

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЛЕКСА: АНТИДЕПРЕССАНТ, ИММУНОКОРРЕКТОР, АНТИОКСИДАНТ И ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ

^{1,2}Кiryukhina S.V., ¹Baranov D.V., ¹Labunskiy D.A., ^{1,2}Yurasova E.Y., ¹Kolmykov V.A.,
^{1,2}Razgadova E.A.

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», кафедра нервных болезней и психиатрии, Саранск, e-mail: krsv55@mail.ru;

²ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская клиническая психиатрическая больница», пос. Звездный, e-mail: krsv55@mail.ru

Депрессия и связанные с ней расстройства остаются актуальными и требующими профессионального вмешательства проблемами современной медицины. Для оценки патогенетических механизмов депрессии и её влияния на жизнь и социальную адаптацию пациентов изучалось состояние их психической и физической активности. Учитывая необходимость проведения патогенетического лечения для этих пациентов, состояние качества их жизни и социальный статус представляются важными компонентами комплексного подхода борьбы с депрессией. Нами установлено, что антиоксиданты, анксиолитики и иммуномодуляторы обладают положительным эффектом у ряда лиц, страдающих депрессией, вызывая нормализацию психопатологических проявлений и усиливая процессы адаптации. Имеются основания полагать, что комплексная терапия оказывает и седативное, и иммуномодулирующее действие, что важно, учитывая наличие воспалительных компонентов в патогенезе стресс-индуцированных расстройств, неизменно сопровождающих депрессию. Наше исследование, включающее изучение двух групп больных с депрессивными расстройствами, показало нормализацию основных психофизических показателей на фоне комплексного лечения, в то время как монотерапия антидепрессантами не улучшала полностью показатели психической и физической активности в виде нормализации сна, настроения, снижения тревожности, отказа от суицидальных мыслей. Это очень важно в свете высокого риска самоубийств у пациентов с депрессивными расстройствами. Таким образом, предложенная нами новая схема комплексного лечения оказалась эффективной для коррекции снижения психической активности, аффективных и когнитивных нарушений при депрессиях.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, патогенетическая коррекция, иммунный статус, мексидол, тимоген, пароксетин, гипербарическая оксигенация.

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS USING THE COMPLEX: ANTIDEPRESSANT, IMMUNOCORRECTOR, ANTIOXIDANT AND HYPERBARIC OXYGENATION

^{1,2}Kiryukhina S.V., ¹Baranov D.V., ¹Labunskiy D.A., ^{1,2}Yurasova E.Y., ¹Kolmykov V.A.,
^{1,2}Razgadova E.A.

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University", Saransk, e-mail: krsv55@mail.ru;

²GBUZ RM "Mordovia Republican Clinical Psychiatric Hospital", pos. Zvezdny, e-mail: krsv55@mail.ru

Depression and related disorders remain relevant and require professional intervention in modern medicine. To assess the pathogenetic mechanisms of depression and its impact on the life and social adaptation of patients, the state of their mental and physical activity was studied. Considering the need for pathogenetic treatment for these patients, the state of their quality of life and social status, it seems important components of a comprehensive approach to combat depression. We have found that antioxidants, anxiolytics and immuno-modulators have a positive effect in a number of persons suffering from depression, causing the normalization of psychopathological manifestations and enhancing adaptation processes. There is reason to believe that complex therapy has both sedative and immune-modulatory effects, which is important given the presence of inflammatory components in the pathogenesis of stress-induced disorders that invariably accompany depression. Our study, including the study of two groups of patients with depression, showed the normalization of the main psycho-physical indicators against the background of complex treatment, while monotherapy with antidepressants did not completely improve the indicators of mental and physical activity in the form of normalization of sleep, mood, reduction of anxiety, and rejection of suicidal thoughts. This is very important in light of the high risk periods of suicidal behavior and depressive disorders. Thus, the new scheme of complex treatment proposed by us turned out to be effective for correcting the decrease in mental activity, affective and cognitive impairments in depression.

Keywords: depressive disorders, pathogenetic correction, immune status, mexidol, thymogen, paroxetine, hyperbaric oxygenation.

