

На правах рукописи

КРИЖАНОВСКИЙ

Александр Сергеевич

**НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С РЕЗИСТЕНТНОЙ К ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИЕЙ**

Специальность 14.01.06 – психиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2017

Работа выполнена в Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева

Научный руководитель: доктор медицинских наук

Мазо Галина Элевна

Официальные оппоненты: Горобец Людмила Николаевна

доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отдела психиатрической эндокринологии
Московского НИИ психиатрии – филиала
ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского»
Минздрава России,

Григорьева Елена Алексеевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой психиатрии и медицинской психологии
с курсом ИПДО ФГБОУ ВО «Ярославский
государственный медицинский университет»
Минздрава России

Ведущая организация: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова

Защита состоится 30 марта 2017 г. в 10 часов 30 минут на заседании совета Д 208.093.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева (192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института и на сайте института по адресу:
<http://bekhterev.ru>

Автореферат разослан 27 февраля 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Бутома Борис Георгиевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Проблема терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве является одной из самых трудно решаемых задач в современной психиатрии. Если на ранних этапах при обсуждении этой проблемы предполагалось, что у 40% больных не удастся достичь ремиссии при проведении адекватного лечения, то недавно проведенное исследование STAR*D, показало, что 60% пациентов не достигают полной редукции депрессивной симптоматики в ходе лечения (Fava M., 2003). Отсутствие адекватного ответа на терапию ухудшает течение заболевания, ведет к деморализации пациентов, увеличивает риск суицида, ухудшает качество жизни и социальное функционирование.

Длительное изучение феномена терапевтической резистентности базировалось на ключевом представлении – терапевтически резистентная депрессия (ТРД) рассматривается как отсутствие терапевтического эффекта (достижение ремиссии) при использовании адекватного курса тимоаналептической терапии (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2002). Использование этого подхода дало возможность разработки алгоритмов терапии данного заболевания, но оказалось менее информативным в выделении специфических биологических механизмов, участвующих в формировании недостаточного ответа на различные терапевтические вмешательства. Поиски предикторов формирования терапевтической резистентности, базирующихся только на клинических показателях, скептически оценивается многими авторами (Uhr M., 2008; Juruena M.F. et al., 2009; Kendler K.S., 2009).

Изучение на протяжении последних десятилетий патофизиологических механизмов формирования позволило рассматривать это заболевание с позиций нейродегенерации и нейропротекции (Shah P.J. et al., 2002; Blugeot A. et al., 2011), что определяет вовлеченность нейро-иммунно-эндокринных процессов. Такой подход дал более четкое понимание о существовании отдельных субфенотипов депрессии, различающихся не только по клинической картине, но и по биологическим механизмам, задействованных в их формировании (Parker G., 2007; Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., 2013).

По данным современной литературы определенные изменения, обуславливающие развитие терапевтической резистентности, могут происходить в организме на уровне:

1. Стойких нарушений нейромедиаторной передачи (Human S.E. et al., 1996; Козловский В.Л., 2009).
2. Анатомо-физиологических изменений в заинтересованных структурах головного мозга (Shah P.J. et al., 2002; Raz N. et al., 2007; Scharinger C. et al., 2011).
3. Генетически детерминированных факторов (Falkenberg V.R. et al., 2011; Porcelli S. et al., 2011).

4. Иммуно-нейроэндокринных нарушений (Bahls S.V. et al., 2004; Goodman S.H., 2007; McKay M.S. et al., 2010; Anacker C. et al., 2011; Porcelli S. et al., 2011).

До настоящего времени надежных биологических маркеров терапевтической резистентности выделено не было. Предположительно это может быть связано с гетерогенностью состояний, рассматриваемых в рамках одной нозологической формы. Депрессивные состояния отличаются по клиническим проявлениям и характеру течения, что в свою очередь дает основания предполагать наличие у них различного биологического профиля (Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., 2013). Выделение гомогенных групп может помочь в выявлении свойственных им биологических маркеров. Исследования, проводимые в этом направлении, могут приблизить к пониманию биологической сущности данного клинического феномена, а также помочь более дифференцированно подходить к определению стратегий лечения и формированию адекватных терапевтических ожиданий.

Во многих тематических публикациях сообщается о связи аффективных расстройств с доминирующими нарушениями функционирования в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) (Sapolsky R.M. et al., 1986), гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной (ГГТ) (Joffe R. T. et al., 1992), гипоталамо-гипофизарно-половой (ГГП) (Steiner M. et al., 2003) гормональных осях и секреции ряда других гормонов. Также в контексте изучения анатомо-физиологических особенностей головного мозга при различных психических заболеваниях, живейший интерес представляют биологические факторы, предположительно влияющие на их формирование. Учитывая появление нейротрофиновой гипотезы формирования ТРД (Sillaber et al., 2008; Dunham et al., 2009; Fernandes et al., 2011), повышенное внимание было уделено одному из представителей семейства нейротрофинов – нейротрофическому фактору мозга (BDNF), который предположительно влияет на дифференциацию, выживаемость нейронов, структурное развитие ЦНС, модифицирует синаптические связи. Литературные данные о дисрегуляции на биологическом уровне, как вероятном факторе терапевтической резистентности, определяют актуальность работы, формируют ее цели и задачи.

Цель исследования – выявление факторов, влияющих на формирование терапевтической резистентности у пациентов с депрессивным расстройством.

Задачи исследования:

1. Установить влияние на формирование ТРД гендерных, возрастных факторов и характеристик течения болезненного процесса.
2. Определить уровень терапевтической резистентности при депрессиях различной психопатологической структуры.
3. Выделить информативные гормональные показатели, влияющие на формирования терапевтической резистентности.

4. Оценить динамические изменения гормональных показателей и их взаимное влияние в процессе лечения.

5. Оценить показатели BDNF и его роль на формирование терапевтической резистентности.

6. Разработать модель прогноза формирования терапевтической резистентности на основании клинических и нейроэндокринных показателей.

Научная новизна исследования. В рамках исследования впервые феномен терапевтической резистентности был изучен с позиции дисрегуляции на биологическом уровне. Впервые проведена комплексная оценка демографических, клинических, нейроэндокринных показателей и оценена их роль в формировании терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве. Было проведено сравнительное изучение изменений в различных гормональных осях у пациентов с разной реакцией на проводимую терапию. Также был осуществлен всесторонний анализ гормональных показателей, их взаимного влияния друг на друга на уровне различных нейроэндокринных осей. Впервые был проведен анализ изменений нейротрофического фактора мозга и оценена динамика в зависимости от наличия или отсутствия терапевтической резистентности. Впервые на основании клинических и лабораторных показателей построены модели прогноза формирования терапевтической резистентности.

Теоретическая и практическая значимость. В рамках проведенной работы было установлено, что степень тяжести терапевтической резистентности, на основании методик, преимущественно оценивающих интенсивность лечебного воздействия, не отражает клинической и биологической сущности феномена ТРД. Полученные в исследовании данные расширяют представление о характере нейроэндокринных изменений, как о факторе формирования терапевтической резистентности при депрессии. Были получены результаты, указывающие на влияние клинических характеристик депрессии, в том числе психопатологической структуры актуального депрессивного эпизода на особенности в функционировании определенных гормональных систем. Представляется, что на основании оценки нейроэндокринного статуса и индивидуальных клинических характеристик заболевания с помощью разработанной математической модели прогноза формирования терапевтической резистентности могут быть разработаны новые подходы к оптимизации лечения этой группы пациентов. Данные, полученные при использовании модели, могут быть полезны для дальнейшего изучения патофизиологических процессов, лежащих в основе феномена ТРД.

Положения, выносимые на защиту:

1. Оценка степени тяжести терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве на основании используемых в современной психиатрии методик (Maudsley Staging Model, Fekadu A. et al., 2009) не отражает биологической сущности феномена ТРД.
2. Формирование терапевтической резистентности у пациентов с депрессивным расстройством представляет собой сложный процесс взаимодействия клинических и биологических факторов.
3. У пациентов с ТРД имеется специфический профиль нейроэндокринных нарушений, проявляющийся в дизрегуляции взаимодействия на уровне различных эндокринных осей.
4. Формирование терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве имеет половую специфичность с преимущественным вовлечением разных нейроэндокринных механизмов у мужчин и женщин.

