

Д.Г. Покровский, А.К. Зиньковский, А.А. Михайленко

ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

ГОУ ВПО Тверская ГМА МЗ РФ

С целью выявления клинико-патобиохимических и иммунологических аспектов терапевтически резистентных депрессий обследованы 180 больных с реактивными и эндогенными депрессиями. По результатам тимоаналептической терапии пациенты разделились на респондеров, обнаруживших положительную динамику, и нонреспондеров, у которых значимых позитивных сдвигов в процессе терапии не отмечено. Клинические исследования соответствовали критериям МКБ-10, дополнены шкалой депрессии М. Гамильтона. Параклинические исследования включали оценку лейкоцитарной формулы клинического анализа крови и изучение фосфолипидного спектра цельной крови методом тонкослойной проточной хроматографии. Получены данные о значимом повышении содержания фосфатидилсеринов, фосфатидилэтаноламинов и снижении содержания фосфатидилхолинов в цельной крови больных с психогенными и эндогенными терапевтически резистентными депрессиями, что предполагает определенную патобиохимическую эквивалентность терапевтически резистентных депрессий при различных по генезу психических расстройствах. Выявленные особенности клинического анализа крови у резистентных депрессивных пациентов свидетельствуют о дефекте фагоцитарного звена иммунной системы. Полученные данные могут оказаться информативными как маркеры терапевтической резистентности для формирования адекватной лечебной стратегии.

Ключевые слова: депрессия, фосфолипиды, иммунитет

Исследования последних лет прогнозируют дальнейший постоянный рост депрессивных состояний, чему закономерно способствуют ряд клинически и социально значимых факторов [11]. При этом показано, что такие актуальные клинические параметры, как нозологическая принадлежность, особенности течения депрессии, закономерности синдрообразования, преморбидная характеристика, способны объяснить только 40–45% вариабельности оценок курсовой эффективности терапии антидепрессантами, а 30–35% информации обеспечивают физиологические, эндокринные, биохимические и фармакокинетические механизмы [10]. Так, в современных исследованиях выявлены значимые нарушения липидного обмена, связанные с изменениями перекисного окисления липидов при депрессивных состояниях [1]. При этом в ряде работ показано, что для аффективных расстройств различных нозологических форм характерны повышение концентрации кортизола, количества лимфоцитов, имеющих рецепторы к некоторым медиаторам центральной нервной системы [2, 5, 6]. Полученные данные имеют высокую научную ценность и показывают необходимость дальнейших исследований биологических коррелятов депрессий и их терапевтически резистентных форм для прогнозирования успешности антидепрессантной терапии.

Методика. Обследованы 180 больных с депрессией различной нозологической принадлежности в возрасте от 18 до 55 лет (в среднем – $32 \pm 2,5$ года). В соответствии с принятой в отечественной и зарубежной психиатрии систематикой были выделены две группы пациентов: первую составили больные с психогенными депрессиями (84 пациента), вторую – больные с эндогенными депрессиями (96 пациентов). По результатам антидепрессантной терапии пациенты разделились на респондеров, обнаруживших отчетливую положительную динамику, и нонреспондеров, у которых значимых позитивных сдвигов в процессе терапии выявлено не было.

В работе использованы клинический метод, включавший изучение особенностей развития депрессивной фазы и ее психопатологической структуры, наличие и выраженность коморбидных расстройств в соответствии с критериями МКБ-10; клинико-катamnестический метод, включавший проспективное клинико-катamnестическое наблюдение и психометрический метод, включавшийся в оценку тяжести депрессивной симптоматики по шкале депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression – HAM-D). Параклинические исследования включали оценку лейкоцитарной формулы клинического анализа крови и биохимические исследования цельной крови методом тонкослойной проточной хроматографии 4.

