

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

<sup>1</sup>Кафедра психиатрии;

<sup>2</sup>Центр экстракорпоральной детоксикации Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова,  
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Боткинская, 17. E-mail: abritalin@rambler.ru

Описаны результаты применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии малокурабельных депрессивных расстройств. Показана эффективность и относительная безопасность использования операций гемосорбции, плазмафереза, лазерного облучения крови и плазмасорбции для преодоления фармакорезистентности при депрессивных состояниях в рамках различных психических расстройств.

**Ключевые слова:** фармакорезистентные депрессивные расстройства, экстракорпоральная детоксикация, гемосорбция, плазмаферез, лазерное облучение крови, плазмасорбция

**E. Y. ABRITALIN<sup>1</sup>, V. K. SHAMREY<sup>1</sup>, A. N. BELSKIY<sup>2</sup>**

### THE APPLICATION OF METHODS OF EXTRACORPORAL BLOOD PURIFICATION IN THERAPY OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION

<sup>1</sup>Subdepartment of Psychiatry;

<sup>2</sup>Centre for Extracorporeal Detoxication, Military Medical Academy named after S. M. Kirov,  
Russia, 194044, St.-Petersburg, Botkinskaya str., 17. E-mail: abritalin@rambler.ru

Results of application of methods of extracorporeal blood purification in therapy of treatment-resistant depression are described. Efficiency and relative safety of various methods of extracorporeal detoxication (hemosorbition, plasmapheresis, laser irradiation of blood, plasmasorbition) are present.

**Key words:** treatment-resistant depression, extracorporeal detoxication, hemosorbition, plasmapheresis, laser irradiation of blood, plasmasorbition.

Несмотря на революционирующие успехи современной психофармакологии, около 19-34% больных с депрессивной патологией остаются резистентными к лечению современными антидепрессантами [3, 8, 12, 13, 15]. Согласно определению ВОЗ депрессия считается резистентной, если в течение двух последовательных курсов (по 3–4 недели) монотерапии антидепрессантами из различных фармакологических групп в адекватных дозах отмечаются отсутствие или недостаточность клинического эффекта, выражающиеся в редукции симптоматики менее 50%. Для оценки клинического состояния, как правило, используются шкалы Гамильтона или Монтгомери-Асберга, а адекватной дозой антидепрессанта считается доза, эквивалентная 200 мг имипрамина или 200–300 мг амитриптилина [4, 7, 10, 11].

Для преодоления терапевтической резистентности на сегодняшний день применяются достаточно разнообразные методы. Так, в некоторых случаях бывает достаточным комбинирование различных препаратов, сочетание которых должно быть продумано в отношении их совместного усиления нейрохимического механизма действия. Остаются актуальными хорошо зарекомендовавшие себя методики типа «одномоментной отмены» и «зигзага доз». В качестве самостоятельных видов борьбы с резистентностью выделяются такие нелекарственные методы, как транскраниальная магнитная стимуляция, депривация сна, фототерапия, иглорефлексотерапия, биологическая обратная связь, магнитотерапия, гипо- и гипербарическая

оксигенация и т. д. Особое место занимает эфферентная терапия, включающая в себя различные методы экстракорпоральной гемокоррекции. В настоящее время известно, что при фармакорезистентных депрессиях могут нарастать проявления эндогенной интоксикации, приводящие к декомпенсации механизмов сохранения внутренней среды гомеостаза. Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции, таких, например, как гемосорбция, плазмаферез, лазерное облучение крови и плазмасорбция, — наиболее часто используемых при терапевтически резистентных депрессиях, способствует освобождению организма от эндотоксинов и преодолению фармакорезистентности.