Апробация работы. По теме диссертации опубликовано 5 статей в специализированных научных изданиях, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов кандидатских диссертаций. Также были изданы 3 публикации в сборниках тезисов научно-практических конференций (Общероссийской конференции с международным участием «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии», Самара, 2013 год; XVI Съезда Психиатров России, Казань, 2015 год; Научно-практической конференции с международным участием «Наука и практика Российской психотерапии и психиатрии: Достижения и перспективы развития», Санкт–Петербург, 2015 год). Результаты диссертационного исследования были доложены на научно-практической конференции с международным участием «Наука и практика Российской психотерапии и психиатрии: Достижения и перспективы развития», 5-6 февраля 2016 года Санкт-Петербург.

Объем и структура работы. Материал диссертации изложен на 164 страницах машинописного текста. Работа содержит введение, четыре главы, выводы, список литературы. Диссертация иллюстрирована таблицами, схемами, диаграммами. Список литературы включает 231 наименование, в том числе 13 отечественных и 218 зарубежных источников.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Данная работа проводилась в ФГБУ СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, после одобрения Локальным этическим комитетом Института им. В.М. Бехтерева. Набор пациентов осуществлялся из числа находившихся на стационарном лечении в отделении биологической терапии психически больных в период с 2010 по 2013 годы. После уточнения клинико-

анамнестических данных и подписания информированного согласия на участие в исследовании включались пациенты, диагностированные по критериям МКБ-10 в рамках депрессивного эпизода (F32) и рекуррентного депрессивного расстройства (F33).

Учитывая натуралистический характер исследования, были предложены достаточно широкие критерии включения:

- 1) лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет, желающие принять участие в исследовании и согласные на проведение необходимых обследований;
- 2) наличие текущего депрессивного состояния на момент включения в исследование (в рамках обозначенных рубрик аффективного расстройства).

Критерии исключения были основаны исходя из факторов, которые потенциально могли оказывать влияние, как на уровень гормональных показателей, так и на течение заболевания и выраженность депрессивной симптоматики:

- 1) наличие серьезной сопутствующей соматической патологии (сердечно-сосудистой, неврологической, эндокринной);
- 2) злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами;
- 3) постоянный прием лекарственных препаратов потенциально индуцирующих депрессивную симптоматику (оральные контрацептивы, ряд антигипертензивных препаратов, кортикостероиды, барбитураты, нестероидные анальгетики и другие);
- 4) беременность и период лактации;
- 5) коморбидные психические нарушения (тревожное, обсессивно-компульсивное, паническое расстройства, психопатии, эпилепсия и органические заболевания головного мозга);
- 6) высокий риск суицидального поведения.

Информация обо всех пациентах фиксировались в первичной медицинской документации (амбулаторные карты, карты стационарных больных) и в специально разработанной карте обследования. Клиническая картина заболевания восстанавливалась по сообщениям пациентов, верифицировалась и дополнялась данными медицинской документации, сведениями, полученными от родственников и медперсонала.

В соответствии с поставленными задачами и критериями отбора в исследование был сформирован пул пациентов. Дали согласие на обследование 106 пациентов, однако, в силу различных причин 35 из них не смогли закончить исследование. Основной причиной исключения пациентов из исследования являлось нарушение предъявляемых требований для участия: некомплаентность, отказ от проведения необходимых клинических или лабораторных обследований. Второй основной причиной исключения являлось выявление в клинической

картине признаков биполярности. Данные этих пациентов не были включены в окончательный анализ. Окончательный объем клинической выборки составил 71 человек.

Были обследованы 25 мужчин (35%) и 46 женщин (65%). Распределение соответствует данным приведенным в литературе об эпидемиологии депрессии и большей распространенности заболевания среди лиц женского пола. Приводятся данные, что 7-12% мужчин и 20-25% женщин в течение жизни переносят хотя бы один очерченный депрессивный эпизод (Kau J., 2000). Средний возраст пациентов в выборке на момент обследования составлял $44,5 \pm 12,0$ лет, возраст манифестации депрессивного расстройства – $35,0 \pm 12,0$ лет, продолжительность заболевания – $9,6 \pm 8,3$ года. У 63 пациентов (89%) было диагностировано рекуррентное депрессивное расстройство (F33), у 8 (11%) – депрессивный эпизод (F32) по МКБ-10.

При проведении исследования у всех пациентов использовались стандартные терапевтические подходы, рекомендуемые для лечения депрессивного расстройства. Учитывая натуралистический характер исследования, пациенты получали терапию различными группами антидепрессантов в сочетании с общепринятыми методами преодоления резистентности.

В исследовании использовались следующие методы: 1) клинико-анамнестический; 2) лабораторный; 3) статистический.

Была разработана исследовательская карта, включавшая демографические данные, сведения о психопатологической структуре депрессивного состояния, о наличии сопутствующей соматической патологии, фармакологический анамнез. С пациентами проводилось клиническое интервью. Также с целью верификации диагноза, уточнения вносимой в карту информации, осуществлялись совместные осмотры с научными сотрудниками отделения.

Оценка гормонального статуса пациентов проводилась на основании показателей тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракции трийодтиронина (Т3 св.), свободной фракции тироксина (Т4 св.), кортизола, соматотропного гормона (СТГ), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), тестостерона, эстрадиола, лептина. Также у пациентов оценивался уровень BDNF в крови, с целью уточнения возможных взаимосвязей гормональных изменений при депрессии с субстратными изменениями в головном мозге, индикатором которых, предположительно является BDNF. Биологические показатели исследовались дважды при включении в исследование и через 6-недельный период лечения, когда можно оценить фактор формирования терапевтической резистентности. В первом случае оценивались показатели гормонов на фоне актуальной депрессивной симптоматики, при повторном заборе биообразцов рассматривались нейроэндокринные изменения в динамике терапевтического процесса с учетом эффективности проводимого лечения. Нормативные значения гормональных показате-

телей, которые использовались в лаборатории, приведены в таблице 1. В ней не указаны значения BDNF и соотношения ДГЭА-С/кортизол ввиду отсутствия данных по нормативным показателям.

Таблица 1 – Нормативные показатели гормонов

Гормон	Референтные значения		Единицы измерения
	мужчины	женщины	
Тиреотропный гормон (ТТГ)	0,25-3,5		мЕд/л
Тироксин свободный (Т4 св.)	10-20		пмоль/л
Трийодтиронин свободный (Т3 св.)	2,5-5,5		пмоль/л
Кортизол	123-626 (утро)		нмоль/л
Соматотропный гормон (СТГ)	0,01-11,5		мЕд/л
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С)	2,41-12,2	2,68-9,23	мкмоль/л
Лептин	0,5-13,8	0,1-27,5	нг/мл
Тестостерон	11,0-33,5	0,2-2,7	нмоль/л
Эстрадиол	19,7-242	-	пмоль/л
фолликулярная фаза	-	97,5-592	
преовуляторный пик	-	685-1404	
лютеиновая фаза	-	120-738	
менопауза	-	14,9-258	

Забор крови проводился у всех пациентов дважды – при включении и по завершению исследования, путем пункции кубитальной вены в период с 9 до 10 часов утра. Время забора крови было выбрано, учитывая возможные естественные суточные колебания гормональных показателей.

Для забора биообразцов использовались вакуумные пластиковые пробирки S-Monovette фирмы Sarstedt (Германия). После забора, в течение 15 минут биоматериал центрифугировался при частоте 3000 об/мин. В тот же день в клинко-диагностической лаборатории НИПНИ им. В. М. Бехтерева проводилось исследование гормональных показателей с применением иммунохемилюминесцентного анализатора Access 2 (Beckman Coulter, Германия) и иммуноферментного анализатора BioТес (США). С помощью наборов фирмы Beckman Coulter (Германия) исследовались концентрации кортизола, ТТГ, Т3 св., Т4 св., эстрадиола, тестостерона, ДГЭА-С. Уровни лептина, СТГ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов «DRG» (Германия). Уровень BDNF определяли в плазме крови с помощью тест-системы Rand D systems ELISAs (R&D Systems, США) также методом твердофазного ИФА.