Изучение депрессивных расстройств является актуальным, так как данная группа заболеваний очень распространена, имеет частые сочетания с соматической и неврологической патологией, ложится существенным экономическим бременем в связи с возникающими социальными и лечебными сложностями [1; 2]. Заметное значение в патогенетических механизмах развития депрессивных расстройств занимает окислительный стресс [3]. В связи с этим важной научной и медицинской проблемой является поиск эффективных лекарственных препаратов с антиоксидантной активностью, а также разработка оптимальных схем лечения депрессий, включающих традиционные психотропные средства, антидепрессанты [4; 5]. В клинических и экспериментальных исследованиях, проведенных нами ранее, показано, что при активации показателей тревожности у животных, а также при стресс-обусловленных невротических депрессиях в рамках депрессивного невроза [6] необходимо применять комплексное лечение, воздействующее на основные звенья стресс-реакции [7]. Многие пациенты с депрессивными расстройствами не обращаются к врачу-психиатру, а принимают лечение в амбулаторных условиях у врачей-интернистов, при этом часто депрессивные расстройства сопровождаются различными соматическими заболеваниями [8]. При заболеваниях отоларингологического профиля депрессивные расстройства выявляются в 53% случаев, при кожных патологиях – в 39% случаев, при неврологических расстройствах – у 35% пациентов [9], депрессивные нарушения часто сочетаются с обсессивно-фобическими, астеническими невротическими расстройствами [10], у кардиологических больных выявляются как сопутствующая коморбидная патология [11]. Биполярное аффективное расстройство, включающее в себя депрессивные фазы течения, часто бывает коморбидным с расстройствами личности. По данным Zhong V.L. et al. (2019), такие варианты коморбидности с пограничной формой расстройств личности колеблются от 4,0% до 40% [12], по данным Зяблова В.А. (2020), составляют 23% [13].

Во многих странах Европы подавляющее количество антидепрессантов (около 80%) назначают амбулаторным пациентам врачи общей практики. Следует отметить, что у многих пациентов антидепрессанты не оказывают необходимого лечебного эффекта [14; 15]. Необходимо особо тщательно наблюдать за развитием аффективных расстройств при лечении пациентов с биполярным аффективным расстройством, чтобы не пропустить инверсии аффекта [16; 17]. Наиболее опасными тенденциями неэффективности лечения депрессий является формирование суицидального поведения. Исследования суицидального поведения носят междисциплинарный характер [18]. Изучение этнокультуральных особенностей суицидальных попыток показывает, что у представителей финно-угорской этнической группы (к которой также относится мордовская этническая группа) риск суицидального поведения

связан с исторически закрепившимся в культуре терпимым отношением к суицидам и сенситивным поведением по типу избегания [19]. Сохраняющийся лидирующий удельный вес депрессий в структуре психических заболеваний [20], высокий уровень суицидального поведения, большое количество дней нетрудоспособности, недостаточная эффективность лечения, приводящая в ряде случаев к инвалидизации пациентов [21], определяют необходимость поиска оптимальных схем лечения депрессивных расстройств.

В связи с этим изучение эффективности лечения депрессивных расстройств с учетом патогенетических механизмов их развития является актуальной задачей, что и составило цель исследования.

Научная новизна. Разработана эффективная схема лечения, воздействующая на нейроиммунное, антигипоксическое, антиоксидантное звенья патогенеза депрессивных расстройств, которая позволяет снизить степень выраженности и частоту встречаемости побочных миорелаксирующего и седативного эффектов антидепрессантов, восстановить качество жизни пациентов.

Практическая значимость. Предложенные схемы лечения депрессивных расстройств позволяют повысить эффективность терапии, что проявляется более быстрым и полным купированием симптомов депрессии, качественными ремиссиями, снижением показателей суицидального поведения. Сокращение сроков лечения пациентов, уменьшение количества дней нетрудоспособности позволяют получить значительный экономический эффект.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе республиканской психиатрической больницы в соответствии со статьей 11 Закона Российской Федерации от 02.07.1992 № 3185-1 (редакция от 30.12.2021) «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании», пациенты дали информированное письменное добровольное согласие на медицинское вмешательство и использование материалов обследования и лечения в медицинских целях и их публикацию. Пациентам была представлена в доступной для них форме информация о характере заболевания, целях, методах, включая альтернативные, и продолжительности рекомендуемого исследования и лечения, а также о возможном риске, побочных эффектах и ожидаемых результатах. О предоставленной информации была сделана запись в медицинской документации. Вид исследования: простое, рандомизированное, сравнительное в параллельных группах. На исследование также получено «Заключение ЛЭК Мордовского государственного университета» № 14 от 10.09.2015 года. Была изучена динамика депрессивных нарушений под влиянием различных видов фармакотерапии.