При гемосорбции эндотоксические вещества выводятся из крови путем перфузии через адсорбенты в экстракорпоральном контуре. Лечебный эффект гемосорбции складывается из детоксикации, улучшения микроциркуляции, транскпиллярного обмена и тканевого дыхания, улучшения дезинтоксикационной, экскреторной и белковосинтезирующей функции печени, экскреторной функции почек, улучшения транспортной функции альбумина, предупреждения или уменьшения вторичного иммунодефицита и стимуляции факторов неспецифической защиты [1, 5]. При плазмаферезе выполняется селективное удаление плазмы крови и ее замещение коллоидными и (или) кристаллоидными кровезаменителями. Механизм детоксикационного эффекта связан не только с механическим удалением вместе с плазмой эндотоксинов, но и с общей реакцией организма

на эксфузию крови (плазмы) в виде активации защитных сил организма с мобилизацией обменных процессов [6]. С целью активной детоксикации операции плазмафереза нередко дополняются плазмасорбцией, смысл которой заключается в сорбции и реинфузии плазмы без ее удаления, что позволяет избежать опасности тромбоза колонки, сохраняет форменные элементы крови, более «мягко» воздействует на гемодинамику и позволяет проводить перфузию больших объемов плазмы. Наконец, при лазерном облучении крови проводится обработка крови видимым монохроматическим светом в кровеносном сосуде больного или в экстракорпоральном контуре, что приводит к активизации энергообразующих процессов, повышению активности альдолазы, супероксиддисмутазы и других ферментов в тканях, снижает коэффициент потребления кислорода клетками наряду с повышением фосфорилирующей активности митохондрий и обогащением их энергией, а также усиливает интенсивность гликолиза в тканях [9, 14].

### Материал и методы

Объектом исследования явились 52 пациента с фармакорезистентными депрессивными состояниями, проходивших стационарное лечение в клинике психиатрии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в период с 2005 г. по 2009 г., в терапии которых применялись методы экстракорпоральной гемокоррекции, выполнявшиеся в Центре экстракорпоральной детоксикации Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Данные о распределении обследованных по полу и диагностическим рубрикам МКБ-10 представлены в таблице 1.

Возраст обследованных больных варьировал от 18 до 73 лет (в среднем  $40,6 \pm 15,1$  года), при этом в возрастной категории 18–40 лет распределение пациентов по полу было равным (по 11 мужчин и женщин), а в возрастных категориях 41–50 и 51–73 года преобладали женщины (15 женщин и 4 мужчин, 9 женщин и 2 мужчин соответственно). Следует подчеркнуть, что объединение в одну группу пациентов с депрессивными состояниями в рамках аффективных и тревожно-фобических расстройств было выполнено в связи с незначительным количеством больных диагностической рубрики F4 (3 пациента), фактическим эндоформным характером заболевания у пациентов данной подгруппы и существенным «весом» депрессивной симптоматики в клинической картине у этих больных, в рамках которой и выносилось заключение о фармакорезистентности и

необходимости применения эфферентных методов терапии.

Для преодоления фармакорезистентности применялись следующие методы экстракорпоральной гемокоррекции: гемосорбция, плазмаферез, лазерное облучение крови и плазмасорбция. Количество проведенных операций у больных в рамках различных нозологических форм представлены в таблице 2.

Как видно из представленной таблицы, для преодоления фармакорезистентности преимущественно использовались операции плазмафереза, нередко дополнявшиеся плазмасорбцией и лазерным облучением крови (в одном случае лазерное облучение крови применялось самостоятельно).

Основными принципами применения методов экстракорпоральной гемокоррекции у больных с фармакорезистентными депрессивными расстройствами являлись: комплексность и сочетание с другими методами терапии; синдромологический подход в выборе метода экстракорпоральной гемокоррекции; клинически обоснованное применение изолированных, комбинированных и сочетанных методов эфферентной терапии; проведение экстракорпоральной гемокоррекции с одновременной отменой психотропных препаратов для преодоления фармакорезистентности (2). Платцебо-эффект эфферентной терапии не исследовался, поскольку имитация операции могла быть сопряжена с определенными этическими проблемами и риском для пациента. Для уменьшения субъективного эффекта больным предлагалась стандартная инструкция с описанием механизма действия операции, возможных осложнений и побочных эффектов; в процессе лечения врач старался воздерживаться от комментариев по поводу эффективности проводимых операций.