Для стандартизированной оценки степени тяжести и выраженности психопатологического симптомокомплекса использовались следующие психометрические шкалы: шкала общего клинического впечатления (CGI-S) (Guy W., 1976), шкала депрессии Гамильтона (HDRS-17) (Hamilton M., 1960), шкала депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) (Montgom-

ery S.A., Asberg M., 1979). Для выявления побочных эффектов от проводимой терапии использовалась шкала оценки побочного действия (UKU) (Lingjaerde O. et al., 1987). Рейтирование по данным шкалам проводилось в один день с забором лабораторных биообразцов при включении пациентов в исследование и после 6 недель лечения.

У пациентов с выявленной терапевтической резистентностью оценивалась степень ее тяжести с помощью модели Модсли (Maudsley Staging Model) (Fekadu A. et al., 2009). Также выделялась ведущая психопатологическая симптоматика в структуре ТРД, как показателя, отражающего этиологические особенности заболевания и вероятностную терапевтическую чувствительность (Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., 2013).

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались с помощью компьютерной статистической программы «Statistica», версия 8.0 фирмы StatSoft Inc. (USA) и SPSS-19. После обследования пациентов данные табулировались, вычислялись средние показатели (M) и их стандартные отклонения (σ). Проверка на нормальность распределения проводилась по критерию Колмогорова-Смирнова, с поправкой по Лилли-Форту. Для выборок, численность которых была менее 30, применялся критерий Шапиро-Уилка.

Для анализа связи бинарных признаков использовался точный критерий Фишера. Для сравнения выборочных частот в группах (%) применялся Z-критерий.

Статистическая достоверность различий средних значений (p) для выборок с нормальным распределением рассчитывалась на основании t-критерия Стьюдента (при двух группах) и дисперсионного анализа (при количестве групп более 2). В группах, где распределение отличалось от нормального, применялись U-тест Манна-Уитни, метод Краскела-Уоллиса. При исследовании динамики изменений, для зависимых выборок, в случае нормального распределения применялся t-критерий Стьюдента, при распределении, которое отличалось от нормального использовался критерий Уилкоксона. Учитывались результаты со степенью достоверности не ниже 95% ($p < 0,05$).

Анализ взаимосвязи между двумя признаками выполнялся с использованием корреляционного анализа (коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена). Учитывались результаты со степенью достоверности не ниже 99% ($p < 0,01$).

Построение статистической модели прогноза осуществлялось с помощью метода статусметрии (Разоренов Г.И., Поддубский Г.А., 1986).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1 этап анализа результатов. На основании поставленных в работе цели и задач были сформированы группы сравнения. Результативность проводимой терапии за 6-недельный период была основным критерием формирования групп на 1 этапе исследования. В 1 группу из

59 человек (83%) были включены пациенты, не достигшие ремиссии (исходя из балльных оценок по используемым в работе психометрическим шкалам). У этих пациентов было констатировано наличие терапевтической резистентности. 2 группа (контрольная) была сформирована из 12 пациентов (17%), у которых после приема инициальной тимоаналептической терапии отмечалось значимое клиническое улучшение и наступление ремиссионного состояния.

По результатам проведенной работы было выявлено, что длительность и количество перенесенных эпизодов депрессии (фактор хронического течения заболевания) оказывали влияние на формирование терапевтической резистентности. У пациентов с меньшей длительностью заболевания и меньшим количеством перенесенных депрессивных эпизодов достоверно реже отмечалось формирование терапевтической резистентности ($p < 0,05$) (таблицы 2, 3).

Таблица 2 – Влияние длительности заболевания на формирование терапевтической резистентности

	Длительность заболевания			Уровень значимости, $p < 0,05$
	До 3 лет (N=20)	3-10 лет (N=25)	Более 10 лет (N=26)	
	A	B	C	
Пациенты с терапевтической резистентностью	N=14 70%	N=21 84%	N=24 92%	AC
Пациенты без терапевтической резистентности	N=6 30%	N=4 16%	N=2 8%	

Таблица 3 – Влияние количества перенесенных эпизодов заболевания на формирование терапевтической резистентности

	Количество перенесенных эпизодов заболевания			Уровень значимости, $p < 0,05$
	До 3 (N=24)	3-5 (N=27)	Более 5 (N=20)	
	A	B	C	
Пациенты с терапевтической резистентностью	N=15 63%	N=25 93%	N=19 95%	AB AC
Пациенты без терапевтической резистентности	N=9 37%	N=2 7%	N=1 5%	

В проведенной работе у женщин старшей возрастной группы была выявлена тенденция к формированию терапевтической резистентности ($p = 0,059$) (таблица 4).

Таблица 4 – Влияние возрастного фактора на формирование терапевтической резистентности у женщин

	Возрастная группа		Точный критерий Фишера
	До 45 лет (N=21)	Старше 45 лет (N=25)	
Пациенты с терапевтической резистентностью	N=14 67%	N=23 92%	0,059
Пациенты без терапевтической резистентности	N=7 33%	N=2 8%	

При статистическом анализе не было подтверждено влияния на формирование терапевтической резистентности таких характеристик как возраст пациентов мужского пола и возраст манифестации депрессивного расстройства.

При сравнении гормональных показателей по основным осям, у пациентов с ТРД и с отсутствием терапевтической резистентности были выявлены статистически значимые различия только в отношении свободной фракции Т3. Уровень Т3 св. был выше у больных с отсутствием терапевтической резистентности по окончании исследования ($p < 0,05$) (таблица 5). При сравнении не рассматривались половые гормоны по причине относительной малочисленности пациентов и необходимости дополнительного выделения групп на основании половой принадлежности.

Таблица 5 – Сравнение гормональных показателей между группами пациентов с наличием и отсутствием терапевтической резистентности

Средние значения гормональных показателей 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Пациенты с терапевтической резистентностью (N=59)	Пациенты без терапевтической резистентности (N=12)	Уровень значимости, р
		М ± σ	М ± σ	
Т3 св., пмоль/л	1	4,16 ± 1,03	4,69 ± 1,38	0,127
	2	4,20 ± 1,01	4,78 ± 0,58	0,027

При оценке динамических изменений гормональных показателей в процессе 6-недельного периода лечения в когорте больных с ТРД отмечалось: повышение уровня ТТГ ($p < 0,01$), СТГ ($p < 0,01$) и снижение свободной фракции Т4 ($p < 0,001$). У пациентов с отсутствием терапевтической резистентности в процессе лечения отмечалось только достоверное снижение уровня Т4 св. ($p < 0,05$) (таблица 6). На основании полученных результатов можно сделать предположение, что у пациентов с феноменом ТРД в процессе лечения наблюдались более выраженные колебаниям гормональных показателей по сравнению с пациентами с отсутствием терапевтической резистентности.

Таблица 6 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения внутри групп пациентов с ТРД и с отсутствием терапевтической резистентности

Средние значения гормональных показателей у пациентов 1 – с ТРД (N=59) 2 – с отсутствием терапевтической резистентности (N=12)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, р
		М ± σ	М ± σ	
ТТГ, мЕд/л	1	1,61 ± 1,18	1,84 ± 1,18	0,004
	2	1,55 ± 0,72	2,34 ± 1,72	0,099
Т4 св., пмоль/л	1	12,42 ± 4,11	11,21 ± 4,15	0,000
	2	12,98 ± 4,30	11,53 ± 4,74	0,034
СТГ, мЕд/л	1	1,05 ± 1,65	2,01 ± 2,44	0,004
	2	1,95 ± 2,30	2,38 ± 3,11	0,478

Внутригрупповая оценка взаимного влияния гормонов в процессе лечения была проведена с помощью корреляционного анализа. У пациентов с отсутствием терапевтической резистентности были обнаружены корреляционные связи только между показателями в рамках одних и тех же гормональных осей на разных этапах исследования. У больных с ТРД определялись корреляционные зависимости между гормонами разных нейроэндокринных осей. Основные взаимосвязи были выявлены между гормонами гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осей. Положительная связь определялась между Т4 св. и кортизолом ($r=0,65$ и $r=0,46$; $p<0,01$), Т3 св. и соотношением ДГЭА-С/кортизол ($r=0,36$; $p<0,01$) (схема 1).

