

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДИНАМИКИ ДЕПРЕССИЙ ПРИ УНИПОЛЯРНОМ (РЕКУРРЕНТНОМ) И БИПОЛЯРНОМ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

С. И. Андрушкявичус

Республиканская Вильнюсская психиатрическая больница, Литва

Изучение закономерностей течения аффективных расстройств является одним из приоритетных научно-исследовательских направлений в области аффективной патологии. По мнению ряда исследователей, формирование биполярного течения следует рассматривать как показатель углубления патологического процесса (2, 4). По мере его развития происходит нарастание тяжести и частоты депрессий, появляются первые маниакальные состояния, которые, в соответствии с континуальной моделью J.Court (5), представляют собой лишь более тяжелый по сравнению с депрессией патофизиологический уровень поражения и часто развиваются компенсаторно через инверсию фазы. Течение заболевания становится автономным, подчиняясь только внутренним законам патологических взаимодействий, что происходит вследствие истощения компенсаторных возможностей биоритмической системы (3).

Данное исследование является продолжением опубликованной ранее работы о хронобиологических особенностях циркулярных депрессий, в которой изложены также основные методические принципы исследования (1). **Цель** настоящего раздела исследования – сравнительное изучение суточной динамики параметров спектрального анализа variability сердечного ритма при психофармакотерапии депрессий в дифференцированном соотношении с типом течения аффективного заболевания.

Материал и методы исследования

Обследованы 48 пациентов (22 муж. и 26 жен.). Средний возраст $46,9 \pm 1,7$ года. Всем в соответствии с критериями ICD-10 диагностирована депрессия (F31.3–31.4, F33.0–33.2). В целях обеспечения диагностической надежности отнесения изучаемых состояний к биполярному аффективному либо к рекуррентному депрессивному расстройству в исследование включались только повторные депрессивные фазы. Терапевтический курс определялся применением циталопрама (20–60 мг/сут), либо

миртазапина (30–45 мг/сут), вне зависимости от принадлежности депрессии к биполярному или униполярному депрессивному вариантам заболевания. Весь массив был разделен на 2 группы (табл. 1). Первую группу составил 21 пациент с рекуррентным депрессивным расстройством. Во вторую группу вошли 27 пациентов с биполярным аффективным расстройством. Тяжесть депрессии оценивалась по Шкале депрессии Hamilton (HAM-D-17) (7), уровень тревоги – по Шкале тревоги Hamilton (HAMA) (6). Изучалась вариабельность сердечного ритма с использованием спектрального анализа (8). Обследование проводилось в 1, 7, 13, 19 часов при поступлении в стационар, в конце 1 недели терапии, в конце 3 недели и при выписке. Степень фазового сдвига на суточной кривой, и соответственно, глубина хронобиологических нарушений в группах определялась при помощи сравнения величин отношения параметров: 7.00/13.00, 13.00/19.00, 19.00/1.00, 7.00/1.00. Контрольную группу составили 15 психически здоровых лиц (средний возраст $44,9 \pm 2,4$ года), обследованных в те же временные интервалы.

Результаты исследования обрабатывались при помощи компьютерной статистической программы SPSS 11.0. Статистическая обработка данных включала: вычисление t-критерия Стьюдента, применение критерия χ^2 для сопоставления ранжированных показателей.

Результаты

На начальном этапе исследования наблюдалась десинхронизация циркадианных ритмов исследуемых показателей и ритма сна-бодрствования, что проявлялось в смещении фаз в сторону более ранних часов суток (рис. 1, табл. 2, 3).

В I группе как в диапазоне LF, так и в HF-диапазоне на протяжении всех суток наблюдалось ослабление мощности спектра. Во II группе мощность спектра в диапазоне LF усиливалась утром и ночью, ослабевала днем и вечером; в HF-диапазоне усиле-

