

Клинико-биохимические особенности пациентов с психогенными депрессивными расстройствами

Витебский государственный медицинский университет

Обследованы 60 пациентов с психогенными депрессиями, разделенными на три группы. В группе пациентов с острыми расстройствами адаптации выявлено повышение малонового диальдегида, снижение продуктов деградации оксида азота в сыворотке крови, наибольшую роль в патогенезе занимает тревога и неспособность личности адаптивными способами справиться с ней. В группе пациентов с затяжными расстройствами адаптации на первый план выступает патологическое развитие личности и истощение систем организма, обеспечивающих антиоксидантную защиту. В группе пациентов с депрессивными эпизодами обнаружено снижение концентрации продуктов деградации оксида азота, повышен уровень концентрации малонового диальдегида на фоне сниженной антиоксидантной активности, а также выявлена существенная социально-психологическая дезадаптация личности. Ключевые слова: психогенная депрессия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность, оксид азота, особенности личности.

Неослабевающий интерес исследователей к проблеме психогенных депрессий связан со сложностью их диагностики и лечения. Это обусловлено клиническим полиморфизмом симптоматики психогенных депрессий, затяжным течением, осложнениями в виде суицидов, зависимости от психоактивных веществ, психосоматических расстройств, зачастую терапевтической резистентностью, несмотря на кажущуюся «легкость» клинической картины.

Развитие психогенных депрессий происходит при сложном взаимодействии биологических, микросоциальных и психологических факторов, что приводит к целостной реакции организма на стрессорное воздействие [1]. Одним из важных аспектов психосоматических соотношений является связь психического состояния и показателей перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантных систем организма [1,5]. Психоэмоциональные перегрузки сопровождаются активизацией процессов перекисного окисления липидов с активным расходом эндогенных и экзогенных антиоксидантов [1]. Обнаружена повышенная активность процессов перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты организма при невротических расстройствах, как проявлениях хронического психоэмоционального стресса [5]. В механизмах развития последствий психоэмоционального стресса принимает участие оксид азота, дефицит которого, возникающий под влиянием избытка катехоламинов обуславливает сужение кровеносных сосудов, вследствие чего в последующем может сформироваться артериальная гипертензия и нарушаются функции сердца, почек, мозга и других органов [8]. Вышеизложенное позволяет предположить наличие определенных соотношений между показателями перекисного окисления липидов, продуктами метаболизма оксида азота и клиникой психического состояния у больных с психогенными депрессиями.

Таким образом, целью настоящей работы явилось исследование концентрации продуктов перекисного окисления липидов, продуктов деградации оксида азота

и антиоксидантной активности сыворотки крови и их взаимосвязи с клинико-психологическими показателями у пациентов с психогенными депрессиями по сравнению со здоровыми людьми.

Материал и методы

Работа была проведена на базе Витебской областной клинической психиатрической больницы, центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) и центра психофизиологической адаптации клиники Витебского государственного медицинского университета. Объектом исследования были выбраны 60 пациентов зрелого возраста, впервые обратившиеся за психиатрической помощью, с клинической картиной депрессивных реакций и состояний, спровоцированных психоэмоциональным стрессом. Отбирались пациенты, не имевшие клинически значимой соматоневрологической патологии. Это подтверждалось соматоневрологическим обследованием с привлечением специалистов, а также параклиническими методами обследования. Исключались больные с депрессиями в структуре посттравматического стрессового расстройства, психическими расстройствами в рамках биполярного аффективного расстройства, шизофрении и органического поражения центральной нервной системы, а также люди с непатологическими адаптационными реакциями. В контрольную группу вошли 42 здоровых испытуемых. Испытуемые контрольной и опытной групп были выровнены по возрасту и полу.

Для клинической оценки психического состояния пациентов применялся клинико-психопатологический метод с использованием критериев современной классификации болезней МКБ-10 (Класс V(F). Психические расстройства и расстройства поведения). Для оценки выраженности и структуры депрессии использовалась 21-пунктовая шкала депрессии Гамильтона [9].