Критерии включения: 1. Наличие текущего депрессивного расстройства, соответствующего по МКБ-10 кратковременной депрессивной реакции (F 43.20), пролонгированной депрессивной реакции (F 43.21), а также смешанному тревожному и

депрессивному расстройству (F 41.2). 2. Средний возраст пациентов от 18 до 59 лет. 3. Хорошая переносимость рекомендуемых лекарственных препаратов.

Критериями исключения были: 1. Тяжелая патология внутренних органов в стадии декомпенсации. 2. Непереносимость исследуемых лекарственных средств. 3. Отказ пациента от обследования на любом этапе наблюдения. 4. Несоответствие указанным возрастным границам. 5. Беременность и кормление грудью. 6. Использование психофармакологического лечения в течение 6 месяцев и более до настоящего исследования. 7. Клаустрофобия.

Пациенты были сгруппированы в две группы, разбивка на группы проводилась по видам лечения. Первую группу составляли 43 человека (23 женщины и 20 мужчин). Монотерапия антидепрессантом пароксетином проводилась по 20 мг однократно в течение суток, продолжительность приема «традиционного» препарата составляла 30 дней. Препараты с антигипоксической (гипербарическая оксигенация, цитопротекторной (мексидол), иммуномодулирующей (timoген) активностью были включены в схему комбинированного лечения вместе с традиционной терапией второй группы пациентов (23 женщины, 21 мужчина). Мексидол применялся в дозе 200 мг (4 мл 5%-ного раствора) внутривенно, капельно. Затем препарат назначался в таблетках по 125 мг 2 раза в сутки. Мы также применяли тимоген, обладающий иммунокорректирующими свойствами, по 0,1 мг внутримышечно 1 раз в день № 10. Гипербарическую оксигенацию проводили ежедневно 1 раз в день № 10 в барокамерах «БЛКС-Люкс». Режим ГБО: продолжительность сеанса 40 минут, избыточное давление 0,9-1,0 атм. Для оценки депрессивных синдромов использовали шкалу Гамильтона, для определения степени выраженности и частоты встречаемости основных психопатологических расстройств - карты Авруцкого – Зайцева. Применялась трехбалльная оценка: 0 - отсутствие синдрома, 1 – субъективно ощущаемые пациентом признаки расстройства психических функций, 2 - объективно определяемые врачом нарушения, 3 - признаки социальной и трудовой дезадаптации вследствие выявленных психических расстройств [10].

Статистические методы: достоверность различий рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента в случае равенства дисперсий, его модификации (Т-критерий с отдельными оценками дисперсий) – в случае неравенства дисперсий, при $p < 0,05$. Использовали стандартный пакет программ Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение влияния различных видов фармакотерапии на динамику депрессивных расстройств проводилось в двух исследуемых группах пациентов (рис. 1, табл. 1 - группа, получающая монотерапию антидепрессантами; рис. 2, табл. 2 - 2-я группа, получающая комбинированное патогенетическое лечение).

Согласно критериям шкалы Гамильтона монотерапия антидепрессантом пароксетином (первая группа наблюдения) на 10-й день терапии не выявляла достаточного лечебного

эффекта: у пациентов проявлялись симптомы депрессии средней степени тяжести (рис. 3). В этот период наблюдалась достаточная редукция только таких симптомов, как «трудности при засыпании», «желудочно–кишечные соматические нарушения», «чувство вины». На 20-й день лечения в первой группе пациентов снижалась степень выраженности основных психопатологических расстройств. При этом при наличии изначального чувства тоски сохранялась подавленность, ангедония, вектор которых был направлен в прошлое.