Количественная оценка выраженности депрессивной симптоматики проводилась по шкалам оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression – HAM-D) в модификации 21-го пункта и Монтгомери-Асбергера (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS). Оценка общей выраженности психопатологической симптоматики проводилась по шкале обобщенной оценки функционирования (Global Assessment of Functioning Scale – GAFS).

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета статистических программ «Microsoft Excel 2000» и «Statistica 6.0 for Windows» на ЭВМ типа IBM PC/AT. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента, при проведении

Таблица 1

### Распределение больных по полу и нозологическим формам

| Диагностическая рубрика                                                                           | Мужчин |      | Женщин |      | Всего |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------|--------|------|-------|------|
|                                                                                                   | абс.   | %    | абс.   | %    | абс.  | %    |
| Депрессивные состояния в рамках органического поражения головного мозга (F06)                     | 7      | 13,5 | 12     | 23,1 | 19    | 36,6 |
| Депрессивные состояния в рамках шизоаффективных нарушений (F20, F25)                              | 7      | 13,5 | 10     | 19,2 | 17    | 32,7 |
| Депрессивные состояния в рамках аффективных (F31-F33) и тревожно-фобических расстройств (F40-F42) | 3      | 5,7  | 13     | 25   | 16    | 30,7 |
| Итого                                                                                             | 17     | 32,7 | 35     | 67,3 | 52    | 100  |

## Количество проведенных операций экстракорпоральной гемокоррекции

| Диагностическая рубрика                                                                           | Наименование операции |     |     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----|-----|----|
|                                                                                                   | ГС                    | ПАф | ЛОК | ПС |
| Депрессивные расстройства в рамках органического поражения головного мозга (F06)                  | 5                     | 37  | 15  | 8  |
| Депрессивные расстройства в рамках шизоаффективных нарушений (F20, F25)                           | 6                     | 49  | 5   | 20 |
| Депрессивные состояния в рамках аффективных (F31-F33) и тревожно-фобических расстройств (F40-F42) | 7                     | 35  | 19  | 0  |
| Итого                                                                                             | 18                    | 121 | 39  | 28 |

**Примечание:** ГС – гемосорбция,  
ПАф – плазмаферез,  
ЛОК – лазерное облучение крови и ПС – плазмасорбция.

корреляционного анализа применялся коэффициент корреляции Спирмена. Достоверным считался уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования было выявлено, что выраженность депрессивной симптоматики, оцениваемой с помощью HAM-D, колебалась от 19 до 38 баллов при поступлении (сред.  $28,5 \pm 5$ ) и от 10 до 32 баллов при выписке (сред.  $15,5 \pm 3,9$ ) после проведения лечения с применением операций экстракорпоральной гемокоррекции. Колебания MADRS наблюдались в диапазонах от 21 до 43 баллов при поступлении (сред.  $30,3 \pm 5$ ) и от 10 до 33 баллов при выписке (сред.  $17,7 \pm 4,3$ ). Наконец, общая выраженность психопатологической симптоматики по GAFS колебалась от 23 до 56 баллов при поступлении (сред.  $40,9 \pm 8,3$ ) и от 47 до 82 баллов при выписке (сред.  $66 \pm 8,1$ ). Различия показателей между группами в рамках одной шкалы на момент поступления были незначимы, также как и на момент выписки ( $p > 0,05$ ), но при этом значимо отличались при сравнении шкальных показателей при поступлении и на момент выписки между собой, что представлено на рисунке 1.