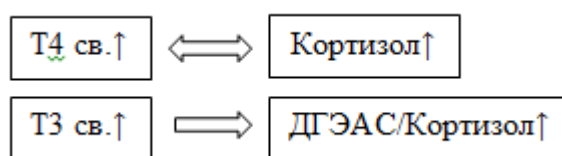


Схема 1. Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения в группе пациентов с ТРД (N=59).

Активация ГГН-оси при депрессии снижает функциональную активность ГГТ-оси на уровне гипоталамуса (Fliers E. et al., 2006). В периферических тканях замедляется конверсия относительно неактивного Т4 в биологически активный Т3 (Benker G. et al., 1990; Duick D.S., Wahner H.W., 1979; Roelfsema F. et al., 2009). Данный механизм может быть обусловлен гиперкортизолемией и теоретически объясняться необходимостью сохранения энергии и ресурсов в непредсказуемых для организма стрессовых условиях заболевания. Соответственно

активный тиреоидный гормон Т3 может влиять на показатель соотношения ДГЭА-С/кортизол за счет снижения уровня кортизола.

2 этап анализа результатов. На 2 этапе исследования были сформированы группы в зависимости от степени тяжести ТРД. В соответствии с показателями модели Модсли у 25 пациентов (42%) была легкая степень терапевтической резистентности (3-6 баллов), у 32 пациентов (54%) – средняя (7-10 баллов) и у 2 пациентов (4%) – тяжелая (11-15 баллов). Пациенты со средней и тяжелой степенью терапевтической резистентности были объединены в одну группу, учитывая малую представленность пациентов с тяжелой ТРД. Таким образом, внутри группы пациентов с ТРД сравнительная оценка проводилась между пациентами с легкой и среднетяжелой терапевтической резистентностью.

В ходе исследования была проведена оценка влияния различных клинических факторов на степень тяжести терапевтической резистентности. Было обнаружено, что все выделенные в работе факторы (пол, возраст, длительность и возраст манифестации заболевания, количество перенесенных депрессивных эпизодов) не оказывали влияния на уровень терапевтической резистентности.

По результатам сравнения нейроэндокринных показателей с учетом различных клинических факторов был выявлен ряд различий. У женщин, преимущественно старшей возрастной группы, с более тяжелой степенью терапевтической резистентности на всех этапах исследования определялся достоверно более высокий уровень лептина ($p < 0,05$) (таблица 7, 8).

Таблица 7 – Сравнение гормональных показателей у пациентов женского пола с различной степенью тяжести терапевтической резистентности

Средние значения гормо- нальных показателей 1 – при включении в ис- следование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТРД (N=14)	Среднетяжелая ТРД (N=23)	Уровень значи- мости, р
		М ± σ	М ± σ	
Лептин, нг/мл	1	7,24 ± 4,79	14,90 ± 7,90	0,010
	2	9,01 ± 5,95	20,05 ± 9,84	0,004

Таблица 8 – Сравнение половых гормонов и лептина у пациентов женского пола в возрасте старше 45 лет

Средние значения гормональных показателей 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТРД (N=8)	Среднетяжелая ТРД (N=15)	Уровень значимости, р
		М ± σ	М ± σ	
Лептин, нг/мл	1	8,22 ± 3,79	15,80 ± 6,70	0,031
	2	9,53 ± 4,59	21,15 ± 10,15	0,027

При депрессии с лептином связывают изменение массы тела. Представляется, что полученные в работе результаты обусловлены в большей степени влиянием фармакогенного фактора за счет увеличения веса на фоне интенсивно и длительно проводимого лечения различными группами психотропных препаратов.

Для пациентов мужского пола со среднетяжелой степенью терапевтической резистентности были характерны более высокие показатели ДГЭА-С и соотношения ДГЭА-С/кортизол к окончанию лечения ($p < 0,05$) (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение гормональных показателей у пациентов мужского пола с различной степенью тяжести терапевтической резистентности

Средние значения гормональных показателей 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Легкая ТРД (N=11)	Среднетяжелая ТРД (N=11)	Уровень значимости, р
		М ± σ	М ± σ	
ДГЭА-С, мкмоль/л	1	5,96 ± 3,24	9,32 ± 4,29	0,052
	2	5,11 ± 2,63	10,21 ± 5,14	0,010
ДГЭА-С/ Кортизол	1	1,48 ± 0,89	1,91 ± 1,22	0,357
	2	1,19 ± 0,65	2,36 ± 1,70	0,013

При динамической оценке гормональных показателей за 6-недельный период лечения в группах, различавшихся по степени тяжести терапевтической резистентности, с учетом клинических факторов, также как и в объединённой группе пациентов с ТРД прослеживался ряд стойко повторявшихся изменений (повышение уровня ТТГ и СТГ, снижение Т4 св.) без определенного преобладания нейроэндокринных изменений в какой-либо из групп.

У пациенток женского пола на фоне лечения определялось статистически значимое повышение показателей лептина как в группе с легкой ($p < 0,05$), так и со среднетяжелой ТРД ($p < 0,01$) (таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения в группах пациентов женского пола с ТРД различной степени тяжести

Средние значения гормональных показателей у пациентов 1 – с легкой ТРД (N=14) 2 – со среднетяжелой ТРД (N=23)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, р
		М ± σ	М ± σ	
Лептин, нг/мл	1	7,24 ± 4,79	9,01 ± 5,95	0,016
	2	14,90 ± 7,90	20,05 ± 9,84	0,001

У пациентов мужского пола с ТРД уровень лептина в процессе проводимой терапии статистически значимо не менялся. Оценка изменения уровня эстрадиола у женщин в процессе исследования имеет ряд ограничений, учитывая естественные колебания гормона в различные периоды менструального цикла и влияние фармакогенного фактора.

По результатам оценки гормональных взаимоотношений в группах, различавшихся по степени тяжести терапевтической резистентности, большее количество корреляционных связей и соответственно большая выраженность взаимного влияния гормонов друг на друга определялась в группе пациентов с легкой ТРД. Выявленные изменения в этой группе больных могли быть обусловлены более высокой восприимчивостью эндокринной системы к влиянию клинико-терапевтических факторов заболевания. Менее значимые гормональные изменения у пациентов со среднетяжелой ТРД предположительно могли быть связаны с определенными адаптационными процессами на нейроэндокринном уровне при более длительном и тяжелом течении заболевания.

Также у пациентов с легкой ТРД были выявлены взаимосвязи между СТГ и гормонами гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осей ($p < 0,01$) (схема 2).

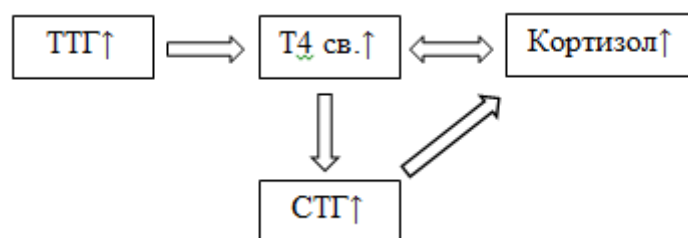


Схема 2. Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения в группе пациентов с ТРД легкой степени (N=25).

С биологической точки зрения взаимное влияние вышеперечисленных гормонов у этой группы пациентов может быть объяснено едиными механизмами их действия, направленными

ми на процессы активации клеточного метаболизма при состоянии, когда организм находится в стрессовых условиях болезни. При реакции на острый стресс, как и при единовременном введении высоких дозировок глюкокортикоидов, может отмечаться транзиторное повышение уровня СТГ в плазме крови (Casanueva F.F. et al., 1990). Однако длительная активация ГГН-оси ведет к супрессии секреции гормона роста (Dieguez C. et al., 1988; Burguera B. et al., 1990). Снижение уровня гормона роста при хроническом стрессе связано с перенаправлением питательных веществ и жизненно важных субстратов для сохранения адаптационных возможностей организма в состоянии болезни.