Результаты. Как показали проведенные исследования, клинические картины у больных с психогенными депрессиями (респондеров и нонреспондеров) существенно отличаются. Так, у респондеров, представленных больными с кратковременными и пролонгированными психогенными реакциями, депрессивное состояние формировалось вследствие острых преходящих психотравмирующих ситуаций, относившихся преимущественно к разряду семейно-личностных и производственных. Сравнительный анализ синдромальной структуры показал, что наиболее часто выявлялись депрессивная и тревожно-депрессивная синдромальные формы депрессивных расстройств, составивших 55% в группе респондеров. Выраженность депрессивных проявлений по шкале Гамильтона составила в среднем $25,5 \pm 2,2$ балла.

У терапевтически резистентных депрессивных (ТРД) больных, нонреспондеров, представленных лицами с дистимией, при анализе психогенных факторов, обусловивших возникновение депрессивного состояния, обращала на себя внимание многофакторность воздействия – сочетание различных психотравмирующих факторов при объективной неразрешимости психотравмирующих обстоятельств. Депрессивная триада у нон-

респондеров имела дисгармоничный характер. При этом наиболее часто (48% – соматизированная дистимия) в клинической картине выявлялась стойкая взаимосвязь между апатической и нарастающей астенической симптоматикой, адресованной к телесным органам и системам. Периодические обострения редуцированных депрессивных расстройств проявлялись частыми тревожными атаками, протекавшими с массивной вегетативной симптоматикой: чувством нехватки воздуха, тошнотой, головокружением, тремором, абдоминальным дискомфортом. Выраженность депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона составила в среднем $19,0 \pm 2,1$ балла, что в 1,3 раза ниже, чем у респондеров ($p < 0,05$).

Анализ данных психопсихологических исследований показал, что депрессивные расстройства формируются на фоне преобладания в структуре личности гипостенических черт. При этом выявлено, что в отличие от респондеров эмоционально-поведенческий паттерн нонреспондеров отличается ригидностью, отсутствием заметной динамики, представляя собой выраженную невротическую конституцию.

Анализ данных патофизиохимических исследований позволил выявить у больных с психогенными депрессиями, респондеров, значимое ($p < 0,05$) повышение по сравнению с нормой содержания фосфатидилэтаноламина (ФЭА) в 1,18 раза и сфингомиелина (СФМ) – в 1,33 раза и значимое ($p < 0,001$) снижение фосфатидилхолина (ФХ) – в 1,45 раза (табл. 1). У больных с психогенными депрессиями, нонреспондеров, выявлены по отношению к норме: значимое ($p < 0,001$) повышение содержания фосфатидилсерина (ФС) – в 1,82 раза, значимое ($p < 0,05$) повышение содержания СФМ – в 1,16 раза и значимое ($p < 0,05$) снижение содержания ФХ – в 1,17 раза; по отношению к респондерам: значимое ($p < 0,05$) повышение содержания ФС – в 1,8 раза, СМ – в 1,16 раза и значимое ($p < 0,05$) снижение ФХ – в 1,17 раза (табл. 2).

Как показал анализ данных больных с эндогенными депрессиями, клинические картины у респондеров и нонреспондеров существенно отличаются.

Так, у респондеров в клинической картине был равномерно представлен гармоничный депрессивный симптомокомплекс. У больных были диагностированы биполярные аффективные расстройства и шизоаффективные психозы. Сравнительный анализ синдромальной структуры депрессии показал, что наиболее часто (45%) выявлялся меланхолический синдром. Выраженность депрессивных проявлений по шкале Гамильтона составила в среднем $31,8 \pm 3,0$ балла.

У нонреспондеров в клинической картине выявлялись дисгармоничность структуры и выраженный полиморфизм депрессивного синдрома. Были диагностированы рекуррентные депрессивные расстройства и постшизофренические депрессии. При этом сравнительный анализ синдромальной структуры показал, что наиболее часто (36%) в клинической картине была представлена тревожно-депрессивная симптоматика. Выраженность депрессивного состояния по шкале Гамильтона составила в среднем $30,0 \pm 2,3$ балла, что достоверно не отличалось от данного показателя у респондеров.

Анализ данных психопсихологических исследований у респондеров и нонреспондеров показал предопределяющую роль одного из базисных личностных свойств тревожности как прогностически значимого фактора,

заранее намечающего дезадаптацию по пути формирования депрессивного синдрома.