Условные обозначения: 1-я группа – депрессивные расстройства в рамках органического поражения головного мозга (F06); 2-я группа – депрессивные расстройства в рамках шизоаффективных нарушений (F20, F25); 3-я группа – депрессивные состояния в рамках аффективных (F31-F33) и тревожно-фобических расстройств (F40-F42)

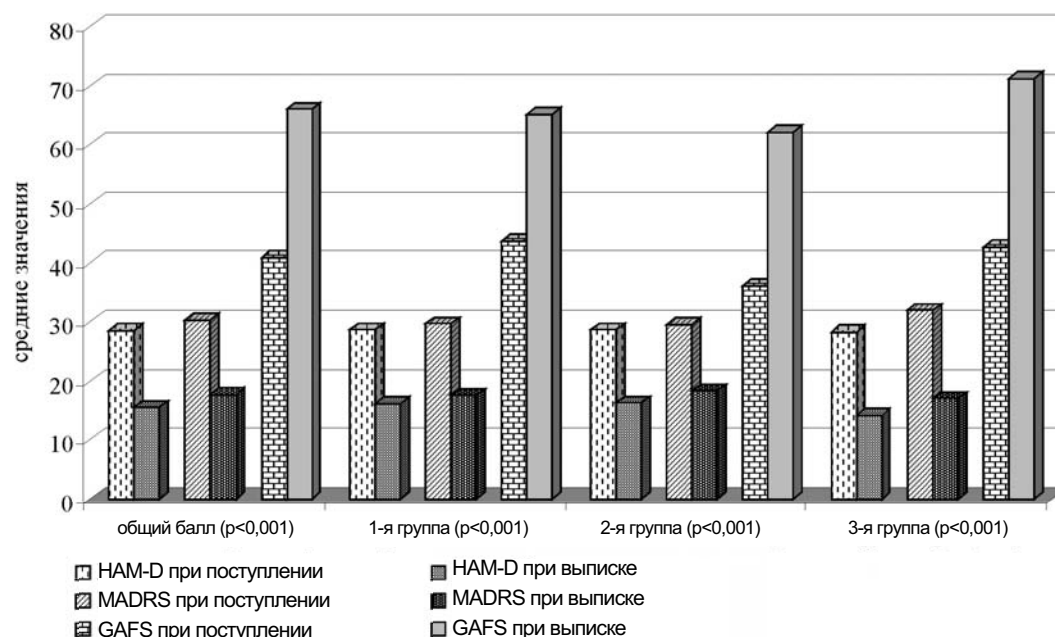
При корреляционном анализе обнаружены значимые положительные корреляционные связи ( $p < 0,05$ ) между длительностью заболевания и результатами HAM-D и MADRS при выписке (коэффициенты корреляции  $r = 0,36$  и  $r = 0,44$  соответственно), т.е. чем дольше болел пациент, тем он хуже реагировал на терапию; между возрастом больных и выраженностью заболевания по GAFS ( $r = 0,43$ ), т.е. чем старше больной, тем у него лучше общее функционирование, но в то же время, у более старших пациентов изменения после курса терапии были менее выражены, что подтверждалось обнаруженной значимой отрицательной корреляционной связью ( $r = -0,27$ ) между возрастом больных и раз-

ницей показателей GAFS на момент поступления и при выписке.

Осложнения эфферентной терапии были выявлены в 32,7% случаев (легкие 26,5%, средние – 6,2%, тяжелые – 0%), причем в 98,4% случаев осложнения наблюдались при операциях гемосорбции и плазмафереза. Легкие осложнения проявлялись в виде озноба, болей в области операционного доступа, гематом, средние – в виде обострений хронических соматических заболеваний (тонзиллита, пиелонефрита, бронхита). Обострения хронических инфекционных процессов, по-видимому, были спровоцированы временной иммуносупрессией вследствие удаления из крови части антител, все они наблюдались после операций плазмафереза и носили невыраженный, транзиторный характер, не отражаясь на общем состоянии пациентов. Тяжелые осложнения (такие, например, как тромбоэмболия или воздушная эмболия легочной артерии, геморрагический синдром) в обследованной выборке не наблюдались.