Таблица 1

Динамика психосоматических симптомов у пациентов с депрессивными расстройствами (группа 1) на разных сроках лечения пароксетином

№ п/п	Симптом заболевания	Степень выраженности симптома в баллах		
		При поступлении в стационар	На 10-й день лечения	На 20-й день лечения
1.	Тревожные расстройства, связанные с соматическими опасениями	0,58 ± 0,02	0,94 ± 0,28*	0,05 ± 0,04*
2.	Психосоматические желудочно-кишечные расстройства	0,47 ± 0,21	0,59 ± 0,2	0,08 ± 0,04*
3.	Общесоматические симптомы	0,82 ± 0,05	0,47 ± 0,1*	0,19 ± 0,02*
4.	Расстройства сексуальной сферы	2,61 ± 0,14	3,58 ± 0,17*	2,12 ± 0,04*
5.	Снижение массы тела	1,09 ± 0,15	0,52 ± 0,06*	0,08 ± 0,02*

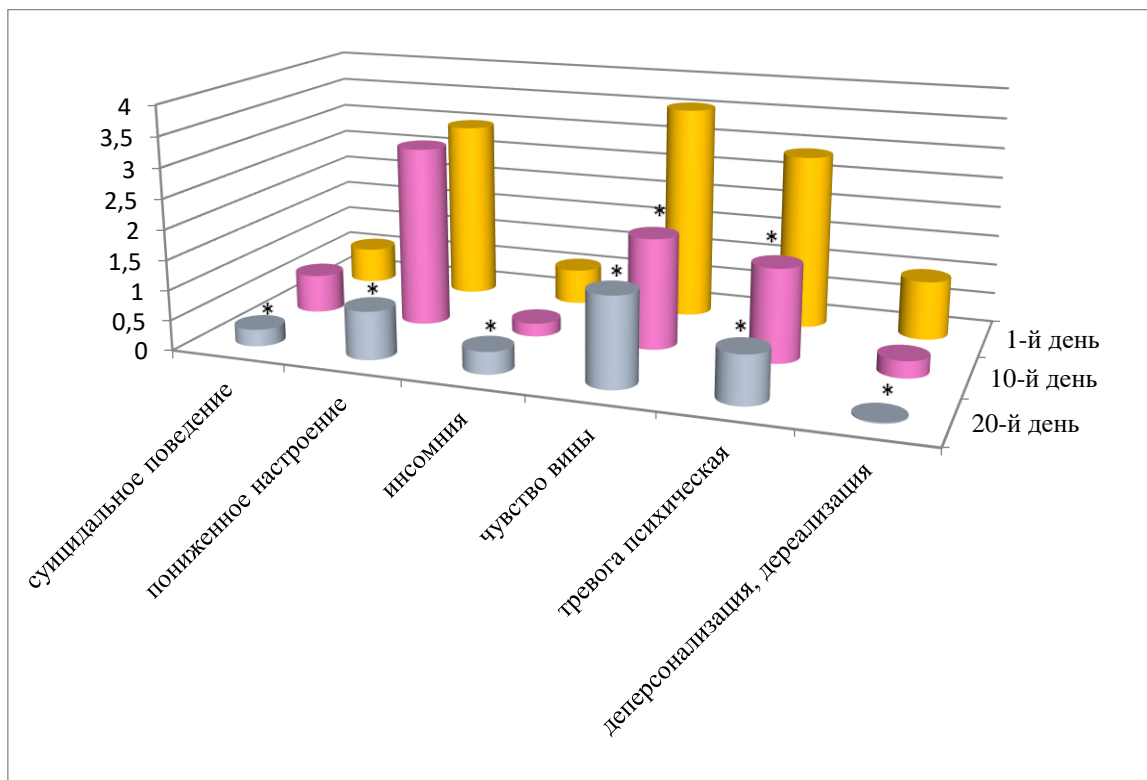


Рис. 1. Динамика психопатологических симптомов у пациентов с депрессивными расстройствами (группа 1) на разных сроках лечения пароксетином