Анализ данных патофизиохимических исследований у больных с эндогенными депрессиями, респондеров, выявил значимое ($p < 0,05$) повышение содержания ФС в 1,38 раза, значимое ($p < 0,001$) повышение содержания СФМ – в 1,53 раза и значимое ($p < 0,001$) снижение содержания ФХ – в 1,62 раза (табл. 1). У больных с эндогенными депрессиями, нонреспондеров, выявлены по отношению к здоровым лицам: значимое ($p < 0,001$) повышение содержания ФЭА – в 1,41 раза, ФС – в 1,74 раза и СФМ – в 1,32 раза и значимое ($p < 0,001$) снижение содержания ФХ – в 1,78 раза; по отношению к респондерам: значимое ($p < 0,05$) повышение содержания ФЭА – в 1,22 раза, ФС – в 1,26 раза и значимое ($p < 0,05$) снижение содержания СФМ – в 1,16 раза (табл. 2).

Анализ некоторых показателей обмена фосфолипидов (ФЛ) у депрессивных больных различной нозологической принадлежности, респондеров, выявил ряд однонаправленных нарушений. В частности, установлены:

- значимое увеличение содержания СМ у больных с психогенной депрессией – в 1,33 раза ($p < 0,05$); у больных с эндогенной депрессией – в 1,53 раз; ($p < 0,001$);
- значимое ($p < 0,001$) снижение ФХ у больных с психогенной депрессией – в 1,45 раза; у больных с эндогенной депрессией – в 1,62 раза (табл. 1).

Особый интерес представляет анализ некоторых показателей изменений обмена ФЛ у больных, резистентных к антидепрессантной терапии, нонреспондеров, также выявивший ряд однонаправленных нарушений. В частности, по сравнению со здоровыми лицами установлены:

- значимое увеличение содержания ФС у больных с психогенными депрессиями – в 1,5 раза ($p < 0,05$); у больных с эндогенными депрессиями – в 1,74 раза ($p < 0,001$);
- значимое ($p < 0,001$) увеличение содержания ФЭА у больных с психогенными депрессиями – в 1,28 раза; у больных с эндогенными депрессиями – в 1,41 раза;
- значимое ($p < 0,001$) снижение ФХ у больных с психогенными депрессиями – в 1,71 раза; у больных с эндогенными депрессиями – в 1,78 раза (табл. 2).

Сопоставительный анализ показателей содержания ФЛ у респондеров и нонреспондеров в двух обследованных группах показал следующее. У больных с психогенными ТРД: значимое увеличение содержания ФС – в 1,8 раза ($p < 0,001$), СМ – в 1,16 раза ($p < 0,05$) и значимое снижение ФХ – в 1,18 раза ($p < 0,05$). У больных с эндогенными ТРД: значимое увеличение содержания ФЭА – в 1,2 раза ($p < 0,05$), ФС – в 1,26 раза ($p < 0,05$) и значимое снижение СФМ – в 1,16 раза ($p < 0,05$).

Дополнительный анализ параклинических данных (у всех пациентов при госпитализации делали клинический анализ крови) показал, что у 117 пациентов (65% всех обследованных) отмечаются отклонения тех или иных показателей от нормы, в частности выявлен палочкоядерный сдвиг и моноцитоз в 82% случаев изолированно, в 16% случаев – в сочетании с лимфоцитозом и лишь у двух пациентов (1,7% обследованных), выявлен только лимфоцитоз. Кроме того, в 26% случаев обнаружены анемии.

При этом среди пациентов, обнаруживших отклик на антидепрессантную терапию, отмечены 123 человека;

отклонения показателей в клиническом анализе крови выявлены у 68, что составляет 55,2%. В группе пациентов, обнаруживших резистентность к антидепрессантной терапии, отмечены 57 человек; отклонения показателей в клиническом анализе крови выявлены у 49, что составляет 86%, – это значительно ($p < 0,05$) чаще, чем у откликнувшихся на антидепрессантную терапию.