Следует обратить внимание на динамику психического состояния на фоне эфферентной терапии. Более чем в половине случаев (56,4%) отмечались непосредственные эффекты операций, возникавшие в день ее проведения или на следующий день. В 83,2% случаев (табл. 3) пациенты отмечали появление бодрости, легкости, улучшение настроения, уменьшение головных болей, появление аппетита, причем подчеркивали, что подобное улучшение наступило у них впервые за продолжительное время лечения, включая и предшествующее госпитализации. Объективно отмечалось уменьшение количества предъявляемых жалоб, в ряде случаев субъективное улучшение когнитивных функций. У 16,8% пациентов непосредственные эффекты операций проявлялись в виде ухудшения общего самочувствия, нарушения сна, снижения настроения, усиления эмоциональной и вегетативной лабильности. Чаще всего состояние пациентов оставалось неустойчивым на протяжении 3–5 суток после операции, в 90,5% случаев стабилизация состояния наступала через 5–7 дней по окончании курса эфферентной терапии.

Разграничение наблюдавшихся непосредственных эффектов операций от терапевтической динамики в целом носит несколько условный, преимущественно временной характер в связи с тесным «переплетением»



**Примечание:** 1-я группа – депрессивные расстройства в рамках органического поражения головного мозга (F06);  
 2-я группа – депрессивные расстройства в рамках шизоаффективных нарушений (F20, F25);  
 3-я группа – депрессивные состояния в рамках аффективных (F31-F33) и тревожно-фобических расстройств (F40-F42).

**Рис. 1. Результаты обследования по шкалам HAM-D, MADRS и GAFS**

*Таблица 3*

### Непосредственные эффекты операций экстракорпоральной гемокоррекции

| Диагностическая рубрика                                                                           | Непосредственные эффекты операций |      |                         |      |       |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------|-------------------------|------|-------|------|
|                                                                                                   | «Положительные» эффекты           |      | «Отрицательные» эффекты |      | Всего |      |
|                                                                                                   | абс.                              | %    | абс.                    | %    | абс.  | %    |
| Депрессивные состояния в рамках органического поражения головного мозга (F06)                     | 15                                | 29   | 4                       | 7,6  | 19    | 36,6 |
| Депрессивные состояния в рамках шизоаффективных нарушений (F20, F25)                              | 14                                | 27,1 | 3                       | 5,6  | 17    | 32,7 |
| Депрессивные состояния в рамках аффективных (F31-F33) и тревожно-фобических расстройств (F40-F42) | 14                                | 27,1 | 2                       | 3,6  | 16    | 30,7 |
| Итого                                                                                             | 43                                | 83,2 | 9                       | 16,8 | 52    | 100  |

в клинической картине больных изменений психического состояния различного терапевтического генеза и отсутствием плацебо-контроля. Так, наблюдавшееся в ряде случаев ухудшение психического состояния во время курса операций в большинстве случаев связано с отменой или уменьшением на период проведения операций фармакотерапии, в связи с чем эффективность данного лечения следует оценивать не ранее чем через неделю после завершения курса эфферентной терапии.

Результаты данного исследования позволяют отнести экстракорпоральную гемокоррекцию к числу перспективных способов биологической терапии фармакорезистентных депрессивных состояний. При этом следует подчеркнуть, что эфферентная терапия

не заменяет, а дополняет консервативную терапию, положительно влияя на те звенья патогенеза, где лекарственное воздействие недостаточно эффективно. Помимо основных эффектов (дезинтоксикации, иммун- и реокоррекции) нужно отметить антиоксидантное, противовоспалительное, антигипоксическое, стимулирующее и антипсихотическое действие эфферентной терапии.