В связи с тем, что на особенности клинической динамики психогенных депрессивных расстройств оказывают влияние индивидуально-психологические особенности личности пациентов [8], проводилось экспериментально-психологическое исследование при помощи стандартизированного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ) (модифицированного варианта теста ММРІ) [7]. Испытуемым предлагалось ответить на 566 стандартизированных вопросов, после чего в соответствии с разработанной методикой определяли 3 оценочные шкалы (L – шкала лжи, F – шкала невалидности, K – шкала коррекции), 10 основных диагностических (1-я шкала- "невротического сверхконтроля"; 2-я шкала – "пессимистичности"; 3-я шкала- "эмоциональной лабильности"; 4-я шкала- "импульсивности"; 5-я шкала- "женственности-мужественности"; 6-я шкала- "ригидности"; 7-я шкала- "тревожности"; 8-я шкала- "индивидуалистичности"; 9-я шкала- "оптимистичности"; 0-я шкала- "интроверсии") и ряд дополнительных шкал.

Определение малонового диальдегида (МДА) осуществлялось модифицированным тестом с тиобарбитуровой кислотой [2], суммарной антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови-методом с применением желточных липопротеидов [4]. Интенсивность базального образования оксида азота (NO) определяли по концентрации продуктов его деградации (NO₂/NO₃), содержащихся в сыворотке крови. Определение суммарного содержания

нитратов и нитритов в сыворотке проводили методом Грисса. Конверсию нитратов в нитриты осуществляли металлическим цинком, обработанным аммиачным комплексом сульфата меди [3]. Кровь для биохимического исследования забиралась на 2 день после поступления пациентов в больницу из локтевой вены, натощак, в 8.00 утра.

Результаты были обработаны статистически с использованием метода дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна-Уитни для оценки достоверности различий, кластерного, корреляционного и факторного анализа с применением программы STATISTICA 6.0. Результаты представлены как среднее арифметическое \pm стандартное среднеквадратическое отклонение.

Результаты и обсуждение

На начальном этапе исследования при клиническом анализе всех пациентов с психогенными депрессиями мы использовали метод кластерного анализа. В качестве критериев при построении типологии клиники психогенных депрессивных расстройств нами выбраны такие признаки как: наследственное отягощение, тип экзогенного фактора, острота возникновения расстройства, глубина депрессивной симптоматики, ее структура и синдромальные варианты. В результате проделанной работы все случаи психогенной депрессии были систематизированы типологически в три группы: острые расстройства адаптации, затяжные (продолжительные) расстройства адаптации, депрессивные эпизоды. В дальнейшем мы анализировали различия между контрольной группой и тремя выделенными группами пациентов.

Таким образом, в первую группу (18 человек) вошли пациенты, состояние которых соответствовало клинической картине острых расстройств адаптации. Среди всех испытуемых с психогенными депрессиями у пациентов данной группы наблюдалась наименьшая длительность расстройства и наиболее благоприятное течение. Пациентам данной группы выставлялись диагнозы расстройства адаптации (F43.2 МКБ-10)-кратковременной, смешанной тревожной и депрессивной и редко продолжительной депрессивной реакции. Данная категория по своим клиническим проявлениям наиболее соответствует представлениям, исторически сложившимся в отношении диагностики «идеаторного» варианта реактивной депрессии.

Во вторую группу (16 человек) вошли пациенты с клинической картиной затяжных расстройств адаптации по МКБ-10. Наиболее соответствующее описание клинической симптоматики данных пациентов существует в критериях для протрагированной субсиндромальной симптоматической депрессии, которая существует в американской классификации психических расстройств DSM-IV. При длительности расстройства более 2-х лет данным пациентам выставлялся диагноз дистимии. Отличие расстройств у пациентов этой группы от острых расстройств адаптации заключается в стабильности депрессивных симптомов, не достигавших порогового значения депрессивного эпизода. Клинические особенности затяжных расстройств адаптации проявлялись в вялости, анергии, гипогедонии, фиксации на различных соматопсихических ощущениях, а также малой выраженностью реактивного симптомокомплекса. Линейная связь с психосоциальным стрессором была слабовыраженной или отсутствовала.