Таблица 1

Групповая характеристика		
Клинико-демографические признаки	I группа Рекуррентное депрессивное расстройство	II группа Биполярное аффективное расстройство
N	21	27
Тяжесть депрессии по HAMD-17, баллы (M±m)	31,3±1,3	29,7±1,2
Уровень тревоги по НАМА, баллы (M±m)	27,1±1,3	23,6±1,4
Пол: женщины, n (%)	15 (71)	11 (41)
мужчины	6 (29)*	16 (59)*
Возраст, годы (M±m)	45,3±2,4	48,2±2,3
Тип депрессии: тоскливый, n (%)	2 (10)	2 (7)
тосливо-тревожный	11 (52)	13 (48)
тревожный	3 (14)	5 (19)
тосливо-апатический	5 (24)	7(26)
Длительность заболевания, годы (M±m)	8,1±1,4	10,6±1,5
Номер текущего эпизода, (M±m)	3,4±0,6**	6,1±0,7**
Сезон поступления в стационар:		
осень-зима, n(%)	12 (57)	17 (63)
весна-лето	9 (43)	10 (37)
Антидепрессант: мirtазапин, n (%)	9 (43)	18 (67)
циталопрам	12 (57)	9 (33)

Примечания: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Таблица 2

Параметры мощности спектра в диапазоне LF до начала курса терапии (нормированные единицы)				
Группы	7.00 M±m	13.00 M±m	19.00 M±m	1.00 M±m
I гр.(n=21)	40,05±5,49**	36,10±5,99	42,57±5,57	42,95±5,37*
II гр.(n=27)	58,70±4,09**	46,30±3,65	44,15±3,17	57,07±4,30*

Примечания: * - $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (при сопоставлении I и II группы).

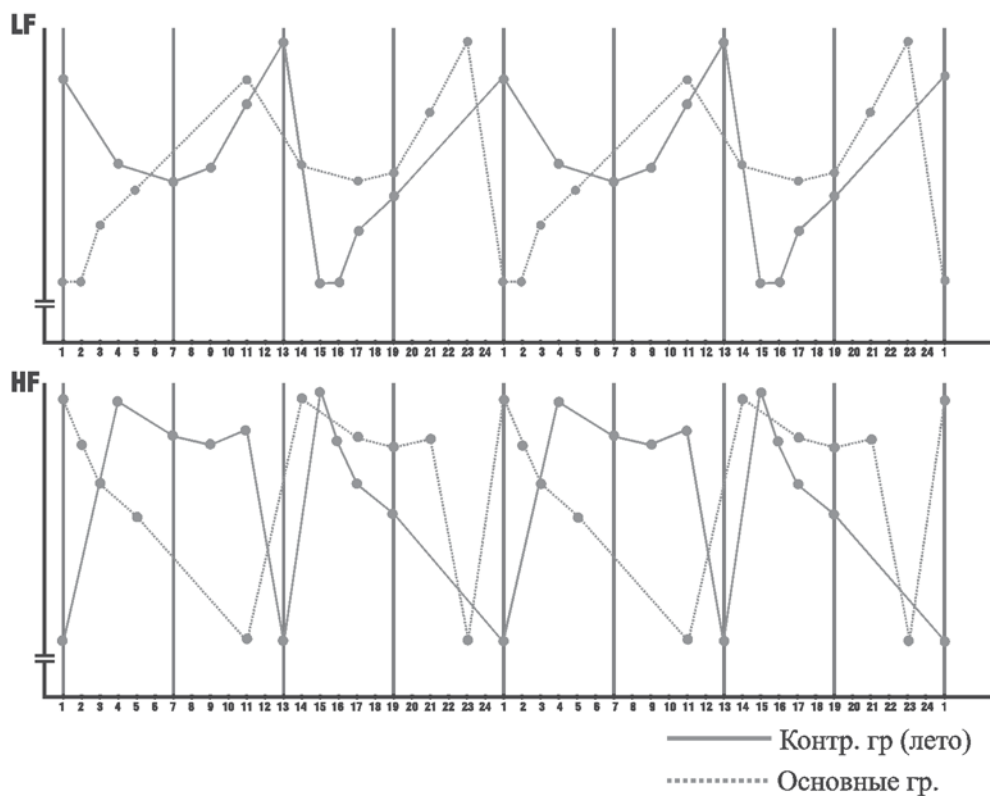


Рис. 1. Усредненное положение суточной кривой изменения параметров спектрального анализа variability сердечного ритма на начальном этапе

Таблица 3

Параметры мощности спектра в диапазоне HF до начала курса терапии (нормированные единицы)				
Группы	7.00 М±m	13.00 М±m	19.00 М±m	1.00 М±m
I гр.(n=21)	38,81±3,87	38,48±4,87	37,00±3,81	37,81±3,86
II гр.(n=27)	32,37±3,09	43,26±3,14	42,56±2,47	34,67±3,30

ние спектра отмечено в дневные и вечерние часы, ослабление – в утренние и ночные. Фазовый сдвиг исследуемых ритмов в направлении ранних часов суток утром и ночью был более выраженным в I группе, днем – во II.