Дифференцированный подход к назначению изолированных, сочетанных и комбинированных операций экстракорпоральной гемокоррекции позволяет достигать лучшей клинической эффективности, целенаправленно потенцировать детоксикационную, реокорригирующую или иммунокорригирующую функцию эфферентной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И. П., Морозов В. Г. О некоторых механизмах терапевтической гемосорбции при психических заболеваниях // Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. – Харьков, 1982. – С. 7–8.
2. Давыдов А. Т., Нечипоренко В. В., Костюченко А. Л., Бельских А. Н. Использование методов эфферентной терапии в психиатрической практике // Эфферентная терапия. – 1996. – Т. 2, № 4. – С. 57–63.
3. Иванов М. В., Акименко М. А. Опыт изучения нейроморфологического субстрата аффективных расстройств в связи с проблемой терапевтической резистентности // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – Т. 5, № 2 – С. 56–73.
4. Костюк Г. П. Дифференцированная оценка и коррекция психического состояния военных моряков при скрининговых психопрофилактических обследованиях // Вестник психотерапии. – 2007. – № 22 (27). – С. 80–86.
5. Попухин Ю. М., Молодцов М. Н. Гемосорбция. – М.: Медицина, 1985. – 287 с.
6. Лужников Е. А. Клиническая токсикология. – М.: Медицина, 1994. – 455 с.
7. Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. – СПб: Медицинское информационное агентство, 1995. – 568 с.
8. Мосолов С. Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, № 4 – С. 132–136.
9. Пукач Л. П. О показаниях и противопоказаниях к лазерной терапии // Воен.-мед. журн. – 1993. – № 2. – С. 23–26.
10. Яничак Ф. Дж., Дэвис Д. М., Айб Ф. Дж. Принципы и практика психофармакотерапии / Пер. с англ. – Киев: Ника-Центр, 1999. – 694 с.
11. Cowen P. J. Pharmacological management of treatment-resistant depression // Advances in Psychiatric Treatment. – 1998. – Vol. 4. – P. 320–327.
12. Dunner D. L., Rush A. J., Russell J. M. et al. Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression // J. Clin. Psychiatry. – 2006. – Vol. 67. – P. 688–695.
13. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression // Biol. Psychiatry. – 2003. – Vol. 53. – P. 649–659.
14. Jansen E. D., Frenz M., Kadipasaoglu K. A. et al. Laser tissue interaction during transmyocardial laser revascularization // Ann. Thorac. Surg. – 1997. – Vol. 63, № 3. – P. 640–647.
15. Rush A. J., Trivedi M. H., Wisniewski S. R. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report // Am. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 163. – P. 1905–1917.

Поступила 31.07.2009

А. В. АСТАФЬЕВ

## ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Государственное образовательное учреждение

Омская государственная медицинская академия Росздрава. Кафедра госпитальной терапии,  
Россия, 644043, г. Омск, ул. Березовая, 3. E-mail: avaman@mail.ru

В проведенном исследовании изучена характеристика клинических, функциональных и иммунологических показателей бронхолегочного воспаления при внебольничной пневмонии (ВП) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) под влиянием комплексной терапии. ВП у больных ХОБЛ характеризуется частым развитием затяжной пневмонии (в 49% случаев), стертой клинической картины, а при затяжном течении пневмонии – частым выявлением вирусно-бактериальных ассоциаций, более выраженной бронхиальной обструкцией. Стойкая гиперцитокинемия за счет ИЛ-1 $\beta$ , несмотря на проводимую терапию, характеризует персистенцию хронического воспаления при ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, пневмония, этиология, цитокины.

A. V. ASTAFYEV

## CYTOKINE LEVELS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH COMBINATION OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Omsk State Medical Academy. Hospital therapy department,  
Russia, 644043, Omsk city, Berezovaya Street, 3. E-mail: avaman@mail.ru

Characteristics of clinical, functional and immunological rates of pulmonary inflammation in patients with combination of community-acquired pneumonia (CAP) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) under the influence of treatment were studied. CAP in patients with COPD is characterized by frequent development of slow resolving pneumonia (49% of cases), obliterated clinical findings and during slow resolving pneumonia – by frequent revealing of viral-bacterial associations, more apparent bronchial obstruction. Consistent hypercytokinemia at the expense of IL-1 $\beta$  in spite of the treatment characterizes persistency of chronic inflammation in patients with COPD.

Key words: COPD, pneumonia, etiology, cytokines.