Данной клинической группе наиболее соответствует описание "депрессии истощения" P. Kielholz.

В третью группу (26 человек) вошли пациенты, у которых был диагностирован легкий или умеренный депрессивный эпизод по МКБ-10. В данных случаях собственно реактивный симптомокомплекс осложнялся другими симптомами депрессии (когнитивными, соматическими и другими), достигающими порогового значения депрессивного эпизода. Идеи вины и самоупреки выходили за рамки переживаний, связанных с перенесенным психоэмоциональным стрессом и генерализовались с отрицательной оценкой своей жизни, переживанием безысходности и беспомощности. Клиническая симптоматика данных расстройств описана в литературе как «эндореактивный» вариант психогенной депрессии.

Далее нами были проанализированы данные, полученные при биохимическом исследовании (см. табл. 1).

Таблица 1

Средние значения показателей малонового диальдегида, продуктов деградации оксида азота и антиоксидантной активности сыворотки крови у пациентов с психогенными депрессиями (1, 2, 3 клиническая группа) и в контрольной группе (\pm ?)

Показатель	группа				
	1	2	3	Группа ПД в целом	контроль
малоновый диальдегид, нМ/г белка	125,1 $\pm 43,7^{**}$	92,9 $\pm 37,4$	122,6 $\pm 58,3^{**}$	115,5 $\pm 50,3^{**}$	88,6 $\pm 38,2$
продукты деградации оксида азота, NO ₂ /NO ₃ мкМ	23,4 $\pm 9,9^{**}$	30,7 $\pm 9,5$	22,8 $\pm 9,9^{***}$	25,1 $\pm 10,3^{**}$	33,3 $\pm 12,2$
антиоксидантная активность сыворотки крови, %	47,5 $\pm 8,4$	30,5 $\pm 9,7^*$	31,6 $\pm 10,4^{**}$	36,1 $\pm 12,2^*$	44,7 $\pm 20,8$

Примечание. *-p < 0,05 по сравнению с контрольной группой

**-p < 0,01 по сравнению с контрольной группой

***-p < 0,001 по сравнению с контрольной группой

Результаты исследования, приведенные в табл. 1, показывают, что средние значения показателей малонового диальдегида в 1 и 3 группе (соответственно 125,1 ± 43 и 122,6 $\pm 58,3$) были статистически достоверно более высокими по сравнению с показателями контрольной группы (88,6 ($\pm 38,2$)) (p < 0,01). По содержанию продуктов деградации оксида азота также наблюдались статистически достоверные отличия в 1 и 3 группе. Их концентрация в сыворотке крови пациентов была ниже, чем в контрольной группе (соответственно 23,4 $\pm 9,9$ и 22,8 $\pm 9,9$ по сравнению с 33,3 ($\pm 12,1$)) (p < 0,01). У пациентов 2 группы не наблюдалось статистически достоверных отличий по содержанию малонового диальдегида и продуктов деградации оксида азота в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами. Средние показатели антиоксидантной активности сыворотки крови у пациентов с клинической картиной затяжных расстройств адаптации (2 группа) и депрессивного эпизода

(3 группа) были статистически значимо снижены ($30,5 \pm 9,7$ и $31,6 \pm 10,4$ по сравнению с контрольной группой $44,7 \pm 20,8$) ($p < 0,05$).

Таблица 2

Средние показатели шкал теста СМЛ у пациентов с психогенными депрессиями (1, 2, 3 клинические группы) и контрольной группы ($?? \pm ?$)