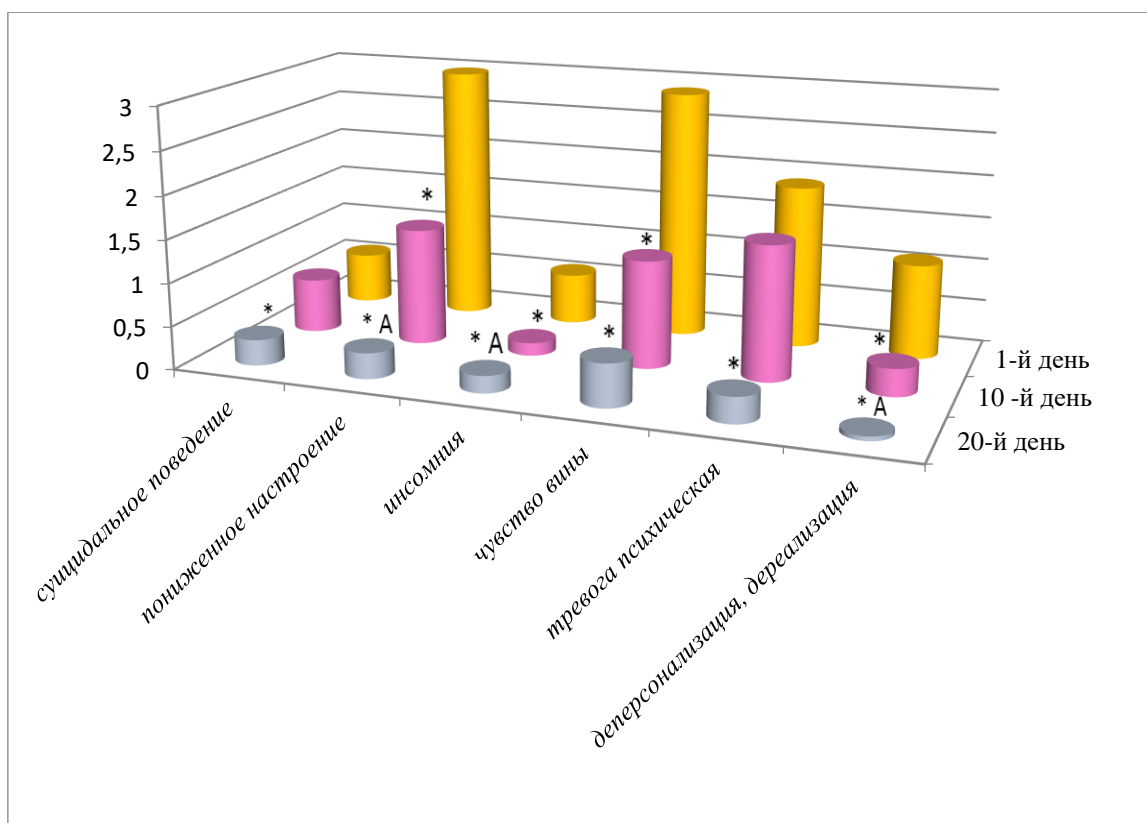


Рис. 2. Динамика психопатологических симптомов у пациентов с депрессивными расстройствами (группа 2) на разных сроках комбинированного лечения пароксетином, мексидолом, тимогеном, ГБО

Примечание: * - достоверность отличия от аналогичных показателей при поступлении в стационар, $p < 0,05$; A – достоверность отличия от аналогичных показателей первой группы в соответствующий день наблюдения, $p < 0,05$.

Таблица 2

Динамика психосоматических симптомов у пациентов с депрессивными расстройствами (группа 2) на разных сроках комбинированного лечения пароксетином, мексидолом, тимогеном, ГБО

№ п/п	Симптом заболевания	Степень выраженности симптома в баллах		
		При поступлении в стационар	На 10-й день лечения	На 20-й день лечения
1.	Тревожные расстройства, связанные с соматическими опасениями	0,54 ±0,4	0,89 ±0,05	0,2 ±0,09*
2.	Психосоматические желудочно-кишечные расстройства	0,69 ±0,6	0,78 ±0,7	0,15 ±0,01
3.	Общесоматические симптомы	0,98 ±0,07	0,35 ±0,1*	0,17 ±0,05*
4.	Расстройства сексуальной сферы	3,59 ±0,06	0,95 ±0,3* ^A	0,34 ±0,03* ^A
5.	Снижение массы тела	0,94 ±0,05	0,52 ±0,15*	0,08 ±0,01*