К концу 1 недели терапии в I группе увеличение отрицательного сдвига фаз исследуемых ритмов отмечено днем и вечером, во II группе – утром и ночью. Параметры мощности спектра после 1 недели терапии отражены в табл. 4, 5.

К концу 3 недели в I группе наблюдалось более замедленное снижение уровня тревоги ($p<0,01$). Происходила частичная ресинхронизация исследуемых ритмов и цикла сна-бодрствования, в утренние и дневные часы более выраженная в I группе, в вечерние и ночные – во II (рис. 2, табл. 6, 7).

При выписке из стационара отрицательный фазовый сдвиг сохранялся, более выраженный утром и ночью в I группе; днем – во II (рис. 2, табл. 8, 9). По сравнению с контрольной группой параметры мощности спектра в LF-диапазоне в I группе сви-

Таблица 4

Параметры мощности спектра в диапазоне LF после 1 недели терапии (нормированные единицы)				
Группы	7.00 М±m	13.00 М±m	19.00 М±m	1.00 М±m
I гр.(n=21)	53,62±4,68	48,43±5,39	43,00±4,89	53,81±4,66
II гр.(n=27)	49,78±4,84	50,74±3,80	54,19±3,85	57,11±3,72

Таблица 5

Параметры мощности спектра в диапазоне HF после 1 недели терапии (нормированные единицы)				
Группы	7.00 М±m	13.00 М±m	19.00 М±m	1.00 М±m
I гр.(n=21)	35,95±3,60	38,76±3,85	42,57±4,00	33,86±3,17
II гр.(n=27)	41,15±4,09	38,30±3,13	37,37±3,24	35,22±3,47

Таблица 6

Параметры мощности спектра в диапазоне LF после 3 недели терапии (нормированные единицы)				
Группы	7.00 М±m	13.00 М±m	19.00 М±m	1.00 М±m
I гр.(n=18)	39,67±4,51	43,33±5,18	39,83±5,29	36,78±4,90***
II гр.(n=26)	50,42±3,74	51,27±4,43	49,15±3,64	55,15±3,57***

Примечания: *** - $p<0,001$ (при сопоставлении I и II группы).

Таблица 7

Параметры мощности спектра в диапазоне HF после 3 недели терапии (нормированные единицы)				
Группы	7.00 М±m	13.00 М±m	19.00 М±m	1.00 М±m
I гр.(n=18)	42,78±3,64	38,61±4,33	40,39±4,06	46,56±4,56
II гр.(n=26)	37,85±2,50	37,65±3,39	40,23±3,16	38,04±3,88