группа	шкалы												
	L	F	K	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0
1	44,8 +5,4	62,5 +5,1	51,1 +5,3	61,3 +11,4*	62,3 +10,9*	57,4 +8,4	63,3 -12,4	58,9 +5,6	65,0 +11,4	66,7 +7,9***	65,7 +9,7	64,4 +11,1	52,9 +6,8
2	45,7 +5,9	69,8 +6,2	48,8 +6,4	67,8 +8,8***	74,6 +8,8***	66,2 +9,2***	74,5 +10,1	57,9 +6,5	69,6 +9,1*	73,4 +5,6***	74,8 +10,7*	62,6 +9,8	58,8 +4,7**
3	47,7 +6,9*	72,1 +14,4*	52,0 +7,6	73,8 +11,2***	78,1 +9,2***	71,8 +9,9***	76,3 +11,3*	58,7 +11,4	74,4 +12,2***	76,1 +8,2***	78,7 +13,6***	62,2 +10,8	61,2 +7,6***
ПД в целом	42,1 +5,2	68,6 +11,1	50,8 +6,7	68,6 +11,7***	72,6 +11,6**	66,1 +10,9**	72,0 -12,5	58,5 +8,7	70,4 +11,7*	72,6 +8,4***	73,8 +12,8*	62,9 +10,5	58,1 +7,5**
контроль	42,1 +5,2	63,5 +6,5	52,3 +6,4	52,5 +9,1	56,4 +17,9	53,8 +18,3	66,8 -12,8	57,1 +10,3	61,0 +18,2	56,9 +17,4	64,6 +18,6	65,1 +18,5	52,0 +16,5

Примечание. *- $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

** - $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой

*** - $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой

Результаты психологического исследования по тесту СМЛ (табл. 2) показали, что для 1 группы по сравнению с контрольной группой характерны более высокие значения по шкалам 1 (невротический сверхконтроль) ($p < 0,05$), 2 (пессимистичность) ($p < 0,05$), 7 (тревожность) ($p < 0,0001$). Профили СМЛ 2 и 3 клинической группы отражают значительную социально-психологическую дезадаптацию личности. Для 2 и 3 клинической группы характерны высокие значения по шкалам 1, 2, 3, 6, 7, 8, 0 СМЛ. Для 3 группы в отличие от 2 группы в целом характерны более высокие значения по большинству шкал СМЛ.

Проведенный нами факторный анализ по каждой из выделенных групп позволил определить приоритетные патогенетические звенья пациентов, различающихся по клинической картине. Так для пациентов с расстройствами адаптации был выделен фактор «тревога» объединяющий скрытыми взаимосвязями показатели малонового диальдегида ($r=0.50$), т.к. ряд исследований [3,15 и др.] подтверждает, что высокий уровень малонового диальдегида взаимосвязан с высоким уровнем тревоги, и шкалы 1 ($r=0.64$), 2 ($r=0.65$), 3 ($r=0.73$), 4 ($r=0.89$), 7 ($r=0.82$), 8 ($r=0.81$) связанные с высоким уровнем тревоги и высокой эмоциональной и поведенческой нестабильностью. Для пациентов с депрессивными эпизодами было выделено два фактора: фактор «дезадаптация» объединяющий низкий уровень антиоксидантной активности сыворотки крови ($r=-0.41$) и высокие показатели шкал F ($r=0.82$), K ($r=0.66$), 2 ($r=0.42$), 3 ($r=0.43$), 4 ($r=0.67$), 6 ($r=0.84$), 7 ($r=0.58$) и 8 ($r=0.84$) СМЛ и фактор «тревога» объединяющий высокий уровень малонового диальдегида ($r=0.55$) и 1 ($r=0.72$), 2 ($r=0.79$), 3 ($r=0.68$) и 7 ($r=0.64$) шкалы СМЛ. В группе пациентов с затяжными

расстройствами адаптации не было выявлено значимых скрытых факторов, объясняющих структуру взаимосвязей между переменными.

Данные клинических, психологических и биохимических исследований подтверждают различия между выделенными группами пациентов.