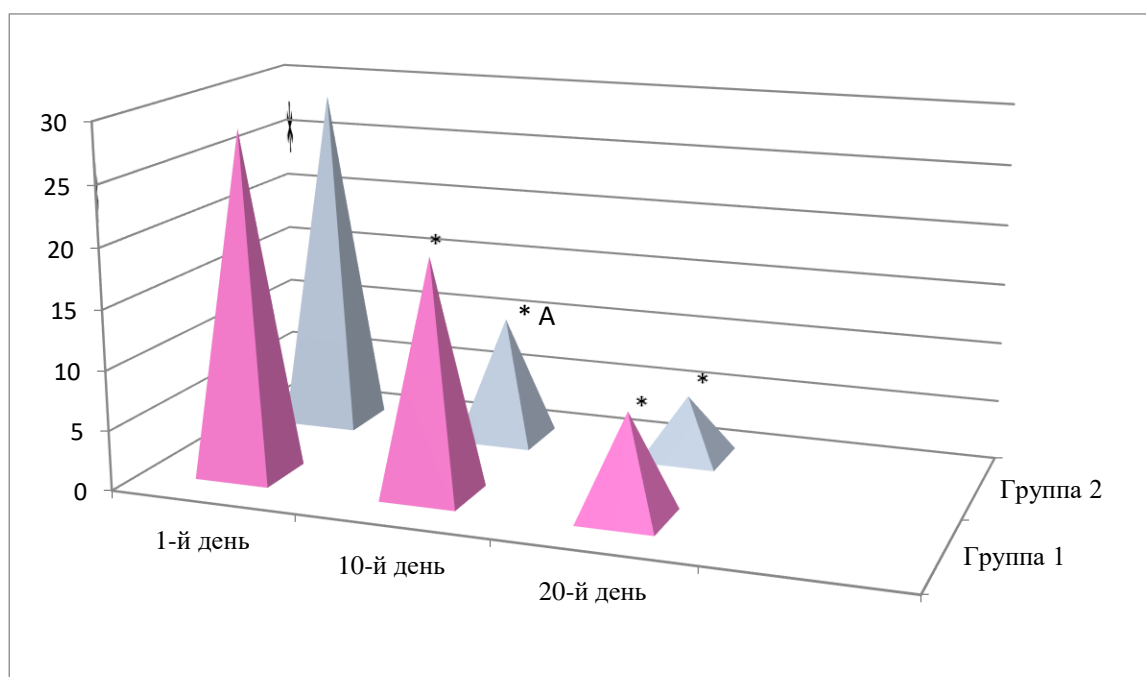


Рис. 3. Сравнительная характеристика общего количества баллов по шкале Гамильтона в 1-й и 2-й группах на разных сроках лечения

Примечание: * - достоверность отличия от аналогичных показателей при поступлении в стационар, $p < 0,05$; А – отличия от значений пациентов первой группы в соответствующий день наблюдения, достоверны при $p < 0,05$.

Через двадцать дней после начала лечения, несмотря на некоторое улучшение состояния больных, оставались симптомы депрессии лёгкой степени, отражающиеся по шкале в диапазоне $8,4 \pm 3,1$. Психическая и физическая истощаемость были одними из нежелательных последствий пароксетина (табл. 1, 2).

Заключение

Снижение активности суицидального поведения, обусловленного депрессивными расстройствами, на фоне комплексной патогенетической терапии (пароксетин+тимоген+мексидол+ГБО), видимо, связано не только с воздействием используемой схемы лечения на показатели психического статуса, но и с оптимизацией антиоксидантных, нейроиммунных и антигипоксических механизмов гомеостаза.

Полученные положительные клинические результаты позволяют рекомендовать комплексное применение пароксетина, мексидола, тимогена и ГБО в лечении стресс-обусловленных депрессивных расстройств.

Список литературы

1. Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Лебедева Е.В., Яковлева А.Л., Лосенков И.С., Репин А.Н. и др. Клинико-динамические и биологические аспекты полиморфизма и эффективности терапии расстройств настроения // Сибирский медицинский журнал. 2018. № 33 (3). С. 86-92.
2. Прокопьева В.Д., Ветлугина Т.П., Ярыгина Е.Г., Плотников Е.В., Бохан Н.А. Роль анионного компонента в проявлении эффектов органических солей лития на окислительную модификацию белков и липидов крови больных депрессивными расстройствами // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020. № 64 (2). С. 13-20. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.13-20.
3. Liu T., Zhong S., Liao X., Chen J., He T., Lai S. et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. PLoS One. 2015. № 10 (10). P. e0138904. DOI: 10.1371/journal.pone.0138904.
4. Подсеваткин В.Г., Кирюхина С.В., Подсеваткина С.В. Способ лечения подострого депрессивного реактивного психоза. Патент на № 2473345 от 27.01.2013 года. Бюл. №3.
5. Подсеваткина С.В. Изучение эффективности комбинированной терапии пароксетином, диазепамом, тимогеном, мексидолом и гипербарической оксигенацией стресс-обусловленных депрессивных расстройств: экспериментально-клиническое исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 2011. 22 с.