При оценке эндокринных взаимоотношений у пациентов с ТРД с учетом полового фактора и у женщин, и у мужчин были выявлены прогнозируемые корреляционные связи между гормонами гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осей и гормонами гипоталамо-гипофизарно-половой оси ($p < 0,01$) (схемы 3, 4).

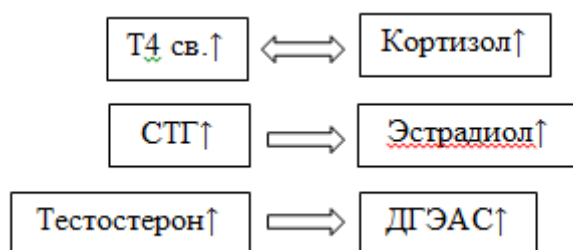


Схема 3. Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения в группе пациентов женского пола с ТРД (N=37).

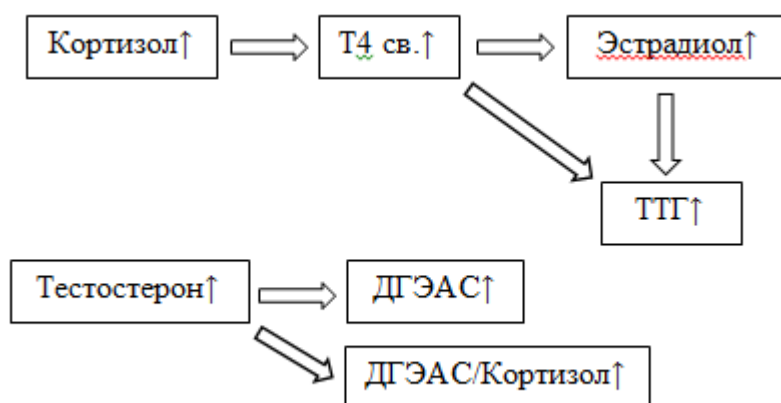


Схема 4. Взаимное влияние гормональных изменений в процессе лечения в группе пациентов мужского пола с ТРД (N=22).

Однако в отличие от других исследований в проведенной работе не определялось с высокой степенью достоверности влияния глюкокортикоидов (кортизола) на угнетение синтеза половых стероидных гормонов (MacAdams M.R. et al., 1986; Rivier C. et al., 1986; Rabin D.S.

et al., 1990; Chand D. et al., 2011). В группах с ТРД различной степени тяжести с учетом таких клинических характеристик как возраст на момент обследования и возраст манифестации заболевания, прослеживались однотипные корреляционные взаимосвязи между гормонами, уже описанные выше. По количеству перенесенных эпизодов заболевания и длительности расстройства выявлялись различия в группах. У пациентов с большим стажем заболевания и количеством перенесенных депрессивных эпизодов определялось большее количество взаимосвязей между гормонами различных осей. Таким образом, можно сделать предположение о том, что при ТРД определенный дисбаланс в функционировании эндокринной системы нарастает по мере прогрессирования заболевания.

3 этап анализа результатов. В связи с имеющимися данными о специфичности патофизиологических механизмов, задействованных при различных подтипах депрессии (Antonićević I., 2006; Мазо Г.Э. и др., 2013) были сформированы группы пациентов в зависимости от особенностей клинико-психопатологической структуры состояний. Выделение подгрупп проводилось на основании ведущей психопатологической симптоматики текущего депрессивного эпизода. Были выделены 3 группы больных: с тревогой, меланхолическими, атипичными чертами депрессии.

В выборке у 30 пациентов (42%) была выделена преимущественно меланхолическая структура депрессии, у 27 человек (38%) ведущей была тревожная симптоматика, у 14 человек (20%) наблюдалась атипичная структура депрессии.

Первоначально была проведена оценка уровня терапевтической резистентности по модели Модсли у пациентов с различной психопатологической структурой ТРД. По результатам сравнения статистически значимых различий между группами с тревожной, меланхолической и атипичной ТРД определено не было (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнение уровня терапевтической резистентности при депрессивных состояниях различной психопатологической структуры

	Клиническая структура			Уровень значимости, $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	
	A	B	C	
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
Средняя балльная оценка по MSM	$7,28 \pm 1,84$	$6,83 \pm 1,20$	$6,60 \pm 1,43$	-

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что депрессивное состояние любой структуры может оказаться невосприимчивым к проводимой терапии, вне зависимости от ведущей клинической симптоматики. Вместе с тем существует сложность при попытке вы-

деления определенной психопатологической структуры депрессии, так как отсутствуют действительно специфические симптомы. Любые из представленных в диагностических подходах депрессивные проявления могут в той или иной мере присутствовать при любом подтипе депрессии и в разные периоды времени может варьироваться выраженность этих симптомов. Таким образом, некоторые авторы достаточно условно признают выделение структуры депрессии, основанное на клинических проявлениях, отраженных в критериях DSM-IV (Parker G., 2007).

По результатам обработки клинических данных были выявлены статистически значимые различия по возрасту на момент обследования и по количеству перенесенных депрессивных эпизодов у пациентов с различной психопатологической структурой ТРД (таблицы 12, 13).

Таблица 12 – Влияние возраста пациентов на формирование ТРД различной психопатологической структуры

Возраст на момент обследования	Клиническая структура			Уровень значимости, $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	
	А	В	С	
До 45 лет	N=10 40%	N=8 33%	N=9 90%	AC BC
Старше 45 лет	N=15 60%	N=16 67%	N=1 10%	

Таблица 13 – Влияние количества перенесенных эпизодов заболевания на формирование ТРД различной психопатологической структуры

Количество перенесенных депрессивных эпизодов	Клиническая структура			Уровень значимости $p < 0,05$
	Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	
	А	В	С	
До 3	N=6 24%	N=4 17%	N=5 50%	-
3-5	N=15 60%	N=8 33%	N=2 20%	-
Более 5	N=4 16%	N=12 50%	N=3 30%	AB

Атипичная ТРД чаще встречалась у пациентов более молодого возраста (до 45 лет), для больных старшей возрастной группы характерной была меланхолическая и тревожная симптоматика в структуре ТРД ($p < 0,05$). Также у пациентов с большим количеством перенесен-

ных эпизодов заболевания чаще встречалась тревожная структура ТРД, чем меланхолическая ($p<0,05$).

По результатам сравнения гормональных показателей у пациентов с ТРД различной психопатологической структуры статистически значимые различия были обнаружены в группах с меланхолической и тревожной ТРД по уровню свободной фракции ТЗ. При первичном обследовании определялись более высокие значения ТЗ св. у пациентов с меланхолической ТРД ($p<0,05$). Также выявлялись статистически значимые различия по уровню кортизола у пациентов с меланхолической, тревожной и больных с атипичной структурой ТРД. Более низкие средние значения кортизола при начальном обследовании выявлялись в группе пациентов с атипичной структурой ТРД ($p<0,05$) (таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение гормональных показателей у пациентов с ТРД различной психопатологической структуры

Средние значения гормональных по- казателей 1 – при включении в исследование 2 – через 6 недель лечения		Меланхолическая (N=25)	Тревожная (N=24)	Атипичная (N=10)	Уровень значи- мости, $p<0,05$
		А	В	С	
		М $\pm$ σ	М $\pm$ σ	М $\pm$ σ	
ТЗ св., пмоль/л	1	4,45 $\pm$ 1,11	3,74 $\pm$ 0,95	4,45 $\pm$ 0,65	АВ
	2	4,42 $\pm$ 0,97	3,94 $\pm$ 1,03	4,26 $\pm$ 1,02	
Кортизол, нмоль/л	1	512,79 $\pm$ 164,87	515,14 $\pm$ 185,36	361,87 $\pm$ 67,35	АС ВС
	2	487,77 $\pm$ 203,80	544,28 $\pm$ 239,99	415,15 $\pm$ 171,38	