Следует отметить, что палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы и моноцитоз свидетельствуют о напряженности фагоцитарного звена иммунной системы; лимфоцитоз показывает дефект клеточного звена иммунитета; анемия также способствует супрессии клеточного звена иммунной системы.

Кроме того, дополнительный катamnестический анализ данных помог выявить, что у больных, откликнувшихся на антидепрессантную терапию, количество перенесенных воспалительных заболеваний за год было менее трех, а у больных, обнаруживших резистентность к антидепрессантной терапии, регистрировались 3 и более воспалительных заболеваний за год; у них же выявлено наличие хронических инфекционных заболеваний. Совокупность показателя высокой частоты воспалительных заболеваний и наличия хронических инфекций указывает на инфекционный синдром, свидетельствующий об иммунной недостаточности.

Заключение. Выявленные в исследовании нарушения показателей обмена фосфолипидов укладываются в общую систему дисметаболизма при депрессивных и терапевтически резистентных депрессивных состояниях. Известно, что фосфолипиды выполняют роль вторичных мессенджеров, выступают в качестве антиоксидантов, протектирующих патологическое воздействие перекисей на жизненно важные структуры организма [7]. Важность этих моментов особенно очевидна, так как

доказана интенсификация процессов перекисного окисления липидов при различных по генезу психических заболеваниях [1, 8]. При этом установлено, что хронический эмоциональный стресс, лежащий в основе депрессивного страдания, приводит к состоянию метаболической внутриклеточной гипоксии вследствие преобладания процессов гликолиза над окислительным фосфорилированием, то есть анаэробизма над тканевым дыханием. В этих условиях нарушается утилизация глюкозы (гликогена), что в свою очередь приводит к блокированию образования из аминокислоты сфингозида – церамида. В указанных условиях за счет активации специфических трансфераз образуется повышенное количество СМ (часть которого расходуется на увеличение синтеза ФЭА), что может служить гиперлипидогенетическим источником энергетического депо [3, 8]. На это указывают полученные данные о значимом увеличении содержания СФМ в крови у больных с психогенными и эндогенными депрессиями и у больных с психогенными и эндогенными ТРД, а также данные о значимом повышении содержания ФЭА у больных с психогенными депрессиями и у больных с психогенными и эндогенными ТРД.

Выявленное у терапевтически резистентных депрессивных пациентов снижение количества нейтрофилов и повышение количества лимфоцитов лейкоцитарной формулы клинического анализа крови может быть обусловлено увеличением пула кортикостероидов [9], характерного для депрессии и показывает вовлеченность нейроиммунных механизмов, обуславливающих длительность течения и резистентность к антидепрессантной терапии.

Выводы. Полученные данные о достоверном повышении содержания ФС, ФЭА и снижении содержания ФХ в цельной крови больных с психогенными и эндогенными терапевтическими резистентными депрессиями дают возможность

предположить определенную патобиохимическую эквивалентность терапевтически резистентных, длительно протекающих депрессий при различных по генезу психических расстройствах.

Показатели содержания фосфолипидов крови в сочетании с выявленными особенностями клинического анализа крови у депрессивных пациентов с резистентностью к терапии, свидетельствующими о напряженности преимущественно фагоцитарного звена иммунной системы, могут оказаться информативными для оценки клинического состояния как маркеры терапевтической резистентности для формирования адекватной лечебной стратегии.

PATHOBIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF DEPRESSIVE STATES

D.G. Pokrovskiy, A.K. Zinkovskiy, A.A. Michailenko

180 patients with reactive and endogenous depressions have been examined with the purpose to reveal the clinical, pathobiochemical, and immunological aspects of therapeutic

Состав фосфолипидов цельной крови у респондеров в двух обследованных группах (% от суммы, $M \pm m$)

Фракции фосфолипидов	Здоровые лица	Психогенные депрессии	Эндогенные депрессии
Фосфатидилэтаноламин	25,4±1,2	30,1±0,9^	29,3±1,9
Фосфатидилсерин	4,13±0,5	3,4±0,7	5,7±0,3^
Сфингомиелин	17,75±1,1	23,7±1,1^	27,3±1,3*
Фосфатидилхолин	46,87±2,2	32,3±1,4*	28,9±2,2*

