinical practice / M. Zimmerman [et al.] // *Depression and Anxiety*. – 2005. – Vol. 22. – № 1. – P. 36–40.

169. Symptomatic recovery and social functioning in major depression / T.A. Furukawa [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2001. – Vol. 103. – № 4. – P. 257–261.

170. Systematic review of neurocognition and occupational functioning in major depressive disorder / V.C. Evans [et al.] // *Neuropsychiatry*. – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 97–105.

171. *Templ M. Simulation for data science with R: harness actionable insights from your data with computational statistics and simulations using R: Community experience distilled* / M. Templ. – Birmingham: Packt Publishing, 2016. – 379 p.

172. The Brief Assessment of Cognition In Affective Disorders (BAC-A): Performance of patients with bipolar depression and healthy controls / R.S.E. Keefe [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 166. – P. 86–92.

173. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature / K.M. Johnston [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 242. – P. 195–210.

174. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010) / P.E. Greenberg [et al.] // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76. – № 2. – P. 155–162.

175. The effect of prolonged duration of untreated depression on antidepressant treatment outcome / J.D. Bukh [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2013. – Vol. 145. – № 1. – P. 42–48.

176. The effect of remission status on work functioning in employed patients treated for major depressive disorder / D. Sarfati [et al.] // *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. – 2017. – Vol. 29. – № 1. – P. 11–16.



177. The effects of computerized cognitive control training on community adults with depressed mood / A.W. Calkins [et al.] // Behavioural and Cognitive Psychotherapy. – 2015. – Vol. 43. – № 5. – P. 578–589.

178. The interplay between emotional exhaustion, common mental disorders, functioning and health care use in the working population / M. Tuithof [et al.] // Journal of Psychosomatic Research. – 2017. – Vol. 100. – P. 8–14.

179. The Montgomery Åsberg and the Hamilton ratings of depression: A comparison of measures / T. Carmody [et al.] // European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. – 2006. – Vol. 16. – № 8. – P. 601–611.

180. The recovery index: A novel approach to measuring recovery and predicting remission in major depressive disorder / W.W. IsHak [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2017. – Vol. 208. – P. 369–374.

181. The relationship between social cognition and executive function in major depressive disorder in high-functioning adolescents and young adults / K. Förster [et al.] // Psychiatry Research. – 2018. – Vol. 263. – P. 139–146.

182. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression / B.T. Baune [et al.] // Psychiatry Research. – 2010. – Vol. 176. – № 2-3. – P. 183-189.

183. Translating the HAM-D into the MADRS and vice versa with equipercentile linking / S. Leucht [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2018. – Vol. 226. – P. 326–331.

184. Treatment of neurocognitive symptoms in unipolar depression: A systematic review and future perspectives / E. Salagre [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2017. – Vol. 221. – P. 205–221.

185. Trivedi M.H. Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment / M.H. Trivedi, T.L. Greer // Journal of Affective Disorders. – 2014. – Vols 152–154. – P. 19–27.

186. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey / ed. M.E. Maruish. – (3rd ed.). – Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2011. – 330 p.

187. VA/DoD clinical practice guideline for management of major depressive disorder (MDD). – Version 3.0. – Washington, DC: Department of Veteran Affairs and Department of Defense, 2016. – 173 p.

188. Wang Y. The equivalence between Mann—Whitney Wilcoxon test and score test based on the proportional odds model for ordinal responses / Y. Wang, L. Tian // 2017 4th International Conference on Industrial Economics System and Industrial Security Engineering (IEIS). – Kyoto, Japan: IEEE, 2017. – P. 1-5.

189. What does the HAMD mean? / S. Leucht [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2013. – Vol. 148. – № 2-3. – P. 243–248.

190. What does the MADRS mean? Equipercetile linking with the CGI using a company database of mirtazapine studies / S. Leucht [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2017. – Vol. 210. – P. 287–293.

191. What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder? / B. Bandelow [et al.] // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2006. – Vol. 67. – № 9. – P. 1428–1434.

192. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates / World Health Organization. – Geneva, 2017.

193. World Health Organization. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision) [Electronic resource]. – Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (Accessed: 17.04.2019).

194. Zimmerman 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 / M. Zimmerman, I. Chelminski, M. Posternak // The Journal of Nervous and Mental Disease. – 2004. – Vol. 192. – № 9. – P. 595–601.

195. Zimmerman 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 / M. Zimmerman, I. Chelminski, M. Posternak // International Clinical Psychopharmacology. – 2004. – Vol. 19. – № 1. – P. 1–7.

196. Zimmerman M. Defining remission on the Montgomery-Asberg depression rating scale / M. Zimmerman, M.A. Posternak, I. Chelminski // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – № 2. – P. 163–168.