При этом пациенты с расстройствами адаптации характеризуются в целом более легкой и благоприятной в плане прогноза клинической картиной. Биохимические изменения показывают повышенную активность процессов перекисного окисления липидов, что отражается в повышенном образовании их конечных продуктов (малоновый диальдегид). Положительные корреляционные взаимосвязи показателей малонового диальдегида и шкал 1,2, 7 опросника СМИЛ у пациентов 1 группы позволяют предположить, что повышение данного биохимического показателя взаимосвязано как с выраженной ситуационной тревогой, так и тревожными особенностями личности и дезадаптивными реакциями личности в ответ на тревогу и психоэмоциональный стресс. Повышение профиля по 1,2 и 7 шкалам СМИЛ говорит о наличии ипохондрического и пессимистического реагирования в ответ на стресс в комбинации с тревожными психоастеническими чертами характера. Психопатологический процесс последствий психоэмоционального стресса отражается на системе генерации оксида азота, что выражается снижением концентрации продуктов его деградации в сыворотке крови. Тем самым возникает вероятный риск развития кардиоваскулярной патологии. Учитывая преходящий характер данных расстройств и сравнительно недолговременную длительность антиоксидантные системы организма существенно не ослабляются, что выражается в отсутствии различий по антиоксидантной активности сыворотки крови по сравнению с контрольной группой. Ряд исследований подтверждает позитивные эффекты техник медитации и психологической релаксации на процессы перекисного окисления липидов, повышение уровня в сыворотке оксида азота и суммарной антиоксидантной активности [16,17]. При острых расстройствах адаптации психотерапевтическое лечение должно быть направлено на редукцию тревоги, а также на дезадаптивные реакции личности в ответ на тревогу и психоэмоциональный стресс. Для данной цели уже на самых ранних этапах лечения в комплексе с психофармакологическим лечением оправданы сеансы психологической релаксации, психотерапевтические интервенции, направленные на изменение личностного реагирования в ответ на ситуации, провоцирующие тревогу (техники нейролингвистического программирования и эриксоновского гипноза).

При затяжных расстройствах адаптации не обнаружено достоверной выявленного повышения содержания в плазме крови малонового диальдегида и снижения продуктов деградации оксида азота, что подтверждает данные ранее проведенных исследований [3] о том, что с увеличением длительности заболевания наблюдается уменьшение активации перекисного окисления липидов, отмеченной на более ранних стадиях психопатологического процесса. Однако достоверное снижение суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови свидетельствует о недостаточности «антиоксидантной» системы организма, возможно обусловленной затяжным депрессивным процессом. Отсутствие корреляционных взаимосвязей между психологическими

и биохимическими показателями позволяет предположить, что при данных расстройствах наступает патологическая адаптация к стрессовому фактору с формированием стабильной маловыраженной симптоматики встраивающейся в структуру личности. Данное предположение подтверждают результаты психологического исследования личности. Известно, что тест СМИЛ позволяет судить о степени дезадаптации личности [9]. «Плавающий» профиль, в котором большинство шкал расположено выше верхней границы нормы, свидетельствует о состоянии общего стресса, в котором напряжены множественные компенсаторные функции психической деятельности, направленные на нивелировку дезадаптации. Хотя при этом психическая напряженность увеличивается, прогностически такие показатели более перспективны в плане нормализации состояния. Однако клиническая симптоматика пациентов 3 группы была значительно более выраженной, чем у пациентов 2 группы, у которых депрессивные расстройства протекают на субсиндромальном уровне, что позволяет предположить, что у пациентов 2 группы данный профиль в большей степени характерен для личности, изначально склонной к дистимическим реакциям, со сформированным после перенесенной психотравмирующей ситуации стойким депрессивным паттерном поведения и реагирования, встроенным в личностную структуру. Лечение расстройств в рамках затяжных расстройств адаптации должно включать наряду с антиоксидантами и антидепрессантами личностноориентированную психотерапию, направленную на перестройку патологических способов адаптации личности к последствиям психоэмоционального стресса.