В динамике терапевтического процесса за 6-недельный период наблюдалось статисти-чески значимое увеличение ТТГ в группе пациентов с ТРД с тревогой ($p<0,05$), снижение уровня Т4 св. в группах с меланхолической ($p<0,01$) и атипичной ТРД ($p<0,05$), увеличение СТГ только в группе с меланхолической ТРД ($p<0,05$) (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнение гормональных изменений в процессе лечения в группах пациентов с ТРД различной психопатологической структуры

Средние значения гормональных показателей у пациентов 1 – с меланхолической ТРД (N=25) 2 – с тревожной ТРД (N=24) 3 – с атипичной ТРД (N=10)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, р
		М ± σ	М ± σ	
ТТГ, мЕд/л	1	1,49 ± 0,75	1,68 ± 0,66	0,144
	2	1,63 ± 1,58	1,90 ± 1,66	0,016
	3	1,86 ± 0,95	2,10 ± 1,01	0,551
Т4 св., пмоль/л	1	13,01 ± 3,98	11,26 ± 3,36	0,003
	2	12,79 ± 4,61	12,22 ± 5,17	0,089
	3	10,09 ± 2,23	8,68 ± 1,67	0,049
СТГ, мЕд/л	1	1,21 ± 1,92	2,21 ± 2,35	0,020
	2	1,03 ± 1,49	1,82 ± 2,28	0,128
	3	0,36 ± 0,26	1,78 ± 3,76	1,000

При оценке половых гормонов и лептина статистически значимые различия определялись только у пациенток женского пола. В группе больных с тревожной ТРД отмечалось увеличение средних значений эстрадиола и лептина ($p < 0,05$), у пациенток с меланхолической структурой ТРД – увеличение уровня лептина ($p < 0,01$) (таблица 16).

Таблица 16 – Сравнение половых гормонов и лептина в процессе лечения у женщин с ТРД с различной психопатологической структуры

Средние значения гормональных показателей у пациентов 1 – с меланхолической ТРД (N=16) 2 – с тревожной ТРД (N=15) 3 – с атипичной ТРД (N=6)		При включении в исследование	Через 6 недель лечения	Уровень значимости, р
		М ± σ	М ± σ	
Эстрадиол, пмоль/л	1	169,90 ± 178,21	256,86 ± 371,21	0,163
	2	181,15 ± 159,80	237,48 ± 185,95	0,041
	3	295,67 ± 244,36	389,82 ± 259,90	0,427
Лептин, нг/мл	1	12,88 ± 8,40	15,98 ± 10,51	0,008
	2	12,33 ± 7,53	16,91 ± 11,24	0,026
	3	7,20 ± 5,17	13,04 ± 4,72	0,109

В группах, сформированных на основании психопатологической структуры депрессии, у пациентов с меланхолической и тревожной ТРД выявлялись примерно схожие взаимоот-

ношения между гормонами различных осей, а у больных с атипичной структурой данных взаимосвязей установлено не было. Полученные результаты в какой-то мере могут подтверждать, что гормональной дисрегуляции при ТРД сопутствует определенная психопатологическая симптоматика, которая может характеризоваться выраженностью витальных проявлений или соматическими компонентами депрессии.

4 этап анализа результатов. Далее в работе была проведена оценка уровня BDNF. Из общей когорты больных принимавших участие в исследовании у 24 пациентов (11 мужчин и 13 женщин) проводились заборы образцов крови для определения уровня BDNF. Было выявлено, что уровень BDNF различался у пациентов с депрессией обоих полов ($p < 0,05$) (таблица 17).

Таблица 17 – Сравнение уровня BDNF в процессе лечения у мужчин и женщин

	Мужчины (N=11)	Женщины (N=13)	Уровень значимости, p
	М ± σ	М ± σ	
BDNF при включении в исследование, нг/мл	12,23 ± 2,64	16,48 ± 5,56	0,032
BDNF через 6 недель терапии, нг/мл	13,09 ± 2,99	15,99 ± 4,41	0,079

Обнаруженные различия по уровню BDNF в группах могли быть обусловлены влиянием половых гормонов. Однако в рамках проведенной работы оценить влияние половых гормонов на BDNF не удалось по причине небольшого количества обследованных пациентов. В литературе приводятся данные о положительном эффекте, который оказывает эстрадиол на экспрессию BDNF в гиппокампе (Harte-Hargrove L.C. et al., 2013). Таким образом, более высокие показатели BDNF у пациенток женского пола в выборке могли быть обусловлены этим фактором.

Более низкие показатели BDNF были зафиксированы в группе пациентов с большей продолжительностью ($p < 0,01$) и большим количеством перенесенных эпизодов заболевания ($p < 0,05$), что соответствует данным о сопутствующих субстратных изменениях в гиппокампальных отделах головного мозга по мере прогрессирования расстройства (таблицы 18, 19).

Таблица 18 – Сравнение уровня BDNF в процессе лечения у пациентов с различной длительностью заболевания

	Пациенты с длительностью заболевания менее 5 лет (N=11)	Пациенты с длительностью заболевания более 5 лет (N=13)	Уровень значимости, р
	M ± σ	M ± σ	
BDNF при включении в исследование, нг/мл	17,30 ± 5,97	12,20 ± 2,07	0,008
BDNF через 6 недель терапии, нг/мл	16,23 ± 4,52	13,33 ± 3,14	0,078

Таблица 19 – Сравнение уровня BDNF в процессе лечения у пациентов с разным количеством перенесенных эпизодов заболевания

	Пациенты, перенесшие 1 или 2 эпизода депрессии (N=10)	Пациенты, перенесшие 3 и более эпизодов депрессии (N=14)	Уровень значимости, р
	M ± σ	M ± σ	
BDNF при включении в исследование, нг/мл	17,28 ± 6,47	12,58 ± 2,09	0,018
BDNF через 6 недель терапии, нг/мл	16,38 ± 4,73	13,43 ± 3,03	0,075

В ряде исследований нарушение регуляции BDNF связывалось с изменениями в гиппокампальной области (Scharfman H.E. et al., 2006, 2008; Arancio O. et al., 2007; Tapia-Arancibia L. et al., 2008; Zuccato C. et al., 2009; Castren E. et al., 2010; Allen S.J. et al., 2011; Autry A.E. et al., 2012; Balaratnasingam S. et al., 2012). Было сделано предположение, что уменьшение объема гиппокампа коррелирует со снижением экспрессии BDNF (Taylor S.M., 2008; Blugeot A. et al., 2011).

Полученные данные по BDNF у пациентов с различной реакцией на проводимую терапию приведены в таблице 20.

Таблица 20 – Сравнение уровня BDNF в группах с ТРД и с отсутствием терапевтической резистентности

	Пациенты с терапевтической резистентностью (N=16)	Пациенты с отсутствием терапевтической резистентности (N=8)	Уровень значимости, p
	M ± σ	M ± σ	
BDNF до лечения, нг/мл	12,96 ± 2,44	17,68 ± 7,12	0,024
BDNF после лечения, нг/мл	14,01 ± 3,47	15,97 ± 4,95	0,269

Уровень BDNF оказался выше у пациентов с отсутствием терапевтической резистентности по сравнению с пациентами с ТРД ($p < 0,05$). Полученные данные, с одной стороны, подтверждают гипотезу о том, что пациенты с более низким уровнем BDNF уязвимы в отношении развития резистентности к лечению. У пациентов с ТРД в проведенной работе длительность заболевания оказалась значительно выше, чем в группе пациентов с отсутствием терапевтической резистентности. Более низкий уровень BDNF мог свидетельствовать о прогрессивности болезненного процесса, большей вовлеченности гиппокампальных нарушений и снижении терапевтической чувствительности.