197. Zimmerman M. 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 / M. Zimmerman, M.A. Posternak, I. Chelminski // *Journal of Psychiatric Research*. – 2004. – Vol. 38. – № 6. – P. 577–582.

198. Zimmerman M. Implications of using different cut-offs on symptom severity scales to define remission from depression: / M. Zimmerman, M.A. Posternak, I. Chelminski // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2004. – Vol. 19. – № 4. – P. 215–220.

199. Zimmerman M. Is the cutoff to define remission on the Hamilton Rating Scale for Depression too high? / M. Zimmerman, M.A. Posternak, I. Chelminski // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 2005. – Vol. 193. – № 3. – P. 170–175.

200. Zwart P.L. de. Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: a systematic review / P.L. de Zwart, B.F. Jeronimus, P. de Jonge // *Epidemiology and psychiatric sciences*. – 2018. – P. 1–19.

201. Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Diseases. (in Chinese) CCMD-3). – Third edition. – Jinan: Shandong Science and Technology Press, 2001. – 100 p.

202. Walesiak M. Uogólniona miara odległości GDM w statystycznej analizie wielowymiarowej z wykorzystaniem programu R / M. Walesiak, Uniwersytet Ekonomiczny (Wrocław), Wydawnictwo. – Wrocław: Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego, 2016. – 168 p.

**Appendix A (informative) Proposed changes to standards of care for major depressive disorder**

Table A.1: Proposed changes in drug provision for recurrent depression patients

Drugs	ATC' frequency	Daily mean dose of inpatient	Daily mean dose of outpatient	Daily mean dose of remission
Amitriptyline	0,21	200	150	100
Imipramine	0,21	200	150	100
Clomipramine	0,21	200	150	100
Maprotiline	0,21	100	100	100
Paroxetine	0,32	20	20	20
Sertraline	0,32	150	100	50
Fluvoxamine	0,32	300	100	100
Fluoxetine	0,32	40	20	20
Citalopram	0,32	40	30	30
Escitalopram	0,32	20	20	20
Mirtazapine	0,47	45	45	45
Duloxetine	0,47	120	60	60
Venlafaxine	0,47	150	150	75
Milnacipran	0,47	100	100	100
Mianserin	0,47	90	60	60
Agomelatine	0,47	50	50	50
Tianeptine	0,47	37,5	37,5	37,5
Trazodon	0,47	600	450	150
Vortioxetine	0,47	10	10	10
Lamotrigine	0,10	100	100	100
Lithium carbonate	0,10	800	800	800
Olanzapine	0,04	10	10	10
Quetiapine	0,04	300	200	200
Aripiprazole	0,06	10	10	10
Risperidone	0,06	2	2	2
Cariprazine	0,06	3	3	3
Biperiden	0,02	6	6	6
Trihexyphenidyl	0,02	6	6	6

### Continuation of Appendix A

Table A.2: Proposed changes of medical measures for diagnostics of disease, condition of patients with recurrent depression

Service	Inpatient (frequency (multiplicity))	Outpatient (frequency (multiplicity))	Remission (frequency (multiplicity))
Primary reception (examination, consultation) of a neurologist	0,01 (1)	0,01 (1)	0,01 (1)
Primary reception (examination, consultation) of a psychotherapist	0,15 (1)	–	0,21 (1)
Primary reception (examination, consultation) of a psychiatrist	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Primary reception (examination, consultation) of a general practitioner	0,01 (1)	0,01 (1)	0,01 (1)
Primary appointment (examination, consultation) of a functional diagnostics physician	0,01 (1)	0,01 (1)	0,01 (1)
Primary reception (examination, consultation) of a medical psychologist	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Carrying out the Wassermann reaction (RW)	1 (1)	–	–
General (clinical) blood test detailed	1 (1)	0,26 (1)	–
Biochemical general therapeutic blood test	1 (1)	0,05 (1)	–
Urinalysis general	1 (1)	0,1 (1)	–
Decoding, description and interpretation of electrocardiographic data	0,38 (1)	0,38 (1)	–
Registration of an electrocardiogram	0,38 (1)	0,38 (1)	–
Electroencephalography	0,01 (1)	0,01 (1)	–
Rheoencephalography	0,01 (1)	0,01 (1)	–
Testological psychodiagnostic examination	1 (1)	1 (1)	1 (1)

### Continuation of Appendix A

Table A.3: Proposed changes of medical services for treatment of the disease, condition and control over treatment of patients with recurrent depression