Данные биохимических исследований свидетельствуют, что клинической картине депрессивного эпизода (3 клиническая группа) соответствует более высокие показатели содержания малонового диальдегида, а соответственно и более высокая активность процессов перекисного окисления липидов, при этом ослабляется и антиоксидантная система организма, что подтверждается сниженными показателями суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови. В данном случае общей закономерностью является активация перекисного окисления липидов при большей выраженности аффективных расстройств, причем при клинически выраженной депрессии истощаются антиоксидантные ресурсы организма, возможно, тем самым, способствуя еще более выраженной дезадаптации. Видимо, поэтому взаимосвязаны показатели дезадаптации социально-психологического и биологического функционирования личности, о чем свидетельствует, взаимосвязь завышенных показателей большинства шкал СМИЛ («плавающий» профиль) и низких показателей суммарной антиоксидантной активности. Кроме того, снижение концентрации оксида азота может также свидетельствовать о повышенном риске развития кардиоваскулярной патологии. Лечение данных расстройств должно быть направлено в равной степени на биологический, психологический и социальный компоненты расстройства. Психотерапевтическое лечение депрессивных эпизодов оправдано в сочетании с активной антидепрессивной психофармакотерапией, направленной на редукцию депрессивной симптоматики и повышение восприимчивости к психотерапии. Оправданным, как и при

лечении пациентов с затяжными расстройствами адаптации является включение в схему лечения антиоксидантов. Психотерапия депрессивных эпизодов должна быть направлена как на редукцию тревоги и обучение пациентов навыкам преодоления стресса, так на поощрение пациентов к более активной позиции, преодоление «заученной беспомощности», снабжение пациентов информацией об альтернативных способах решения психологических проблем и преодоления пассивности.

Выводы.

1. Изучение клинической симптоматики у пациентов с психогенными депрессиями позволило разделить их на три группы: группу пациентов с острыми расстройствами адаптации, группу пациентов с затяжными расстройствами адаптации и группу пациентов с депрессивными эпизодами.

2. У пациентов с острыми расстройствами адаптации выявлено повышение в сыворотке крови уровня малонового диальдегида, снижение продуктов деградации оксида азота, в группе пациентов с затяжными расстройствами адаптации снижена суммарная антиоксидантная активность сыворотки крови, в группе больных с депрессивными эпизодами повышен сывороточный уровень концентрации малонового диальдегида на фоне сниженной антиоксидантной активности, а также обнаружено снижение концентрации продуктов деградации оксида азота.

3. У пациентов с расстройствами адаптации наибольшую роль в патогенезе занимает тревога и неспособность личности адаптивными способами справиться с ней, в группе больных с депрессивными эпизодами, наряду с повышенной тревогой, выявлена существенная социально-психологическая дезадаптация личности, взаимосвязанная со снижением суммарной антиоксидантной активности, свидетельствующей о психосоматической дезадаптации, у пациентов с затяжными расстройствами адаптации на первый план выступает патологическое развитие личности и истощение систем организма, обеспечивающих антиоксидантную защиту. Выявленные различия между группами пациентов требуют дифференцированных подходов к лечению и профилактике данных расстройств.

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М.: Медицина 2000. – 496 с.

2. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. // Лабораторное дело. – 1988.-№11. С. 41-43.

3. Веремей И.С., Солодков А.П. Восстановление NO3 в NO2 цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди. // Сборник научных трудов. – Витебск, 1999. С. 274-277.

4. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., Комаров О.С., Владимиров Ю.А. Оценка антиоксидантной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов. // Лабораторное дело. – 1988.-№5 стр. 59-62.

5. Ковалев Ю.В. О некоторых клинико-биохимических соотношениях при невротических расстройствах. // Российский психиатрический журнал, № 4, 2003. С. 4-7.

6. Жебентяев В.А., Солодков А.П.. Влияние сеанса управляемого воображения на биохимические показатели у здоровых испытуемых. Актуальные вопросы психиатрии и наркологии. Москва-Киров: Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского, Кировская областная клиническая психиатрическая больница им. В.М. Бехтерева, 2004, с.113-115.
7. Собчик Л.Н. Стандартизованный многофакторный метод исследования личности. М., 2000.
8. Судаков К.В. Психоэмоциональный стресс: профилактика и реабилитация. // Терапевтический архив, 1997, №1, С. 70 – 74.
9. Hamilton, M. (1960) A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 23, 56-62.
10. Kim DH, Moon YS, Kim HS et al. Effect of Zen Meditation on serum nitric oxide activity and lipid peroxidation. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005 Feb; 29(2):327-31.