Однако, с другой стороны, не исключается, что снижение уровня BDNF могло происходить в процессе заболевания и отражать особенность биологических процессов, учитывая возможное наличие специфического генотипа приводящего к сниженной активности BDNF и таким образом к формированию ТРД (O'Reilly R.L. et al., 1994; Laje G. et al., 2007). В настоящее время осуществляются попытки идентифицировать гены риска в отношении предрасположенности к развитию ТРД. Обнаружено, что определенные функциональные полиморфизмы BDNF могут играть решающую роль в патофизиологии терапевтического ответа при лечении различными антидепрессантами (Tsai S.J. et al., 2003; Anttila S. et al., 2007; Kang R. et al., 2010; Zou Y.F. et al., 2010). Возможно, именно этот факт может объяснить и полученное в представленном исследовании противоречие: у пациентов без ТРД уровень BDNF выше в активной фазе заболевания, но в процессе терапии происходит снижение значения этого показателя. В случае терапевтически резистентного состояния напротив – низкий уровень BDNF до начала терапии и его повышение в процессе лечения. На основании полученных результатов, было сделано предположение, что более высокий уровень BDNF у пациентов без ТРД отражает потенциальные компенсаторные механизмы и свидетельствует о более глубоких «резервных» возможностях организма.

Полученные в исследовании данные о более низком уровне BDNF у пациентов с ТРД и более высоких его значения у пациентов с хорошей терапевтической реактивностью предполагает целесообразность использования аугментационной нейропротективной терапии на начальных этапах заболевания с целью восстановления компенсаторных возможностей нервной системы.

В работе были получены данные, что уровень BDNF у пациентов с различной клинической структурой депрессивных состояний не отличался. Таким образом, можно сделать заключение, что психопатологические особенности депрессии и возможно сопутствующие им специфические гормональные изменения в целом не повлияли на уровень BDNF. Однако в литературе описывается и подтверждается в настоящей работе, что у пациентов с меланхолической и тревожной депрессией отмечаются более высокие значения кортизола. Гиперкортизолемиа предположительно ведет к нейродегенеративным изменениям гиппокампальной области и соответственно предполагается, что уровень BDNF у этих пациентов должен быть ниже, чем у больных с атипичной структурой депрессии. Полученные в работе результаты нуждаются в дополнительной проверке и могли быть обусловлены небольшим объемом выборки.

При оценке взаимосвязей BDNF с различными гормонами статически значимая положительная корреляционная связь была выявлена между BDNF и СТГ у пациентов с отсутствием терапевтической резистентности ($r=0,97$) ($p<0,01$). Полученные результаты могут указывать на влияние определенных анаболических процессов в организме, сопряженных с более высоким уровнем СТГ у пациентов с хорошей лекарственной реактивностью, на показатели BDNF и функциональное состояние ЦНС в целом. Отсутствие подобной взаимосвязи у пациентов с ТРД могло быть связано с преобладанием катаболических реакций при более длительном и резистентном течении заболевания.

Модель прогноза формирования терапевтической резистентности при депрессии.

После проведения статистической обработки данных полученных в ходе исследования, были выделены информативные клинические и биологические показатели, которые оказывали влияние на формирование терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве. Далее была разработана многофакторная модель прогноза для выявления предикторов терапевтической резистентности с целью своевременной корректировки характера и тактики проводимого лечения. Для решения поставленной задачи, помимо статистического анализа, в исследовании был использован метод статусметрии.

Для выделения наиболее значимой группы факторов, сочетание которых создавало предпосылки для формирования терапевтической резистентности, была построена статусметрическая модель I.

$$Z = B_0 + B_1 X_1 + B_2 X_2 + \dots$$

Z – есть значение функции (обобщенный интегральный показатель);

B – коэффициент позволяющий ранжировать соответствующие показатели, то есть расположить в ряд по степени уменьшения их роли.

С помощью процедуры минимизации были отобраны наиболее информативные показатели: X_1 – «количество перенесенных эпизодов заболевания»; X_2 – «показатели шкалы CGI-S»; X_3 – «уровень ДГЭА-С»; X_4 – «соотношение ДГЭА-С/кортизол»; X_5 – «уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF)».

$$Z_{\text{без ТР-ТРД}} = -5,906 - 0,135 X_1 - 1,088 X_2 + 0,020 X_3 - 0,140 X_4 + 0,714 X_5 \text{ (I)}.$$

$Z_{\text{без ТР-ТРД}}$ – критерий межгрупповых различий у пациентов с отсутствием терапевтической резистентности и с ТРД. С помощью модели было получено также решающее правило классификации сопоставляемых объектов:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{если } Z_{\text{без ТР-ТРД}} > -0,722, \text{ то объект принадлежит к группе 1 (с отсутствием} \\ \text{терапевтической резистентности);} \\ \text{если } Z_{\text{без ТР-ТРД}} < -1,299, \text{ то объект принадлежит к группе 2 (с ТРД);} \\ \text{при } -0,722 \leq Z_{\text{без ТР-ТРД}} \leq -1,299 \text{ – неопределенное решение.} \end{array} \right.$$

Анализ полученной модели показал наличие клинических и биологических признаков, на основании которых с вероятностью 75% можно прогнозировать формирование терапевтической резистентности, что является важным для оценки ожидаемых результатов лечения.

Учитывая достаточно значимые биологические различия функционирования организма в зависимости от половой принадлежности, были разработаны II и III статусметрические модели формирования терапевтической резистентности отдельно для пациентов женского и мужского пола с включением дополнительных характеристик (показателей половых гормонов, лептина).

Также с помощью процедуры минимизации были отобраны 5 наиболее информативных показателей для группы пациентов женского пола: X_1 – «уровень ТЗ св.»; X_2 – «уровень тестостерона»; X_3 – «уровень эстрадиола»; X_4 – «уровень лептина»; X_5 – «уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF)».

$$Z_{\text{без ТР-ТРД}} = -17,002 + 1,463 X_1 + 0,130 X_2 + 0,006 X_3 - 0,293 X_4 + 0,637 X_5 \text{ (II)}.$$

$Z_{\text{без ТР-ТРД}}$ – критерий межгрупповых различий у пациентов женского пола с отсутствием терапевтической резистентности и с ТРД. С помощью модели было получено также решающее правило классификации сопоставляемых объектов:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{если } Z_{\text{без ТР-ТРД}} > -0,366, \text{ то объект принадлежит к группе 1} \\ \text{(с отсутствием терапевтической резистентности);} \\ \text{если } Z_{\text{без ТР-ТРД}} < -1,532, \text{ то объект принадлежит к группе 2 (с ТРД);} \\ \text{при } -0,366 \leq Z_{\text{без ТР-ТРД}} \leq -1,532 \text{ – неопределенное решение.} \end{array} \right.$$

Анализ модели показал наличие биологических признаков, на основании которых с вероятностью 85% можно прогнозировать формирование терапевтической резистентности у пациентов женского пола.

У пациентов мужского пола с помощью методики минимизации были отобраны также 5 наиболее информативных показателей: X_1 – «количество перенесенных эпизодов заболевания»; X_2 – «уровень кортизола»; X_3 – «уровень тестостерона»; X_4 – «уровень лептина»; X_5 – «уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF)».

$$Z_{\text{без ТР-ТРД}} = -20,249 - 0,351 X_1 - 0,007 X_2 + 0,030 X_3 + 0,996 X_4 + 1,219 X_5 \text{ (III).}$$

$Z_{\text{без ТР-ТРД}}$ – критерий межгрупповых различий у пациентов мужского пола с отсутствием терапевтической резистентности и с ТРД. С помощью модели было получено решающее правило классификации сопоставляемых объектов:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{если } Z_{\text{без ТР-ТРД}} > -1,240, \text{ то объект принадлежит к группе 1} \\ \text{(с отсутствием терапевтической резистентности);} \\ \text{если } Z_{\text{без ТР-ТРД}} < -2,314, \text{ то объект принадлежит к группе 2 (с ТРД);} \\ \text{при } -1,240 \leq Z_{\text{без ТР-ТРД}} \leq -2,314 \text{ – неопределенное решение.} \end{array} \right.$$

Анализ модели показал наличие клинических и биологических признаков, на основании которых с вероятностью 90% можно прогнозировать формирование терапевтической резистентности у пациентов мужского пола.