Study	Inpatient (frequency (multiplicity))	Outpatient (frequency (multiplicity))	Remission (frequency (multiplicity))
Repeated reception (examination, consultation) of a psychiatrist	1 (12)	1 (3)	1 (3)
Repeated reception (examination, consultation) of a psychotherapist	0,15 (9)	–	0,21 (9)
Repeated reception (testing, consultation) of a medical psychologist	0,15 (10)	–	0,21 (10)
Repeated reception (examination, consultation) of a neurologist	0,01 (2)	0,01 (1)	0,01 (1)
Repeated reception (examination, consultation) of the doctor of functional diagnostics	0,01 (2)	0,01 (1)	0,01 (1)
Reception (examination, consultation) of a general practitioner	0,01 (2)	0,01 (1)	0,01 (1)
Intramuscular injection	0,7 (10)	–	–
Intravenous drug administration	0,7 (10)	–	–
Urinalysis general	0,1 (1)	0,1 (1)	0,1 (1)
Blood lithium test	0,1 (4)	0,1 (4)	0,1 (2)
The study of blood alanine aminotransferase activity	0,2 (2)	0,2 (2)	0,2 (1)
The study of the level of total protein in the blood	0,2 (2)	0,2 (2)	0,2 (1)
The study of aspartate aminotransferase activity in the blood	0,2 (2)	0,2 (2)	0,2 (1)
The study of the level of total bilirubin in the blood	0,2 (2)	0,2 (2)	0,2 (1)

Continuation of Table A.3

Study	Inpatient (frequency (multiplicity))	Outpatient (frequency (multiplicity))	Remission (frequency (multiplicity))
The study of gamma-glutamyltransferase activity in the blood	0,2 (2)	0,2 (2)	0,2 (1)
Blood glucose test	0,55 (2)	0,55 (2)	0,55 (1)
Blood Triglyceride Test	0,5 (2)	0,5 (2)	0,5 (1)
The study of prolactin levels in the blood	0,08 (1)	0,08 (1)	0,08 (1)
The study of alkaline phosphatase activity in the blood	0,2 (2)	0,2 (2)	0,2 (1)
General (clinical) blood test detailed	0,26 (2)	0,26 (2)	0,26 (1)
Decoding, description and interpretation of electrocardiographic data	0,38 (1)	0,38 (1)	0,38 (1)
Registration of an electrocardiogram	0,38 (1)	0,38 (1)	0,38 (1)
Electroencephalography	0,01 (1)	0,01 (1)	0,01 (1)
Rheoencephalography	0,01 (1)	0,01 (1)	0,01 (1)
Psychological adaptation	0,15 (10)	–	0,21 (10)
Psychotherapy	0,15 (10)	–	0,21 (10)

**Appendix B (informative) Used prices for drugs and services in  
pharmacoeconomic analysis**

Table B.1: Used drug prices in pharmacoeconomic analysis

Drug	Price, rub.	Dosage, mg	Number of tablets / ampoules, pcs	Quantity per pack
N-carbamoylmethyl-4-phenyl-2-pyrrolidone	870,13	100,0	10	3
Agomelatine	2542,65	25,0	14	7
Alimemazine	814,75	5,0	25	2
Alprazolam	825,00	1,0	10	5
Amisulpride	3644,83	200,0	10	3
Amitriptyline	35,63	25,0	50	1
Aripiprazole	3416,25	15,0	15	2
Acetylamino-succinic acid	3771,94	250,0	10	3
Acetylcarnitine	570,00	295,0	10	6
Biperiden	184,00	2,0	20	5
Bromo dihydrochloro phenylbenzodiazepine	133,60	2,5	10	5
Valproic acid	163,72	500,0	10	3
Venlafaxine	1119,20	75,0	14	2
Vinpocetine	542,69	10,0	15	6
Vortioxetine	2283,36	20,0	14	2
Haloperidol	47,82	5,0	25	2
Gamma Aminobutyric Acid	201,89	250,0	10	10
Hydrazinocarbonylmethyl bromophenyl dihydrobenzodiazepine	650,00	50,0	30	1
Hydroxyzine	230,46	25,0	25	1
Ginkgo biloba leaf extract	641,22	40,0	15	6
Ginkgo bilobate leaves	641,22	40,0	15	6
Glycine	53,94	250,0	10	3
Glutamic acid	83,71	250,0	60	1
Hopantenic acid	316,27	250,0	50	1
Deanol Aceglumate	442,70	200,0	100	1
Diazepam	18,80	5,0	20	1
Doxylamine	318,26	15,0	10	3
Duloxetine	1968,74	60,0	14	2
Ziprasidone	6000,00	80,0	10	3
Zolpidem	3326,00	10,0	10	2
Zopiclone	194,83	7,5	20	1
Zuclopentixol	311,52	25,0	50	1