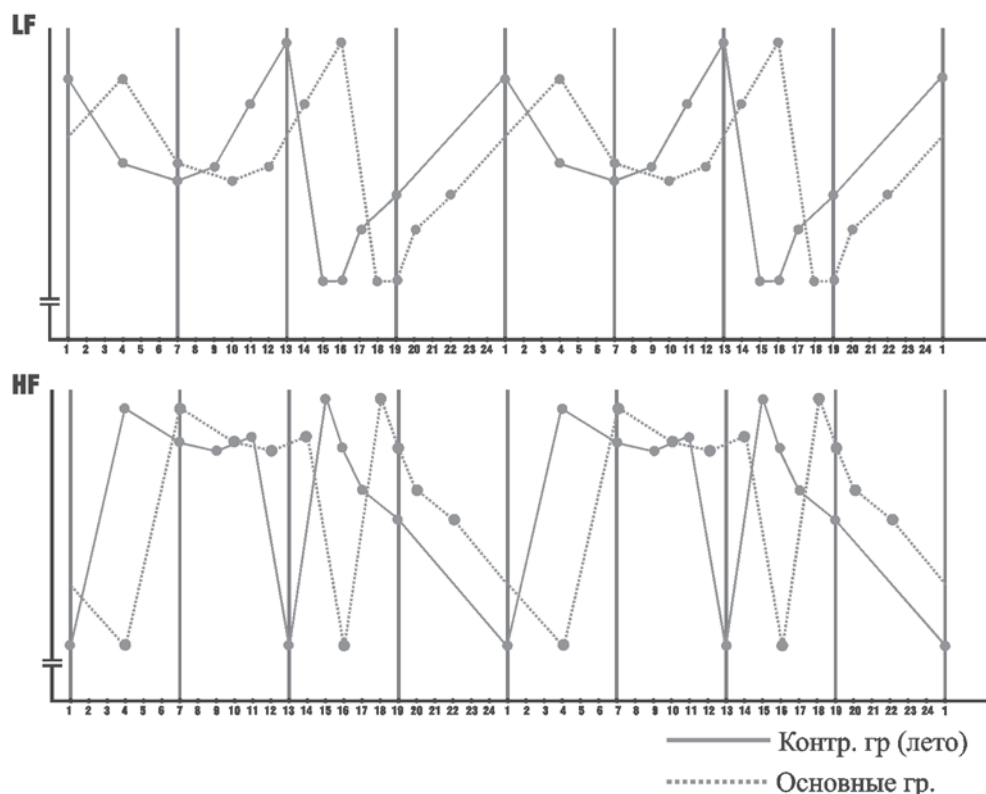


Рис. 2. Усредненное положение суточной кривой изменения параметров спектрального анализа вариабельности сердечного ритма к концу 3 недели терапии

Таблица 8

Параметры мощности спектра в диапазоне LF при выписке из стационара (нормированные единицы)

Группы	7.00 M±m	13.00 M±m	19.00 M±m	1.00 M±m
I гр.(n=21)	51,24±5,36	49,57±3,70	33,67±4,25***	43,95±4,78**
II гр.(n=27)	50,44±4,12	51,44±3,90	53,07±3,80***	60,74±3,16**
Контр.гр.	49,61±2,52	52,30±2,52	49,63±2,53	47,82±2,52

Примечания: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ (при сопоставлении I и II группы).

детельствовали об ее усилении в утренние часы и ослаблении в дневные, вечерние, ночные; во II группе усиление мощности спектра наблюдалось на протяжении всех суток, за исключением 13-часовых показателей.

В диапазоне HF в I группе спектральная мощность была ослаблена в утренние, дневные и ночные часы, вечером отмечено некоторое ее усиление. Во II группе ослабление мощности спектра констатировалось на протяжении всех суток.

При этом важно отметить, что при выписке две выделенные группы пациентов не имели значимых различий между собой по показателям HAM-D-17 (табл. 10) при существенной редукции симптоматики в обеих группах. Показатели тревоги (по НАМА) оказались достоверно ниже во второй группе наблюдений (табл. 11).

Выводы

Выявленные изменения относительно независимы от применяемой терапии; некоторые особенности влияния циталопрама и ремерона требуют специального анализа и в данной работе не рассматриваются.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о различиях функционального состояния регуляторных центров сердечно-сосудистой системы, проявлений хронобиологических нарушений и их изменений в процессе терапии у депрес-

сивных больных рекуррентным депрессивным и биполярным аффективным расстройством.

В обеих группах наблюдалось рассогласование циркадианного ритма исследуемых параметров и цикла сна-бодрствования. Отрицательный фазовый сдвиг при рекуррентном депрессивном расстройстве был более выражен утром и ночью, при биполярном аффективном расстройстве – днем и вечером.

К концу 1 недели терапии параллельно с редукцией депрессивной симптоматики отмечалась тенденция к ресинхронизации у больных с рекуррентными депрессиями в вечерние и ночные часы, у пациентов с биполярным аффективным расстройством – утром и ночью.