6. Подсеваткин В.Г., Кирюхина С.В., Подсеваткина С.В. Современные представления о механизмах возникновения и методах лечения депрессивных расстройств // Психическое здоровье. 2013. № 10. С. 49-61.
7. Подсеваткин В.Г., Кирюхина С.В., Лабунский Д.А. Актуальные вопросы психофармакологии. Саранск, 2021. 68 с.
8. Wang J., Wu X., Lai W., Zhang X., Li W., Zhu Y., Chen C., Zhong X., Liu Z., Wang D., Lin H. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. Home Archive. 2017. № 7. P. 8.
9. Казаковцев Б. А., Сидорюк О. В., Зражевская И. А., Овсянников С. А. Региональные различия в показателях первичной заболеваемости аффективными расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. № 119 (1-2). С. 10-16. DOI: 10.17116/jnevro20191191210.
10. Кирюхина С.В. Экспериментально – клиническое обоснование патогенетической фармакологической коррекции обсессивно – фобических, конверсионных, астенических расстройств: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Саранск, 2010. 41 с.
11. Голопятова А.А., Подсеваткин В.Г., Кирюхина С.В., Лабунский Д.А., Баранов Д.В. Частота встречаемости депрессивных расстройств у кардиологических больных // XLIX Огарёвские чтения: материалы научной конференции: в 3 частях. Саранск, 2021. С. 210-214.
12. Zhong B.L., Xu Y.M., Xie W.X., Li Y. Can P300 aid in the differential diagnosis of unipolar disorder versus bipolar disorder depression? A meta-analysis of comparative studies. Journal of Affective Disorders. 2019. № 15. P. 219-227.
13. Зяблов В.А. Аффективные расстройства с биполярным континуальным течением в юношеском возрасте (клинико-психопатологическое, клинико-катамнестическое, клинико-патогенетическое исследование): дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2020. 255 с.
14. Wiles N., Taylor A., Turner N., Barnes M., Campbell J., Lewis G., Morrison J., Peters T.J., Thomas L., Turner K., Kessler D. Management of treatment-resistant depression in primary care: a mixed-methods study. Br. J. Gen. Pract. 2018. № 68 (675). P. 673-681.
15. Zimmerman M., Martinez T.H., Young D. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scales. J. Affect Disord. 2013. № 150. P. 384-388.
16. Коробкова И.Г. Терапия депрессий при биполярном аффективном расстройстве: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016. 132 с.
17. Тювина Н.А., Коробкова И.Г. Терапия депрессий при биполярном аффективном расстройстве // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. № 2. С. 36-43.
18. Коломыщев Д.Ю. Клиника и динамика суицидального поведения подростков с непсихотическими психическими расстройствами (анализ кризисного мышления): дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2019. 240 с.

19. Кажаров М.Х. К вопросу об этиокультурном факторе при суицидальных попытках женщин // Социальная и клиническая психиатрия. 2005. Т. 15. № 3. С. 24-36.
20. Ладышев М.А. Научное обоснование организационно-функциональной модели центра психосоциальной реабилитации пациентов с психическими расстройствами: дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2015. 154 с.
21. Кирюхина С.В., Кукина Г.Н., Колмыков В.А., Подсевакин В.Г., Лабунский Д.А., Баранов Д.В., Юрасова Е.Ю. Совершенствование стационарного этапа медицинской и социальной реабилитации инвалидов вследствие органического поражения головного мозга с помощью комплексной терапии с использованием антиоксиданта и гипербарической оксигенации // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2021. № 2. С. 14-23. DOI: 10.17238/issn1999-2351.2021.2.14-23.