Continuation of Table B.1

Drug	Price, rub.	Dosage, mg	Number of tablets / ampoules, pcs	Quantity per pack
Idebenone	1123,93	45,0	10	6
Imipramine	286,02	25,0	50	1
Carbamazepine	221,05	400,0	10	5
Cariprazine	7990,00	4,5	7	4
Quetiapine	10748,40	400,0	10	6
Clozapine	1325,00	100,0	10	5
Clomipramine	561,08	75,0	10	2
Clonazepam	77,20	2,0	10	3
Lamotrigine	1858,41	100,0	10	3
Levetiracetam	3260,30	1000,0	10	6
Levomepromazine	159,14	25,0	50	1
Lithium carbonate	130,61	300,0	10	5
Lorazepam	131,59	1,0	25	1
Maprotiline	68,60	25,0	10	10
Mianserin	1170,44	30,0	10	2
Midazolam	253,00	5,0	1	10
Milnacipran	2413,83	50,0	14	4
Mirtazapine	1296,63	45,0	10	3
Nicotinoyl gamma-aminobutyric acid	113,55	50,0	30	1
Nitrazepam	38,72	5,0	10	2
Oxazepam	62,16	10,0	10	5
Oxcarbazepine	1193,72	600,0	10	5
Olanzapine	2359,34	10,0	7	4
Paliperidone	8893,73	9,0	7	4
Paroxetine	1685,20	20,0	10	10
Periciazine	178,80	10,0	10	5
Perphenazine	299,35	10,0	10	5
Pipofesin	537,93	25,0	250	1
Piracetam	77,80	1200,0	20	1
Piracetam + Cinnarizine	243,50	425,0	10	6
Livestock cortex polypeptides	1079,00	10,0	10	1
Promazin	758,15	25,0	10	5
Risperidone	1172,25	4,0	10	6
Sertindole	6774,23	20,0	14	2
Sertraline	973,86	100,0	14	2
Sulpiride	200,77	200,0	10	3
Tianeptine	1084,83	12,5	30	1
Tiaprid	985,02	100,0	10	2
Thiopropazine	–	10,0	10	2
Thioridazine	525,68	25,0	25	4
Topiramate	1996,30	100,0	60	1

Continuation of Table B.1

Drug	Price, rub.	Dosage, mg	Number of tablets / ampoules, pcs	Quantity per pack
Trazodon	790,16	150,0	10	2
Trihexyphenidyl	63,61	2,0	10	5
Trifluoperazin	53,23	5,0	100	1
Fluvoxamine	2082,23	100,0	15	2
Flunitrazepam	–	1,0	30	1
Fluoxetine	108,86	20,0	15	2
Flupentixol	908,74	5,0	100	1
Fluphenazine	302,16	25,0	5	1
Fonturacetam	1273,50	100,0	10	5
Chlordiazepoxide	486,70	10,0	25	2
Chlorpromazine	208,24	100,0	10	1
Chlorprotixen	435,54	50,0	50	1
Citalopram	2001,13	40,0	14	2
Escitalopram	2115,95	20,0	14	2
Ethyl Methyl Hydroxypyridine Succinate	564,00	250,0	10	4

### Continuation of Appendix B

Table B.2: Used price for the services provided in the pharmacoeconomic analysis

Service	Cost, rub.
Biochemical general therapeutic blood test	1040
Urinalysis general	250
Art therapy	700
Intravenous drug administration	250
Intramuscular injection	200
Exposure to visible radiation through a visual analyzer (color pulse therapy)	900
Local darsonvalization for diseases of the central nervous system and brain	450
Blood glucose test	250
Blood lithium test	700
The study of the level of total protein in the blood	200
A study of the level of total bilirubin in the blood	250
A study of prolactin levels in the blood	505
Blood Triglyceride Test	250
General (clinical) blood test detailed	400
The study of blood alanine aminotransferase activity	200
The study of aspartate aminotransferase activity in the blood	200
The study on of gamma-glutamyltransferase activity in the blood	185
The study of alkaline phosphatase activity in the blood	195
Primary appointment (examination, consultation) of a functional diagnostics physician	900
Repeated reception (examination, consultation) of the doctor of functional diagnostics	700
Primary reception (examination, consultation) of a neurologist	800
Repeated reception (examination, consultation) of a neurologist	700

Continuation of Table B.2

Service	Cost, rub.
Primary reception (examination, consultation) of a psychiatrist	800
Reception (examination, consultation) of a psychiatrist	700
Primary reception (examination, consultation) of a psychotherapist	900
Repeated reception (examination, consultation) of a psychotherapist	800
Primary reception (examination, consultation) of a general practitioner	800
Repeated reception (examination, consultation) of a general practitioner	700
Reception (examination, consultation) of a physiotherapist	1000
Primary reception (examination, consultation) of a medical psychologist	1100
Repeated reception (testing, consultation) of a medical psychologist	1000
Carrying out the Wassermann reaction (RW)	320
Psychological adaptation	900
Psychotherapy	900
Decoding, description and interpretation of electrocardiographic data	100
Registration of an electrocardiogram	450
Rheoencephalography	600
Testological psychodiagnostic examination	1100
Electrosleep	500
Electrophoresis of drugs for diseases of the central nervous system and brain	350
Electroencephalography	700