На этапе выписки из стационара (при очевидном выраженном улучшении, подтверждаемом показателями шкал депрессии и тревоги Гамильтона) отрицательный фазовый сдвиг сохранялся, более выраженный утром и ночью у пациентов с рекуррентными депрессиями, днем – при биполярном аффективном расстройстве.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что при депрессиях нарушены центральные механизмы, синхронизирующие циркадианские ритмические процессы. Это проявляется в своеобразной невосприимчивости к имеющим важное регулирующее значение внешним факторам, таким как интенсивность непрерывного освещения. Для депрессий в рамках биполярного аффективного расстройства, при сравнении с таковыми при рекуррентном депрессивном расстройстве, характерны изначально более выраженные циркадианские десинхронизационные проявления в дневные и вечерние часы, которые сохраняются, несмотря на положительную терапевтическую динамику. Данный факт свидетельствует о более глубоких системных хронобиологических нарушениях при биполярном расстройстве.

Таблица 9

Параметры мощности спектра в диапазоне HF при выписке из стационара (нормированные единицы)

Группы	7.00 M±m	13.00 M±m	19.00 M±m	1.00 M±m	7/13	13/19	19/1	7/1
I гр.(n=21)	34,67±3,10	38,76±2,94	43,10±2,89	39,48±3,42	0,89	0,90	1,09	0,88
II гр.(n=27)	35,19±2,71	38,00±3,35	36,22±3,13	32,70±3,37	0,93	1,05	1,11	1,08
Контр.гр.	43,00±2,31	40,82±2,40	42,43±2,41	44,31±2,41	1,05	0,96	0,96	0,97

Таблица 10

Изменение суммарного балла HAM-D-17

Группы	Поступление	1-я неделя	3-я неделя	Выписка
I группа (n=21)	31,3±1,3	19,9±1,7	14,4±1,7	10,6±1,9
II группа (n=27)	29,7±1,2	19,9±1,6	10,1±1,5	6,4±0,9

Таблица 11

Изменение суммарного балла НАМА

Группы	Поступление	1-я неделя	3-я неделя	Выписка
I группа (n=21)	27,1±1,3	17,9±1,5	12,9±1,5**	9,2±1,6*
II группа (n=27)	23,6±1,4	15,0±1,5	7,6±1,3**	5,0±0,8*

Примечания: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ (при сопоставлении I и II группы).

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрушкявичус С.И. Циркадианные изменения параметров вегетативной активности при депрессиях // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005. – Т. 15, № 3. – С. 11–15.
2. Гуревич З.П., Исаков М.П., Харичев В.В. Об отдаленном прогнозе течения маниакально-депрессивного психоза // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1985. – Вып. 4. – С. 550–556.
3. Мосолов С.Н. Хронобиологические аспекты нормотимического действия антиконвульсантов и солей лития. Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. С.Н.Мосолова. – М., 2002. – С. 345–355.
4. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. – Л., 1988. – 264 с.
5. Court J.H. The continuum model as a resolution of paradoxes in manic-depressive psychosis // Br. J. Psychiatry. – 1960. – Vol. 120. – P. 133–141.
6. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br. J. Med. Psychol. – 1959. – Vol. 32. – P. 50–55.
7. Hamilton M. A rating scale for depression // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1960. – N 23. – P. 56–62.
8. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.

CHRONOBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THERAPEUTIC DYNAMICS IN UNIPOLAR (RECURRENT) AND BIPOLAR DEPRESSION

S. I. Andruskevicius

Material: 48 patients with depression (F 31.3-31.4, F 33.0-33.2). Mean age of subjects $46,9 \pm 1,7$ years. Group I consisted of 21 patients with recurrent depressive disorders, and Group II included 27 patients with bipolar affective disorders. Spectral analysis was used for measuring the variability of the heart rhythm. Measurements were taken at 1.00 a.m., 7.00 a.m., 1.00 p.m. and 7.00 p.m. in newly admitted patients, at the end of the first week of treatment with antidepressants, at the end of week

three of treatment and at discharge from the hospital. Controls were presented by 15 mentally healthy persons (mean age $44,9 \pm 2,4$ years). Depressive patients diagnosed as bipolar affective disorder had more pronounced circadian desynchronization problems in daytime and in the evening that persisted in the course of positive therapeutic dynamics. This fact suggests presence of a more profound systemic chronobiological disorder in bipolar disorder.