Набор статистически значимых клинических признаков, оказывавших влияние на формирование терапевтической резистентности при депрессии, можно было разделить на 3 группы:

- 1) признак, характеризовавший течение заболевания (количество перенесенных эпизодов);
- 2) признак, характеризовавший тяжесть актуального депрессивного эпизода (оценка по шкале CGI-S);
- 3) признаки, характеризовавшие биологическое функционирование, преимущественно на нейроэндокринном уровне (показатели различных гормонов и нейротрофического фактора мозга).

Во всех разработанных моделях встречались сходные показатели, которые можно считать наиболее информативными. К основным факторам, оказывавшим влияние на формирование ТРД можно отнести количество перенесенных эпизодов депрессии и уровень

BDNF. Во всех моделях для пациентов с ТРД было характерно большее количество перенесенных эпизодов заболевания и более низкий уровень нейротрофического фактора мозга. Помимо этого, у пациентов мужского и женского пола на формирование терапевтической резистентности достаточно значимое влияние оказывали показатели половых гормонов, у пациентов с ТРД отмечался более низкий их уровень. Также на формирование терапевтической резистентности оказывали влияние гормоны ГГН-оси (кортизол, ДГЭА-С). Показатель шкалы CGI-S, при формировании терапевтической резистентности может быть рассмотрен достаточно условно, так как при ранговой оценке по данной психометрической методике у специалистов может присутствовать определенный субъективизм. В отношении лептина были получены противоречивые результаты. У больных женского пола повышенный уровень лептина был характерен для ТРД, у пациентов мужского пола, наоборот, для отсутствия терапевтической резистентности, что свидетельствует о задействованности различных механизмов в формировании терапевтической резистентности в зависимости от пола.

На основании материала исследования, выделенные в разработанных моделях признаки, являются ведущими клинико-биологическими факторами феномена ТРД, что позволяет говорить о прогнозе формирования терапевтической резистентности как об интегральной характеристике, зависящей от комплексного влияния отдельных проявлений болезненного процесса.

ВЫВОДЫ

1. На формирование терапевтической резистентности у пациентов с депрессивным расстройством оказывает влияние течение заболевания. Длительность болезни и количество перенесенных депрессивных эпизодов увеличивает риск формирования терапевтической резистентности.

2. Оценка степени тяжести терапевтической резистентности на основании балльного показателя модели Модсли не отражает в полной мере клинической и биологической сущности феномена. Клинические факторы заболевания не оказывают влияния на степень тяжести терапевтической резистентности. Знаковых отличий в нейроэндокринном статусе пациентов с разной степенью тяжести терапевтической резистентности не определяется. Отличия по уровню ДГЭА-С и соотношению ДГЭА-С/кортизол у мужчин, лептина у женщин носят относительный характер, подчеркивая в большей степени специфичность механизмов формирования терапевтической резистентности в зависимости от пола.

3. Выявлены различия в гормональном статусе пациентов с ТРД и с отсутствием терапевтической резистентности. При этом различия определяются не в абсолютных значениях

показателей, а во взаимоотношениях между гормонами разных осей. У пациентов с отсутствием терапевтической резистентности взаимосвязи обнаруживаются между гормональными показателями в рамках одних и тех же осей. У пациентов с терапевтической резистентностью выявляется взаимное влияние гормонов ГТТ, ГГН и ГПП-осей, что указывает на более выраженную дисрегуляцию эндокринной системы.

4. BDNF, как интегрирующий показатель, влияет на формирование терапевтической резистентности при депрессии вне зависимости от половой принадлежности. Более низкий уровень BDNF выявляется у пациентов с большей продолжительностью заболевания и с большим количеством перенесенных эпизодов заболевания, что можно рассматривать в качестве неблагоприятного фактора, способствующего формированию терапевтической резистентности.

5. Модель прогноза формирования терапевтической резистентности, разработанная на основании клинико-биологических показателей, может применяться в практической деятельности врачей, для выбора более активной тактики лечения у труднокурабельных пациентов. Модель отражает половые различия в формировании терапевтической резистентности. Помимо гормонов ГПП-оси и BDNF, у женщин на риск формирования терапевтической резистентности наибольшее влияние оказывает функционирование ГТТ-оси и повышение уровня лептина, у мужчин – функционирование ГГН-оси.

6. Целесообразно подходить к выделению ТРД, как к особому виду депрессии, который характеризуется выраженными изменениями на биологическом уровне, высоко прогрессирующим характером течения и неблагоприятным прогнозом.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Научные статьи в журналах по перечню ВАК

1. Крижановский А. С. Уровень нейротрофического фактора мозга и формирование терапевтической резистентности при депрессивном расстройстве / Г. Э. Мазо, А. С. Крижановский, М. А. Ганзенко // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2014. – № 4. – С. 92–99.

2. Крижановский А. С. Воспаление и депрессия: роль окислительного стресса, гормональных и клеточных факторов / Г. Э. Мазо, Е. Е. Дубинина, А. С. Крижановский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 1. – С. 80–84.

3. Крижановский А. С. Модели для оценки терапевтически резистентных депрессий / Г. Э. Мазо, Н. Г. Незнанов, А. С. Крижановский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 1-2. – С. 31–35.

Другие научные публикации

4. Крижановский А. С. Специфический нейробиологический профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra / Г. Э. Мазо, А. С. Крижановский // Современная терапия психических расстройств. – 2012. – № 1. – С. 2–7.
5. Крижановский А. С. От разработки эндофеноменологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии / Н. Г. Незнанов, Г. Э. Мазо, С. Н. Козлова, А. С. Крижановский // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 2–7.
6. Крижановский А. С. Специфический нейробиологический профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra / Г. Э. Мазо, Н. Г. Незнанов (совместно с А. С. Крижановским) // Терапевтически резистентные депрессии: Монография. – СПб.: БЕРЕСТА, 2012. – С. 315–355.
7. Крижановский А. С. Атипичная депрессия: от феноменологии к эндофеноменологии / Г. Э. Мазо, А. С. Крижановский, Ю. С. Бубнова // Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии: тезисы докладов Общероссийской конференции с международным участием совместно с Совещанием главных специалистов и Пленумом Правления Российского общества психиатров, г. Самара, 19-21 сентября 2013 г. – С. 38.
8. Крижановский А. С. Клинические аспекты формирования терапевтически резистентной депрессии / А. С. Крижановский, Г. Э. Мазо // XVI съезд психиатров России, г. Казань, 23-26 сентября 2015 г.: Сборник тезисов съезда / под ред. Н.Г. Незнанова. – Казань, 2015. – С. 63–64.
9. Крижановский А. С. Профиль нейроэндокринных изменений у пациентов с резистентной к терапии депрессией / А. С. Крижановский, Г. Э. Мазо // Наука и практика Российской психотерапии и психиатрии: Достижения и перспективы развития: Тезисы научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 5-6 февраля 2015 года. – СПб., 2015. – С. 47–48.

Список использованных сокращений:

- BDNF – Brain-derived neurotrophic factor (нейротрофический фактор мозга)
- CGI-S – Clinical Global Impression – Severity scale (шкала общего клинического впечатления)
- DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders 4th Edition (руководство по диагностике и статистике психических расстройств)
- HDRS – The Hamilton Depression Rating Scale (шкала депрессии Гамильтона)
- MADRS – The Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (шкала депрессии Монтгомери-Асберга)
- UKU – The UKU side effect rating scale (шкала оценки побочного действия)
- ГГН – Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая
- ГГП – Гипоталамо-гипофизарно-половая
- ГГТ – Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная
- ДГЭА-С – Дегидроэпиандростерон-сульфат
- ИФА – Иммуноферментный анализ
- МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- СТГ – Соматотропный гормон
- Т3 св. – Трийодтиронин (свободная фракция)
- Т4 св. – Тетрайодтиронин, тироксин (свободная фракция)
- ТРД – Терапевтически резистентная депрессия
- ТТГ – Тиреотропный гормон
- ЦНС – Центральная нервная система