Таблица 1

Состав фосфолипидов цельной крови у нонреспондеров в двух обследованных группах (% от суммы, $M \pm m$)

Фракции фосфолипидов	Контрольная группа	Психогенные депрессии	Эндогенные депрессии
Фосфатидилэтаноламин	25,4±1,2	32,6±1,6*	35,9±2,3*
Фосфатидилсерин	4,13±0,5	6,2±0,2^	7,2±0,3*
Сфингомиелин	17,75±1,1	27,6±1,1*	23,5±1,2*
Фосфатидилхолин	46,87±2,2	27,4±0,7*	26,3±1,7*

Таблица 2

Примечание. Различия между здоровыми лицами и нонреспондерами: ^ – $p < 0,05$; * – $p < 0,001$.

resistant depressions. By the results of antidepressant therapy the patients were divided into two groups: the responders with positive dynamics and non-responders with lack of reaction to the treatment. The clinical examination met the criteria IDC – 10 and was supplemented with HAMD; paraclinical examination included evaluation of leucocyte formula of clinical blood test and phospholipids research using thin-layer chromatography method. The data on significant increase in phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine content and decrease in phosphatidylcholine content in blood of reactive and endogenous therapeutic resistant depression patients have been revealed. It has been supposed that certain pathobiochemical equifinality of therapeutic resistant depressions of psychic disorders differ in genesis. Peculiarities of clinical blood test with resistant depression patients testify to defect of immune system phagocytic part. The data can be important as therapeutic resistance markers for an adequate treatment strategy forming.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Неврозы и перекисное окисление липидов / Ю.А. Александровский, М.В. Поюровский, Г.Г. Незнамов. М., 1991. 140 с.
2. Возможные механизмы иммунного влияния сертралина в динамике терапии депрессивных расстройств / Т.П. Ветлугина, С.А. Иванова, Н.А. Корнетов, Я.Ю. Киселева // Рос. психiatr. журн. 1999. № 5. С. 35–39.
3. Зиньковский А.К. Пограничные психические расстройства у рабочих промышленных предприятий: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.К. Зиньковский. М., 1993. 38 с.
4. Каргаполов А.В. Анализ липидного состава митохондриальных и эндоплазматических мембран с помощью метода проточной горизонтальной хроматографии / А.В. Каргаполов // Биохимия. 1978. Т. 43. № 12. С. 2150–2153.
5. Клинические признаки вторичной иммунной недостаточности у больных с депрессивными расстройствами / С.А. Иванова, Т.А. Рогозина, Т.П. Ветлугина, Н.А. Корнетов // Сибирский вестник психiatr. и наркол. 2001. № 4. С. 19–21.
6. Корнетов Н.А. Предварительные итоги клинико-биологических исследований при депрессивных расстройствах / Н.А. Корнетов, К.Г. Языков, Т.П. Ветлугина // Сибирский вестник психiatr. и наркол. 1998. № 1–2. С. 24–31.
7. Крепс Е.М. Липиды клеточных мембран. Адаптационная функция липидов. / Е.М. Крепс. Ленинград, 1981. 339 с.
8. Морковкин В.М. Патохимия шизофрении / В.М. Морковкин, А.В. Картелишев. М., 1988. 255 с.
9. Невидимова Т.И. Психонейроиммунные взаимоотношения в терапии эндогенных психозов и реактивных депрессивных состояний (клинико-эксперимент. исследования): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.И. Невидимова. Томск, 1997. 40 с.
10. Некоторые клинические предикторы эффективности терапии антидепрессантами больных с депрессивными расстройствами / А.С. Аведисова, Л.С. Канаева, Д.Ф. Ибрагимов, Н.В. Люпаева // Психиатрия и психофармакология. 2003. № 3. С. 100–102.
11. Смулевич А.Б. Лечение хронических депрессий / А.Б. Смулевич // Психиатрия и психофармакология. 2003. Прилож. № 3. С. 8–12.